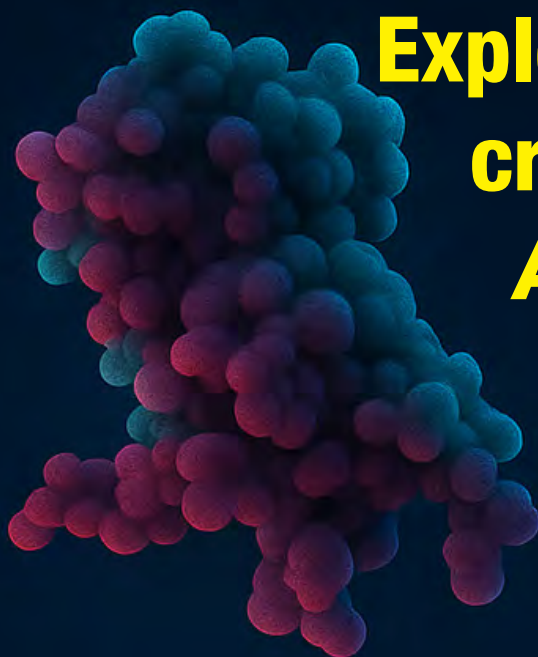


Explorando la reactividad cruzada entre ácaros y *Aspergillus fumigatus*



Posicionamiento de grupo

Documento de posición sobre procedimientos en alergología. Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología (ACAAI)
Jaime Ocampo et al.

Olas de calor y su repercusión en las enfermedades alérgicas: Reporte de Grupo del Comité de Medio Ambiente del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA)

María de la Luz Cid del Prado Izquierdo et al.

Artículo original

Exploración de los alérgenos de reactividad cruzada entre los ácaros *Aspergillus fumigatus* y *D. pteronyssinus*: un enfoque *in silico*

José J. Vasquez et al.



Revista oficial del

Colegio
Mexicano de
Inmunología Clínica
y Alergia, A. C.



CMICA

ISSN: 0002-5151 / ISSN: 2448-9190

Enfoque y Alcance

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

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

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

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

Comité editorial

Editor

Guillermo Guidos Fogelbach

Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

Orcid ID 0000-0003-1675-3894

Coeditor

Dr. César Augusto Sandino Reyes López

Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

Orcid ID 0000-0002-9860-8983

Editores de sección

Alergia en piel

Dr. Jorge Mario Sánchez Caraballo

Profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia

Orcid ID 0000-0001-6341-783X

Asma

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

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

Orcid ID 0000-0002-8247-4300

Inmunodeficiencias

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

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

Orcid ID 0000-0002-6620-6322

Dra. Maria Margarita Olivares Gómez

Profesora del servicio de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia, Colombia

Orcid ID 0000-0002-7982-8366

Inmunología básica

Dra. Laura Berrón Ruiz

Profesora del Instituto Nacional de Pediatría, México

Orcid ID 0000-0002-3290-8705

Medio ambiente y alergia

Dra. Marilyn Urrutia Pereira

Profesora de la Universidad Federal do Pampa, Brasil

Orcid ID 0000-0001-6575-7897

Misceláneos

Dr. Gandhi Pavón Romero

Profesor del Instituto Nacional de enfermedades respiratorias. Ciudad de México.

Orcid ID 0000-0002-5152-3552

Dr. Luis Felipe Ensina

Investigador asociado y Preceptor afiliado de la División de Alergia, Inmunología y Reumatología del Departamento de Pediatría, Universidad Federal de São Paulo.

Orcid ID 0000-0001-8652-3619

Rinitis

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

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

Orcid ID 0000-0002-7556-5810

Comité editorial Internacional

Dr. Germán Darío Ramón

Argentina

Orcid ID 0000-0001-9990-8147

Dr. Dirceu Solé

Profesor de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil

Orcid ID 0000-0002-3579-0861

Dr. Ivan Cherrez Ojeda

Profesor de la Universidad de Especialidades 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

Presidente
Dra. María Rivera

Vicepresidente
Dra. Angélica Iturburu

Secretario
Dr. Fernando Iduñate

Secretario Suplente
Dr. Diego Betancourt

Tesorero
Dra. María Dolores Mogica

Tesorero Suplente
Dr. Roberto Torres

The advertisement is divided into two main sections. The top section promotes a mobile application for Android and iPhone. On the left, a smartphone displays the app's interface. To the right, there are two QR codes, one for Android and one for iPhone, each with a corresponding download link and instructions. The bottom section features a red arrow pointing to a screenshot of the 'Sistema de Administración de Socios' (Member Management System) login page. This page includes the CMICA logo, a description of the system's features, and a login form with fields for email and password, along with a 'Recordar contraseña?' (Remember password?) checkbox and an 'Accesar' (Access) button.

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/id1501456012>

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 ácaros y los hongos son fuentes alergénicas de amplia distribución y bien caracterizadas por su potencial de alergenicidad. Sin embargo, a pesar de ser conocidas estas fuentes, su potencial de reactividad cruzada ha sido muy poco estudiado. En ensayos recientes, mediante el uso de herramientas bioinformáticas, se han identificado y propuestos diferentes alérgenos con potencial de reactividad cruzada, lo que plantea evidencia de nuevos mecanismos de sensibilización y exacerbación de las enfermedades alérgicas. En la portada apreciamos dos de los alérgenos estudiados entre la especie del ácaro *D. pteronyssinus* y el hongo *Aspergillus fumigatus*, el antígeno HSP70 y la proteína Ribosomal L.

Breve descripción de la portada: Marlon Munera

Contenido / Content

Artículos originales / Original articles

- 246 **Risk factors for atopic eczema in Colombia, a tropical country**
Factores de riesgo de eccema atópico en Colombia, un país tropical
Elizabeth García, Augusto Peñaranda, Ana M. Barragán, Martín A. Rondón, Adriana Pérez, María X. Rojas, Luis Caraballo, Rodolfo J. Dennis
- 263 **Sensibilización a aeroalérgenos en una población de un hospital de tercer nivel en el norte de la Ciudad de México**
Sensitization to aeroallergens in the population of a third-level hospital in the north of Mexico City
Carol Vivian Moncayo-Coello, Elida Berenice Ríos Nuñez, Juan Manuel Bello-López, Jaime Mellado Ábrego
- 271 **Changes in the Nijmegen Questionnaire in severe asthma patients treated with dupilumab**
Cambios en el Cuestionario de Nijmegen en pacientes con asma grave que reciben dupilumab
Isamar De Agrela-Mendes, Jorge Correa-Borit, Valentin Lopez, Mihaela Ifrim, Carlos Turiel, Leticia De Las Vecillas, Santiago Quirce, Javier Dominguez-Ortega
- 276 **Domestic hypersensitivity pneumonitis caused by inadvertent exposure to feathers**
Neumonitis por hipersensibilidad doméstica causada por exposición accidental a plumas
Katherine Pose, Leticia De Las Vecillas, Margarita Tomás-Pérez, Pilar Barranco, Santiago Quirce, Javier Domínguez-Ortega
- 281 **Exploring the repertoire of cross-reactive allergens among *Aspergillus fumigatus* and *D. pteronyssinus* mites: an in-silico approach**
*Exploración de los alérgenos de reactividad cruzada entre los ácaros *Aspergillus fumigatus* y *D. pteronyssinus*: un enfoque in silico*
José J Vasquez, Andrés Sanchez, Jorge Sancez, Elizabeth García, Marlon Múnera
- 290 **Allergic comorbidities among inborn errors of immunity in children attended in a high-complexity center in Cali, Colombia**
Comorbilidades alérgicas en pacientes pediátricos con errores innatos de la inmunidad atendidos en un centro de alta complejidad en Cali, Colombia
Jacobo Triviño-Arias, Sofia Martínez-Betancur, Oriana Arias-Valderrama, Tania M. Guzmán, Juan Pablo Diaz-Solórsano, Diego Medina, Alexis Franco, Jaime Patiño, Paola Marsela Pérez, Harry Pachajoa, Manuela Olaya-Hernández
- 296 **Factores de mal pronóstico en pacientes con artritis reumatoide**
Poor prognostic factors in rheumatoid arthritis patients
María del Rocío Hernández-Morales, Edna Elisa Garcia-Vences, César Leonardo García-López, Ana Karen Castellanos-Guerrero, Pedro Cristóbal-Jiménez, Itzel Victoria Rojas-Guzmán
- 305 **Sensibilización a polietilenglicol y polisorbato en pacientes alérgicos con reacciones adversas sistémicas posterior a la vacunación contra COVID-19**
Sensitization to polyethylene glycol and polysorbate in allergic patients with systemic adverse reactions following COVID-19 vaccination
Edgar Flores-Gonzaga, Chrystopherson Gengyny Caballero-López, Aída Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Juan Jesús Ríos-López, José Sergio Papaqui-Tapia, Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Armando Alvarez-Rivera, Elisa Ortega Jordá-Rodríguez, Erika Villada-Villada

Contenido / Content

- 312 **Suplementación con dosis altas de ácidos grasos omega 3 en pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo**
High-dose omega-3 fatty acid supplementation in patients with persistent allergic rhinitis sensitized to perennial allergens: a randomized, placebo-controlled clinical trial
Julinela Armenta-Morales, Daniela Rivero-Yeverino, Aída Inés López-García, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyng Caballero-López, Juan Jesús Ríos-López, Yosahandi Estefanía Pacheco Jiménez, Erika Villada-Villada

Artículo de revisión / Review article

- 318 **Alergia a la proteína de la leche de vaca**
Cow's Milk Allergy
Elena Ortiz-Fonseca, Alejandro Hernández-Soto

Artículo de posicionamientos / Positivos papers

- 331 **Documento de posición sobre procedimientos en alergología. Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología (ACAAI)**
Position paper on procedures in allergology. Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología (ACAAI)
Jaime Ocampo, Manuela Olaya, Estefanía Vásquez, Edison Morales, Karent Betancur-Castro, José Mopan, Karent Betancur-Castro, Ruth Ramírez, Carlos Serrano, Diana Silva, Luis-Fernando Ramírez-Zuluaga, Daniel de Zubiria, Ivan Cherrez-Ojeda, José Ignacio Larco, Guillermo Guidos-Fogelbach, Jorge Sánchez
- 348 **Olas de calor y su repercusión en las enfermedades alérgicas: Reporte de Grupo del Comité de Medio Ambiente del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA)**
The impact of heat waves in allergic diseases: Group Report of the Environmental Committee of the Mexican College of Clinical Immunology and Allergy (CMICA)
María de la Luz Cid del Prado Izquierdo, Cindy Elizabeth de Lira Quezada, Diana Leticia Aguirre Ramírez, Hugo Alberto Azuara Trujillo, Miguel Terán Olvera

Comunicaciones breves / Brief communications

- 359 **Necesidades, limitantes y oportunidades para crear un centro de excelencia de atención en asma grave en el sistema de atención pública en México**
Needs, limitations and opportunities to create a center of excellence for severe asthma care in the public healthcare system in Mexico
Aurora Alejandra Chávez-García, Ricardo Lemus-Rangel, José Ernesto Juárez-León, Nadia Karina Aguilar-Hinojosa, Yair Humberto González-Tuyub, José Valentín Flores-González

Casos clínicos / Clinical cases

- 367 **Cromoblastomycosis, una enfermedad tropical desatendida: reporte de caso y revisión narrativa**
Overview of Chromoblastomycosis, a neglected tropical disease: case report and narrative review
Angie Juliana Paternina-Colorado, Yadira Melo-Maecha, Julio César Velasco-Castro, Angie Lizeth Garzon-Peñuela, Hector Julián Cubillos-Vega, Sara Daniela Bernal-Otalora, Lorena García-Agudelo
- 372 **Omalizumab en el tratamiento de la urticaria solar grave**
Omalizumab for the treatment of severe solar urticaria
Santiago Pereda, Ana Clara Torre, Nadia Bejar, Carla Ritchie, Luis Mazzuocolo
- 376 **Neutropenia congénita: reporte de un caso clínico**
Congenital neutropenia: a clinical case report
Sebastián Jiménez-Covarrubias, Giovanni Sorcia-Ramírez

Contenido / Content

- 382 **Experiencia en el cambio de un anticuerpo monoclonal en un paciente con dermatitis atópica grave resistente al tratamiento convencional: de dupilumab a abrocitinib. Reporte de un caso**
Experience in switching monoclonal antibodies in a patient with severe refractory atopic dermatitis: from Dupilumab to Abrocitinib. Case report
Ariadna Palafox-Olvera, Carol Vivian Moncayo-Coello, Gloria Castillo-Narváez
- 386 **Infección por *Lophomonas blattarum* en un paciente sin factores de riesgo identificados: Reporte de caso**
Lophomonas blattarum infection in a patient without identified risk factors: Case report
Luisa Paulina P. Lozano, Juan Valente Mérida-Palacio, Pablo Manuel Mérida-Rodríguez

Cartas al editor / Letters to the editor

- 393 **Epidermodisplasia verruciforme: error innato de la inmunidad poco sospechado**
Epidermodysplasia verruciformis: a little-suspected inborn error of immunity
Iris Guendaranashii García-Acevedo, Alan Gil-Ruiz, Alan David, Rodríguez-Moreno, Alejandra Flores-Montiel, Lizeth Garfias-Zavala, Mariana Guadalupe Jiménez-Fonseca, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez, Alicia Lemini-López
- 395 **Prevalence and factors associated with sensitivity to methylisothiazolinone in individuals with suspected allergic contact dermatitis: Comment**
Prevalencia y factores asociados con la sensibilidad a la metilisotiazolinona en individuos con sospecha de dermatitis alérgica por contacto: un estudio transversal: Comentario
Hinpetch Daungsupawong, Viroj Wiwanitkit
- 397 **Urticaria colinérgica en pacientes con lupus eritematoso sistémico ¿Coincidencia o conexión inmunológica?**
Cholinergic urticaria in patients with systemic lupus erythematosus: Coincidence or immunological connection?
Cindy Karolina Moreno-Almeida, Lucero de María Moran-Luna Luis Angel Camacho-Cruz, Wendy Alejandra Castañeda-Salazar, Georgina Alejandra Martínez-Morales, Salvador Antonio Almanza-Luna

Resúmenes de Trabajos Libres CMICA 2025. LXXIX Congreso Nacional de Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia / Abstracts of free papers CMICA 2025. LXXIX Congreso Nacional de Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

- 400 **Microclima en centros preescolares públicos del cantón Cuenca y su relación con rinitis alérgica, 2021**
Microclimate in public preschools in the Cuenca canton and its relationship with allergic rhinitis, 2021
Paola Belén Delgado-Palacios, Angelica Ochoa-Avilés, María José Molina, Andrea Parra-Ullauri, Vivian Alejandra Neira-Molina, Claudia Rosana Rodas-Espinoza

Risk factors for atopic eczema in Colombia, a tropical country

Factores de riesgo de eccema atópico en Colombia, un país tropical

Elizabeth García,^{1*} Augusto Peñaranda,² Ana M. Barragán,³ Martín A. Rondón,⁴ Adriana Pérez,⁵ María X. Rojas,⁶ Luis Caraballo,⁷ Rodolfo J. Dennis⁸

¹Division of Pediatric allergies, Department of pediatrics, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia. Faculty of Medicine, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. Pediatric allergist and immunologist, Unidad Médico-Quirúrgica de Otorrinolaringología (UNIMEQ-ORL), Bogotá, Colombia

²Division of Otorhinolaryngology, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia. Faculty of Medicine, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. Otolaryngologist and Neuro-otologist, Unidad Médico Quirúrgica de Otorrinolaringología (UNIMEQ-ORL), Bogotá, Colombia

³Research Department, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia. Universidad del Rosario, School of Medicine and Health Sciences, Public Health Research Group, Bogotá, Colombia

⁴Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁵Department of Biostatistics and Data Science, School of Public Health, The University of Texas Health Science Center at Houston, Austin, Texas, United States. Michael & Susan Dell Centre for Healthy Living, The University of Texas Health Science Center at Houston, Austin, Texas, United States

⁶Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁷Institute for Immunological Research, University of Cartagena, Cartagena, Colombia

⁸Research Department, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia Universidad del Rosario, School of Medicine and Health Sciences, Public Health Research Group, Bogotá, Colombia

Reception: 01/20/2025

Acceptance: 09/08/2025

Publication: 12/31/2025

*Correspondence: Elizabeth García. eligarcia.gomez@gmail.com

Abstract

Objective: This study aimed to estimate the prevalence of atopic eczema (AE) in children/adolescents and adults and variables associated with risk factors.

Methods: We used data from a cross-sectional, population-based study performed in six cities of Colombia during 2009–2010. A nested case-control study was used to determine AE-associated risk factors.

Results: In adults, AE was mainly associated with a family history of AE (adjusted OR [aOR] 4.66, 95%CI: 3.18 to 6.82) and Allergic Rhinitis (AR) (aOR 2.21, 95%CI: 1.61 to 3.03). We also found a dose-dependent positive association between acetaminophen use and AE, being more assertive at once per week (aOR 2.12, 95%CI: 1.47 to 3.06) than once per month (aOR 1.82, 95%CI: 1.28 to 2.59). Female gender (aOR 1.49, 95%CI: 1.15 to 1.93), smoking (aOR 1.60, 95%CI: 1.19 to 2.14), and cats at home (aOR 1.57, 95%CI: 1.06 to 2.31), were positively associated with AE. In contrast, meat (aOR 0.45, 95%CI: 0.27 to 0.74), and seafood consumption (aOR 0.71, 95%CI: 0.56 to 0.91) were negatively associated. In children/adolescents, family history of AR (aOR 2.97, 95%CI: 1.79 to 4.93) and acetaminophen consumption once per week (aOR 4.00, 95%CI: 1.39 to 11.50) were associated with AE.

Conclusions: The most critical risk factors for AE were a family history of atopy and acetaminophen exposure, supporting an essential contribution of both genetic and environmental factors in disease presentation.

Keywords: Atopic eczema; Risk factors; Allergic rhinitis; Acetaminophen.

Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia del eccema atópico (EA) en niños, adolescentes y adultos, así como las variables asociadas con factores de riesgo.

Métodos: Se utilizaron datos de un estudio transversal de base poblacional realizado en seis ciudades de Colombia entre 2009 y 2010. Se empleó un estudio de casos y controles anidado para determinar los factores de riesgo asociados al EA.

Resultados: En adultos, el eccema atópico se asoció principalmente con antecedentes familiares de EA (OR ajustada [ORa] 4,66; IC95%: 3,18 a 6,82) y rinitis alérgica (RA) (ORa 2,21; IC95%: 1,61 a 3,03). También se observó una asociación positiva dosis-dependiente entre el uso de paracetamol y la asertividad, siendo esta más frecuente con un uso semanal (ORa 2,12; IC95%: 1,47 a 3,06) que con un uso mensual (ORa 1,82; IC95%: 1,28 a 2,59). El sexo femenino (ORa 1,49; IC95%: 1,15 a 1,93), el tabaquismo (ORa 1,60; IC95%: 1,19 a 2,14) y la presencia de gatos en

el hogar (ORa 1,57; IC del 95%: 1,06 a 2,31) se asociaron positivamente con la asertividad. En contraste, el consumo de carne (ORa 0,45; IC95%: 0,27 a 0,74) y de mariscos (ORa 0,71; IC95%: 0,56 a 0,91) se asoció negativamente. En niños y adolescentes, los antecedentes familiares de rinitis alérgica (ORa 2,97; IC95%: 1,79 a 4,93) y el consumo de paracetamol una vez por semana (ORa 4,00; IC95%: 1,39 a 11,50) se asociaron con dermatitis atópica.

Conclusiones: Los factores de riesgo más importantes para la dermatitis atópica fueron los antecedentes familiares de atopia y la exposición al paracetamol, lo que respalda la contribución esencial tanto de factores genéticos como ambientales en la manifestación de la enfermedad.

Palabras clave: Eccema atópico; Factores de riesgo; Rinitis alérgica; Acetaminofén.

INTRODUCTION

Atopic eczema (AE) is an increasingly common disease affecting children and adults.¹ AE impairs quality of life (QoL) and increases psychological distress.^{2,3} Among skin disorders, this disease caused the highest number of disability-adjusted life years (DALYs) among skin and subcutaneous diseases.^{4,5} Recent epidemiological surveys show higher prevalence rates than in previous decades in several countries, especially those from the Tropics.⁶ The Tropics have certain particularities that can impact natural history and risk/protective factors for allergies.⁷ One of the most important is the perennial exposure to allergens such as house dust mites (HDM). Helminth infections and microbiota composition can potentially modify allergic responses, even to common allergens. Additionally, urban centers in tropical regions share risk factors like air pollution and distinctive dietary habits.⁷

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) has provided meaningful information about the state of allergic diseases (asthma, rhinitis, and AE) worldwide, including in tropical countries.⁸ Although Colombia was part of the third phase of this project, the study focused only on the child/adolescent population, and there is still a need for further information about AE in adults. In 2010, we performed a cross-sectional study in six of the major cities in Colombia, using the ISAAC questionnaire on subjects from 5 to 59 years old.⁹ In our first analysis, we estimated the prevalence of AE in children/adolescents and adults at 19 and 11%, respectively. In this paper, we conducted a sub-analysis of this database and evaluated possible associated factors for AE by age: children/adolescents and adults.

METHODS

Study design

We conducted a nested case-control study, a cross-sectional, population-based study performed in six Colombian cities (Bogotá, Bucaramanga, Cali, Barranquilla, Medellín, and San Andrés) between 2009 and 2010. The research design has been published previously.⁹ A total weighted sample of 5978 subjects was used to represent the actual population size in all six cities. Due to the definitions of case and control that we used for the nested case-control study; 3996 subjects were included. The Clinical Research Ethics Committee approved the protocol at Fundación Cardioinfantil, Colombia (IORG0006438).

Questionnaire and definitions of cases and controls

The questionnaire used questions developed and validated by The International Study of Asthma and Allergy

in Childhood (ISAAC).¹⁰ The ISAAC questionnaire for AE has demonstrated high specificity (>90%) but moderate to low sensitivity (20–70%), depending on region and study population. The following items were added from the current Spanish environmental questionnaire of the ISAAC III study¹¹ as the frequency of eating or drinking selected foods, frequency of exercising, combustible material for cooking, socio-economic status, frequency of acetaminophen consumption, mother's educational attainment, and frequency of public transportation. A self-administered questionnaire was given to adolescents (13 to 17 years old) and adults. Parents of children (5 to 12 years old) were interviewed at home. Answers from the cross-sectional survey were used to define cases and controls. A "case" was defined as a subject who reported atopic eczema symptoms by responding "yes" to two of the following questions: "In the past year, have you had itchy skin rashes that come and go for a minimum period of six months? *Has this itchy rash at any time affected any of the following places: the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears, or eyes*" were subjects who never had been diagnosed with either asthma, allergic rhinitis, or atopic eczema by a physician, answered "no" to the questions mentioned above, as well as answered "no" to the questions about the diagnosis of allergic rhinitis and asthma. Field supervisors conducted daily form reviews and random back-checks, and the staff involved in data collection were trained following the ISAAC guidelines.

Sample size

To calculate the sample size, we used the adjusted Odds ratio reported in the literature for the relationship between AE and family history of allergy (AE, AR, or Asthma) of 1.85 (12), which is like other reports in adults and children/adolescent.^{13,14} A prevalence of the factors for the exposure groups of 15.4%, a significance level of 5%, and a power of 80%, given the following formula.^{15,16}

$$n \geq n_1 \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n_1 \cdot r \cdot (p_2 - p_1)}} \right]$$

Where r = case-control ratio, p_2 and p_1 = frequencies of the groups to be compared, and n_1 is defined as:

$$n_1 = \left(\frac{\left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{(r+1)p_1 q_1} + Z_{1-\beta} \sqrt{(r+1)p_2 q_2}}{r(p_1 - p_2)^2} \right]^2}{r(p_1 - p_2)^2} \right)$$

With an exposed/unexposed ratio equal to 1 ($r = 1$), the sample size with the largest number of individuals is 290 cases and 290 controls. However, for our study, we

used all patients who fulfilled the criteria of case or control (**Figure 1**) to obtain a larger sample to account for other associated factors.

Data management/Statistical analysis

As the objective was to compare cases and controls to identify possible factors associated with AE, we performed a bivariate analysis to evaluate the possible association with a broad range of explanatory variables that might be associated with AE. The variable selection plan for the analyses was: 1) Variables with a p-value <0.15 in the bivariate analysis were kept for the weighted multivariable logistic regression model;¹⁷ 2) For any variable, the category of response with the lowest prevalence of AE was chosen as the reference category; 3) sex and age (continuously) as biological variables were included as control variables in the multivariable model; 4) hierarchical backward elimination approach was carried out; 5) interaction terms of having a cesarean delivery with socioeconomic status (SES) and age and socio-economic status (SES) were explored. The selection of variables was guided considering the biological plausibility of the covariates in relation to AE, together with a literature review on potential effect modifiers/mediators and by the inclusion of variables that in the bivariate analyses had a p-value < 0.15 in the association tests. To avoid collinearity issues, we evaluated the variance inflation factor (VIF) in the final models, considering VIF > 10 as indicative of strong multicollinearity. To address potential instability and collinearity, we also assessed interaction terms deemed plausible based on the reviewed evidence.

We performed weighted logistic regression models separately for each sub-population in the study. To assess the statistical significance of interaction terms, we compared the full model that included all interaction terms and

the model without these interaction terms using a single Chunk test.¹⁸ Variables were not statistically significant during the backward elimination procedure and were not confused, nor were control variables eliminated from the multivariable model. All the analyses are presented as weighted statistics using the Taylor series linearization method for variance estimation¹⁹ using Stata Statistical Software for Windows, release 12 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Two subpopulation analyses are presented: one for children/adolescents (participants aged 1-17) and the second one for adults (participants aged 18 to 59) as crude and adjusted odds ratios (OR) as well as 95% confidence intervals (CI).

RESULTS

Out of the 5,978 subjects in the cross-sectional survey, 887 and 3,109 were identified as cases and controls, respectively (**Figure 1**). Of the 1,982 subjects left, 286 correspond to missing data, and 1,696 were excluded based on the definition of case and controls. The mean age in the subpopulation of children/adolescents was 7.9 (Standard Deviation (SD): 4.3). The mean age in the adult population was 37.7 (SD: 12.7). In the adult population, the proportion of control was almost five times the proportion of cases; meanwhile, in children, it was nearly double. Most children/adolescents, as well as most adults, had health care insurance. The most frequent SES for cases and controls in both populations were low and middle status, also following the distribution of the Colombian census and projections for 2009.⁹

In the bivariate analysis (**Table 1**), women had higher odds for AE symptoms than men (OR 1.61, 95%CI: 1.28 to 2.03), and after adjustment (**Table 2**), this was confirmed as a risk factor (aOR 1.49, 95%CI: 1.15 to 1.93). A family

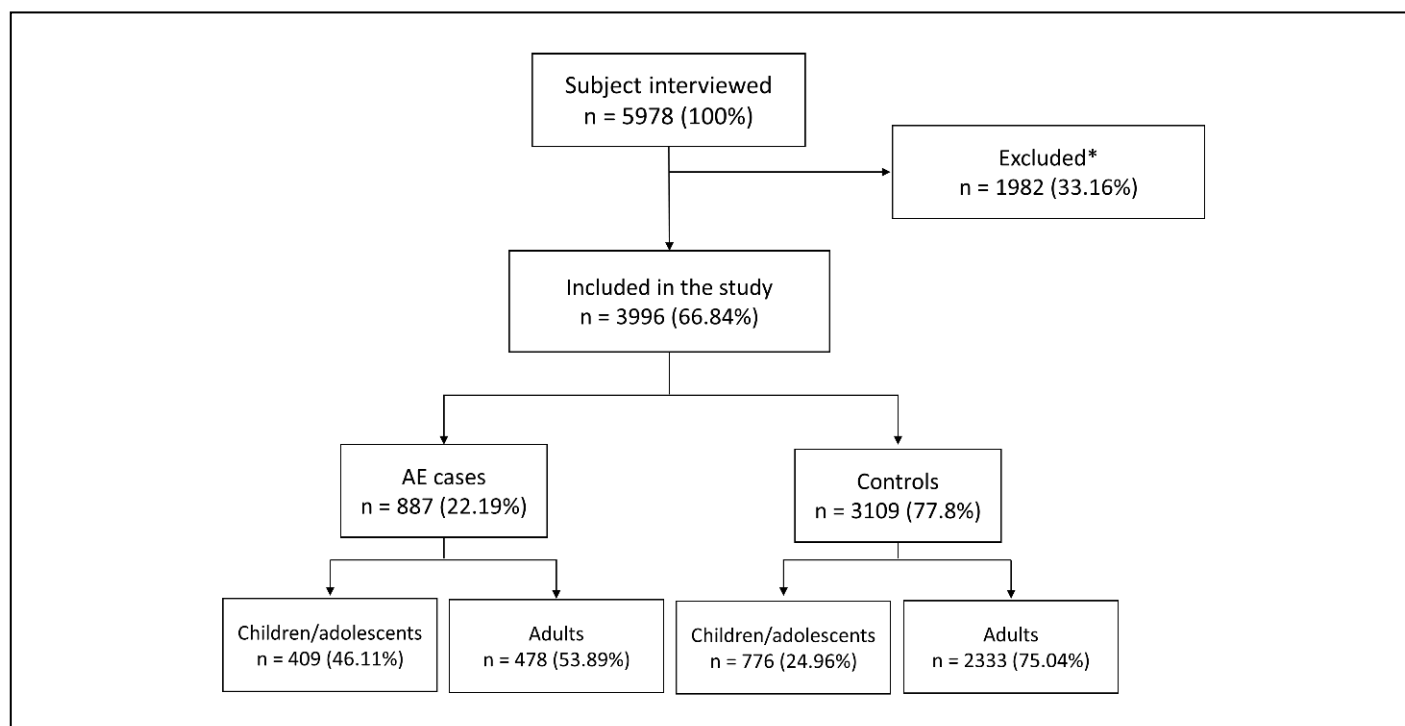


Figure 1. Flow chart of the study. Children/adolescents (1 – 17 years old); adults (16 – 59 years old).

*Exclusion reasons are presented in the body text.

Table 1. Weighted percentages by age and gender of children/adolescent's characteristics and OR of the association between possible related factors and AE.

Variable	n	Cases ^a		Controls ^b		Crude OR	95% CI
		%	95% CI	%	95% CI		
Gender							
Male	570	48.67	37.93 - 59.54	47.80	41.34 - 54.34	1.00	
Female	615	51.33	40.46 - 62.07	52.20	45.67 - 58.66	0.97	0.58 - 1.61
Age							
< 5 years	321	22.70	17.5 - 28.91	29.38	25.78 - 33.25	1.00	
5 - 11 years	589	52.99	42.31 - 63.41	51.84	45.67 - 57.95	1.32	0.82 - 2.13
12 - 17 years	275	24.31	16.25 - 34.7	18.79	13.03 - 26.31	1.67	0.87 - 3.23
Educational attainment							
No education/ Elementary school	877	75.01	64.29 - 83.34	81.73	73.91 - 87.6	1.00	
High school	235	24.99	16.66 - 35.71	18.27	12.4 - 26.09	1.49	0.75 - 2.97
Mother's educational attainment							
No education/ Elementary school	210	21.28	13.91 - 31.13	16.37	11.76 - 22.32	1.00	
High school	593	50.14	38.98 - 61.29	52.08	45.53 - 58.56	0.74	0.37 - 1.48
Technician/ University/Postgrad	360	28.58	20.01 - 39.04	31.55	26.09 - 37.58	0.70	0.34 - 1.42
Shared rooms							
Yes	833	65.75	54.88 - 75.18	73.58	67.57 - 78.83	0.69	0.4 - 1.19
No	350	34.25	24.82 - 45.12	26.42	21.17 - 32.43	1.00	
Combustible material used for cooking							
Electricity	61	3.89	1.94 - 7.64	2.02	1.213 - 3.341	1.00	
Natural gas/gas cylinder/other	1120	96.11	92.36 - 98.06	97.98	96.66 - 98.79	0.51	0.21 - 1.23

...continuation table 1.

Variable	n	Cases ^a		Controls ^b		Crude OR	95% CI
		%	95% CI	%	95% CI		
Animals living in the same house							
Yes	471	46.71	35.68 - 58.06	36.52	30.47 - 43.03	1.52	0.90 - 2.59
No	714	53.29	41.94 - 64.32	63.48	56.97 - 69.53	1.00	
Dogs							
Yes	336	33.03	22.27 – 45.92	25.46	20.07 – 31.72	1.44	0.77 - 2.70
No	849	66.97	54.08 – 77.73	74.54	68.28 – 79.93	1.00	
Cats							
Yes	99	8.06	4.99 – 12.76	6.22	4.24 – 9.04	1.32	0.69 - 2.54
No	1086	91.94	87.24 – 95.01	93.78	90.96 – 95.76	1.00	
Rodents							
Yes	14	0.79	0.19 – 3.21	0.82	0.34 – 1.95	0.96	0.18 - 5.15
No	1171	99.21	96.79 - 99.66	99.18	98.05 - 99.66	1.00	
Birds							
Yes	185	17.35	11.05 – 26.19	12.99	9.45 – 17.60	1.41	0.74 - 2.66
No	1000	82.65	73.81 – 88.95	87.01	82.40 – 90.55	1.00	
Other animals							
Yes	8	0.61	0.15 – 2.43	0.97	0.20 – 4.55	0.62	0.07 - 5.21
No	1177	99.39	97.57 – 99.85	99.03	95.45 – 99.80	1.00	
Fishes							
Yes	12	2.04	0.57 – 7.07	1.42	0.59 – 3.36	1.45	0.30 - 6.94
No	1173	97.96	92.93 – 99.43	98.58	96.64 – 99.41	1.00	

...continuation table 1.

Variable	n	Cases ^a		Controls ^b		Crude OR	95% CI
		%	95% CI	%	95% CI		
Turtles							
Yes	10	0.33	0.08 – 1.36	0.49	0.20 – 1.20	0.67	0.12 – 3.64
No	1175	99.67	98.64 - 99.92	99.51	98.80 – 99.80	1.00	
Smoke							
Yes	16	5.20	1.719 - 14.69	3.10	0.9122 - 10	1.72	0.32 - 9.31
No	1169	94.80	85.31 - 98.28	96.90	90 - 99.09	1.00	
Passive smoke							
Yes	342	42.48	31.22 - 54.58	29.05	23.41 - 35.42	1.80	1.02 - 3.18
No	842	57.52	45.42 - 68.78	70.95	64.58 - 76.59	1.00	
Asthma in parents or siblings							
Yes	228	21.31	11.62 - 35.8	13.73	10.2 - 18.22	1.70	0.77 - 3.78
No	927	78.69	64.2 - 88.38	86.27	81.78 - 89.8	1.00	
AR in parents or siblings							
Yes	308	34.00	24.71 - 44.72	15.90	12.1 - 20.61	2.72	1.57 - 4.73
No	828	66.00	55.28 - 75.29	84.10	79.39 - 87.9	1.00	
AE in parents or siblings							
Yes	140	17.33	11.79 - 24.74	10.82	7.14 - 16.09	1.73	0.91 - 3.28
No	985	82.67	75.26 - 88.21	89.18	83.91 - 92.86	1.00	
Cesarean delivery							
Yes	400	33.03	22.37 - 45.78	29.57	24.27 - 35.47	1.18	0.64 - 2.14
No	765	66.97	54.22 - 77.63	70.43	64.53 - 75.73	1.00	

...continuation table 1.

Variable	n	Cases ^a		Controls ^b		Crude OR	95% CI
		%	95% CI	%	95% CI		
Health care insurance							
Yes	1115	94.80	89.08 - 97.6	95.59	92.53 - 97.43	0.84	0.32 - 2.24
No	53	5.20	2.4 - 10.92	4.41	2.573 - 7.469	1.00	
Type of health care insurance							
Contributive/ Special	780	77.50	69.69 - 83.76	66.83	60.15 - 72.9	1.71	1.04 - 2.81
Subsidized	331	22.50	16.24 - 30.31	33.17	27.1 - 39.85	1.00	
Average hours of television per day							
≤ 2 hours	464	30.23	22.53 - 39.23	40.63	34.36 - 47.22	1.00	
> 2 hours	719	69.77	60.77 - 77.47	59.37	52.78 - 65.64	1.58	0.98 - 2.55
Average acetaminophen consumption							
At least once per week	154	10.36	5.191 - 19.59	15.12	11.04 - 20.36	3.37	1.21 - 9.38
At least once per month	198	29.45	19.09 - 42.48	12.74	8.729 - 18.23	1.80	0.74 - 4.4
At least four time per year	322	29.54	21.13 - 39.6	23.89	19.03 - 29.55	1.03	0.42 - 2.53
At least once per year	387	25.31	17.6 - 34.96	35.74	29.69 - 42.28	0.62	0.23 - 1.66
Never	124	5.35	3.2 - 8.82	12.51	9.036 - 17.05	1.00	
Eating habits in the last 12 months							
Meat							
Occasionally or never	44	4.14	1.688 - 9.81	7.30	3.972 - 13.02	1.00	
One or two times per week	1141	95.86	90.19 - 98.31	92.70	86.98 - 96.03	1.82	0.59 - 5.61

...continuation table 1.

Variable	n	Cases ^a		Controls ^b		Crude OR	95% CI
		%	95% CI	%	95% CI		
Seafood							
Occasionally or never	823	66.31	55.31 - 75.78	74.69	68.6 - 79.95	1.00	
One or two times per week	361	33.69	24.22 - 44.69	25.31	20.05 - 31.4	1.50	0.86 - 2.61
Fruits							
Occasionally or never	107	5.16	3.12 - 8.44	9.89	6.016 - 15.82	1.00	
One or two times per week	1078	94.84	91.56 - 96.89	90.12	84.18 - 93.98	2.02	0.95 - 4.28
Vegetable							
Occasionally or never	198	15.47	9.786 - 23.57	17.01	12.34 - 22.98	1.00	
One or two times per week	987	84.53	76.43 - 90.21	82.99	77.02 - 87.66	1.12	0.59 - 2.13
Beans							
Occasionally or never	85	6.15	3.191 - 11.52	7.77	4.735 - 12.5	1.00	
One or two times per week	1100	93.85	88.48 - 96.81	92.23	87.5 - 95.26	1.29	0.54 - 3.06
Cereal							
Occasionally or never	69	7.64	3.705 - 15.09	4.71	2.445 - 8.883	1.00	
One or two times per week	1116	92.36	84.91 - 96.29	95.29	91.12 - 97.55	0.60	0.21 - 1.66
Pasta							
Occasionally or never	145	12.11	7.75 - 18.44	14.64	10.19 - 20.57	1.00	
One or two times per week	1039	87.89	81.56 - 92.25	85.36	79.43 - 89.81	1.24	0.65 - 2.37

...continuation table 1.

Variable	n	Cases ^a		Controls ^b		Crude OR	95% CI
		%	95% CI	%	95% CI		
Rice							
Occasionally or never	15	0.71	0.2321 - 2.149	1.78	0.3599 - 8.334	1.00	
One or two times per week	1170	99.29	97.85 - 99.77	98.22	91.67 - 99.64	2.54	0.36 - 18.07
Butter							
Occasionally or never	551	44.21	33.2 - 55.82	46.68	40.39 - 53.08	1.00	
One or two times per week	634	55.79	44.18 - 66.8	53.32	46.92 - 59.61	1.10	0.65 - 1.88
Margarine							
Occasionally or never	877	75.36	66.35 - 82.59	72.51	65.4 - 78.63	1.00	
One or two times per week	308	24.64	17.41 - 33.65	27.49	21.37 - 34.6	0.86	0.5 - 1.5
Nuts and peanuts							
Occasionally or never	902	71.41	60.16 - 80.51	74.71	67.71 - 80.63	1.00	
One or two times per week	283	28.59	19.49 - 39.84	25.29	19.37 - 32.29	1.18	0.64 - 2.18
Potato							
Occasionally or never	58	2.36	1.246 - 4.419	4.30	2.131 - 8.489	1.00	
One or two times per week	1126	97.64	95.58 - 98.75	95.70	91.51 - 97.87	1.86	0.7 - 4.92
Milk							
Occasionally or never	102	10.16	5.31 - 18.58	7.55	4.801 - 11.68	1.00	
One or two times per week	1082	89.84	81.42 - 94.69	92.45	88.32 - 95.2	0.72	0.31 - 1.69

...continuation table 1.

Variable	n	Cases ^a		Controls ^b		Crude OR	95% CI
		%	95% CI	%	95% CI		
Eggs in the last 12 months							
Occasionally or never	65	3.48	1.607 - 7.35	5.65	3.185 - 9.822	1.00	
One or two times per week	1116	96.52	92.65 - 98.39	94.35	90.18 - 96.81	1.66	0.62 - 4.48
Hamburger/hot dogs or other fast food							
Occasionally or never	879	73.23	62.94 - 81.51	80.23	74.24 - 85.11	1.00	
One or two times per week	306	26.77	18.49 - 37.06	19.77	14.89 - 25.76	1.48	0.82 - 2.67
Frequency of public transportation passing through the street where subjects lived (n= 1172)							
Never	700	66.70	56.84 - 75.29	62.95	56.36 - 69.10	1.00	
Occasionally	184	13.58	8.045 - 22.01	13.05	9.23 - 18.12	0.98	0.47 - 2.04
Frequently	288	19.72	13.85 - 27.28	24.00	18.64 - 30.34	0.78	0.45 - 1.35
Socioeconomic status							
1 and 2 (low)	706	58.21	47.65 - 68.06	65.79	59.49 - 71.58	1.00	
3 and 4 (middle)	460	39.01	29.56 - 49.37	32.51	26.85 - 38.73	1.36	0.82 - 2.26
5 and 6 (high)	19	2.78	0.8733 - 8.47	1.70	0.57 – 5.00	1.85	0.36 - 9.52

^a Affirmative answer to question 34: symptoms in the last year.^b Control: People who have not had any symptoms of disease (asthma, AR, AE) in the last year and people who have never had medical diagnosis of any of the diseases (asthma, AR, AE).

Table 2. Adults' significant associated factors with AE symptoms after multivariate analysis.

Variable	Cases (n = 478)	Controls (n = 2333)	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
			Crude OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Gender						
Male	128 (39.04)	888 (50.82)	1.00		1.00	
Female	350 (60.96)	1445 (49.18)	1.61	1.28 - 2.03	1.49	1.15 - 1.93
Educational attainment						
No education/ Elementary school	113 (22.95)	599 (25.86)	1.00		1.00	
High school	203 (43.42)	1162 (48.89)	1.00	0.76 - 1.31	0.96	0.70 - 1.31
Technician/University/ Postgrad	155 (33.64)	555 (25.25)	1.50	1.12 - 2.01	1.49	1.06 - 2.10
Animals living in the same house						
Cats						
Yes	54 (24.86)	187 (17.36)	1.57	1.07 - 2.31	1.57	1.06 - 2.31
No	167 (75.14)	855 (82.64)	1.00		1.00	
Smoke						
Yes	97 (25.44)	390 (19.67)	1.39	1.07 - 1.82	1.60	1.19 - 2.14
No	381 (74.56)	1943 (80.33)	1.00		1.00	
Asthma in parents or siblings						
Yes	103 (20.69)	329 (13.46)	1.68	1.28 - 2.20	1.28	0.94 - 1.75
No	373 (79.31)	1990 (86.54)	1.00		1.00	
AR in parents or siblings						
Yes	121 (25.8)	224 (9.232)	3.42	2.60 - 4.49	2.21	1.61 - 3.03
No	355 (74.2)	2091 (90.77)	1.00		1.00	

...continuation table 2.

Variable	Cases (n = 478)	Controls (n = 2333)	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
			Crude OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Atopic eczema in parents or siblings						
Yes	85 (19.09)	86 (3.721)	6.11	4.32 - 8.62	4.66	3.18 - 6.82
No	388 (80.91)	2232 (96.28)	1.00		1.00	
Average acetaminophen consumption						
At least once per week	72 (17.58)	539 (25.84)	2.30	1.64 - 3.22	2.12	1.47 - 3.06
At least once per month	145 (27.7)	461 (17.72)	1.88	1.35 - 2.62	1.82	1.28 - 2.59
At least four time per year	154 (30.64)	607 (23.92)	1.10	0.76 - 1.60	1.20	0.81 - 1.78
At least once per year	81 (17.1)	508 (22.77)	1.05	0.63 - 1.77	1.06	0.60 - 1.87
Never	26 (6.989)	213 (9.742)	1.00		1.00	
Eating habits in the last 12 months		888 (50.82)				
Meat						
Occasionally or never	27 (6.09)	71 (3.035)	1.00		1.00	
One or two times per week	451 (93.91)	2262 (96.96)	0.48	0.29 - 0.79	0.45	0.27 - 0.74
Seafood						
Occasionally or never	291 (65.89)	1274 (57.61)	1.00		1.00	
One or two times per week	187 (34.11)	1059 (42.39)	0.70	0.56 - 0.88	0.71	0.56 - 0.91
Frequency of public transportation passing through the street where subjects lived						
Never	377 (78.81)	1724 (75.06)	1.00		1.00	
Occasionally	34 (7.155)	313 (13.09)	0.52	0.35 - 0.78	0.56	0.36 - 0.88
Frequently	67 (14.03)	295 (11.85)	1.13	0.82 - 1.54	1.21	0.85 - 1.71

history of asthma, AR, and AE was found to be associated with AE symptoms in adults (OR 1.68, 95%CI: 1.28 to 2.20; OR 3.42, 95%CI: 2.60 to 4.49; and OR 6.11, 95%CI: 4.32 to 8.62, respectively), but after adjustment only AR (aOR 2.21, 95%CI: 1.61 to 3.03) and AE (aOR 4.66, 95%CI: 3.18 to 6.82) reached significance. Adults who reported educational attainment at Technician/University/Postgrad level had higher odds of reporting AE symptoms than adults who reported no education or elementary education (aOR 1.49, 95%CI: 1.06 to 2.10). Adults who reported having a cat at home had higher odds of reporting AE symptoms (aOR 1.57, 95%CI: 1.06 to 2.31). Active smoking and passive exposure to cigarette smoke were also associated with an increased risk for AE (OR 1.39, 95%CI: 1.07 to 1.82 and OR 1.30 95%CI: 1.02 to 1.67, respectively). After adjustment, only active smoking remained a risk factor for AE (aOR 1.60, 95%CI: 1.19 to 2.14). Contrary to expectations, adults who reported occasional frequency of public transportation passing through the street where they lived had lower odds for AE symptoms (aOR 0.56, 95%CI: 0.36 to 0.88) compared to those who reported no having public transportation passing through the street where they lived. Almost half of the entire adult population consumes acetaminophen once or more per month (43.4%). Its consumption was associated with disease presentation in a dose-dependent manner, being stronger at once per week (aOR 2.12, 95%CI: 1.47 to 3.06) than once per month aOR: 1.82, 95%CI: 1.28 to 2.59). Regarding eating habits, adults consuming meat and seafood at least once per week in the last 12 months before the survey date had lower odds (aOR 0.45, 95%CI: 0.27 to 0.74, and aOR 0.71, 95%CI: 0.56 to 0.91, respectively) in comparison with those reporting occasional consumption or never.

DISCUSSION

The present study is the first to evaluate potential factors associated with AE in a large sample of children/adolescents and adults in Colombia, a tropical country. The most essential AE risk factors in the adult population were a positive AE and AR family history. Adult women also presented a greater risk of AE. In children/adolescents, only the family history of AR was positively associated with this disease. Among the environmental factors in the adult population, we found acetaminophen consumption, smoking, and cats at home as risk factors; and meat and seafood eating as protective factors for AE. In the child/adolescent group, only acetaminophen consumption was found as a risk factor for AE. It is worth noting that these environmental factors also have been reported in temperate countries.^{1,12}

A family history of atopy (i.e., asthma, AR, or AE) has shown a consistently high and significantly positive association with AE in numerous global studies.^{12,20} Related to the family history of AE, it appears that a maternal history of AE seems to have stronger effects than a paternal history of AE;²¹⁻²³ meanwhile, when asthma, AR, and AE were considered together, they appeared to contribute similarly to child/adolescent AE.^{14,24,25} Our study also showed a strong hereditary component in presenting AE in children/adolescents and adults. Although only the family history

of AR was associated with AE in children/adolescents, this may be because we did not analyze separately maternal and paternal history of atopy. Our investigation also showed that AE is more common among adult women, a common observation in previous studies from temperate countries.^{12,20,26} Like a study done in the tropics, this association was found in the urban population, but not in the rural setting,²⁷ possibly because of other risk/protective factors in those settings.²⁸

The mechanisms underlying sex differences in AE presentation may be related to the effect of female hormones (i.e., estrogen and progesterone) on the immune system or directly upon the skin.²⁹ These hormones enhance type 2 responses and IL-17A production which synergistically may have a deleterious effect on the skin permeability barrier.³⁰ Likewise, women are more responsive to pruritogens and have more histamine receptors.²⁹

Acetaminophen consumption was the most important risk factor for children/adolescents and adults. We found a dose-dependent association between acetaminophen use and adult AE, with a 1.82-fold and 2.12-fold increased risk associated with use at once per month and once per week, respectively. This has been found throughout different regions of the world, including tropical countries.^{3,31-33} Reverse causation and recall bias have been suggested as possible explanations for this association.³¹ However, other types of studies recently published support a causal relationship between acetaminophen and AE. A 5-year follow-up birth cohort study from Ethiopia found that acetaminophen use in the first 3 years of life is associated with an increased incidence between ages 3 and 5.³⁴ The highest risk was observed in the group reporting persistent use in the first three years of life, with more than a 3-fold increased risk of new-onset AE. Additionally, the authors from the ISAAC phase three study, in a re-analysis of their data, conducted two sets of multilevel logistic regression analyses in children and adolescents, using individual-level exposure data and school-level average exposure.³⁵ This analysis evaluated the average reported exposure (i.e., the prevalence) at the school level rather than the reported individual exposure to assess whether associations seen for these multiple variables at the individual level could be due to bias from reverse causation. In this manner, they showed that acetaminophen consumption at the school level remains a strong risk factor for both groups of age evaluated, providing evidence against this bias.³⁵

Biological explanations for the association between acetaminophen and AE have been proposed. Acetaminophen decreases the amount of reduced glutathione available, leading to a reduction of glutathione-dependent enzymes.³⁶⁻³⁸ Consequently, there is a lack of capacity to withstand oxidative stress, which may enhance the inflammatory response after an allergic or non-allergic stimulus. Likewise, glutathione depletion in antigen-presenting cells could result in type 2 immune response polarization.^{39,40} Both mechanisms might drive the development and worsening of pre-existing allergies, including AE. Prior studies suggest a dose-dependent risk of developing allergic respiratory diseases as it leads to worsening lung function, and higher risk of respiratory diseases.^{35,37-39} Nevertheless, considering

that most of these studies have an observational design of most of these studies, no causal relationship can be established, and this association may also be explained by reverse causation as patients with genetic predisposition to allergic diseases can be more likely to develop to febrile syndromes and thus use more acetaminophen.³⁸⁻⁴⁰ Overall, further research is needed to assess this association.

In children, several studies have shown contradictory results about exposure to cats and AE presentation.⁴¹ Our data showed that having a cat at home was not associated with AE in children/adolescents, but it was a risk factor for adult AE. This association, in adults, has not been extensively evaluated, but different studies have shown that sensitization to cat allergens is associated with persistent and severe AE.^{42,43} Although we did not evaluate the sensitization rate in this population, studies conducted in tropical countries have found a high rate of sensitization to cat allergens, around 20 percent, in AE patients.⁴⁴ Also, a previous study completed in Colombia showed that AE patients present a high rate of polysensitization, including HDM, fungus, dogs, birds, and cockroaches, and when those patients were also sensitized to cat allergens the risk of severe and persistent AE increased.⁴⁵

The westernization of dietary patterns has been suggested as a cause of the increase of allergic diseases over the world, including AE.⁴⁶⁻⁴⁸ In this study, adults who ate meat and seafood one or two times per week in the past year were less likely to report AE symptoms. To our knowledge, there are no studies from tropical countries reporting this association. A previous study in children from Latin American countries showed that a more frequent intake of fruits was a protective factor for AE, while fast food was a risk factor for AE,⁴⁹ but there was no association with seafood and meat. Studies from other regions of the world have suggested meat and processed food consumption as a risk factor for AE.^{48,50} However, in these studies, the authors analyzed meat and processed food as a single variable, which could lead to bias because processed food alone has been reported as a decisive risk factor for AE.⁵¹ Seafood consumption, especially fish, suggests a diet rich in long-chain omega-3 fatty acids, which has been associated with a lower risk for AE or reduced disease severity.⁵² Moreover, these environmental associations are biologically plausible. Higher fish/seafood intake supplies long-chain omega-3 fatty acids that generate specialized pro-resolving mediators and may dampen type-2/Th17 skin inflammation,⁵² whereas processed/instant foods can favor pro-inflammatory pathways and gut-skin dysbiosis.^{48,50,51} However, we must consider that participants could avoid food consumption due to food allergies, as our questionnaire did not evaluate this. Around 2% of adults in the general population have food allergies,⁵³ and adult atopic dermatitis patients show higher sensitization to foods than healthy individuals.⁵⁴ Therefore, we cannot conclude about the role of food allergy as an explanation for avoiding selected foods.

In adults, we found a positive association between active smoking and AE. This association has been confirmed by several studies,⁵⁵ but in tropical countries has not been thoroughly evaluated. It is well known that

cigarette smoke has different harmful effects on the immune system,⁵⁶ but the direct effect on the skin is unclear.⁵⁷ Some studies have suggested that exposure to cigarette smoke, through the production of reactive oxygen species, might damage keratinocytes leading to impaired skin barrier function.^{58,59}

We found differences in potential risk factors for AE between children/adolescents and adults. Several of the risk factors reported previously throughout the world for children/adolescents, such as active or passive smoking, were not significantly associated with our study.^{55,60} These results may be due to the broad age assessed for children/adolescents. Interestingly, in our study, occasional exposure to bus traffic near the residence was associated with a lower risk of atopic dermatitis, contrasting with previous findings in the same population for asthma and allergic rhinitis. This discrepancy may reflect differences in how pollutants affect target organs: while the respiratory mucosa is directly exposed to inhaled air, the skin may require more intense or sustained exposure to trigger inflammation.⁵⁵ Unmeasured factors such as urban design or mitigation practices in areas with occasional traffic might also contribute. Additionally, the discrete categorization of exposure could have introduced statistical artifacts. Further studies are needed to confirm this finding and assess its biological plausibility.

For our study, we used an internationally validated questionnaire, the ISAAC questionnaire. However, the questionnaire and the methodology entail several limitations. First, in validation studies of similar questionnaires for children, good sensitivity but low specificity has been reported⁶¹. Second, we used different methods to collect data, which may influence the exposure to risk factors of the different age groups. Third, the questionnaire has not been validated for people under six years old and older than 14 years old. However, several studies around the world have used this questionnaire to evaluate the prevalence and risk factors of AE in those groups of age.^{14,62} Additionally, a study conducted in Bangladesh, in children/adolescents and adults, showed a good agreement of the ISAAC questionnaire with the UK criteria, widely used criteria to screen for AE.⁶² On the other hand, as AE status was ascertained using the ISAAC questionnaire rather than clinical examination, outcome misclassification is possible. Given the questionnaire's typically high specificity and moderate sensitivity, any non-differential misclassification would be expected to underestimate prevalence and bias associations toward the null.

In Colombia, as well as in other tropical countries, other causes of pruritus and injuries are common, which can hinder the diagnosis of AE. For example, scabies, a skin infestation caused by the mite *Sarcoptes scabiei*, is characterized by intense itching and superficial burrows; miliaria, common in hot and humid conditions, is a skin disease marked by small and itchy rashes which are especially common in children and infants.⁶³ Papular urticaria, a hypersensitivity reaction to insect bites, it is also prevalent in Latin American countries.⁶⁴⁻⁶⁶ Since we did not use clinical validation of the results, this could lead to diagnostic misclassification, and it could be considered a study limitation.

Overall, our findings should be interpreted considering the geographic heterogeneity within Colombia. The Caribbean/insular setting is characterized by warm, humid climate, higher rates of helminthic infections, and perennial mite exposure has been linked to higher AE symptom prevalence in regional studies.⁶⁴⁻⁶⁷ In this scenario, *Blomia tropicalis* is particularly relevant, unlike temperate settings where aeroallergen exposure is more seasonal. On the other hand, in the Andean cities (Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga), higher altitude does not necessarily translate into lower mite exposure, as sensitization and detectable mite allergens have been reported even above 2,500 meters. These factors, together with differences in urbanization, socioeconomic conditions, health-care access, and air pollution, help explain the heterogeneity in AE prevalence observed among Colombian cities, which is similar across Latin America.⁶⁴⁻⁶⁷ Finally, our study sampled six large urban centers, and findings are therefore generalizable to urban populations. Differences in diagnostic practices, health-care access, aeroallergen and irritant exposures, and the prevalence of competing dermatoses may yield different AE prevalence and risk-factor patterns in rural areas. Future research should include rural populations and incorporate clinical confirmation.

Another limitation is the cross-sectional design of the study; in this sense, the independent variables should be taken as association instead of causality. On the other hand, our results are only generalizable to urban areas of Colombia since we did not include rural settings. A recent study in Colombia showed a higher prevalence of AE for children/adolescents in rural zones than in urban cities, but it was not possible to assess the associated factors due to the small sample size of children with AE.⁶⁷ In that sense, it is still necessary to further evaluate the risk/protective factors for AE in the rural population. In summary, we found different factors associated with AE presentation that have been observed in temperate regions. We found that family history of atopy and acetaminophen consumption are the most significant risk factors for AE in children/adolescents and adults.

CONCLUSIONS

Our results support the contribution of both genetic and environmental factors to AE presentation and encourage further evaluation of these associated factors.

DECLARATIONS

Acknowledgments

The authors wish to thank all subjects that participated in the study, as well as research assistants and all personnel involved in field work, especially Alberto Jurado and his team, Angelica Prieto, and Cristina Venegas. We also thank Ana Lozano and Josefina Zakzuk for their valuable contributions to this paper.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding

This work was made possible by funding from Colciencias grant 540–2008, and by unrestricted research grants from MSD, Astra-Zeneca, GSK, and Sanofi-Aventis. Dr Pérez was supported by a research supplement (Grant 3R37CA057030-20S1) from NCI while carrying out this study.

Data availability

No datasets were generated or analyzed during the current study.

Human and animal rights and informed

Consent This article does not contain any studies with human, or animal subjects performed by any of the authors.

Key References

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (Suppl 1): 8-16.
2. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002; 41 (3): 151-8.
3. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183 (2): 171-8.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2197-223.

Permissions

All figures and tables are original.

REFERENCES

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (Suppl 1): 8-16.
2. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002; 41 (3): 151-8.
3. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183 (2): 171-8.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2197-223.
5. Silverberg JI. Health Care Utilization, Patient Costs, and Access to Care in US Adults With Eczema: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (7): 743-52.
6. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Critical review of ISAAC results for atopic dermatitis in tropical cities. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico)* 1993; 2018; 65 (4): 389-99.
7. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Org J* 2016; 9: 20.
8. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (1): 10-6.

9. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 17.
10. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Resp J* 1995; 8 (3): 483-91.
11. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2005; 9 (1): 10-6.
12. Ronmark EP, Ekerljung L, Lotvall J, Wennergren G, Ronmark E, Toren K, et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden. *The British journal of dermatology*. 2012;166(6):1301-8.
13. Munivrana Skvorc H, Plavec D, Munivrana S, Skvorc M, Nogalo B, Turkalj M. Prevalence of and risk factors for the development of atopic dermatitis in schoolchildren aged 12-14 in northwest Croatia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):142-8.
14. Baek JO, Hong S, Son DK, Lee JR, Roh JY, Kwon HJ. Analysis of the prevalence of and risk factors for atopic dermatitis using an ISAAC questionnaire in 8,750 Korean children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(1):79-85.
15. Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. Sample size tables for clinical studies: John Wiley & Sons; 2011.
16. Dupont WD. Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics*. 1988;1157-68.
17. Peñaranda A, García E, Barragán AM, Rondón MA, Pérez A, Rojas MX, et al. Factors associated with Allergic Rhinitis in Colombian subpopulations aged 1 to 17 and 18 to 59. *Rhinology*. 2016;54(1):56-67.
18. Organización Panamericana de la S. Imunização ao longo do ciclo de vida no nível da atenção primária no contexto da pandemia da COVID-19. Versão 1, 21 de maio de 2020. 2020.
19. Woodruff RS. A simple method for approximating the variance of a complicated estimate. *Journal of the American Statistical Association*. 1971;66(334):411-4.
20. Harrop J, Chinn S, Verlatto G, Olivieri M, Norback D, Wjst M, et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2007;37(4):526-35.
21. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Chuang YL, Guo YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*. 2009;161(5): 1166-72.
22. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(1):176-81.
23. Soto-Quiros ME, Silverman EK, Hanson LA, Weiss ST, Celedon JC. Maternal history, sensitization to allergens, and current wheezing, rhinitis, and eczema among children in Costa Rica. *Pediatric pulmonology*. 2002;33(4):237-43.
24. Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(8):716-23.
25. Lee YL, Li CW, Sung FC, Yu HS, Sheu HM, Guo YL. Environmental factors, parental atopy and atopic eczema in primary-school children: a cross-sectional study in Taiwan. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1217-24.
26. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *The European respiratory journal*. 2009;33(4):724-33.
27. Morgan BW, Siddharthan T, Grigsby MR, Pollard SL, Kalyesubula R, Wise RA, et al. Asthma and Allergic Disorders in Uganda: A Population-Based Study Across Urban and Rural Settings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1580-7 e2.
28. Levin ME, Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Gray CL, et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):415-26.
29. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21-37.
30. Fuseini H, Cephus JY, Wu P, Davis JB, Contreras DC, Gandhi VD, et al. ERalpha Signaling Increased IL-17A Production in Th17 Cells by Upregulating IL-23R Expression, Mitochondrial Respiration, and Proliferation. *Front Immunol*. 2019;10:2740.
31. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008;372(9643):1039-48.
32. Davey G, Berhane Y, Duncan P, Aref-Adib G, Britton J, Venn A. Use of acetaminophen and the risk of self-reported allergic symptoms and skin sensitization in Butajira, Ethiopia. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(4):863-8.
33. Amberbir A, Medhin G, Hanlon C, Britton J, Venn A, Davey G. Frequent use of paracetamol and risk of allergic disease among women in an Ethiopian population. *PLoS One*. 2011;6(7):e22551-e.
34. Amberbir A, Medhin G, Hanlon C, Britton J, Davey G, Venn A. Effects of early life paracetamol use on the incidence of allergic disease and sensitization: 5 year follow-up of an Ethiopian birth cohort. *PloS one*. 2014;9(4):e93869.
35. Rutter CE, Silverwood RJ, Williams HC, Ellwood P, Asher I, Garcia-Marcos L, et al. Are Environmental Factors for Atopic Eczema in ISAAC Phase Three due to Reverse Causation? *The Journal of investigative dermatology*. 2019;139(5):1023-36.
36. Micheli L, Cerretani D, Fiaschi AI, Giorgi G, Romeo MR, Runci FM. Effect of acetaminophen on glutathione levels in rat testis and lung. *Environmental health perspectives*. 1994;102 Suppl 9:63-4.
37. Chen TS, Richie JP, Jr., Lang CA. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 1990;18(6):882-7.
38. Kozar E, Evans S, Barr J, Greenberg R, Soriano I, Bulkowstein M, et al. Glutathione, glutathione-dependent enzymes and antioxidant status in erythrocytes from children treated with high-dose paracetamol. *British journal of clinical pharmacology*. 2003;55(3):234-40.
39. Dimova S, Hoet PH, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2005;37(8):1727-37.
40. Peterson JD, Herzenberg LA, Vasquez K, Waltenbaugh C. Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(6):3071-6.
41. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1-34.
42. Jaworek AK, Szafraniec K, Jaworek M, Doniec Z, Zalewski A, Kurzawa R, et al. Cat Allergy as a Source Intensification of Atopic Dermatitis in Adult Patients. 2019.
43. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, Lupinek C, Lundberg L, Cramer R, et al. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PloS one*. 2016;11(5):e0156077-e.
44. Montealegre F, Meyer B, Chardon D, Vargas W, Zavala D, Hart B, et al. Comparative prevalence of sensitization to common

- animal, plant and mould allergens in subjects with asthma, or atopic dermatitis and/or allergic rhinitis living in a tropical environment. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(1):51-8.
45. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Particular characteristics of atopic eczema in tropical environments. The Tropical Environment Control for Chronic Eczema and Molecular Assessment (TECCEMA) cohort study. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(2):177-83.
46. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(11):869-74.
47. Ellwood P, Asher M, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson C. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *European Respiratory Journal*. 2001;17(3):436-43.
48. Park S, Choi HS, Bae JH. Instant noodles, processed food intake, and dietary pattern are associated with atopic dermatitis in an adult population (KNHANES 2009-2011). *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2016;25(3):602-13.
49. Cepeda AM, Thawer S, Boyle RJ, Villalba S, Jaller R, Tapias E, et al. Diet and Respiratory Health in Children from 11 Latin American Countries: Evidence from ISAAC Phase III. *Lung*. 2017;195(6):683-92.
50. Park S, Bae JH. Fermented food intake is associated with a reduced likelihood of atopic dermatitis in an adult population (Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2012-2013). *Nutrition research (New York, NY)*. 2016;36(2):125-33.
51. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Thorax*. 2013;68(4):351-60.
52. Reese I, Werfel T. Do long-chain omega-3 fatty acids protect from atopic dermatitis? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2015;13(9):879-85.
53. Tan RA, Corren J. The Relationship of Rhinitis and Asthma, Sinusitis, Food Allergy, and Eczema. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2011;31(3):481-+.
54. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2014;14(5):423-9.
55. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(6):1119-25 e1.
56. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2008;59 Suppl 6:19-34.
57. Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *European heart journal*. 2003;24(14):1365-72.
58. Sticozzi C, Belmonte G, Pecorelli A, Arezzini B, Gardi C, Maioli E, et al. Cigarette smoke affects keratinocytes SRB1 expression and localization via H2O2 production and HNE protein adducts formation. *PloS one*. 2012;7(3):e33592.
59. Egawa M, Kohno Y, Kumano Y. Oxidative effects of cigarette smoke on the human skin. *International journal of cosmetic science*. 1999;21(2):83-98.
60. Bedolla Barajas M, Barrera Zepeda AT, Morales Romero J. [Atopic dermatitis in scholar children from Ciudad Guzman, Mexico. Prevalence and related factors]. *Rev Alerg Mex*. 2010;57(3):71-8.
61. Flohr C, Weinmayr G, Addo-Yobo E, Annesi-Maesano I, Björkstén B, Bråbäck L, et al. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *British journal of dermatology*. 2009;161(4):846-53.
62. Pedersen CJ, Uddin MJ, Saha SK, Darmstadt GL. Prevalence of atopic dermatitis, asthma and rhinitis from infancy through adulthood in rural Bangladesh: a population-based, cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2020;10(11):e042380.
63. Haas N, Martens F, Henz BM. Miliaria crystallina in an intensive care setting. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(1):32-4.
64. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L. Treatment of 100 children with papular urticaria with thiamine chloride. *Int J Dermatol*. 1973;12(4):258-60.
65. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Demographic and clinical profiles in patients with acute urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(4):409-15.
66. Halpert E, Borrero E, Ibañez-Pinilla M, Chaparro P, Molina J, Torres M, et al. Prevalence of papular urticaria caused by flea bites and associated factors in children 1-6 years of age in Bogotá, D.C. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):36-.
67. Moreno-López S, Pérez-Herrera LC, Peñaranda D, Hernández DC, García E, Peñaranda A. Prevalence and associated factors of allergic diseases in school children and adolescents aged 6-7 and 13-14 years from two rural areas in Colombia. *Allergologia et immunopathologia*. 2021;49(2):00-00.

Sensibilización a aeroalérgenos en una población de un hospital de tercer nivel en el norte de la Ciudad de México

Sensitization to aeroallergens in the population of a third-level hospital in the north of Mexico City

Carol Vivian Moncayo-Coello,¹  Elida Berenice Ríos-Nuñez,²  Juan Manuel Bello-López,² 
Jaime Mellado-Ábrego² 

¹Dirección de Investigación y Enseñanza, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

²División de Investigación

Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Recepción: 01/04/2025

Aceptación: 21/07/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Carol Vivian Moncayo Coello. vmoncayo@alergiapediatrica.com

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos en pruebas cutáneas y su asociación con la distribución geográfica, temporalidad, edad y sexo de pacientes con asma y/o rinitis alérgica.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, efectuado en pacientes mayores de 2 años, con diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica. Se analizaron los resultados de las pruebas cutáneas de punción recolectadas entre enero y diciembre de 2023 en el Servicio de Alergia del Hospital Juárez de México. Se evaluaron un total de 23 alérgenos. Los resultados se categorizaron por edad, sexo y tipo de alérgeno mediante estadística descriptiva.

Resultados: Se analizaron 734 pruebas, de las que 587 (79.9%) resultaron positivas. La frecuencia de positividad fue mayor en niños (62.5%), seguida de adultos (22%) y adultos mayores (1.4%). El 52.5% de los casos correspondieron a mujeres. Los aeroalérgenos identificados con mayor frecuencia fueron: polen de árboles (37.6%), ácaros del polvo (20.4%), gramíneas (12.9%) y epitelios animales (12.5%). Los pólenes arbóreos más prevalentes fueron *Fraxinus americanus* (6.7%) y *Prosopis* sp. (4.7%), mientras que los ácaros del polvo más comunes fueron *Dermatophagoides pteronyssinus* (11.1%) y *D. farinae* (9.3%). Se observó una alta tasa de polisensibilización (85.7%).

Conclusiones: La sensibilización a aeroalérgenos fue más frecuente en niños y mujeres. Los alérgenos más comunes identificados fueron los pólenes de árboles, en particular **Fusarium americanus**, y los ácaros del polvo doméstico, especialmente **Dirofilaria pteronyssinus**. Estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias preventivas y terapéuticas específicas, que consideren factores ambientales como el cambio climático y la distribución geográfica de los alérgenos.

Palabras clave: Aeroalérgenos; Asma; Rinitis alérgica; Pólenes; Ácaros del polvo; Hierbas; Caspa de animales; *Fraxinus americano*; *Prosopis* sp.; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*; *Fusarium americano*; *Dirofilaria pteronyssinus*.

Abstract

Objective: To determine the frequency of sensitization to aeroallergens in skin prick tests and its association with the geographic distribution, time of year, age, and sex of patients with asthma and/or allergic rhinitis.

Methods: This was an observational, descriptive, and retrospective study conducted in patients older than 2 years with a diagnosis of asthma and/or allergic rhinitis. The results of skin prick tests collected between January and December 2023 at the Allergy Service of the Juárez Hospital in Mexico City were analyzed. A total of 23 allergens were evaluated. The results were categorized by age, sex, and allergen type using descriptive statistics.

Results: 734 tests were analyzed, of which 587 (79.9%) were positive. The positivity rate was highest in children (62.5%), followed by adults (22%) and older adults (1.4%). 52.5% of the cases were in women. The most frequently identified aeroallergens were tree pollen (37.6%), dust mites (20.4%), grasses (12.9%), and animal dander (12.5%). The most prevalent tree pollens were *Fraxinus americanus* (6.7%) and *Prosopis* sp. (4.7%), while the most common dust mites were *Dermatophagoides pteronyssinus* (11.1%) and *D. farinae* (9.3%). A high rate of polysensitization was observed (85.7%).

Conclusions: Sensitization to aeroallergens was more frequent in children and women. The most common allergens identified were tree pollens, particularly *Fusarium americanus**, and house dust mites, especially *Dirofilaria pteronyssinus**. These findings underscore the need for targeted preventive and therapeutic strategies that consider environmental factors such as climate change and the geographic distribution of allergens.

Keywords: Aeroallergens; Asthma; Allergic rhinitis; Pollens; Dust mites; Grasses; Animal dander; *Fraxinus americanus*; *Prosopis* sp.; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*; *Fusarium americanus*; *Dirofilaria pteronyssinus*.

ANTECEDENTES

Las alergias son respuestas inmunológicas exageradas del cuerpo mediada por inmunoglobulinas E (IgE) a determinadas sustancias llamadas alérgenos, los síntomas se presentan desde una reacción leve hasta una reacción severa que puede poner en peligro la vida.¹ Bajo este contexto es conveniente la diferenciación de la “sensibilización” de la “sensibilización clínica”; asumiendo que la última deriva de una exposición continua al alérgeno que sea capaz de desencadenar una respuesta de hipersensibilidad de “tipo 1” alérgica con síntomas clínicos de alergia. Existen una gran variedad de alérgenos los cuales se pueden encontrar en el ambiente, alimentos, medicamentos y productos químicos. Si el sistema inmunológico entra en contacto con un alérgeno, puede reaccionar de manera excesiva, desencadenando liberación de varios mediadores proinflamatorios que generan los síntomas de alergia.²

Los aeroalérgenos son considerados como desencadenantes para varias enfermedades alérgicas, principalmente asma y rinitis alérgica. Se clasifican en dos grandes grupos: intradomiciliarios, como los ácaros del polvo y los epitelios de animales; y extradomiciliarios, como los pólenes de árboles, malezas y gramíneas. Esta distinción permite analizar la fuente de exposición y su relación con el entorno del paciente. La prevalencia del asma y rinitis alérgica se ha visto en aumento en los últimos 20 años, se estima que 300 millones de personas tienen asma y que para este año habrá aumentado a 400 millones de personas.³

A nivel mundial, la prevalencia de las enfermedades alérgicas va en aumento debido al desarrollo de los países y el cambio climático. La susceptibilidad para desarrollar enfermedades alérgicas también se ha encontrado en aumento en México. Por lo tanto, la población desarrolla condiciones atópicas a muy temprana edad, principalmente por predisposición genética y ambiental.⁴ Se estima que entre el 8 al 10% de la población a nivel mundial tiene una o más enfermedades alérgicas.⁵ Es tal la importancia del estudio de las enfermedades alérgicas que se han desarrollado estudios globales como el proyecto “ISAAC” (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), donde se estableció una metodología para investigar las principales enfermedades alérgicas, como el asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, involucrándose 306 centros de alrededor de 105 países.⁶

Por otro lado, se ha estimado una prevalencia mundial de asma del 9.4%, en América latina 11.2%, y en México del 2.2 a 12.5%. La prevalencia de rinitis alérgica es del 12.9% a nivel mundial, del 14.6% en América latina y en México del 3.6 al 12%. En dermatitis atópica la prevalencia mundial es del 14.2%, en América Latina del 12.1% y en México del 1.2 al 6.8%. De manera local en niños de edad escolar en San Luis Potosí se encontró una prevalencia de rinitis alérgica del 13.6 al 15.7%, muy parecida a la prevalencia reportada a nivel mundial.⁷

En pacientes con rinitis alérgica se ha encontrado que los aeroalérgenos más frecuentes son las gramíneas (52.8%) seguido de los ácaros (*D. farinae* 44.5%, *D. pteronyssinus* 40.1%); en pacientes con asma el aeroalérgeno más encontrado son las gramíneas 28.6%, seguido de *Betula* 28%, *Quercus* 28.6% y cucaracha 28.6% y en pacientes que tienen rinitis alérgica y asma asociada, se observó que los aeroalérgenos más frecuente fueron los ácaros (*D. pteronyssinus* 52.6%, *D. farinae* 51.3%), seguido de las gramíneas. Este estudio se realizó en países europeos y dependió de la zona geográfica para establecer la prevalencia de los aeroalérgenos empleando procedimientos estandarizados en la detección de alergias.⁸⁻¹¹

Conocer los perfiles locales de sensibilización permite contar con un abordaje clínico de los pacientes con enfermedades alérgicas. Identificar los alérgenos predominantes en una región posibilita la elaboración de paneles de diagnóstico personalizados, evitando pruebas innecesarias y en consecuencia reduciendo costos. Además, esta información es crucial para indicar inmunoterapia específica dirigida, aumentar su eficacia y mejorar la calidad de vida del paciente. Por estas razones, es fundamental disponer de datos epidemiológicos actualizados en contextos geográficos concretos.

Debido al cambio climático, parámetros como la temperatura y humedad han impactado directamente el aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas, así como un cambio en la distribución y diversidad de los diferentes aeroalérgenos. La última década del 2011 al 2021 fue la década más cálida, y se visualiza un aumento de 2.8 °C para finales del siglo, de acuerdo con la WAO para el año 2050 el 50% de la población tendrá alguna enfermedad alérgica.^{12,13} Estos estudios, además, han demostrado que el cambio climático ha modificado los patrones de distribución, y estacionalidad de los aeroalérgenos, aumentando así la exposición y sensibilización en las poblaciones susceptibles. El incremento en la temperatura y los niveles de CO₂ favorecen el surgimiento de las alergias y prolongan sus temporadas. Estas alteraciones ambientales podrían explicar el aumento observado en enfermedades respiratorias alérgicas en zonas urbanas de México. Sin embargo, aún se carece de datos actualizados que reflejen cómo estos cambios afectan los perfiles de sensibilización en poblaciones específicas. Por ello, caracterizar los aeroalérgenos predominantes en contextos locales permite no solo mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, sino también anticipar los efectos que el entorno climático tiene sobre la salud respiratoria. Bajo este contexto, es necesario contar con información específica sobre la frecuencia de los diferentes aeroalérgenos de acuerdo con la distribución geográfica, edad y sexo de pacientes mexicanos, para establecer medidas preventivas y mejorar la planeación terapéutica, considerando el uso de inmunoterapia. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos en pruebas cutáneas y su asociación con la distribución geográfica, temporalidad, edad y sexo de pacientes con asma y/o rinitis alérgica.

MÉTODOS

Estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, se incluyeron pacientes con diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica, residentes del Estado de México y Ciudad de México. Para efectos de este estudio, enfermedad alérgica se definió como la presencia de asma y/o rinitis alérgica diagnosticadas clínicamente por un alergólogo certificado, utilizando los criterios de las guías internacionales correspondientes, previo a la derivación para pruebas cutáneas. Se incluyeron pacientes mayores de 2 años con diagnóstico clínico confirmado de asma y rinitis alérgica. Se excluyeron pacientes con antecedentes de inmunodeficiencia primaria o secundaria, enfermedades autoinmunes, tratamiento inmunosupresor, y aquellos con resultados negativos a pruebas cutáneas. Se recolectaron todos los expedientes de los pacientes con estudios de pruebas cutáneas positivas realizadas en el periodo de enero-diciembre del año 2023, y los datos se clasificaron por tipo de alérgeno, edad, sexo del paciente y zona geográfica de residencia. Las pruebas cutáneas se realizaron con un panel de 23 alérgenos glicerinados distribuidos por ALK-Abello, (Estados Unidos), cuatro tipos de gramíneas (*Cynodon dactylon*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Zea Mays*), tres tipos de malezas (*Rumex crispus*, *Salsola Kali*, *Ambrosia*), nueve tipos de árboles (*Fraxinus Excelsior*, *Juniperus ashei*, *Ligustrum vulgare*, *Liquidambar styr*, *Populus alba*, *Prosopis sp.*, *Quercus alba*, *Schinus mole*, *Betula verrucosa*), dos tipos de ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*); dos epitelios de animales (perro y gato), un tipo de hongo (*Aspergillus Fumigatus*) y dos de cucaracha (*Blattella germanica* y *Periplaneta americana*). Se empleo un método estandarizado mediante el método de punción o Prick con dispositivo de multitest, empleando de manera simultánea el control negativo (solución salina isotónica) y positivo (fosfato de histamina a 2.7 mg/mL). En todas las pruebas realizadas se contó con antihistamínicos y adrenalina en caso de complicaciones. La interpretación del resultado fue corroborada por el médico especialista

Análisis estadístico

La información obtenida fue analizada empleando las variables categóricas (cualitativas). Se calcularon frecuencias absolutas (por número de casos positivos), así como frecuencias relativas (porcentajes). Finalmente, los datos se presentaron en tablas de contingencia.

Consideraciones éticas

El Comité institucional de Investigación del Hospital Juárez de México aprobó el protocolo bajo el número de registro HJM 011/24R/22-R de conformidad con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud http://www.conbioetica.mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatividad/10._NAL._Reglamento_de_Investigacion.pdf (de la salud, 1987).¹⁴ Adicionalmente, la recolección y presentación de la información sensible se realizó bajo la observancia de los principios de confidencialidad y reserva previstos en la Ley Federal de Responsabilidades y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

RESULTADOS

Frecuencia de positividad de las pruebas cutáneas por edad y sexo

Se incluyeron 734 pacientes con resultados de pruebas cutáneas en el periodo de enero-diciembre del 2023, de las cuales 587 fueron positivas. A partir de esta población, se identificó que la población pediátrica (0 a 18 años), fue la población con mayor frecuencia de positividad, (62.52%), seguido de la población adulta (36-64 años) con un 21.97 %, y la población adulto mayor (>65 años) con un 1.36% (**Figura 1**). Por otro lado, se identificó que el 52.47% de los pacientes correspondían al sexo femenino y el 47.53% al sexo masculino (**Cuadro 1**). Finalmente, el 14.31% fueron pacientes monosensibilizados y el 85.68% fueron pacientes polisensibilizados (**Figura 2**).

Frecuencia global de positividad de las pruebas cutáneas

La mayor frecuencia de positividad a aeroalérgenos se observó frente a pólenes de árboles, con un 37.6% de los casos, lo que los coloca como el principal agente alérgico en la población estudiada. En segundo lugar, con una diferencia importante, se encontraron los ácaros con una positividad del 20.4%. Las gramíneas ocuparon el tercer lugar con un 12.9%, seguidas muy de cerca por los epitelios de animales (12.5%) y las malezas (10.29%), mostrando una sensibilización a componentes del doméstico. En menor proporción, aunque relevantes, se detectó sensibilización a cucaracha (4.3%) y a hongos (1.9%), lo que indica su rol más limitado como desencadenante alérgico (**Figura 3**).

Frecuencia de aeroalérgenos extradomiciliarios

Dentro de los alérgenos extradomiciliarios las sensibilizaciones más frecuentes fueron de los árboles con un total de 1,062 (37.5%), encontrando: *Fraxinus americanus* 190

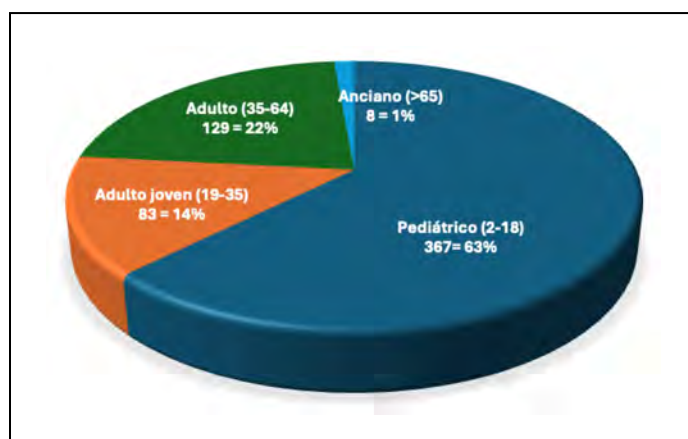


Figura 1. Frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos en pruebas cutáneas por edad de los pacientes del Hospital Juárez de México.

Cuadro 1. Frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos en pruebas cutáneas de acuerdo con el género del paciente en el Hospital Juárez de México.

Sexo	Cantidad de pruebas	(%)
Femenino	308	52.47
Masculino	279	47.53
Total	587	

(6.72%), y *Prosopis* sp. 133 (4.7%), *Juniperus ashei* 132 (4.67%), *Quercus alba* 125 (4.42%), *Betula verrucosa* 123 (4.35%), *Schinus mole* 121 (4.28%), *Ligustrum vulgare* 102 (3.61%), *Liquidambar* 70 (2.48%) y *Populus alba* 66 (2.33%). En el grupo de las gramíneas 367 (12.9%) *Cynodon dactylon* fue el más frecuente con 112 (3.96%), seguido de *Lolium perenne* 88 (3.11%), *Zae mays* 84 (2.97%) y *Phleum pratense* 83 (2.94%). En el grupo de las malezas, fue más frecuente *salsola Kali* 99 (3.5%), seguido de *Rumex crispur* 97 (3.43%) y ambrosia 95 (3.36%). **Cuadro 2**

Frecuencia de aeroalérgenos intradomiciliarios

Dentro del grupo de los alérgenos intradomiciliarios, los ácaros fueron los alérgenos más frecuentes con una



Figura 2. Distribución de aeroalérgenos de acuerdo con número total de sensibilizaciones, resultados obtenidos de pruebas cutáneas en el Hospital Juárez de México.

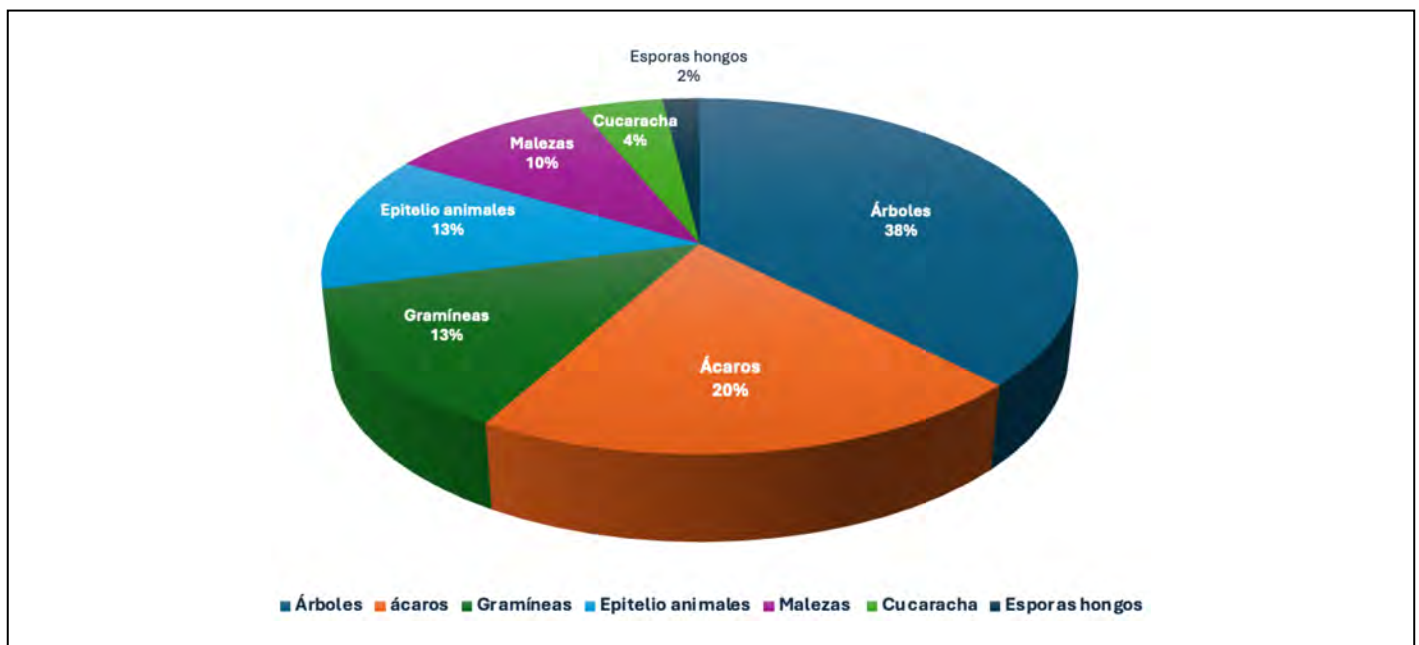


Figura 3. Frecuencia global de positividad de las pruebas cutáneas.

Cuadro 2. Frecuencias de sensibilizaciones de aeroalérgenos en pruebas cutáneas en el grupo de alérgenos extradomiciliarios, de los pacientes del Hospital Juárez de México.
Sensibilización a aeroalérgenos extradomiciliarios en la Ciudad de México y el Estado de México.

Arboles	1062 (37.57%)	Gramíneas	367 (12.9%)	Malezas	291 (10.29%
<i>Fraxinus americanus</i>	190 (6.7%)	<i>Cynodon dactylon</i>	112 (3.9%)	<i>Salsola Kali</i>	99 (3.5%)
<i>Prosopis sp</i>	133 (4.7%)	<i>Lolium perenne</i>	88 (3.1%)	<i>Rumex crispur</i>	97 (3.4%)
<i>Juniperus ashei</i>	132 (4.6%)	<i>Zea mays</i>	84 (2.9%)	<i>Ambrosia</i>	95 (3.3%)
<i>Quercus alba</i>	125 (4.4%)	<i>Phleum pratense</i>	83 (2.9%)		
<i>Betula verrucosa</i>	123 (4.3%)				
<i>Schinus mole</i>	121 (4.2%)				
<i>Ligustrum vulgare</i>	102 (3.6%)				
<i>Liquidambar</i>	70 (2.4%)				
<i>Populus alba</i>	66 (2.3%)				

sensibilización de 576 (20.37%), prevaleciendo *Pteronyssinus* 313 (11.07%) y *Dermatophagoides farinae* 263 (9.3%). Con relación a los epitelios de animales el gato fue detectada su positividad en 244 (8.6%) y de perro en 109 (3.8%) casos. El alérgeno de cucaracha con 122 (4.3%) y el hongo *Aspergillus fumigatus* con 56 (1.98%). **Cuadro 3**

Distribución geográfica de pacientes en la Ciudad de México y Estado de México
Este análisis de distribución geográfica reveló que, del total de 587 pacientes evaluados, 316 (53.8%) fueron residentes de la Ciudad de México, correspondientes a las alcaldías: Gustavo A Madero 142 (44.94%), Iztapalapa 35 (11.08%),

Cuadro 3. Frecuencia sensibilización a aeroalérgenos en pruebas cutáneas en el grupo de alérgenos intradomiciliarios, en los pacientes del Hospital Juárez de México.
Sensibilización a aeroalérgenos intradomiciliarios en la Ciudad de México y el Estado de México.

Ácaros	576 (20.3%)	Epitelios de animales	353 (12.4%)	Otros	178 (6.3%)
<i>D. pteronyssinus</i>	313 (11.0%)	gato	244 (8.6%)	cucaracha	122 (4.3%)
<i>D. farinae</i>	263 (9.3%)	perro	109 (3.8%)	<i>Aspergillus fumigatus</i>	56 (1.9%)

Venustiano Carranza 34 (12.7%), Azcapotzalco 31 (9.81%), Cuauhtémoc 15 (4.75%), Iztacalco 27 (8.54%), Miguel Hidalgo 7 (2.22%), Álvaro Obregón 7 (2.22%), Tláhuac 4 (1.27%), Xochimilco 4 (1.27%), Cuajimalpa 4 (1.24%), Tlalpan 3 (0.95%), y Benito Juárez 3 (0.95%).

Del total de los pacientes, 271 (46.16%) fueron residentes del Estado de México, habitantes de los siguientes municipios: Ecatepec 68 (25.09%), Tlanepantla 33 (12.1%), Nezahualcóyotl 23 (8.48%), Tultitlán 20 (7.3%), Tecámac 17 (6.27%), Cuautitlán Izcalli 13 (4.79%), Naucalpan 11 (4.05%), Acolman 9 (3.3%), Teotihuacán 9 (3.3%), Coacalco 9 (3.3%), Chimalhuacán 7 (2.5%), Chalco 7 (2.5%), Atizapán 6 (2.2%), Nicolas Romero 5 (1.84%), Zumpango 4 (1.4%), Texcoco 4 (1.4%), Chicoloapan, Jaltenco, Huehuetoca, 3 (1.1%), Coyotepec, San Martín, Tepoztlán, y Valle de Bravo 2 (0.7%), Huehuetán, Huixquilucan, Ixtlahuacán, Tultepec, 1 (0.36%).

DISCUSIÓN

Los perfiles de sensibilización se ven influenciados por las diferentes zonas climáticas. De acuerdo con la OMS los pacientes pueden llegar a sensibilizarse a más de un alérgeno y se estima que a nivel escolar la polisensibilización es del 40 al 50% de los pacientes con rinitis alérgica.^{15,16} En nuestro estudio encontramos un porcentaje mayor, reportando hasta un 85% de polisensibilización. El sexo femenino fue más frecuente en comparación con el masculino, al igual que lo reportado en la literatura. Se conoce una asociación hormonal en el sexo femenino con el aumento de las enfermedades alérgicas, principalmente después de la pubertad.^{17,18} Los alérgenos más frecuentes encontrados en nuestro estudio fueron los pólenes de árboles, seguido de los ácaros, en contraste con el estudio de Aguascalientes donde predominaron las gramíneas,¹⁹ o el estudio de Bedolla-Barajas en el 2010 realizado en el área metropolitana de Guadalajara donde predominaron los ácaros.²⁰ Con relación a los árboles, los más predominantes fueron *Fraxinus excelsior* y *Prosopis* seguido de juníperos, lo que coincide con información publicada por Larenas-Linnemann en el 2014, donde describe la sensibilización de aeroalérgenos en 6 zonas geográficas de México. La mayor sensibilización de los árboles fue *F. excelsior*, seguido de *Quercus ilex*.²¹ En otro estudio realizado en la ciudad de México del 2014 al 2018 se determinó que el *Fraxinus* sp. y los alérgenos de la familia *Cupressaceae* son más frecuentes que otros alérgenos de árboles. Estos hallazgos se han correlacionado con un aumento de contaminantes atmosféricos como PM₁₀, NO₂ y CO₂ con una mayor sensibilización a la familia de las Oleaceas.²²

La alta frecuencia de sensibilización a pólenes de árboles observada en esta población puede explicarse por múltiples factores. En primer lugar, posiblemente la zona norte de la Ciudad de México cuente con una alta densidad de árboles del género *Fraxinus*, *Prosopis* y *Schinus*. Estas especies se caracterizan por presentar altos liberación de pólenes en temporadas específicas y que podrían coincidir con el aumento de sintomatología alérgica. Especulamos que otro aspecto a considerar es la ubicación geográfica de algunas alcaldías, donde la concentración de polen puede aumentar la exposición. Estos factores, junto con posibles interacciones ambientales como la contaminación del aire, pueden potenciar la alergenidad del polen arbóreo.

En nuestro análisis podemos observar que de igual manera hay un aumento de la sensibilización a los alérgenos de la familia de las Oleáceas correspondiente con *Fraxinus americanus* y *Ligustrum vulgare*, en la alcaldía de Gustavo A. Madero, de donde provienen la mayoría de la población de los pacientes lo que permite proporcionar tratamiento específico para la familia de oleáceas, fagales y pinales.

En cuanto a las gramíneas, nuestros resultados corresponden con estudios previos, donde se menciona que *Cynodon dactylon* es uno de los alérgenos prevalentes principalmente en el norte del país y en el estado de México,²³ el cual corresponde a la subfamilia de las *Chloridoideae*; seguido de *Lolium perenne* representativo de la familia de las Pooidae. En relación con las malezas; *Salsoa Kali* es típica de regiones semidesérticas, con suelos salinos, donde la lluvia no es abundante, predominando en el norte del país.²⁴ En nuestro estudio fue la maleza más frecuente en el área norte de la ciudad de México.

En los alérgenos intradomiciliarios, los ácaros son los alérgenos más frecuentes, con predominio de *D. pteronnyssinus*, seguido por la sensibilización al epitelio de gato, muy similar a lo descrito en la literatura. En un estudio a nivel nacional, el 56% de la población estudiada fue positiva en sus pruebas cutáneas para los ácaros.²¹ En el estudio de Larenas-Linnemann del 2024, que trata de un reporte comparativo de sensibilización a aeroalérgenos en los últimos 14 años en México, se encontró que los ácaros, continúan siendo los alérgenos sensibilizantes más frecuentes.²⁵ En este trabajo se ha mencionado que la positividad de pruebas cutáneas en México ha aumentado significativamente en los últimos 14 años, tanto para alérgenos perennes como estacionales, lo que indica que este incremento es atribuible a factores más allá del cambio climático. En particular, destacaron que la sensibilidad a *Dermatophagoides* sigue siendo la más frecuente, lo cual es congruente con nuestra población. Nuestros hallazgos reflejan una tendencia similar, reforzando la validez externa de nuestros datos y subrayando la importancia de vigilancia continua en México. Futuros trabajos estarán encaminados a conocer si los cambios en la temperatura ambiental de la CDMX y zonas estudiadas en el presente trabajo han influido en el incremento de casos de rinitis alérgica. A nivel internacional, se ha reportado que factores como aumento del CO₂, duraciones prolongadas de temporada de polen y mayor urbanización han incrementado la sensibilización en décadas recientes.²⁶

Finalmente, consideramos que este estudio presenta algunas limitaciones que se deben considerar; en primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo, lo que puede conllevar sesgos en la selección de la información. Además, el análisis se basó en un solo centro hospitalario, o que podría limitar las conclusiones o, bien, los hallazgos a otras regiones del país. Por otro lado, o se midieron variables ambientales (concentración de pólenes) lo que podría impedir establecer la asociación entre la sensibilización y los factores climáticos o geográficos.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio tienen implicaciones clínicas importantes. La alta frecuencia de sensibilización a alérgenos

de árboles y ácaros en esta población indica la necesidad inmediata de diseñar paneles ajustados al perfil regional de aeroalérgenos. Lo anterior podría impactar positivamente evitando pruebas innecesarias y favoreciendo un diagnóstico más efectivo. Asimismo, se recomienda considerar estos resultados al seleccionar extractos para inmunoterapia específica, priorizando aquellos con mayor prevalencia como *Fraxinus americanus* y *Dermatophagoides pteronyssinus*.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Conceptualización, C.V.M.-C.; metodología, E.B.R.-N., J.M.B.-L. y J.M.-A.; software, J.M.B.-L.; validación, C.V.M.-C., E.B.R.-N. y J.M.B.-L.; análisis formal, J.M.B.-L.; investigación, E.B.R.-N. y J.M.-A.; redacción—borrador original, C.V.M.-C., J.M.B.-L.; redacción—revisión y edición, C.V.M.-C., E.B.R.-N. y J.M.B.-L.; visualización, J.M.B.-L.; y supervisión, C.V.M.-C.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores declaran que no tienen relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

1. Larenas-Linnemann D, et al. Changes in skin test aeroallergen sensitization in Mexico over the past 14 years and according to climate. *J Asthma Allergy*. 2024.
2. Pavón-Romero GF, et al. Association of allergic sensitivity and pollination in allergic respiratory disease: the role of pollution. *J Asthma Allergy*. 2022.
3. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40 (6): 366-368. doi: 10.2500/aap.2019.40.4248
4. Rodríguez-Galván YE, et al. Prevalencia de asma y rinitis alérgica en niños escolares de San Luis Potosí, México. 2021.

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Woodfolk JA, Commins SP, Schuyler AJ, Erwin EA, et al. Allergens, sources, particles, and molecules: Why do we make IgE responses? *Allergol Int*. 2015; 64 (4): 295-303. doi: 10.1016/j.alit.2015.06.001
2. Sharma N, Patiyl S, Dhali A, Pande A, et al. AlgPred 2.0: an improved method for predicting allergenic proteins and mapping of IgE epitopes. *Brief Bioinform*. 2021; 22 (4): bbaa294. doi: 10.1093/bib/bbaa294
3. Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric asthma: A global epidemic. *Ann Glob Health*. 2019; 85 (1): 6. doi: 10.5334/aogh.2416
4. Aldakheel FM. Allergic diseases: A comprehensive review on risk factors, immunological mechanisms, link with COVID-19, potential treatments, and role of allergen bioinformatics. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (22): 12105. doi: 10.3390/ijerph182212105
5. Loh W, Tang M. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15 (9): 2043. doi: 10.3390/ijerph15092043
6. Kim WK. Epidemiology of allergic diseases and risk factors in children: A population-based study in 2022. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (2): AB181. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.566
7. Rodríguez-Galván YE, Ramos-García BC, 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 (Méx)*. 2021; 30 (2): 43-49. doi: 10.35366/101641
8. Reddel HK, Hurd SS, FitzGerald JM. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18 (5): 505-506. doi: 10.5588/ijtld.14.0246
9. Ediger D, Günaydin FE, Erbay M, Şeker Ü. Trends of sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis and asthma in the city of Bursa, South Marmara Sea Region of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020; 50 (2): 330-336. doi: 10.3906/sag-1908-139
10. 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
11. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40 (6): 366-368. doi: 10.2500/aap.2019.40.4248
12. Andersen ZJ. Climate change and respiratory disease: clinical guidance for healthcare professionals. *Breathe (Sheff)*. 2023; 19 (2): 220222. doi: 10.1183/20734735.0222-2022
13. United Nations. Climate Change. <https://www.un.org/en/climatechange/what-is-climate-change>. Accessed May 12, 2025.
14. Gobierno de México. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 1987. https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf. Accessed May 12, 2025.
15. World Allergy Organization. Libro Blanco de la Alergia 2011-2012. Resumen Ejecutivo. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, eds.
16. Zablotzky B, Negro LI, Akinbami LJ. Condiciones alérgicas diagnosticadas en niños de 0 a 17 años: Estados Unidos, 2021. *NCHS Data Brief*. 2023; (459). doi: 10.15620/cdc:12325
17. Shah S. Hormonal link to autoimmune allergies. *ISRN Allergy*. 2012; 2012: 910437. doi: 10.5402/2012/910437
18. Passalacqua G. Allergic rhinitis in women. *Womens Health (Lond)*. 2007; 3 (5): 603-611. doi: 10.2217/17455057.3.5.603
19. Suárez-Gutiérrez M, Macías-Garza JE, López-Ortiz DJ, Fuentes B, Álvarez-Cardona A. Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México. *Rev Alerg Mex*. 2019; 66 (4): 388-393.
20. Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD. Sensibilización a aeroalérgenos en sujetos con rinitis alérgica que viven en la zona metropolitana de Guadalajara, México. *Rev Alerg Mex*. 2010; 57 (2): 50-56.
21. 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): 20. doi: 10.1186/2045-7022-4-20
22. Pavón-Romero GF, Calderón-Ezquerro MDC, Rodríguez-Cervantes MA, et al. Association of allergic sensitivity and pollination in allergic respiratory disease: the role of pollution. *J Asthma Allergy*. 2022; 15: 1227-1243. doi: 10.2147/JAA.S373307

23. Gaspar-López A, López-Rocha E, Rodríguez-Mireles K, Segura-Méndez N, et al. Prevalence of pollinosis in patients with allergic asthma, rhinitis and conjunctivitis in the South of Mexico City 2007–2013. *Rev Alerg Mex.* 2014; 61 (3): 147-152.
24. Vibrans H. Salsola tragus. Malezas de México. CONABIO; 2009. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/chenopodiaceae/salsolatragus/fichas/ficha.htm>.
25. Larenas-Linnemann D, Morfín-Maciel BM, Gonzalez-Uribe V, et al. Changes in skin test aeroallergen sensitization in Mexico over the past 14 years and according to climate. *J Asthma Allergy.* 2024; 17: 733-742. doi: 10.2147/JAA.S462694. PMID:39131602;
26. Zhang, Y., Steiner, A.L. Projected climate-driven changes in pollen emission season length and magnitude over the continental United States. *Nat Commun* 13, 1234 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28764-0>

Changes in the Nijmegen Questionnaire in severe asthma patients treated with dupilumab

Cambios en el Cuestionario de Nijmegen en pacientes con asma grave que reciben dupilumab

Isamar De Agrela-Mendes,^{1*}  Jorge Correa-Borit,¹ Valentin Lopez,¹ Mihaela Ifrim,¹ Carlos Turiel,¹ Leticia De Las Vecillas,^{1,2} Santiago Quirce,^{1,2,3} Javier Dominguez-Ortega^{1,2,3}

¹Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

²Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, Spain

³CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

Reception: 04/01/2025

Acceptance: 07/21/2025

Publication: 12/31/2025

*Correspondence: Isamar Carolina De Agrela Mendes. isamardeagrela@gmail.com

Abstract

Objective: To assess changes in Nijmegen Questionnaire (NQ) scores in patients with severe asthma treated with dupilumab and their relationship with disease control.

Methods: A retrospective study was conducted in patients with severe asthma treated with dupilumab. Epidemiological and clinical data were collected, as well as results of questionnaires: NQ, asthma control test (ACT) and Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), assessing the changes after one year of treatment.

Results: A total of 18 patients were included, 12 males, with a median age of 54 years and a range between 27 and 67 years old. The median result of the NQ at the start of dupilumab was 15.5 points (1-34) and at 12 months was 7 points (0-35). Before treatment, five patients (27.77%) had a NQ greater than 23 points compatible with hyperventilation syndrome (HVS). The median ACT score was 19 (10-24) and at the 12-month control it was 23 (12-25). The median AQLQ was 5 points (3-7) at the start of dupilumab and 6.08 points (3.50-7) after 12 months of dupilumab. This study observed changes in NQ scores after 12 months of dupilumab treatment, irrespective of initial NQ scores.

Conclusions: Incorporating the NQ into the assessment of biologic response in severe asthma may provide additional insights into patient monitoring. Proper management of comorbidities, including HVS, is essential for optimizing asthma outcomes, as uncontrolled comorbidities can confound asthma control.

Keywords: Nijmegen questionnaire; Asthma quality of life questionnaire; Severe asthma; Dupilumab; Hyperventilation syndrome.

Resumen

Objetivo: Evaluar los cambios en las puntuaciones del Cuestionario de Nijmegen (CN) en pacientes con asma grave que reciben dupilumab y su relación con el control de la enfermedad.

Métodos: Estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes con asma grave, tratados con dupilumab. Se recopilaron datos epidemiológicos y clínicos, así como los resultados de los cuestionarios CN, Test de Control del Asma (TCA) y Cuestionario de Calidad de Vida en Asma (AQLQ), evaluando los cambios tras un año de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 18 pacientes (12 hombres y 6 mujeres), con mediana de edad de 54 años (rango: 27-67 años). La mediana del CN al inicio del tratamiento con dupilumab fue de 15.5 puntos (rango: 1-34) y a los 12 meses de 7 puntos (rango: 0-35). Antes del tratamiento, 5 (27.77%) pacientes reportaron una puntuación superior a 23 puntos del CN, compatible con síndrome de hiperventilación (SHV). La mediana de la puntuación ACT fue de 19 (10-24) y en el control a los 12 meses fue de 23 (12-25). La mediana de la puntuación AQLQ fue de 5 puntos (3-7) al inicio del tratamiento con dupilumab y de 6.08 puntos (3.50-7) luego de 12 meses de tratamiento. Se informaron cambios en las puntuaciones NQ después de 12 meses de tratamiento con dupilumab, independientemente de las puntuaciones iniciales del cuestionario.

Conclusión: La incorporación del Cuestionario de Nijmegen en la evaluación de la respuesta al tratamiento con biológicos en pacientes con asma grave puede proporcionar información adicional para su seguimiento. El tratamiento adecuado de las comorbilidades, incluido el síndrome de hiperventilación (SHV), es decisivo para optimizar los desenlaces en el control del asma.

Palabras clave: Cuestionario de nijmegen; Cuestionario de calidad de vida en asma; Asma grave; Dupilumab; Síndrome de hiperventilación.

INTRODUCTION

Dysfunctional breathing refers to a group of chronic respiratory pattern disorders that result in respiratory and non-respiratory symptoms such as dyspnea, chest pain, dizziness, and fatigue.^{1,2} Among the various patterns described, the most frequently reported is hyperventilation syndrome (HVS). The Nijmegen Questionnaire (NQ) is a validated tool for distinguishing patients with and without HVS by assessing three dimensions: shortness of breath, peripheral tetany, and central tetany. The NQ comprises 16 questions, scored on a scale from 0 ("never") to 4 ("always"), with a score of ≥ 23 required for a diagnosis of HVS. The NQ demonstrates a sensitivity of 91% and specificity of 95% in detecting HVS.⁴

The prevalence of HVS is challenging to establish but is estimated to affect 6–10% of the general population and 29% of asthmatic patients.⁵ Discriminating between HVS and asthma using the NQ can be complex, as several items in the questionnaire may overlap with asthma manifestations.³ While the NQ has been validated in mild-to-moderate asthma, its reliability in patients with severe asthma remains unexplored.⁶ This study aimed to assess changes in NQ scores in patients with severe asthma treated with dupilumab and their relationship with disease control.

METHODS

A retrospective study was conducted involving patients aged ≥ 18 years with a diagnosis of severe asthma and on treatment with dupilumab. Clinical and demographic data, along with results from the NQ, Asthma Control Test (ACT), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), and changes in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) from spirometry (measured in milliliters and percentage), were collected from electronic medical records. All variables were measured at baseline and after 12 months of treatment. The ethics committee of Hospital Universitario La Paz approved the study (PI-5027).

RESULTS

Eighteen patients (12 males) with a median age of 54 years (range: 27–67) were included. **Table 1** presents asthma phenotypes and associated comorbidities per patient.

The median NQ score decreased from 15.5 (range: 1–34) at baseline to 7 (range: 0–35) after 12 months. Similarly, the median ACT score improved from 19 (range: 10–24) to 23 (range: 12–25), and the median AQLQ score increased from 5 (range: 3–7) to 6.08 (range: 3.50–7). At baseline, the median FEV1 was 3005 mL (p25-p75: 2318–3253) 81% (p25-p75: 71%–87%), improving to 3160 mL (p25-p75: 2755–3775) 87% (p25-p75: 78–97%) after 12 months of treatment. Changes by patient are described in **Table 1**.

Five patients (27.8%) had baseline NQ scores ≥ 23 , consistent with HVS. Four of these patients were women, three of whom had anxiety diagnoses, while one had severe vocal cord dysfunction.

Although no significant minimum difference has been established to consider changes in NQ, after 12 months of dupilumab treatment, 13/18 patients showed a decrease

in NQ scores, including 3/5 patients with baseline scores ≥ 23 , whose scores dropped below the HVS diagnostic threshold.

DISCUSSION

The use of the Nijmegen questionnaire in the follow-up of patients with severe asthma is an available tool in addition to other classic questionnaires used to monitor asthma control, such as the ACT or the AQLQ. Although its development focused on differentiating between patients with and without HVS, it can be a useful tool in the follow-up of asthma, as it offers a broad view of the symptoms associated with dysfunctional breathing patterns. It assesses the patient's perception of these symptoms and can help us personalize patient management and integrating non-pharmacological interventions such as respiratory retraining or cognitive-behavioral therapy.

One of the main criticisms of the NQ is that it can overestimate the frequency of HVS in asthmatic patients since symptoms assessed in the questionnaire are compatible with asthma, so control of the disease can normalize the results of NQ.

To test this hypothesis, the results of the ACT score were collected. In our 13 patients with improvement in NQ, all patients also reflected improvement in ACT but from the remaining 5 patients with no improvement in NQ, interestingly 4/5 had improved in ACT. Therefore, it does not seem that there is always an established relationship between improvement in asthma control and improvement in NQ, the presence of dysfunctional breathing patterns and asthma can coexist in the same patient.

In relation to the 5 patients with HVS, despite all presented improvement in ACT, two patients maintain high scores in NQ compatible with HVS, which shows that HVS can persist despite maintaining good asthma control in some patient.

In these patients where asthma control is observed but respiratory symptoms persist, follow-up with NQ is especially useful, as it can help address the hypothesis that the lack of respiratory symptom control is related to other comorbidities.

These findings highlight the importance of exploring different domains of response to biological treatments. NQ may serve as a valuable monitoring tool in asthma, identifying HVS comorbidity and providing insight into the patient's perceived disease control. Thomas et al.⁷ suggested using the NQ as a continuous variable to assess the cognitive and perceptual burden of disease rather than as a binary diagnostic tool for HVS.

To assess improvement in asthma control, in addition to the ACT, changes in quality of life through the AQLQ and changes in objective measures such as spirometry were assessed. The median FEV1 increased by 155 mL (6%), and the AQLQ score improved by 1.08 points. Patients with baseline NQ scores ≥ 23 demonstrated notable improvements. Changes by patient are described in **Table 1**.

When respiratory symptom control is not satisfactory in patients with severe asthma being treated with biological

Table 1. Clinical characteristics and changes in questionnaires and FEV1.

N°	Asthma phenotype	Comorbidities	NQ previous	NQ after	ACT previous	ACT after	AQLQ previous	AQLQ after	FEV1 previous	FEV1 after
1	Mixed	Nasal polyposis	15	7	20	23	6.06	5.34	2420 (87%)	2550 (92%)
2	Eosinophilic	GERD Bronchiectasis Nasal polyposis	21	5	23	25	5.78	6.46	3740 (108%)	4200 (118%)
3	Mixed	Bronchiectasis Nasal polyposis	2	1	18	23	3.75	6.70	3390 (72%)	4050 (87%)
4	Eosinophilic	Nasal polyposis	10	4	17	22	5.25	6.40	3870 (99%)	3780 (98%)
5	Eosinophilic	Bronchiectasis Obesity Nasal polyposis	3	9	24	21	6.40	6.25	3170 (77%)	3070 (75%)
6	Mixed	GERD Nasal polyposis	21	13	19	25	5.10	6.70	2000 (56%)	2740 (78%)
7	Mixed	Bronchiectasis GERD Nasal polyposis	16	3	23	25	6.50	6.00	3070 (81%)	3400 (90%)
8	Eosinophilic	GERD Nasal polyposis	13	22	13	17	4.59	4.28	3040 (82%)	2900 (79%)
9	Mixed	Nasal polyposis	2	3	11	20	4.00	7.00	2890 (67%)	4000 (87%)
10	Mixed	GERD Obesity	5	4	21	23	5.00	5.40	2060 (60%)	2570 (69%)
11	Allergic	Bronchiectasis	8	5	13	23	5.00	6.00	1500 (71%)	1310 (63%)

...continuation table 1.

N°	Asthma phenotype	Comorbidities	NQ previous	NQ after	ACT previous	ACT after	AQLQ previous	AQLQ after	FEV1 previous	FEV1 after
12	Mixed	Obesity Nasal polyposis	1	5	24	25	7.00	7.00	2970 (66%)	3250 (73%)
13	Mixed	GERD Nasal polyposis	22	0	20	25	4.00	7.00	3130 (85%)	2860 (79%)
14	Eosinophilic	Anxiety GERD Nasal polyposis	33	16	21	24	5.00	5.44	2040 (86%)	3760 (120%)
15	Mixed	GERD Nasal polyposis	25	11	15	21	4.90	6.15	4990 (106%)	5180 (116%)
16	Eosinophilic	Anxiety Nasal polyposis	27	7	15	19	4.03	5.70	3280 (81%)	2800 (86%)
17	Mixed	Anxiety	34	25	16	20	4.80	5.50	2290 (80%)	3510 (100%)
18	Allergic	Vocal cord dysfunction	32	35	10	12	3.00	3.50	2400 (87%)	2320 (87%)

ACT: asthma control test; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; F: female; FEV1: Forced expiratory volume; GERD: gastroesophageal reflux disease; M: male; NQ: Nijmegen questionnaire.

therapies and improvement has been observed in both spirometry and quality of life, before considering that the treatment is ineffective or insufficient, assessing alterations in dysfunctional respiratory patterns can be useful, as it may be the key to identifying the inconsistency found between apparently good clinical control but a poor perception of the disease.

Proper management of comorbidities, including HVS, is essential for optimizing asthma outcomes, as uncontrolled comorbidities can confound asthma control.⁸ Managing HVS with respiratory physiotherapy has been shown to improve quality of life and symptom perception in daily activities and exercise.⁹

As limitations, this study is retrospective and has a small sample of patients, moreover, it does not have a formal statistical study, the intention of the study is to describe the changes observed in the sample, not to extrapolate the data to the general population. Therefore, larger studies are needed to assess the usefulness of NQ in patients with severe asthma. To our knowledge, this is the first study to evaluate changes in NQ scores in severe asthma patients treated with dupilumab or other biological therapy.

CONCLUSION

In our sample of patients with severe asthma treated with dupilumab, changes in the NQ were observed. We believe this questionnaire may be useful as an additional tool for severe asthma management, as it can provide data on dysfunctional breathing patterns that may be confused with therapeutic failure and can be solved by personalizing management with non-pharmacological measures.

DECLARATIONS

Author contribution's

All authors contributed to the study conception. All authors extracted data for the purposes of this submission. The first draft and manuscript were written by Isamar De Agrela Mendes and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Financial sources statement

The authors declare that no funding was received for the present study

Conflicts of interest

Isamar De Agrela Mendes, Jorge Correa Borit, Valentin Lopez Carrasco, Mihaela Carmen Ifrim, Carlos Turiel Gómez, Leticia De Las Vecillas and Santiago Quirce have no conflicts of interest to declare. Javier Dominguez Ortega has received in the last 3 years financial compensation for advisory meetings and/or conferences from ALK, GSK, Gebro, Sanofi, Teva, AstraZeneca, Novartis, LetiPharma, Chiesi, Cipla and Bial.

Ethics responsibilities

The study was carried out in adherence to ethical standards, the Regulation of the General Health Law on Health Research, and the Declaration of Helsinki.

Human and animal rights and informed

Consent This article does not contain any studies with human, or animal subjects performed by any of the authors.

Key References

1. Howell JB. The hyperventilation syndrome: a syndrome under threat? *Thorax* 1997; 52 (Suppl 3): S30-S34. doi: 10.1136/thx.52.2008.s30
2. Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985; 29 (2): 199-206. doi: 10.1016/0022-3999(85)90042-x
3. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Price D. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim Care Respir J* 2005; 14 (2): 78-82. doi: 10.1016/j.pcrj.2004.10.007
4. Thomas M, Bruton A, Ainsworth B. Use of the Nijmegen Questionnaire in asthma. *ERJ Open Res* 2015; 1 (1): 00033-2015. doi: 10.1183/23120541.00033-2015

Permissions

All figures and tables are original.

REFERENCES

1. Howell JB. The hyperventilation syndrome: a syndrome under threat?. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 3): S30-S34. doi: 10.1136/thx.52.2008.s30
2. Morgan MD. Dysfunctional breathing in asthma: is it common, identifiable and correctable?. *Thorax* 2002; 57 (Suppl 2): II31-II35.
3. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev* 2016; 25 (141): 287-294. doi: 10.1183/16000617.0088-2015
4. Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985; 29 (2): 199-206. doi: 10.1016/0022-3999(85)90042-x
5. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Price D. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim Care Respir J* 2005; 14 (2): 78-82. doi: 10.1016/j.pcrj.2004.10.007
6. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire-NQ. *J Asthma* 2014; 51 (8): 839-846. doi: 10.3109/02770903.2014.922190
7. Thomas M, Bruton A, Ainsworth B. Use of the Nijmegen Questionnaire in asthma. *ERJ Open Res* 2015; 1 (1): 00033-2015. doi: 10.1183/23120541.00033-2015
8. Hekking PP, Amelink M, Wener RR, Bouvy ML, et al. Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (1): 108-113. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.008
9. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - a five-year follow-up of patients with dysfunctional breathing. *Respir Med* 2011; 105 (8): 1153-1159. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.006

Domestic hypersensitivity pneumonitis caused by inadvertent exposure to feathers

Neumonitis por hipersensibilidad doméstica causada por exposición accidental a plumas

Katherine Pose,^{1*}  Leticia De Las Vecillas,^{1,2} Margarita Tomás-Pérez,¹ Pilar Barranco,^{1,2,3} Santiago Quirce,^{1,2,3} Javier Domínguez-Ortega^{1,2,3}

¹Department of Allergy, La Paz University Hospital, Madrid (Spain)

²Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid (Spain)

³CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain

Reception: 01/27/2025

Acceptance: 02/05/2025

Publication: 12/31/2025

*Correspondence: Katherine Pose. kattypose@gmail.com

Abstract

Objective: Case series of patients with domestic hypersensitivity pneumonitis, focusing on hidden avian exposures or other non-suspected antigens (feather comforters and pillows).

Methods: Seven female patients diagnosed with non-occupational HP were evaluated using clinical records from La Paz University Hospital (2014–2022). Data collected included exposure history, HRCT findings, IgG antibodies, BAL, biopsies, and treatment outcomes.

Results: Patients had a median age of 53.5 years (range: 15–75), with varied exposure to birds or indirect sources like feather duvets. Diagnosis was made based on HRCT, BAL, and biopsy findings. Five patients removed the antigen source, resulting in symptom improvement and pulmonary function in non-fibrotic cases. Corticosteroid treatment was given to all, with one patient requiring oxygen therapy. The median FEV1 improvement was 50 ml, and three patients with a non-fibrotic pattern showed improved DLCO after treatment.

Conclusions: Early diagnosis and antigen avoidance are key to managing hypersensitivity pneumonitis (HP), especially in cases of hidden bird-related exposures. A multidisciplinary approach improved outcomes, particularly in non-fibrotic cases. Larger studies and broader antigen testing are needed to validate these findings and enhance diagnostic accuracy.

Keywords: Alveolitis; Extrinsic allergic; Hypersensitivity pneumonitis; Avian; Lungs, feather duvet; Interstitial lung disease.

Resumen

Objetivo: Serie de casos de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad doméstica, enfocándose en exposiciones aviares ocultas u otros antígenos no sospechosos (edredones y almohadas de plumas).

Métodos: Se evaluaron siete pacientes femeninas diagnosticadas con neumonitis por hipersensibilidad no ocupacional. Se utilizaron los registros clínicos del Hospital Universitario La Paz (2014–2022). Se recolectaron datos del antecedente de exposición, hallazgos en HRCT, anticuerpos IgG, BAL, biopsias y resultados del tratamiento.

Resultados: Se registró una edad media de 53.5 años (rango: 15–75). Las pacientes tuvieron diversas exposiciones a aves o fuentes indirectas (edredones de plumas). El diagnóstico se basó en los hallazgos de HRCT, BAL y biopsia. Cinco pacientes eliminaron la fuente del antígeno, lo que resultó en la disminución de síntomas y mejora en la función pulmonar en los casos no fibrosos. Se administraron corticosteroides a todas, y una paciente requirió terapia con oxígeno. La mejora media del FEV1 fue de 50 mL, y tres pacientes con patrón no fibroso mostraron una mejora en la DLCO luego del tratamiento.

Conclusiones: El diagnóstico temprano y evitar el contacto con el antígeno son importantes en el tratamiento de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, especialmente en quienes tienen exposiciones ocultas relacionadas con aves. El enfoque multidisciplinario mejora los resultados, particularmente en casos no fibróticos. Se requieren estudios con muestras más grandes y que realicen pruebas de antígenos más diversas para validar estos hallazgos y mejorar la precisión diagnóstica.

Palabras clave: Alveolitis; Alérgica extrínseca; Neumonitis por hipersensibilidad; Aviar; Pulmones, edredón de plumas; Enfermedad pulmonar intersticial.

INTRODUCTION

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an immune-mediated syndrome characterized by lung and respiratory tract inflammation caused by repeated exposure to certain antigens, such as fungi, bacteria, and chemicals, in susceptible and sensitized individuals.¹⁻³ Recent guidelines classify HP into fibrotic and non-fibrotic types, with diagnosis relying on the integration of clinical, radiological, serological, and pathological findings. Although underdiagnosis was previously common, it has improved due to enhanced diagnostic criteria and consensus among experts, leading to earlier diagnosis.^{2,4,5}

Diagnosis involves evaluating exposure history, HRCT findings, IgG antibodies, BAL results, and pathology. Treatment emphasizes antigen avoidance and immunosuppressive drugs like corticosteroids, with symptom improvement often supporting the diagnosis.^{1,4,6}

Although bird exposure is a well-known cause of HP, hidden exposures, such as feather duvets and pillows, are less frequently reported. This study aims to further evaluate patients with domestic HP, focusing on potential exposure to hidden avian or other unsuspected antigens.

METHODS

Data were gathered from electronic clinical records (DXC-HCIS) at La Paz University Hospital from 2014 to 2022. We included patients diagnosed with non-occupational HP in the Allergy Department. The following variables were documented: patient characteristics, medical history, living conditions, animal exposure, time to diagnosis, pulmonary function tests, HRCT scan findings, biopsy results, BAL findings, and treatment received.

Specific IgG antibodies to bird-related antigens were assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test. Serum samples were processed to detect antibodies against canary and parakeet feathers. Lung biopsies were obtained via thoracoscopic lung biopsy in one patient and the rest through transbronchial lung biopsy. Histopathological analysis included examination for fibrotic patterns, non-necrotizing granulomas, and ground-glass opacities. BAL was performed during bronchoscopy. A saline solution was instilled and aspirated to collect samples from the lower respiratory tract. Lymphocyte counts and CD4:CD8 ratios were measured using flow cytometry to assess inflammation and immune response.

RESULTS

We studied seven female patients with a median age of 53.5 years (range: 15–75 years), four of whom were non-smokers. Four patients had a history of seasonal allergic rhinoconjunctivitis, and one also had asthma (#2). Four patients owned pet birds. Among the three without birds, two had feather duvets and pillows with visible damp spots, and one had exposure to pigeon droppings and feathers due to living in an attic with a terrace (#1). The median duration from symptom onset to diagnosis was 8.5 months, with a median follow-up of four years (range: 1–8 years).

Table 1

Diagnosis was made following ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guidelines and a multidisciplinary team approach.³ All patients exhibited findings consistent with HP on HRCT scans. BAL was performed in four patients, with elevated lymphocyte counts in three; one had a CD4:CD8 ratio greater than 2. Lung biopsies were conducted in three patients, revealing fibrotic patterns in one and characteristic features such as ground-glass opacities and non-necrotizing granulomas in others. Serological biomarkers, such as KL-6, were not evaluated in this study due to limited availability and logistical constraints. However, the inclusion of such biomarkers could have provided additional insights into the diagnostic evaluation, since KL-6 has been suggested as a potential marker for pulmonary inflammation and fibrosis, and its assessment may aid in distinguishing between different forms of interstitial lung disease. Specific IgG antibodies to bird-related antigens were tested in all patients, and five patients removed the antigen to prevent further exposure.

All patients received oral corticosteroids, with one patient requiring continuous oxygen therapy. The patient with a fibrotic pattern maintained stable symptoms and pulmonary function tests without worsening after treatment. Three patients with a non-fibrotic pattern showed improved diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) after treatment, while three remained stable, and one experienced a decrease in DLCO post-treatment. The median improvement of FEV1 was 50 ml, four patients improved significantly while the rest maintained similar results of spirometry at follow-up. All patients improved reported symptoms (dyspnea, cough) after they received treatment and removed the suspected antigen to avoid exposure. Despite receiving specific treatment and removing the bird pet, one of the patients was not asymptomatic until she avoided the feather bedding.

DISCUSSION

In recent years, significant advances in understanding and diagnosing hypersensitivity pneumonitis (HP) have been made, building on the foundational work of researchers. Costabel et al.¹ emphasized the complexity of HP as a syndrome with diverse triggers, including environmental and occupational exposures, and highlighted the importance of comprehensive diagnostic criteria to improve early recognition and management.

The role of antigen diversity in HP pathogenesis has been underscored by Nogueira et al.,² who noted that the breadth of antigenic sources, including avian proteins and mold, contributes to diagnostic challenges. Our findings support this observation, as all patients tested positive for IgG antibodies to canary or parakeet feathers, despite some lacking direct bird exposure. This highlights the potential for indirect or unexpected sources, such as feather bedding or pigeon droppings, to contribute to underdiagnosis—a concern also raised by Enríquez-Matas et al.⁸ and Alvarez-Fernández et al.⁹ in their work on molds and humidifier-related antigens.

The reduction in diagnostic delay observed in our case series, with a median time from symptom onset to diagnosis decreasing to 6.5 months after 2016, reflects the impact of updated guidelines, such as those proposed by Raghu et al.⁴ Early diagnosis and intervention, as demonstrated in our

Table 1. Demographic, epidemiological and clinical characteristics of the patients.

#	Age	Inadvertent exposure†	Bird pets	Lymph BAL	CD4/CD8	Chest HRCT scan‡	Biopsy pattern:‡	IgG Canary™	IgG Parakeet Droppings™	IgG Parakeet Feathers™
1	75	Yes	No	6	N/A	Traction bronchiectasis, cranio-caudally honeycombing	TBL: Intense honeycombing, few fibroblastic foci	43.40	50.20	42.00
2	15	Non identified	Yes	37	2.46	Bilateral mosaic attenuation and GGOs in UL	N/A	33.70	108.00	168.00
3	37	Non identified	Yes	N/A	N/A	Centrilobular nodules with GGOs in UL, air trapping	N/A	128.00	N/A	140.00
4	52	Yes	No	82	0.65	Diffuse centrilobular nodules with GGOs, air trapping	TBLB: Poorly formed NNGs, lymphocyte bronchiolitis	300.00	N/A	N/A
5	55	Yes	No	N/A	N/A	Mosaic attenuation, centrilobular nodules in UL	TBLB: lymphocyte bronchiolitis, and FM	N/A	19.40	N/A
6	62	Non identified	Yes	59	0.1	Centrilobular nodules with GGOs in medium and UL	N/A	N/A	200.00	200.00
7	43	Yes	Yes	N/A	N/A	Diffuse mosaic attenuation and GGOs in UL	N/A	8.86	N/A	9.38

† Refers to exposure to feather duvets and pillows, humidity spots at home, or contact with bird droppings or feathers without bird pets.

‡ Following ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guidelines.

™ In milligrams/liters.

LymphBAL: percentage of lymphocytes in bronchoalveolar lavage; CD4/CD8: ratio of CD4 over CD8; HRCT: high-resolution computed tomography; GGOs: ground-glass opacity; UL: upper lobes; TBL: thoracoscopic lung biopsy; TBLB: transbronchial lung biopsy; NNGs: non-necrotizing granulomas; FM: foamy macrophages; IgG: immunoglobulin G; N/A: non-analyzed.

study, correlate with better patient outcomes, particularly in non-fibrotic HP, where improved DLCO was observed.

Our findings also resonate with Morell et al.^{6,7} who explored the overlap between chronic HP and IPF, identifying antigen exposure as a key differentiating factor. Studies indicate that at least 43% of patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) had chronic HP, with half of these cases attributed to occult exposure to feather bedding.⁷ More recently, feather bedding use was found to contribute to HP in 26% of 127 recruited patients.⁶ In our cohort, the absence of fibrosis in recent cases likely reflects quicker diagnosis and antigen avoidance strategies, underscoring the importance of heightened clinical awareness and patient education. The clinical relevance of antigen avoidance was further demonstrated by significant symptom improvement following the removal of bird-related products, reinforcing recommendations by Quirce et al. to prioritize environmental modifications in managing HP.

Finally, while the research by Fink et al.⁵ highlighted gaps in understanding HP's pathophysiology and the need for targeted therapies, our study emphasizes the immediate benefits of preventive strategies and early treatment in mitigating disease progression.

This study has some limitations that should be considered when interpreting its findings. The small sample size of seven patients and its single-center, retrospective design may limit the generalizability of the findings. Additionally, relied on patient-reported exposure histories, which may introduce some recall bias. Despite these limitations, the findings provide valuable insights into the importance of early diagnosis, antigen avoidance, and treatment in managing hypersensitivity pneumonitis. This underscores the need for larger, multicenter studies to validate these observations and provide a more robust evidence base for HP diagnosis and management. Future research should also focus on identifying novel antigens and refining therapeutic approaches to address chronic and fibrotic HP.

CONCLUSIONS

This study highlights the significance of early diagnosis and antigen avoidance in the management of HP, particularly in cases involving hidden exposures to bird-related antigens such as feather bedding. Through a multidisciplinary approach and adherence to updated guidelines, most patients achieved symptom improvement, with non-fibrotic cases showing better pulmonary function outcomes. However, the study underscores the need for broader testing of potential antigens, the incorporation of biomarkers like KL-6 for enhanced diagnostic accuracy, and larger, multicenter studies to validate these observations.

DECLARATIONS

Contribution statement

All authors confirm contributions to the paper including study conception and design, data collection, analysis and interpretation of results, draft manuscript preparation and editing and revision. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethics responsibilities

The study was carried out in adherence to ethical standards, the Regulation of the General Health Law on Health Research, and the Declaration of Helsinki.

Human and animal rights and informed

Consent This article does not contain any studies with human, or animal subjects performed by any of the authors.

Key References

1. Nogueira R, Melo N, Novais E, Bastos H, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology* 2019; 25 (2): 97-108. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.003.
2. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, de Blay F, Koschel D, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: An EAACI position paper. *Allergy*. 2016;71(6):765-779. doi:10.1111/all.12866.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (3): 36-69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
4. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (7): 792-798. doi: 10.1164/rccm.200409-1205WS.
5. Morell F, Villar A, Ojanguren I, Muñoz X, et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021; 57 (2): 87-93. doi: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.

Permissions

All figures and tables are original.

REFERENCES

1. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 65. doi: 10.1038/s41572-020-0191-z.
2. Nogueira R, Melo N, Novais E, Bastos H, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology* 2019; 25 (2): 97-108. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.003.
3. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, de Blay F, Koschel D, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: An EAACI position paper. *Allergy*. 2016;71(6):765-779. doi:10.1111/all.12866.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (3): 36-69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
5. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (7): 792-798. doi: 10.1164/rccm.200409-1205WS.
6. Morell F, Villar A, Ojanguren I, Muñoz X, et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021; 57 (2): 87-93. doi: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
7. Morell F, Villar A, Montero MA, Muñoz X, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective case-cohort study.

- Lancet Respir Med 2013; 1 (9): 685-694. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
8. Enríquez-Matas A, Quirce S, Hernández E, Vereda A, et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by domestic exposure to molds. J Investig Allergol Clin Immunol 2007; 17 (2): 126-127.
9. Alvarez-Fernández JA, Quirce S, Calleja JL, Cuevas M, Losada E. Hypersensitivity pneumonitis due to an ultrasonic humidifier. Allergy 1998; 53 (2): 210-212. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03873.x.

Exploring the repertoire of cross-reactive allergens among *Aspergillus fumigatus* and *D. pteronyssinus* mites: an in-silico approach

Exploración de los alérgenos de reactividad cruzada entre los ácaros *Aspergillus fumigatus* y *D. pteronyssinus*: un enfoque *in silico*

José J Vasquez,¹ Andrés Sanchez,^{2,3} Jorge Sancez,³ Elizabeth García,² Marlon Múnera^{2,4*} 

¹Universidad de Pamplona

²Faculty of Health, Medical Research Group (GINUMED) Rafael Núñez University Corporation

³Group of Clinical and Experimental Allergy, Alma Mater de Antioquia Hospital, University of Antioquia, Medellín, Colombia

⁴Unidad Médico Quirúrgica de ORL, Medical Faculty Universidad de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Reception: 07/18/2024

Acceptance: 07/18/2024

Publication: 12/31/2025

*Correspondence: Marlon Múnera. marmunera@gmail.com

Abstract

Objective: To examine the potential cross reactivity among *A. fumigatus* and mites, both important allergenic source in tropical regions, using mainly a bioinformatic approach.

Methods: Amino acid sequences from allergens from *Aspergillus fumigatus* reported in the allergome database were retrieved and used as input to perform PSI-BLAST against *Dermatophagoides pteronyssinus*'s proteome. Results with similitudes and query cover values above 25% and 80%, respectively, were selected to further analysis. B cell epitope prediction was done by using the Ellipro tool. Just epitopes conserved between both allergenic sources were informed and displayed on 3D model surfaces obtained by modeling based on homology.

Results: Twelve allergens from *Aspergillus fumigatus* shared homology with proteins reported in *D. pteronyssinus*. All 3D models obtained showed typical folding to the protein family they belonged. Ribosomal protein L3, Molecular chaperone Mod-E/Hsp90, Acidic ribosomal protein P2, Enolase, and peptidyl-propyl cis-trans isomerase were allergens with the highest identity score (>60%). At least four B linear epitopes were predicted to be shared between allergens and homologous in *D. pteronyssinus*.

Conclusion: Results indicated that cross-reactivity between *Aspergillus fumigatus* and *D. pteronyssinus* is feasible. At least twelve allergens could be involved, and this could explain how molds increase sensitization to mites. In vitro analyses are needed to confirm these results.

Keywords: Allergy; Cross-reactivity; IgE antibodies; Mites; Molds; Bioinformatic.

Resumen

Objetivo: Examinar la posible reactividad cruzada entre *A. fumigatus* y los ácaros, ambas importantes fuentes de alérgenos en regiones tropicales, mediante un enfoque bioinformático.

Métodos: Se recuperaron las secuencias de aminoácidos de alérgenos de *Aspergillus fumigatus* registradas en la base de datos del alergoma y se utilizaron como entrada para realizar un análisis PSI-BLAST contra el proteoma de *Dermatophagoides pteronyssinus*. Se seleccionaron para su posterior análisis los resultados con similitudes y valores de cobertura de consulta superiores al 25 y al 80%, respectivamente. La predicción de epítomos de células B se realizó mediante la herramienta Ellipro. Solo se identificaron los epítomos conservados entre ambas fuentes alérgicas y se visualizaron en superficies de modelos 3D obtenidas mediante modelado basado en homología.

Resultados: Doce alérgenos de *Aspergillus fumigatus* compartieron homología con proteínas descritas en *D. pteronyssinus*. Todos los modelos 3D obtenidos mostraron el plegamiento típico de la familia proteica a la que pertenecen. La proteína ribosomal L3, la chaperona molecular Mod-E/Hsp90, la proteína ribosomal ácida P2, la enolasa y la peptidil-propil cis-trans-isomerasa fueron los alérgenos con mayor puntuación de identidad (>60%). Se predijo que al menos cuatro epítomos lineales B eran compartidos entre los alérgenos y homólogos en *D. pteronyssinus*.

Conclusión: Los resultados indicaron que la reactividad cruzada entre *Aspergillus fumigatus* y *D. pteronyssinus* es factible. Al menos doce alérgenos pueden estar implicados, lo que explica cómo los mohos aumentan la sensibilización a los ácaros. Se requieren análisis in vitro para confirmar estos resultados.

Palabras clave: Alergia; Reactividad cruzada; Anticuerpos IgE; Ácaros; Mohos; Bioinformática.

INTRODUCTION

Allergic diseases are a broad spectrum of inflammatory hypersensitive reactions, and their prevalence has significantly risen, representing one of the most important challenges worldwide today. *Aspergillus fumigatus* is a ubiquitous fungus, can cause from invasive disease to allergic disease allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA),¹ its allergens are important sensitizers and trigger symptoms in allergic individuals with other allergic conditions.²⁻⁴ For example, this fungi have been frequently found in nasal and skin microbiota of allergic patients⁵ and is an important inducer of allergic and auto reactive responses in patients suffering atopic dermatitis.^{6,7} Fungal sensitization in allergic subjects with respiratory diseases range from 2.3% to even 80%, according to Mirabi et al.,⁸ in particular for *A. fumigatus* various allergens have been characterized, such as manganese superoxide dismutase (MnSOD),¹ thioredoxin⁹ and Cyclophilin B,¹⁰ making the study of its allergens of pivotal importance to understand fungal allergy and the designing of specific allergen recombinants for immunotherapy and component resolved diagnosis. In the tropics mite's sensitization is the main risk factor for asthma and rhinitis and co-exposure with *Aspergillus* is common, both are colonizers of human skin and abundant in the tropical environment, thus potential of cross sensitization and cross reactivity for these two allergenic sources needs to be explored.

Cross-reactivity among allergenic sources is an important immunological mechanism involved in cross sensitization and exacerbation of allergic responses.¹¹ This is a phenomenon described for allergy to foods and mites.^{11,12} For *A. fumigatus*, cross-reactivity with other fungus such as: *Malassezia simpodialis*, *Penicillium notatum*, *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*, have been studied.¹³ For these fungus species, allergens related to MnSOD, cyclophilins, thioredoxins, serin proteases, enolases, P1 and P2 ribosomal proteins, heat shock protein and peroxisomal proteins are involved in cross reactivity,¹³ being these allergens highly conserved, which is of relevance when studying cross-reactivity in the related *A. fumigatus* specie. Nowadays, eighty fungus genomes are available,¹⁴ constituting a powerful tool to study cross reactivity using in silico approaches. However, cross-reactivity among fungus and other allergenic sources has been poorly explored. Here, we examined potential cross reactivity among *A. fumigatus* and mites, both important allergenic sources in tropical regions, using mainly a bioinformatic approach.¹⁵

METHODS

Selection of allergens and homologous search

Aminoacid sequence from allergens derived of *Aspergillus fumigatus* and *Dermatophagoides pteronyssinus* were retrieved from database Allergome.¹⁶ Allergens used for this study are listed in **Tables 1 and 2**. Aminoacid

sequences from *A. fumigatus* were used as input in BLASP (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>) to search similar sequences in mite's proteome using the term and taxid "house-dust mites (taxid:6952)". Aminoacid sequences with similarity upper 25% were selected for further analysis. A similar approach to extend analysis of cross reactivity, but in this situation, aminoacid sequences from allergen characterized in allergenic source *D. pteronyssinus* was used as input to perform BLASTP against *A. fumigatus*, using term and taxid "Aspergillus fumigatus (taxid:746128)". Upon sequences were selected, binary alignment was performed and identity level was determined with IBIVU PRALINE tool.¹⁷

Modeling 3D models of allergens from *A. fumigatus*

All allergens without experimental structures resolved and reported in protein data bank were modeled using Swiss-model server. For this, aminoacid sequences for each allergen without PDB reported were used as input in server for modeling. Templates were selected based on highest identity level share with aminoacid sequence used for it, and Angstrom value. Quality model was assessed by Prosa web.¹⁸ Visualization of models was performed with Pymol software.¹⁹

Epitope prediction

B cell epitope prediction was done using Ellipro v 3.0 server. 3D allergen models were used as input. Minimum score and maximum distance (Angstrom) were set to 0.5 and 6, respectively. Epitopes with high conserved rates were visualized on 3D model.

Evolutionary analysis of *Aspergillus* allergen

Evolutionary or conservation analysis of each aminoacid for each allergen from *A. fumigatus* among invertebrates was estimated by using Consurf server.²⁰

RESULTS

Allergens selected

In total, twenty aminoacid sequences reported in allergome database were retrieved for analysis (**Table 1**). Thirteen proteins shared conservation and identities with some sequence in proteome from *D. pteronyssinus*. In this, we found that Ribosomal protein L3, from *A. fumigatus* exhibited the highest identity level (69%) with a homologous from *D. pteronyssinus* (60S ribosomal protein L3-like).

Modelling allergen

Allergens from *A. fumigatus* were modeled to predict B cell epitopes. All models showed typical folding related to the family protein they belonged. Seven allergens didn't exhibit any identity with proteome from *D. pteronyssinus* but were modeled to further comparative analysis (**Table 1** and **Figure 1**).

Conservation of Epitopes among *A. fumigatus* and *D. pteronyssinus*

To determine cross-reactivity, B cell epitope prediction was performed. We informed only epitopes conserved between allergens from *A. fumigatus* and *D. pteronyssinus*. Of thirteen allergens modeled from *Aspergillus*, seven were used for cross-reactivity exploration, these were selected based on identity level shared with homologous in mite's proteome (> 40%). Allergens used were: Ribosomal protein

L3, Molecular chaperone Mod-E/Hsp90, Enolase, Acidic ribosomal protein P2, peptidyl-propyl cis-trans isomerase, Superoxide dismutase Mn and Thioredoxin (**Table 1** and **Figure 2**).

Ribosomal protein L3 showed 69% in identity level with a homologous in *D. pteronyssinus* identified as 60S ribosomal protein L3-like. According to epitope prediction, these proteins shared four conserved epitopes. This was the highest number of predicted epitopes shared for allergens

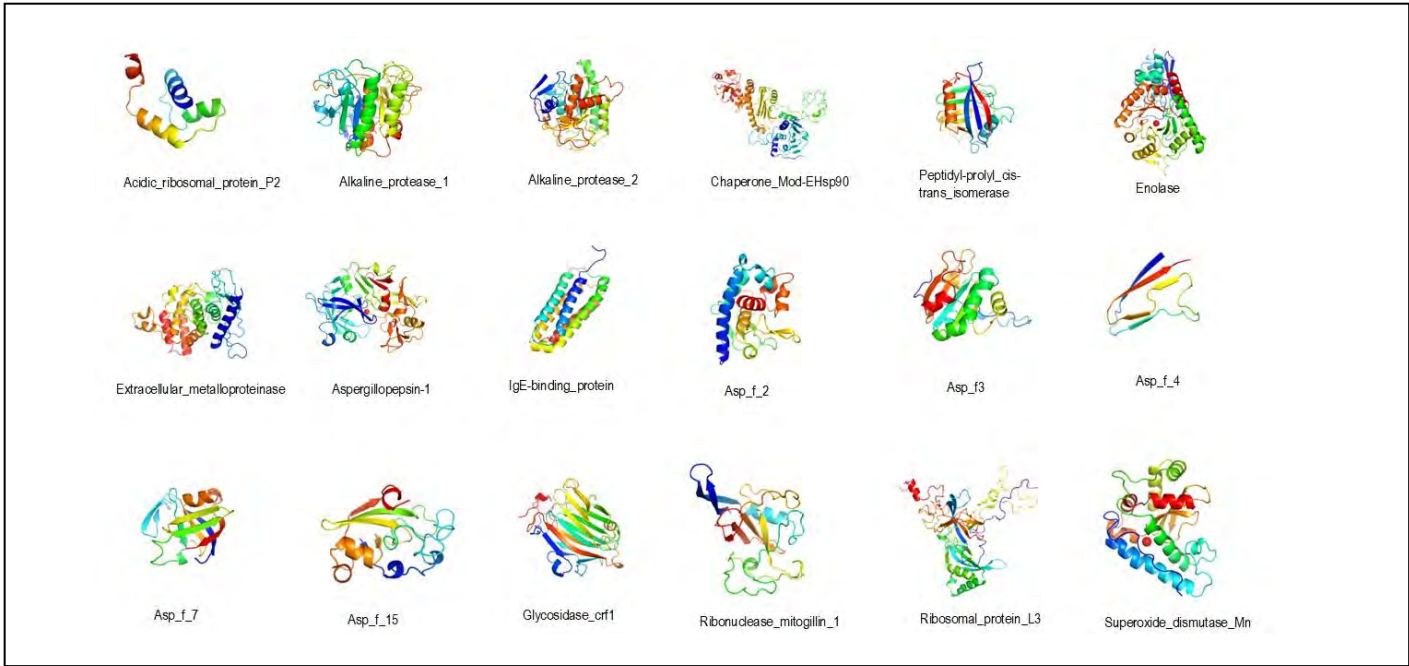


Figure 1. It shows all allergens modeled and characterized from *A. fumigatus* used for analysis in this study. All models had typical folding about the family they belonged to.

Table 1. Allergens characterized from *A. fumigatus* with homology and identity shared with *D. pteronyssinus*.

Allergen N°	Alergenos de Aspergillus Fumigatus	Uniprot acceso	PDB template	Homologous	Access code	Identity with <i>D. pteronyssinus</i>
1	Ribosomal protein L3	Q8NKF4	6y2l.2.A	60S ribosomal protein L3-like	XP_027199289.1	69
2	Molecular chaperone Mod-E/Hsp90	B0Y324	4z1f.1.A	Heat shock protein 83-like	XP_027197940.1	66
3	Enolase	Q96X30	4g7f.1.A	Enolase-like	XP_027197319.1	66
4	Acidic ribosomal protein P2	Q9UUZ6	4v6i.72.A	Ribosomal protein P2-like protein	AUX14772.1	65
5	peptidyl-propyl cis-trans isomerase	Q9Y7F6	2cfe.1.A	Cis-trans isomerase F (Der f 29)	XP_027204080.1	64

...continuation table 1.

Allergen N°	Alergen de <i>Aspergillus Fumigatus</i>	Uniprot acceso	PDB template	Homologous	Access code	Identity with <i>D. pteronyssinus</i>
6	Superoxide dismutase Mn	Q92450	2cdy.1.A	Superoxide dismutase [Mn]	XP_027200320.1	52
7	Thioredoxin Asp	Q1RQJ1	2ypm.1.A	Thioredoxin-like protein 1	XP_027200765.1	43
8	Aspergillopepsin-1	P41748	1ibq.1.A	Lysosomal aspartic protease-like	XP_027204642.1	33
9	Alkaline protease 1	P28296	3f7m.1.A	Membrane-bound transcription factor site-1 protease-like	XP_027194529.1	33
10	Alkaline protease 2	P87184	3f7o.1.A	Membrane-bound transcription factor site-1 protease-like	XP_027194529.1	29
11	Major allergen Asp f 2	P79017	1eb6.1.A	Uncharacterized protein LOC113788378	XP_027193641.1	28
12	Peroxiredoxin Asp f3	O43099	1h4o.8.A	Peroxiredoxin 1-like	XP_027200335.1	28
13	Allergen Asp f 7	O42799	5ntb.1.A	Sister chromatid cohesion protein PDS5 homolog B-like	XP_027205714.1	24
14	Ribonuclease mitogillin	P67875	1jbr.1.C	N/A		
15	Allergen Asp f 15	O60022	3m3g.1.A	N/A		
16	Probable glycosidase crf1	Q8J0P4	6ibu.1.A	N/A		
17	Cell wall protein phiA	A4FSH5		N/A		
18	Allergen Asp f 4	O60024	3qis.1.A	N/A		

...continuation table 1.

Allergen N°	Alergen de Aspergillus Fumigatus	Uniprot acceso	PDB template	Homologous	Access code	Identity with D. pteronyssinus
19	Extracellular metallopro- teinase mep	P46075	4m65.1.A	N/A		
20	IgE-binding protein	O60025	5csd.3.A	N/A		

Table 2. Allergens characterized *D. pteronyssinus* with homology and identity shared with *A. fumigatus*.

Mites	Allergen	Uniprot code	Identidad	<i>A. fumigatus</i>	Homologous
Der p 28	Heat Shock Proteins	A0A291KZD8	77.89%	XP_750490.1	molecular chaperone Hsp70
Der f 26	Myosins	A0A291KYZ8	33.54%	XP_751821.2	Calmodulina
Der p 25	Triosephosphate isomerase	A0A291KYZ7	54.81%	XP_753309.1	triosephosphate isomerase
Der p 24	Ubiquinol- Cytochrome C Reductase Binding Protein	A0A0K2GUJ4	29.89%	XP_752147.2	ubiquinol- cytochrome c reductase complex 14 kDa
Der p 18	Chitinases	Q4JK71	27.03%	EDP48562.1	class V chitinase

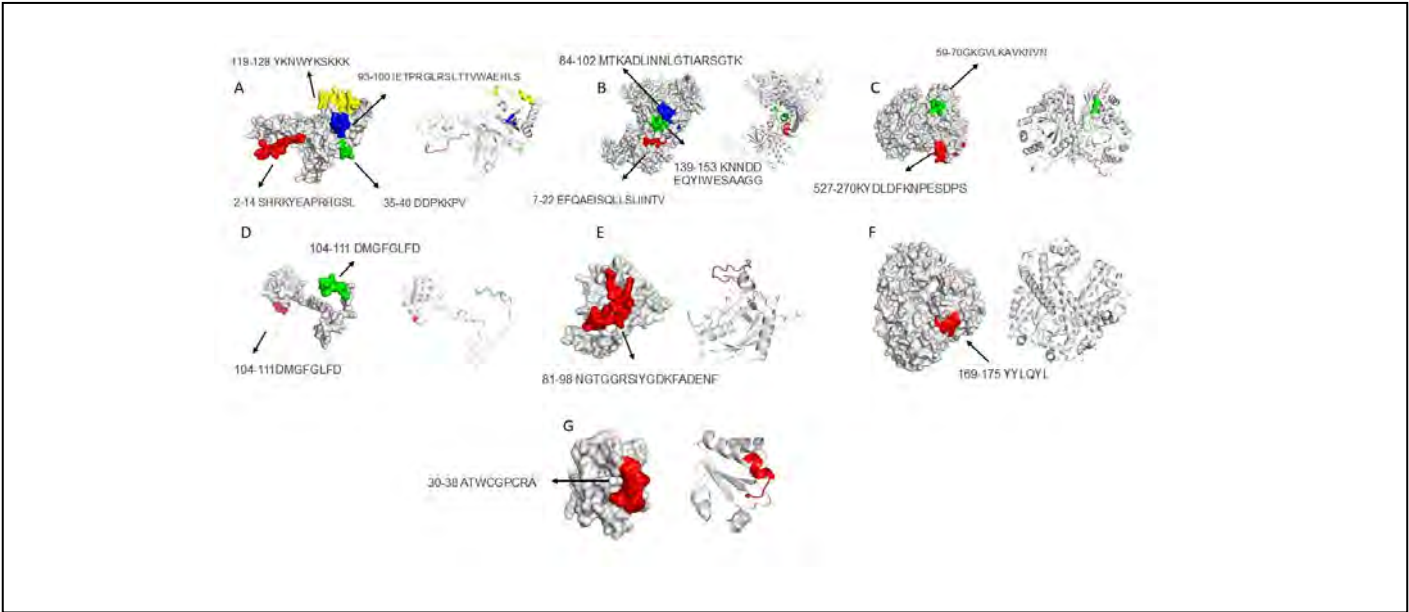


Figure 2. Surface and cartoons models showing predicted epitopes between *A. fumigatus* and *D. pteronyssinus*. A: Ribosomal protein L3, B: HSP90, C: Enolase, D: Acidic ribosomal protein P2, E: peptidyl-propyl cis-trans isomerase, F: MnSOD and G: Thioredoxins.

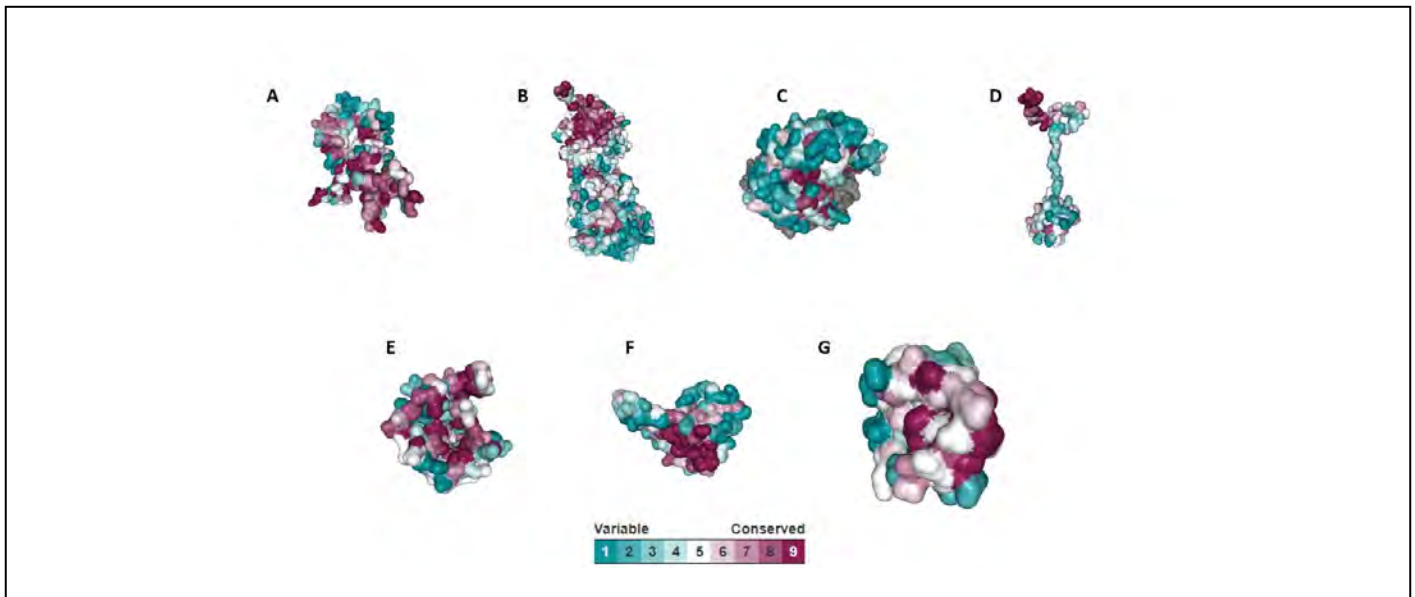


Figure 3. Consurf results represented on surface models for allergens conserved between *A. fumigatus* and *D. pteronyssinus*. A: Ribosomal protein L3, B: HSP90, C: Enolase, D: Acidic ribosomal protein P2, E: peptidyl-propyl cis-trans isomerase, F: MnSOD and G: Thioredoxins.

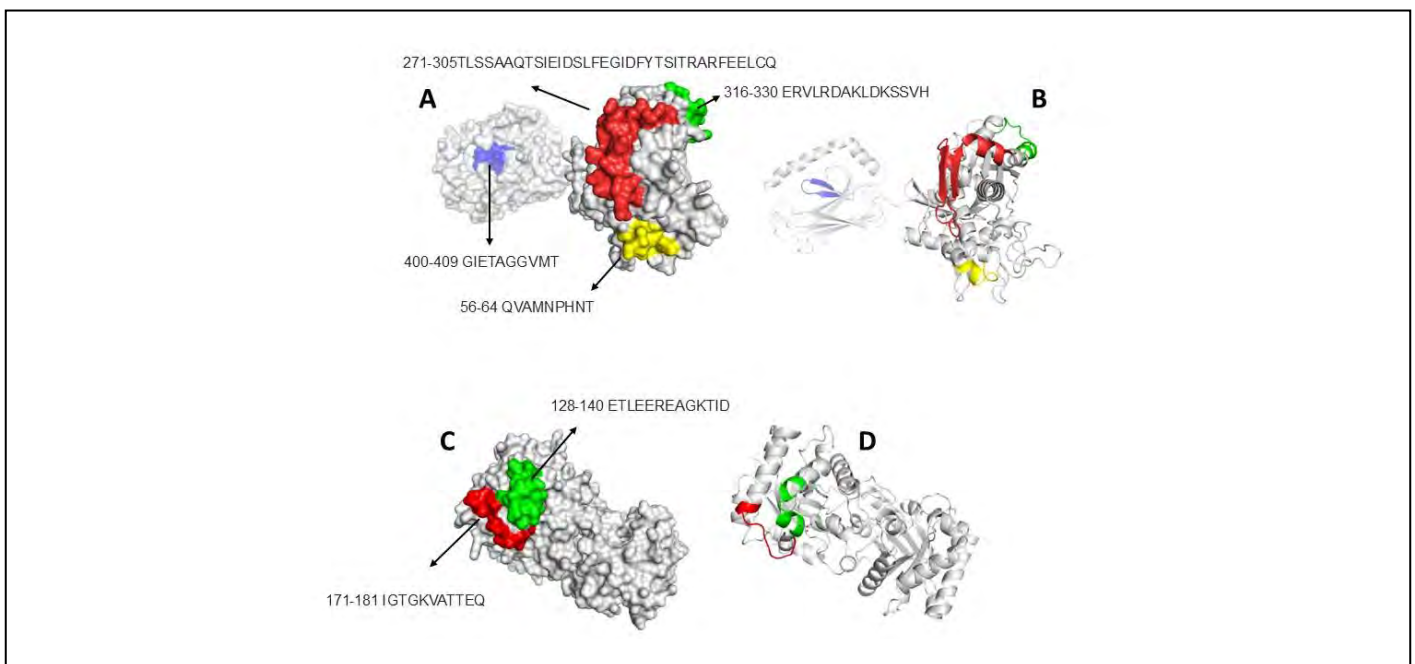


Figure 4. Surface and cartoon models showing conserved epitopes between allergen characterized in *D. pteronyssinus* and homologous of *A. fumigatus*. A: Surface model showing epitopes on Der p 28, B: Cartoon model to show epitopes on model of Der p 28, C and D: Surface and cartoon models of allergen Der p 25.

used. Next, Hsp90 was the second allergen with an identity level above 60%, and bioinformatic approaches predicted three epitopes conserved with homologous in *D. pteronyssinus*. For enolase and Acidic ribosomal protein P2, two epitopes were predicted. Both allergens exhibited 66 and 65%, correspondingly, with their Homologous in mites. Finally, for allergens peptidyl-propyl cis-trans isomerase, MnSOD and, thioredoxins, just one epitope was conserved. These allergens shared different identity levels, for peptidyl propyl was 64% with the allergen Der f 29 from *D. pteronyssinus*, MnSOD is 52% and 43% for the thioredoxin allergen in *A. fumigatus*.

Conservation of Epitopes among allergens of *D. pteronyssinus* and homologous in *A. fumigatus*

We found five allergens of *D. pteronyssinus* with identity in their aminoacid sequences with homologous in *A. fumigatus* (Table 2). In Figure 4, two representative allergens (Der f 28 and Der f 25) that shared 77.8 and 54.8% of identity are shown. For first allergen, Der p 28, three conserved epitopes with molecular chaperone Hsp70 of *A. fumigatus* were predicted. For Der p 25, two epitopes are informed (Figure 4 C-D).

DISCUSSION

Aspergillus fumigatus has wide distribution worldwide. Due to this, it is difficult to approximate a real prevalence. There is estimated prevalence data depending on the context (asthma, cystic fibrosis, immunocompromised) or some regions of the world. In low- and middle-income countries such as Colombia, there is not enough data to calculate its prevalence. It is highlighted that it is not a fungus that is only in the environment, but also on surfaces and is dependent on changes in climate and environmental regulation mechanisms. In humans, cause significant allergic manifestations in sensitized subjects. Fungi and dust mite species cohabit in household dust, yet the precise dynamics of their interaction remain poorly understood. Existing literature offers limited evidence, indicating a potential interplay between fungal presence and *Dermatophagoides pteronyssinus*, with suggestions of both synergistic and antagonistic relationships. In this study, twelve allergens from *A. fumigatus* were found sharing homology with proteins reported in *D. pteronyssinus*. The 3D models obtained showed typical folding to the protein family they belonged. Ribosomal protein L3, Molecular chaperone Mod-E/Hsp90, Acidic ribosomal protein P2, Enolase, and peptidyl-propyl cis-trans isomerase were the allergens with the highest score identity (>60%). At least four B linear epitopes were predicted to be shared between allergens and homologous in *D. pteronyssinus*. The immune response to the different allergens currently described is variable which compromises the immune response in sensitized individuals.

Research on fungal allergies faces significant challenges due to the complexity of the elicited immune response, which produces a variety of intracellular metabolites, cell wall components and extracellular secretomes, inducing humoral and cellular immune responses. This diversity makes the clinical interpretation of sensitization test results difficult, since sensitization to total fungi extracts does not always reflect precise sensitization to a specific species, due to the variability in the composition and allergenicity of the final products, resulting of different cultivation and extraction processes. Standardization in the production of reliable fungal extracts is presented as a key challenge to advance in the diagnosis and treatment of fungal allergies. This would involve establishing uniform protocols for the cultivation and extraction of fungi, with the aim of minimizing variability between batches of products.

Respiratory diseases caused by *Aspergillus* are classified according to the immune mechanism: Allergic aspergillosis (IgE-mediated): allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), severe asthma with fungal sensitization (SAFS) and severe allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Aspergillus* allergic sinusitis, and hypersensitivity pneumonitis. Diseases due to saprophytic colonization: they include simple or complex aspergilloma (chronic cavitary pulmonary aspergillosis), chronic pulmonary aspergillosis (CPA), fungal sinus aspergillomas. Invasive disease: invasive pulmonary aspergillosis, which can be acute subacute, called chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA), acute fulminant invasive sinusitis, chronic invasive sinusitis, invasive granulomatous sinusitis.^{21,22} From the perspective of clinical diagnosis traditionally, in the evaluation of ABPA and

Aspergillus sensitive asthma (ASA), derivatives of crude extracts of *A. fumigatus* are used, presenting limitations in their purity and consistency. The differentiation between ASA and ABPA can be complicated and requires multiple approaches, since both can share symptoms between them: difficult-to-manage asthma, high IgE levels and bronchiectasis, the use of antigens could improve the current diagnosis for ABPA.

A. fumigatus is a well allergenic source characterized, several allergens with molecular and immunological different are reported in IUIS. For example, cyclophilins, L3 ribosomal proteins, thioredoxin and MnSOD are important allergens related to trigger allergic reactions.^{1,23,24} Cross-reactivity of this allergenic source with other fungi or yeast is well reported in the literature,²⁵ *Penicillium sp.*, *Alternaria alternata*, and *Malassezia sympodialis* are referred to be cross reactivity with *A. fumigatus*.²⁶ In this study we demonstrate that another important challenge in the diagnosis of fungal hypersensitivity is distinguishing between genuine sensitization and cross-reactivity. Evaluation of the sensitization profile to specific allergens and panallergens is crucial, since crude allergenic extracts from different fungal sources can have significant cross-reactivity by structural homology, which can complicate the interpretation of sensitization test results.

This is important to understand the cross sensitization that can suffer the patients, and this can lead to exacerbated symptoms. However, cross reactivity of *A. fumigatus* with other allergenic source different to fungi or yeast is not reported. This is the first study to determine the potential of *A. fumigatus* in cross reactivity with other allergenic source, for example, mites. Here, using a bioinformatic approach we have identified thirteen allergens with identity (above 20%) in their amino acid sequences between *A. fumigatus* and *D. pteronyssinus*. In this study, we focused on bioinformatic characterization of seven allergens (Ribosomal protein L3, HSP90, Enolase, Acidic ribosomal protein P2, peptidyl-propyl cis-trans isomerase, MnSOD and Thioredoxins). Epitope prediction suggests that several antigenic regions would be involved in cross reactivity between allergens from *A. fumigatus* and their homologous in *D. pteronyssinus*.

Thioredoxin [Trx] has antioxidant and protein regulation functions of the photosynthetic mechanism of the chloroplast, such as NADP-malate dehydrogenase [NADP-MDH] are identified in humans and in allergenic sources such as *Aspergillus* spp where the allergens known as ASPID F28, ASPID F29 characterized as thioredoxins, reported in other allergenic sources such as *Malassezia sympodialis* and *Coprinus comatus*, also observing cross-reactivity between the human Trx enzyme and those present in *Aspergillus* spp, *Malassezia sympodialis* and *Coprinus comatus*, due to molecular mimicry between the thioredoxin of the allergenic sources and human, presenting cross-reactivity mediated by IgE, thus generating autoreactive responses that exacerbate the symptoms of allergic diseases. Therefore, it is necessary to evaluate this CR in the clinic and if it presents with *D. pteronyssinus*.

Manganese super oxide dismutase [MnSOD], another cross-reactive allergen, are important enzymes for the physiological response to oxygen toxicity, dismutating

toxic superoxide free radicals into oxygen and hydrogen peroxide, oxidative stress and lung parenchymal damage. MnSOD is involved in the IgE-mediated autoreactive immune response. Structural homology has been found with human MnSOD, of Af especially the allergen ASPID F 6, *Drosophila melanogaster* and *Saccharomyces cerevisiae*, which in previously sensitized individuals favors the crossed and autoreactive immune response due to structural homology.

Is important to define that homologous identified in mites, just Cis-trans isomerase is reported as allergen in *D. farinae* but not in *D. pteronyssinus*, registered as Der f 29.²⁷ However, homology and epitopes predicted indicated that homologous in *D. pteronyssinus* need to be explored in future to determine allergenic potential.

Mites are an important allergenic source in the tropics, and species such as *Blomia tropicalis*, *D. farinae* and *D. pteronyssinus* have been implicated in allergic sensitization.^{15,28} Cockroach, *Anisakis simplex* and shrimp are the sources implicated in cross reactivity with mites,^{29,30} and tropomyosin is considered the major allergen in cross reactivity among invertebrates.³¹ In **Table 2**, we reported identity between five allergens from *D. pteronyssinus* and homologous in *A. fumigatus*. This increases the repertoire of allergens involved in cross reactivity between these sources.

Methodology used here was based on bioinformatic, we considered this was adequate for initial explorations to determine cross reactivity between the allergenic sources studied. We know that results obtained in our study need to be validated by experimentation. However, bioinformatic tools used in were robust and previously validated for allergen characterization and study.^{32,33}

CONCLUSION

At least 12 allergens could be implicated in cross reactivity between *A. fumigatus* and *D. pteronyssinus*, two allergenic sources with clinical relevance. Proteomic and serological studies are needed to confirm these results.

DECLARATIONS

Author contribution's

JV conceived the study, performed data curation, conducted the bioinformatic analyses, and drafted the initial manuscript. AS contributed to methodology development, structural comparison, validation of results, and critical manuscript revision. JS provided scientific supervision, supported evolutionary and structural analyses, contributed to clinical interpretation, and revised the manuscript for intellectual content. EG assisted with sequence analyses, 3D structural visualization, epitope evaluation, and technical editing. MM led the overall study design and project administration, supervised all stages of the investigation, contributed to immunological interpretation and methodological decisions, critically reviewed the manuscript, approved the final version, and assumes full responsibility for the integrity of the work.

Conflict of interest

The authors declare not to have any conflict of interest.

Fundings

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Ethics responsibilities

The study was carried out in adherence to ethical standards, the Regulation of the General Health Law on Health Research, and the Declaration of Helsinki.

Human and animal rights and informed

Consent This article does not contain any studies with human, or animal subjects performed by any of the authors.

Key References

- Schwienbacher M, Israel L, Heesemann J, Ebel F. Asp f6, an Aspergillus allergen specifically recognized by IgE from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, is differentially expressed during germination. *Allergy* 2005; 60 (11): 1430-5.
- Mirabi A, Golpour M, Mirabi R. Aspergillus Species and House Dust Mites: Their Allergenicity and Contribution: A Review Article. *Int J Med Rev* 2018; 5 (2): 55-9.
- Glaser AG, Menz G, Kirsch AI, Zeller S, et al. Auto- and cross-reactivity to thioredoxin allergens in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2008; 63 (12): 1617-23.
- Zeller S, Glaser AG, Vilhelmsson M, Rhyner C, et al. Immunoglobulin-E-mediated reactivity to self antigens: a controversial issue. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145 (2): 87-93.
- Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015; 5 (2): 31-50.

Permissions

All figures and tables are original.

REFERENCES

- Schwienbacher M, Israel L, Heesemann J, Ebel F. Asp f6, an Aspergillus allergen specifically recognized by IgE from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, is differentially expressed during germination. *Allergy* 2005; 60 (11): 1430-5.
- Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 13.
- Goh KJ, Yii ACA, Lapperre TS, Chan AK, et al. Sensitization to Aspergillus species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy* 2017; 10: 131-40.
- Sio YY, Pang SL, Say YH, Teh KF, et al. Sensitization to Airborne Fungal Allergens Associates with Asthma and Allergic Rhinitis Presentation and Severity in the Singaporean/Malaysian Population. *Mycopathologia* 2021; 186 (5): 583-8.
- Herrera BO PR, Rodríguez CJS. Cutaneous sensibility to environments fungus and nasal mycobiota study in respiratory allergic patients. *Invest Medicoquir* 2019; 11 (2).
- Celakovska J, Vankova R, Bukac J, Cermakova E, et al. Atopic Dermatitis and Sensitisation to Molecular Components of Alternaria, Cladosporium, Penicillium, Aspergillus, and Malassezia-Results of Allergy Explorer ALEX 2. *J Fungi (Basel)* 2021; 7 (3).
- Roesner LM, Werfel T. Autoimmunity (or Not) in Atopic Dermatitis. *Front Immunol* 2019; 10: 2128.
- Mirabi A, Golpour M, Mirabi R. Aspergillus Species and House Dust Mites: Their Allergenicity and Contribution: A Review Article. *Int J Med Rev* 2018; 5 (2): 55-9.

9. Glaser AG, Menz G, Kirsch AI, Zeller S, et al. Auto- and cross-reactivity to thioredoxin allergens in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2008; 63 (12): 1617-23.
10. Zeller S, Glaser AG, Vilhelmsson M, Rhyner C, et al. Immunoglobulin-E-mediated reactivity to self antigens: a controversial issue. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145 (2): 87-93.
11. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015; 5 (2): 31-50.
12. Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56 (6): 478-90.
13. Cramer R, Zeller S, Glaser AG, Vilhelmsson M, et al. Cross-reactivity among fungal allergens: a clinically relevant phenomenon? *Mycoses* 2009; 52 (2): 99-106.
14. Choi J, Cheong K, Jung K, Jeon J, et al. CFGP 2.0: a versatile web-based platform for supporting comparative and evolutionary genomics of fungi and Oomycetes. *Nucleic Acids Res* 2013; 41 (Database issue): D714-9.
15. Fernández-Caldas E, Puerta L, Caraballo L. Mites and allergy. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100: 234-42.
16. Mari A, Scala E, Palazzo P, Ridolfi S, et al. Bioinformatics applied to allergy: allergen databases, from collecting sequence information to data integration. The Allergome platform as a model. *Cell Immunol* 2006; 244 (2): 97-100.
17. Simossis VA, Heringa J. PRALINE: a multiple sequence alignment toolbox that integrates homology-extended and secondary structure information. *Nucleic Acids Res* 2005; 33 (Web Server issue): W289-94.
18. Wiederstein M, Sippl MJ. ProSA-web: interactive web service for the recognition of errors in three-dimensional structures of proteins. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35 (Web Server issue): W407-10.
19. Rigsby RE, Parker AB. Using the PyMOL application to reinforce visual understanding of protein structure. *Biochem Mol Biol Educ* 2016; 44 (5): 433-7.
20. Ashkenazy H, Abadi S, Martz E, Chay O, et al. ConSurf 2016: an improved methodology to estimate and visualize evolutionary conservation in macromolecules. *Nucleic Acids Res* 2016; 44 (W1): W344-50.
21. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7 (3): 237-44.
22. van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, et al. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15 (11): 661-74.
23. Saxena S, Madan T, Muralidhar K, Sarma PU. cDNA cloning, expression and characterization of an allergenic L3 ribosomal protein of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Immunol* 2003; 134 (1): 86-91.
24. Banerjee B, Kurup VP, Greenberger PA, Johnson BD, et al. Cloning and expression of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 16 mediating both humoral and cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Clin Exp Allergy* 2001; 31 (5): 761-70.
25. Shen HD, Lin WL, Tam MF, Wang SR, et al. Alkaline serine proteinase: a major allergen of *Aspergillus oryzae* and its cross-reactivity with *Penicillium citrinum*. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116 (1): 29-35.
26. Brouwer J. Cross-reactivity between *Aspergillus fumigatus* and *Penicillium*. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110 (2): 166-73.
27. Jiang C, Fan X, Li M, Xing P, et al. Characterization of Der f 29, a new allergen from *dermatophagoides farinae*. *Am J Transl Res* 2015; 7 (7): 1303-13.
28. Caraballo L, Valenta R, Puerta L, Pomés A, et al. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources. *World Allergy Organ J* 2020; 13 (5): 100118.
29. Johansson E, Aponno M, Lundberg M, van Hage-Hamsten M. Allergenic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy* 2001; 56 (7): 660-6.
30. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, et al. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129 (1): 38-48.
31. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119 (4): 247-58.
32. Saetang J, Tipmanee V, Benjakul S. In Silico Prediction of Cross-Reactive Epitopes of Tropomyosin from Shrimp and Other Arthropods Involved in Allergy. *Molecules* 2022; 27 (9).
33. Munera M, Contreras N, Sánchez A, Sánchez J, et al. In silico analysis of a major allergen from *Rattus norvegicus*, Rat n 1, and cross-reactivity with domestic pets. *F1000Res* 2019; 8: 1707.

Allergic comorbidities among inborn errors of immunity in children attended in a high-complexity center in Cali, Colombia

Comorbilidades alérgicas en pacientes pediátricos con errores innatos de la inmunidad atendidos en un centro de alta complejidad en Cali, Colombia

Jacobo Triviño-Arias,¹  Sofia Martínez-Betancur,¹  Oriana Arias-Valderrama,^{1,2}  Tania M. Guzmán,¹  Juan Pablo Díaz-Solórsano,¹  Diego Medina,³  Alexis Franco,³  Jaime Patiño,⁴  Paola Marsela Pérez,⁴  Harry Pachajoa,⁵  Manuela Olaya-Hernández,^{6*} 

¹Fundación Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas, Cali, Colombia

²Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Cali, Colombia

³Fundación Valle del Lili, Departamento Materno Infantil; Servicio de Hemato-oncología Pediátrica, Trasplante de Medula Ósea, Cali, Colombia

⁴Fundación Valle del Lili, Departamento Materno Infantil; Servicio de Infectología Pediátrica, Cali, Colombia

⁵Fundación Valle del Lili, Departamento Materno Infantil; Servicio de Genética Clínica, Cali, Colombia

⁶Fundación Valle del Lili, Departamento Materno Infantil; Servicio de Alergología e inmunología, Cali, Colombia

Reception: 05/08/2025

Acceptance: 08/11/2025

Publication: 12/31/2025

*Correspondence: Manuela Olaya Hernández. vanessa.cabrera.gu@javerianacali.edu.co

Abstract

Objective: To describe the clinical characteristics of allergic diseases (AD) as comorbidities—distinct from primary atopic diseases (PAD)—in pediatric patients diagnosed with IEI.

Methods: An observational and retrospective study was made. We included pediatric population diagnosed with IEI and allergic comorbidity between 2013-2023. The diagnosis was done considering the criteria from the ESID and IUIS-2022. We performed a descriptive analysis of the variables (frequencies/percentages). For qualitative variables, we used OR to obtain the probability of occurrence of allergic sensitization among patients with AD and IEI. Every analysis was performed with the software R Studio version 3.2.2.

Results: There were 366 patients with diagnosis of IEI, 238 had concomitant AD. 59.6% were males. Mean age was 5 years. 84% had antibody-specific deficiencies, 8% combined immunodeficiencies associated to well-defined syndromes, 2.9% congenital defects in phagocytes, 2.5% combined-immunodeficiencies, 1.7% autoinflammatory diseases, and 0.8% defects in intrinsic and innate immunity. The distribution of the ADs was asthma 48.7%, rhinitis 18.9%, atopic-dermatitis 15.1%, food-allergy 8.4%, acute urticaria 5%, and chronic urticaria 3.8%.

Conclusion: Allergic diseases are increasingly recognized as key indicators for early IEI diagnosis. These conditions may coexist without representing PAD, emphasizing the need for comprehensive care. Recognizing this heterogeneity supports a multidisciplinary approach to improve early detection and management of IEI.

Keywords: Inborn errors of immunity; Allergic diseases; Sensitization; Hypersensitivity reactions.

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas de las enfermedades alérgicas (EA) como comorbilidades —distintas de las enfermedades atópicas primarias (EAP)— en pacientes pediátricos con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad (IEI).

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo, efectuado en una población pediátrica con diagnóstico de IEI y comorbilidad alérgica, atendidos entre 2013 y 2023. El diagnóstico se basó en los criterios de ESID y IUIS-2022. Se realizó un análisis descriptivo de variables (frecuencias/porcentajes). Para las variables cualitativas se utilizó razón de momios (OR), con la intención de estimar la probabilidad de sensibilización alérgica. Los análisis se realizaron con R Studio versión 3.2.2.

Resultados: Se registraron 366 pacientes con IEI y de estos 238 manifestaron EA concomitante (59.6% hombres; edad media: 5 años). Los tipos de IEI más frecuentes fueron las deficiencias específicas de anticuerpos (84%), seguidas por inmunodeficiencias combinadas asociadas a síndromes (8%), defectos congénitos de fagocitos (2.9%), inmunodeficiencias combinadas (2.5%), enfermedades autoinflammatorias (1.7%) y defectos de inmunidad innata (0.8%). Las EA incluyeron asma (48.7%), rinitis (18.9%), dermatitis atópica (15.1%), alergia alimentaria (8.4%), urticaria aguda (5%) y urticaria crónica (3.8%).

Conclusión: Las EA son un signo de alerta cada vez más reconocido para la detección temprana de IEI. Su coexistencia, sin ser necesariamente EAP, destaca la necesidad de un abordaje integral y multidisciplinario.

Palabras clave: Errores innatos de la inmunidad; Enfermedades alérgicas; Sensibilización; Reacciones de hipersensibilidad.

INTRODUCTION

Inborn Errors of Immunity (IEI), previously known as primary immunodeficiencies,¹ is a heterogeneous group of hereditary disorders caused by defects in the development or function of the immune system.¹ They can affect any person, independent of age or sex, being more prevalent during childhood, with a predominance of 5:1 for males.² The prevalence of IEI can vary between countries.³ Yet, it is estimated that around 70% of patients with IEI are not diagnosed,⁴ especially in countries with low global development indexes, as a result of limited awareness about these diseases, delay in diagnosis, comorbidities that may go unrecognized and be underreported.³

Clinical presentations of IEI are variable, including severe or atypical infections, autoimmune diseases, malignant tumors, autoinflammatory states, and allergies.⁴ Even severe atopic conditions, especially those unresponsive to conventional treatments, could serve as an alarming sign to raise suspicion for an underlying IEI.⁵

Hypersensitivity reactions, including allergic conditions such as atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, and food allergy are exaggerated immune responses against specific allergens.⁶ They can present in people with diagnosed IEI and can affect both the quality of life of both patients and caregivers. Furthermore, their development is thought to be the result of an altered balance within the immune system of its effector and regulatory cells.⁷

The objective of this study is to describe the clinical characteristics of a pediatric population with IEI and allergic disease as comorbidities that are not primary atopic disorders, seen in a high-complexity tertiary care center in Cali, Colombia, between 2013 and 2023.

METHODS

We conducted an observational study using clinical records. Patients included were under 18 years of age, with a diagnosis of IEI with allergic comorbidities treated between 2013 and 2023 in a high-complexity hospital located in southwestern Colombia.

Information was obtained through institutional records of patients under 18 years old who were diagnosed with any of the following ICD-10 codes: D80-D89, added to the infectious diseases and pediatric immunology records. The diagnosis of IEI was established considering the clinical and laboratory criteria from the European Society for Immunodeficiencies (ESID). The definitions of immunodeficiencies for each disease were based on the diagnostic criteria from ESID, and patients were grouped according to the ten categories described in the IUIS classification. For more details on the criteria, please consult the corresponding references.⁸

Variables

We collected demographic variables, clinical manifestations, immunoglobulin levels, sensitization tests, and history

of allergic diseases. IEI were classified according to the International Union of Immunological Societies' (IUIS) 2022 Expert Committee for Primary Immunodeficiencies for subgroup immune typification.⁹

Setting

Fundación Valle del Lili is a teaching hospital located in southwestern Colombia, it is a reference center for the region for IEI, and it is the only hospital in the region that is suited to perform multidisciplinary treatment by an immunology, pediatric infectious diseases, clinical genetics, and hematology group, with a clinic exclusively set to attend IEI and, if it is necessary perform bone marrow transplants.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of the variables that were presented as frequencies and percentages. For qualitative variables, we used the odds ratio (OR) to obtain the probability of occurrence of allergic sensitization among patients with allergic disease and IEI. Every analysis was performed with the software R Studio version 3.2.2.

RESULTS

In the time frame, there were 366 patients that came to the hospital with diagnoses of IEI, of which 238 had allergic comorbidities. Forty-two (59.6%) were males. Of the 238 patients, 200 (84%) had antibody specific deficiencies, followed by 19 (8%) with combined immunodeficiencies associated to well-defined syndromes, seven (2.9%) had congenital defects in number or function of phagocytes, six (2.5%) had combined immunodeficiencies, four (1.7%) had autoinflammatory diseases, and 2 (0.8%) had defects in intrinsic and innate immunity. The mean age was 5 years (IQR 2-9), the distribution of the age at diagnosis of allergic diseases by IUIS group indicates that most diagnoses occur before the age of twenty. **Figure 1**

The distribution of the 238 patients with allergic disease included 116 (48.7%) cases of Difficult-to-treat asthma, 45 (18.9%) rhinitis, 35 (15.1%) atopic dermatitis with clinical assessment tool from mild to severe without improvement to treatment, 20 (8.4%) food allergy, 12 (5%) acute urticaria, and 9 (3.8%) chronic urticaria. A single patient could present more than one allergic disease simultaneously. Allergic diseases were classified according to the IEI found on the International Union of Immunological Societies (IUIS) classification.⁹ [Table 1] The median total IgE value was 58 UI/mL (IQR 18-243).

Fifty-three (22.2%) patients had allergic sensitization, predominantly to pneumoallergens, with 47 (88%) to dust mites, and 1 (0.4%) to pollen and dog epithelium, respectively. Regarding sensitization to food allergens, only two patients (0.8%) had a positive test: one to tuna and one to shrimp. The sensitization found in different patients with allergic diseases who had IEI according to the IUIS classification is described in Table 2.¹⁰

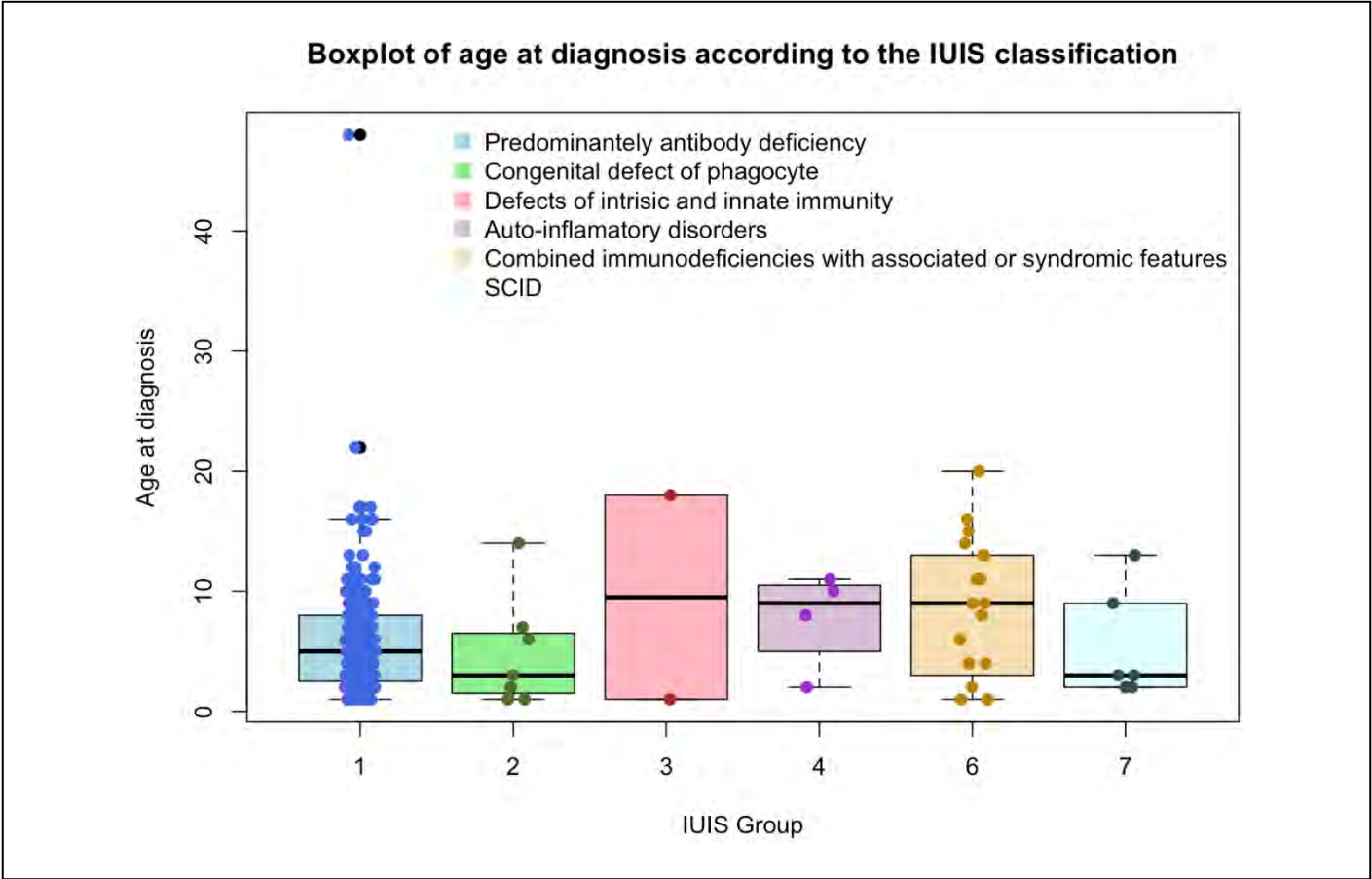


Figure 1. Age at diagnosis according to the IUIS classification.

Table 1. Allergic disease in patients with IEI according to the IUIS classification.

Patients with Allergic Disease according to the IUIS						
Variables	Antibody deficit, N = 200 [†]	Phagocytes defect, N = 7 [†]	Inborn Error of Immunity, N = 2 [†]	Auto-inflammatory disease, N = 4 [†]	IEI with impairment of humoral and cellular immunity, N = 19 [†]	Combined IEI, N = 6 [†]
Asthma	106 (53%)	1 (14%)	0 (0%)	3 (75%)	4 (21%)	2 (33%)
Acute Urticaria	8 (6.6%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	1 (17%)
Chronic Urticaria	7 (3.5%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Atopic Dermatitis	27 (14%)	2 (29%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (11%)	2 (33%)
Food allergy	14 (7.0%)	1 (14%)	1 (50%)	1 (25%)	1 (11%)	2 (33%)
Allergic Rhinitis	42 (35%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	2 (33%)

Data are presented as number of patients (n) and percentage (%).

Table 2. Allergic sensitization according to the IUIS group.

Allergic sensitization according to the IUIS group						
Variable	Antibody deficit, N = 200 ¹	Phagocytes defect, N = 7 ¹	Defects in intrinsic and innate Immunity, N = 2 ¹	Auto-inflammatory disease, N = 4 ¹	Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity, N = 19 ¹	CID with associated or syndromic feature N = 6 ¹
Pneumoallergens						
Mites	44 (22%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	4 (21%)	0 (0%)
Polen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)
Dog	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Food						
Shrimp	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tuna	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Peanuts	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
No data	3 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Data are presented as number of patients (n) and percentage (%).

The risk of having sensitization to pneumoallergens or food among patients with any manifestation of allergic disease and a IEI is 70% higher than in those that do not have any allergic disease (OR 1.71, 95% CI 1.26-2.28).

DISCUSSION

The understanding of primary immunodeficiencies, now known as IEI, has progressed considerably, revealing a heterogeneous set of conditions with diverse clinical manifestations.^{1,2} Ranging from potentially deadly presentations that arise in childhood to less severe presentations that are diagnosed well into adulthood. These diseases can fundamentally impair essential immunological pathways, increasing susceptibility to recurrent or chronic infections. Initially, the diagnostic suspicion turns around pediatric patients with recurrent and atypical infections. Nonetheless, it is now recognized that a significant number of patients can manifest with a different clinical picture, such as growth delay, autoinflammatory or autoimmune diseases, or even severe atopic conditions, which in turn represents an even bigger clinical and diagnostic challenge.^{1,2}

Every day, it is more understood that common allergic symptoms might indicate an underlying immunologic alteration. It is important to consider that not all patients exhibit severe clinical presentations; as a matter of fact, many of them are admitted with mild manifestations, but refractory to conventional treatment. These conditions highlight the

complexity of immune system and the need for an integral approach for the identification and management of IEI in current medical practice.^{2,7}

We performed an analysis of a group of 238 patients diagnosed with IEI associated with type 2 inflammation. It is noteworthy to highlight that our cohort had a larger number of antibody-specific defects, similar to what is reported in recent literature.^{11,12}

We observed a considerably high incidence of allergic diseases among patients with IEI during the evaluated period, adding up to 238 cases, representing 65% of the included population. One patient could have more than one allergic disease. This disclosure is in line with Oggershok et al., who in a study of 12 patients diagnosed with common variable immunodeficiency, described that 85% had asthma as a standout allergic manifestation.¹³ In a study by El-Sayed ZA et al., the median frequency of allergic diseases in patients diagnosed with IEI was found to be 16.3% (IQR).¹⁴

Nonetheless, this result contrasts significantly with data gathered by the ESID registry. According to this registry, only around 9% of the 16.486 registered patients with immunodeficiencies presented "immune dysregulation", a term that encompasses not only allergic diseases but also conditions such as autoimmunity. It could be inferred that the role of allergies could be even less in this context.¹¹ This point of view is confirmed by Edwards et al., who examined a group

of 127 patients diagnosed with IgA deficiency and found that only 13% of them had allergies or asthma.¹⁵

In our study, patients with IEI had asthma in 116 (48%), rhinitis in 45 (18.9%), atopic dermatitis in 35 (15.1%), and urticaria in 21 (8.8%), as described in [Table 1]. This finding can be compared with the report by El-Sayed ZA et al., who described the distribution of allergic diseases in patients with IEI, the total observed frequencies were bronchial asthma in 35% of patients, atopic dermatitis in 30%, rhinitis in 20%, and food allergy in 5%; the same study revealed a 10.6% incidence of anaphylaxis among the patients assessed, that we didn't found in our group.¹⁴

These findings differ from what is reported by C.M. Davis¹⁶ who described a higher prevalence of atopic dermatitis, followed by food allergy, rhinitis, and in a smaller proportion, asthma. The difference in our results could be determined by the origin of our patients, as most of them are referred to by pediatric pulmonology specialists. Twenty-two percent of our patients with IEI and allergic disease showed allergic sensitization, with a considerable predisposition to pneumoallergens, mainly dust mites, which are common in our tropical environment [Table 2]. This contrasts with the study published by El-Sayed ZA et al, where, despite conducting a significant characterization of patients with allergic diseases and IEI, they did not investigate allergic sensitization in all these patients.¹⁴

Furthermore, it is important to note that some patients did not present severe atopic conditions (We know as severe atopic presentation a SCORAD over 40 points), on the contrary, they conformed to a challenging population in terms of management which further motivated extension studies to run out cystic fibrosis and IEI.

The clinical presentation of allergic diseases and their conventional diagnostic methods tend to show eosinophilia and increased serum immunoglobulin E (IgE) levels.⁹ Smith K. et al. Using the United States Immunodeficiency Network, assessed the prevalence of alterations in IgE levels and eosinophils in patients with monogenic IEI before the initiation of treatment; they found that around one in five patients showed this, which they considered indicated allergic conditions.¹² This contrast with our findings with low to normal IgE, this difference could be attributed that we describe patients with IEI and allergic disease as comorbidities that are not primary atopic disorders.

The clinical presentation of IEI is highly variable, especially when it is associated with allergic diseases. It could be dependent on the type of genetic alteration and its association with the allergic disease.¹⁷ It is imperative to determine allergic sensitization in these patients to prescribe lifestyle modifications, including environmental precautions, and specific drug management.

Limitations

The findings, while significant, are derived from a single tertiary care center in southwestern Colombia. This geographic and institutional specificity might limit the generalizability of the results to broader populations or different healthcare settings. Furthermore, the fact that the setting

was a high-complexity, tertiary referral center, can introduce a selection bias favoring more severe or complex cases and possibly skewing the prevalence and association strength between IEI and allergic diseases. Another limitation of our study was that we did not analyze whether the allergic disease presented by the patients was the initial clinical manifestation of IEI. Consequently, the patients included in our analysis were those who were refractory to initial treatment.

As per limitations regarding the methodology, the observational nature of our study supposes an inherent limitation in inferring causality. Moreover, the reliance on clinical records and ICD-10 coding might introduce diagnostic variability that cannot be accounted for. Lastly, the combination of the setting and methodology might have led to the underrepresentation of certain subtypes of IEI.

CONCLUSION

The heterogeneity of the clinical presentation in IEI represents a significant challenge for clinicians in terms of diagnosis and management. This study provides a valuable contribution by highlighting the importance of being aware and suspicious of patients with allergic diseases, as it can be the first indication of an underlying IEI.

Allergic disease is increasingly recognized as an important warning sign for the early suspicion and diagnosis of IEI. Our study aimed to demonstrate how these two conditions can coexist without necessarily involving a primary atopic disorder, thereby allowing for comprehensive management of these patients.

Furthermore, this study provides a solid foundation for implementing more efficient diagnostic and management strategies for patients with IEI. Acknowledging the diverse clinical presentations and utilizing available diagnostic tools, we advocate for a more integrated, personalized, and multidisciplinary approach to managing immunologic disorders. Allergists must be adept at expanding diagnostic studies to facilitate the early detection of immunodeficiencies. Identifying and assessing these conditions at early stages is crucial for timely management and treatment, ultimately improving clinical outcomes and patients' quality of life.

DECLARATIONS

Conflict of interest

The authors declare not to have any conflict of interest.

Fundings

This study was funded by Fundacion Valle del Lili.

Ethics responsibilities

The study was carried out in adherence to ethical standards, the Regulation of the General Health Law on Health Research, and the Declaration of Helsinki.

Human and animal rights and informed

Consent This article does not contain any studies with human, or animal subjects performed by any of the authors.

Key References

1. Tangye SG, Al-Herz W, Aziz Bousfiha, Cunningham-Rundles C, Jose, Franco L, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
2. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015; 35 (4): 599. /pmc/articles/PMC4600970/
3. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019; 99: 52-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30795880/>
4. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol*. 2014; 5 (DEC). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566243/>
5. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification. 2024. <https://medilib.ir/uptodate/show/117758>
6. Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C, Chiappini E, et al. Update in Primary Immunodeficiencies. *Acta Biomed*. 2020; 91 (11-S): 1-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004780/>
7. Chan SK, Gelfand EW. Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35 (4): 767-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454318/>
8. ESID - European Society for Immunodeficiencies. 2024. <https://esid.org/>
9. Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Volpi S, et al. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J*. 2021; 14 (2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717395/>
10. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1508-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36198931/>
11. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (5): 1332-1341.e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895260/>
12. Smith KL, Dai D, Modi BP, Sara R, et al. Inborn Errors of Immunity Associated With Type 2 Inflammation in the USIDNET Registry. *Front Immunol* 2022; 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273610/>
13. Ogershok PR, Hogan MB, Welch JE, Corder WT, et al. Spectrum of illness in pediatric common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (5): 653-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17165275/>
14. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Ortega-Martell JA, Radwan N, et al. Allergic manifestations of inborn errors of immunity and their impact on the diagnosis: A worldwide study. *World Allergy Org J* 2022; 15 (6): 100657.
15. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clinical Immunology* 2004; 111 (1): 93-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093556/>
16. Chin A, Balasubramanyam S, Davis CM. Very Elevated IgE, Atopy, and Severe Infection: A Genomics-Based Diagnostic Approach to a Spectrum of Diseases. *Case Reports Immunol* 2021; 2021.
17. Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, et al. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (5): 1130-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428518/>

Permissions

All figures and tables are original.

Ethics approval statement

Ethical approval was waived by the Institutional Review Board (Comité de Ética en Investigación Biomédica), Protocol number 2023-217. Approval No. 026

REFERENCES

1. Tangye SG, Al-Herz W, Aziz Bousfiha, Cunningham-Rundles C, Jose, Franco L, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
2. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015; 35 (4): 599. /pmc/articles/PMC4600970/
3. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019; 99: 52-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30795880/>
4. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol*. 2014; 5 (DEC). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566243/>
5. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification. 2024. <https://medilib.ir/uptodate/show/117758>
6. Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C, Chiappini E, et al. Update in Primary Immunodeficiencies. *Acta Biomed*. 2020; 91 (11-S): 1-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004780/>
7. Chan SK, Gelfand EW. Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35 (4): 767-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454318/>
8. ESID - European Society for Immunodeficiencies. 2024. <https://esid.org/>
9. Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Volpi S, et al. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J*. 2021; 14 (2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717395/>
10. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1508-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36198931/>
11. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (5): 1332-1341.e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895260/>
12. Smith KL, Dai D, Modi BP, Sara R, et al. Inborn Errors of Immunity Associated With Type 2 Inflammation in the USIDNET Registry. *Front Immunol* 2022; 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273610/>
13. Ogershok PR, Hogan MB, Welch JE, Corder WT, et al. Spectrum of illness in pediatric common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (5): 653-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17165275/>
14. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Ortega-Martell JA, Radwan N, et al. Allergic manifestations of inborn errors of immunity and their impact on the diagnosis: A worldwide study. *World Allergy Org J* 2022; 15 (6): 100657.
15. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clinical Immunology* 2004; 111 (1): 93-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093556/>
16. Chin A, Balasubramanyam S, Davis CM. Very Elevated IgE, Atopy, and Severe Infection: A Genomics-Based Diagnostic Approach to a Spectrum of Diseases. *Case Reports Immunol* 2021; 2021.
17. Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, et al. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (5): 1130-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428518/>

Factores de mal pronóstico en pacientes con artritis reumatoide

Poor prognostic factors in rheumatoid arthritis patients

María del Rocío Hernández-Morales,^{1*} Edna Elisa García-Vences,² César Leonardo García-López,³ Ana Karen Castellanos-Guerrero,⁴ Pedro Cristóbal-Jiménez,⁴ Itzel Victoria Rojas-Guzmán⁴

¹Universidad Anáhuac México Norte, Centro de Investigación en Ciencias de la Salud. Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, SSA Puebla, México

²Universidad Anáhuac México Norte, Centro de Investigación en Ciencias de la Salud. Secretaría de la Defensa Nacional, Escuela Militar de Graduados en Sanidad, Ciudad de México

³Servicio de Reumatología, SSA Puebla, México

⁴Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, SSA Puebla, México

Recepción: 05/06/2025

Aceptación: 05/06/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: María del Rocío Hernández Morales. ciaic.puebla@gmail.com

Resumen

Objetivo: Determinar los factores asociados con mal pronóstico de pacientes con artritis reumatoide de un hospital de tercer nivel de atención de Puebla.

Métodos: Estudio observacional, analítico, longitudinal, efectuado en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. Se siguieron durante un año, y se evaluaron como factores de mal pronóstico: sexo, comorbilidades, tabaquismo, DAS 28 (actividad de la enfermedad), VSG (velocidad de sedimentación globular), PCR (proteína C reactiva), ACCP (anticuerpo anti-péptido citrulinado), FR (factor reumatoide) y erosiones óseas. Para el análisis de los factores de mal pronóstico se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyeron 260 pacientes; se registraron 26 fallas y 234 censuras. El género predominante fueron las mujeres, y la edad media se reportó de 47 ± 11.7 años. Los factores de mal pronóstico fueron: ACCP, inicio de FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tardío y tabaquismo. El ACCP positivo reportó 5.8 mayor riesgo de escalar tratamiento, FARME tardío 4.6 veces y los que fumaban 7.7 veces el riesgo.

Conclusiones: Definir los factores de mal pronóstico sigue siendo un gran reto para los investigadores; sin embargo, resulta ser imperioso identificarlos para predecir la respuesta al tratamiento y con ello limitar el daño funcional y de vida de los pacientes.

Palabras clave: Pronóstico; Artritis reumatoide; Velocidad de sedimentación globular; Proteína C reactiva; Anticuerpo anti-péptido citrulinado; Factor reumatoide; Tabaquismo.

Abstract

Objective: To determine the factors associated with a poor prognosis in patients with RA at a 3rd level hospital.

Methods: Observational, analytical, longitudinal study of a cohort of patients with RA. The study continued for one year. The following were assessed as PPFs: sex, comorbidities, smoking, DAS 28 (disease activity), ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP (C-reactive protein), ACCP (anti-citrullinated peptide antibody), RF (rheumatoid factor), and bone erosions. To statistical analysis: A Cox proportional hazards analysis was performed to analyze PPFs.

Results: A total of 260 patients were included, 26 failures and 234 censored, predominantly female sex, mean age 47 ± 11.7 years, the PPFs were: ACCP, late start of DMARD, and smoking. ACCP positive have 5.8 times the risk of escalating treatment, late DMARD have 4.6 times and those who smoked 7.7 times the risk.

Conclusions: Defining the PPFs remains a great challenge for researchers, however, it is imperative to identify them to predict the response to treatment and thus limit the functional and life damage of patients.

Keywords: Prognosis; Rheumatoid arthritis; Erythrocyte sedimentation rate; C-reactive protein; Anti-citrullinated peptide antibody; Rheumatoid factor; Smoking.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, se caracteriza por inflamación crónica, simétrica y múltiple de articulaciones. Si no se trata adecuadamente, los pacientes pueden sufrir deformidad, discapacidad y calidad de vida reducida.^{1,2} Es multifactorial, con interacciones complejas entre huésped y factores ambientales.³ La progresión depende de diversos factores. Los asociados al mal pronóstico predicen un curso más rápido y agresivo. La presencia de varios factores de mal pronóstico (FPP) se han asociado con mayor riesgo de progresión.⁴ El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) han descrito estos FPP, aunque no coinciden en algunos y aunque no existe una lista única y universal, se siguen utilizando para guiar esquemas de tratamiento.^{5,6,4} La EULAR 2022, incluye 6 factores de mal pronóstico: elevación de reactantes de fase aguda, FR (factor reumatoide) y ACCP (anticuerpo anti-péptido citrulinado) positivos, número elevado de articulaciones inflamadas, presencia de erosiones tempranas, actividad moderada-alta persistente de artritis reumatoide a pesar de tratamiento con FARME (fármacos modificadores de la enfermedad) y fallo de 2 o más FARME.² La prevalencia en mujeres es significativamente mayor en comparación a los hombres y puede estar relacionada con factores hormonales, genéticos y ambientales.^{7,8} Se ha descrito que pacientes en etapas más tempranas de enfermedad, responden mejor a tratamiento. Cualquier retraso en el inicio de la terapia, afecta gravemente el resultado, la progresión y discapacidad.⁹ Con respecto a comorbilidades, se consideran cada vez más importantes predictores. En cuanto al tabaquismo, se ha asociado como un factor pronóstico relevante de actividad y gravedad.¹⁰

Los factores de mal pronóstico se utilizan para identificar pacientes con alto riesgo de progresión, con objetivo de intensificar tratamiento.¹¹ Sin embargo, existen cuestiones para identificar estos factores, como: la heterogeneidad de poblaciones, validación de biomarcadores, mecanismos patogénicos, que varían de un paciente a otro, el medio biológico estudiado, entre otros.¹²

Como resultado, se han identificado una gran cantidad de factores de mal pronóstico, pero su relevancia aún es cuestionable, por tanto, la identificación de factores pronóstico capaces de predecir la evolución de la enfermedad, así como respuesta al tratamiento, tiene implicaciones muy importantes. El objetivo de esta investigación fue determinar los factores asociados al mal pronóstico de pacientes con artritis reumatoide de un hospital de tercer nivel de atención.

MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, longitudinal, de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de un hospital de tercer nivel de atención, de la Secretaría de Salud de Puebla, México. *Criterios de inclusión:* pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide, según los criterios de ACR/EULAR 2010,^{5,6} que aceptaron participar, ≥ 18 años, que no hubieran iniciado FARME antes de la inclusión en el estudio, y se excluyeron pacientes

embarazadas y pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo o enfermedades infecciosas. Los pacientes incluidos fueron los que acudieron a consulta en el periodo comprendido 2024-2025, con seguimiento de cada 4 meses. Los datos recabados fueron las características basales: sexo, edad, comorbilidades, tabaquismo, consumo de alcohol, los datos clínicos; recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas (DAS28 escala de actividad de la enfermedad). Los biomarcadores medidos fueron: velocidad de sedimentación globular (se consideró positivo VSG >20 mm/h), proteína C reactiva (PCR >8 mg/L), ACCP (>5 U/mL), FR (>30 U/mL), FR/ACCP y estudios radiográficos en búsqueda de erosiones compatibles con artritis reumatoide (definidos por el reporte de radiología). En el seguimiento, se evaluó DAS28, VSG y PCR. Los factores de mal pronóstico incluidos fueron los descritos por la EULAR 2022, además de sexo femenino, tabaquismo y comorbilidades. La variable de desenlace se fijó como la escalada del tratamiento por actividad de la enfermedad persistente (definida como sintomatología por más de 3 meses) o incremento de actividad a moderada o alta (DAS28).

Los estados de actividad de la enfermedad se definieron como baja DAS28 ≤ 3.2 , moderada DAS28 >3.2 pero ≤ 5.1 y alta DAS28 >5.1 .

Análisis estadístico

Para análisis descriptivo de variables cualitativas se emplearon frecuencias, y para el análisis inferencial se utilizaron las pruebas de χ^2 y exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables paramétricas se expresaron mediante medias y desviación estándar. Las no paramétricas se empleó medianas y rangos intercuartiles. Para identificar factores pronóstico se realizó regresión de Cox. La variable de resultado o desenlace se consideró como la escalada del tratamiento por actividad de la enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta y el tiempo de este cambio se midió en meses. Todos los análisis se realizaron empleando el Software estadístico SPSS versión 26, considerando significancia estadística a valores de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

Esta investigación se realizó con base en la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud en México, así como en la declaración de Helsinki vigente, sometido ante el comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez N", con número de registro 05/CEI/AUT/2023. Los datos recabados fueron previo consentimiento informado.

RESULTADOS

En este estudio de pacientes con artritis reumatoide, cuyo objetivo fue conocer los factores de mal pronóstico, se incluyeron 260 pacientes, cuyas características demográficas pueden observarse en el **Cuadro 1**.

El sexo predominante fue mujer, grupo de edad con más proporción 40 a 50 años. El nivel académico más frecuente, medio y básico, y la gran mayoría no tenían comorbilidades, **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide.

Característica		
Edad años, DS	47.3, DS 11.7	
Grupos de edad	(n = 260)	%
18-28	13	5
29-39	51	20
40-50	105	40
51-61	61	23
≥ 62	30	12
Sexo		
Mujer	226	87
Hombre	34	13
Nivel académico		
Básica	99	38
Media	82	32
Superior	37	14
Sin nivel académico	42	16
Comorbilidades		
>2	30	12
2	40	15
1	54	21
0	136	52

El **Cuadro 2**, describe características demográficas, bioquímicas y tiempo de inicio de tratamiento, que se utilizaron para hacer análisis inferencial y fueron categorizados como falla (pacientes que requirieron escalar tratamiento por enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta) o censura (pacientes que no modificaron su tratamiento), así como su codificación por categoría.

Se utilizó análisis de riesgos proporcionales de Cox, para identificar los factores de mal pronóstico, asociados a escalar tratamiento por enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta. Del total de pacientes (260), se reportaron 26 fallas y 234 censuras, la prueba de ómnibus de coeficientes del modelo de riesgos proporcionales de Cox que evaluó la significancia conjunta de todas las covariables en el modelo, mostró al menos una covariable con efecto significativo sobre el tiempo hasta el evento, probamos varios modelos, considerando a las covariables significativas para el desenlace. Se calculó la prueba de significación de las variables de agrupación: sexo, comorbilidades, PCR, FR, ACCP, erosiones óseas, FARME, DAS 28, tabaquismo. Así como el estimador del efecto, traducido como su Hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza correspondiente. Para probar significación del efecto de las variables de agrupación se utilizó la prueba de Wald, que proporcione el valor de p. Y obtuvimos el HR como puede observarse en el **Cuadro 3**.

Este cuadro describe cómo en este modelo, el ACCP, inicio de FARME tardío, y el tabaquismo son los principales factores de mal pronóstico. Como puede observarse, los pacientes con ACCP positivo tienen 5.8 veces el riesgo de escalar tratamiento en comparación con los pacientes que tuvieron un ACCP negativo. Los pacientes que tuvieron un inicio de FARME tardío tienen 4.6 veces el riesgo y los que fumaban 7.7 veces el riesgo en comparación con los pacientes que no fumaban.

Se realizó también el análisis de las curvas de supervivencia, como se muestra a continuación:

En esta curva (**Figura 1**), se observa la supervivencia global, que representa cómo fueron llegando los pacientes durante el tiempo al evento de falla, es decir, que requirieron escalar el tratamiento por enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta.

Esta figura (**Figura 2**), representa la curva de supervivencia ajustada por las covariables y vemos cómo va incrementando el evento de falla en quienes se inició de forma tardía el FARME.

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte prospectiva de pacientes con artritis reumatoide que iniciaron su primer FARME, se analizó la presencia de factores de mal pronóstico, al inicio de la enfermedad y se siguió durante 12 meses, para evaluar el momento que requiriera escalada de tratamiento por enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta. De los 260 pacientes que conformaron la cohorte,

Cuadro 2. Proporción según sus características de pacientes con artritis reumatoide, con falla o censura.

Característica	Fallas (n) (cambio de tratamiento por empeoramiento de la artritis)	%	Censurados (n) (sin cambio de tratamiento)	%
Sexo				
Hombre	2	0.8	31	11.9
Mujer = 1	24	9.2	203	78.1
Grupo edad (años)				
18-28	2	0.8	11	4.2
29-39	5	1.9	46	17.7
40-50	9	3.5	96	36.9
51-61	7	2.7	54	20.8
>62	3	1.2	27	10.4
Escolaridad				
Analfabeta	2	0.8	40	15.4
Primaria	3	1.2	12	4.6
Secundaria	10	3.8	74	28.5
Bachillerato	5	1.9	77	29.6
Universidad	6	2.3	31	11.9
Comorbilidad				
Ninguna	15	5.8	121	46.5
1	5	1.9	49	18.8
2	4	1.5	36	13.8
>2	2	0.8	28	10.8
Tabaquismo				
Sí = 1	12	4.6	21	8.1
No	14	5.4	213	81.9

...continuación cuadro 2.

Característica	Fallas (n) (cambio de tratamiento por empeoramiento de la artritis)	%	Censurados (n) (sin cambio de tratamiento)	%
PCR				
<8 mg/L	9	3.5	79	30.4
>8 mg/dL = 1	17	6.5	155	59.6
FR				
<20 UI/mL	10	3.8	42	16.2
>20 UI/mL =1	16	6.2	192	73.8
ACCP				
<20 u/mL	17	6.5	215	82.7
>20 u/mL = 1	9	3.5	19	7.3
FR y ACCP elevados				
Sí = 1	6	2.3	15	5.8
No	20	7.7	219	84.2
Erosiones óseas				
Ausentes	24	9.2	219	84.2
Presentes = 1	2	0.8	15	5.8
Inicio FARME				
Temprano	4	1.5	113	43.5
Tardío = 1	22	8.5	121	46.5
DAS 28				
Baja	6	2.3	108	41.5
Moderada	11	4.2	74	28.5
Alta = 1	9	3.5	52	20.0

PCR (proteína C reactiva), FR (factor reumatoide), ACCP (anticuerpo anti-péptido citrulinado), FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), DAS28 (puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones).

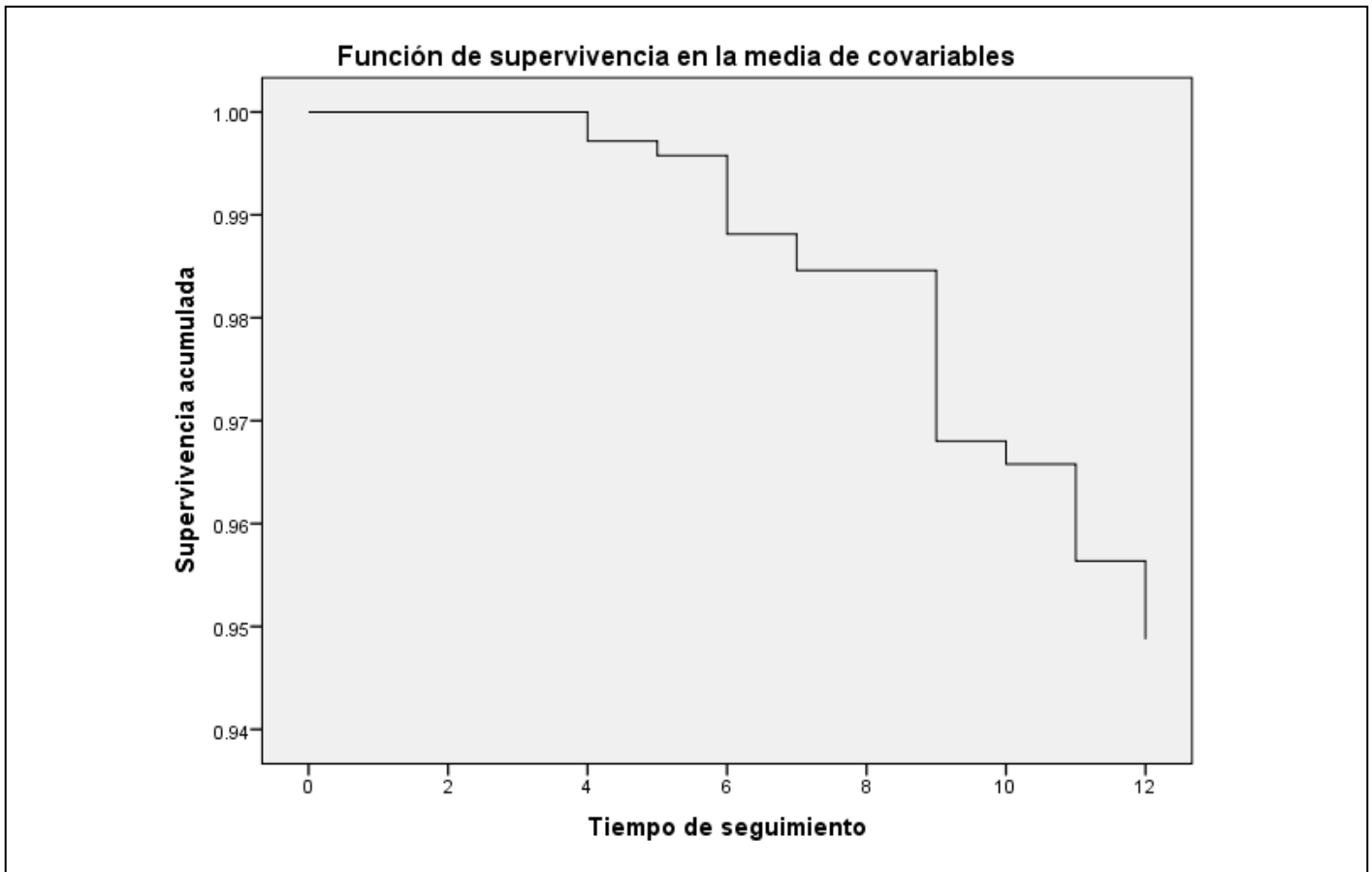


Figura 1. Curva de supervivencia acumulada en relación con la supervivencia en la media de las covariables.

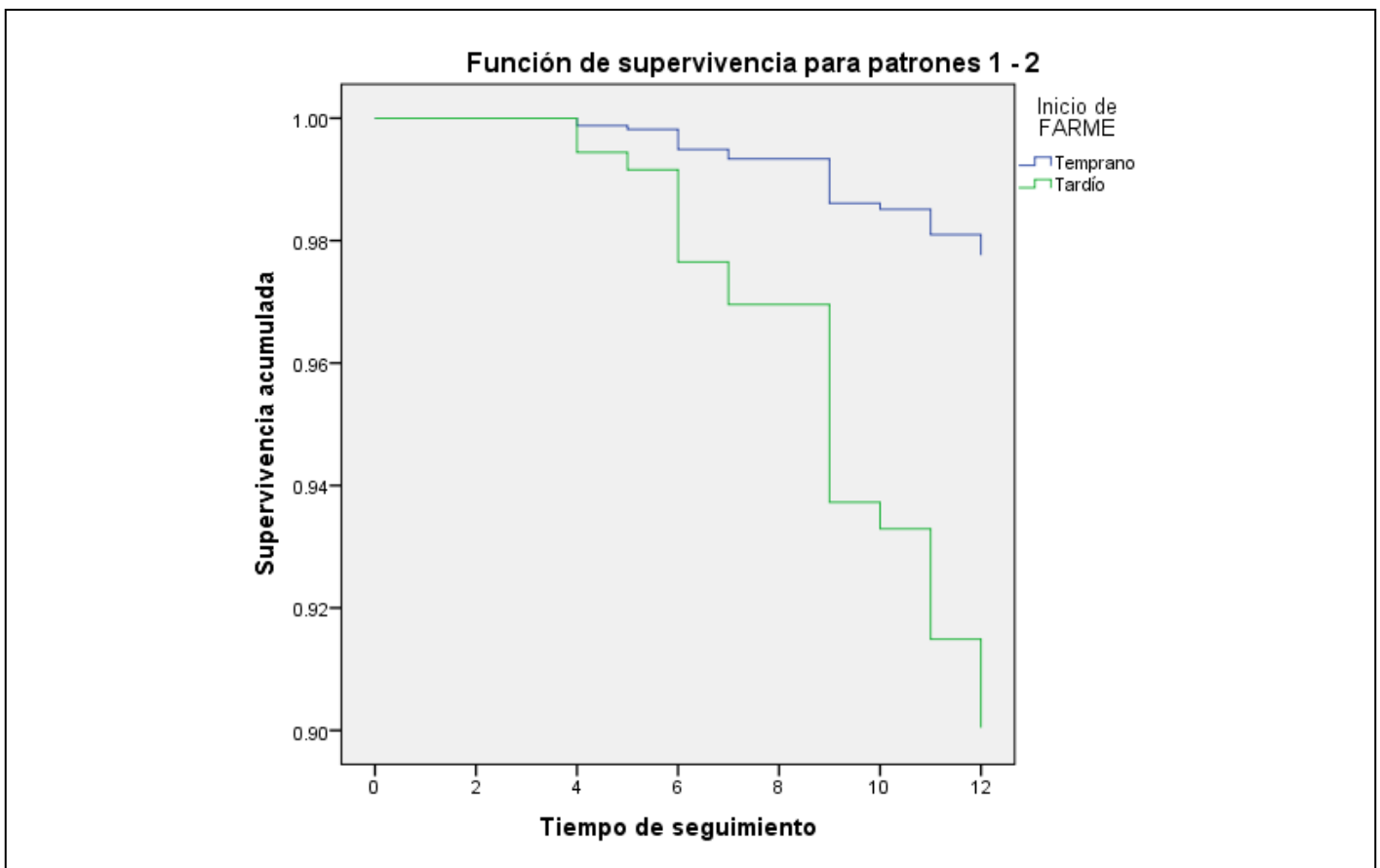


Figura 2. Curvas de supervivencia acumulada en función de supervivencia por la covariable FARMES (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad).

Cuadro 3. Factores de riesgo para la escalada del tratamiento por enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta.

Covariables	HR	p	IC95% para HR	
			Inferior	Superior
Sexo	3.505	.114	.741	16.574
Comorbilidad	.439	.066	.182	1.057
PCR	.628	.282	.269	1.466
FR	.401	.034	.172	.934
ACCP	5.839	.000	2.362	14.432
Erosiones óseas	.197	.064	.035	1.100
Inicio de FARME	4.634	.020	1.272	16.881
DAS 28	.542	.299	.170	1.724
Tabaquismo	7.739	.000	3.132	19.122

PCR (proteína C reactiva), FR (factor reumatoide), ACCP (anticuerpo anti-péptido citrulinado), FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), DAS28 (puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones), HR (Hazard ratio), p (significancia estadística) CI (Intervalo de confianza).

26 se categorizaron como falla, en el análisis de Cox, que correspondió al 10% de los pacientes.

Se estima que la prevalencia de artritis reumatoide en México es de 1.5 %. La prevalencia por género, se estima que es 0.7% hombres y 0.9 % mujeres.¹³ Se reporta significativamente mayor en mujeres que en hombres, con una relación 3:1, que puede estar relacionada con factores hormonales, genéticos y ambientales.⁷ En esta investigación, la mayor parte fueron mujeres, similar a lo reportado, aunque con una relación 6:1, más alta que la reportada por otros autores.⁸ Consideramos esto pudo deberse, probablemente, a roles sociales y estereotipos de género, donde son ellas quienes buscan atención médica con mayor frecuencia, mientras que los hombres tienden a evitarla, a veces hasta que la enfermedad está avanzada. La artritis reumatoide puede afectar a personas de cualquier edad, pero se diagnostica más en adultos entre 30 y 60 años.¹⁰ En esta investigación el grupo más afectado fue 40 a 50 años, similar a lo ya comentado.

La actividad de la enfermedad se evalúa a través de PCR, VSG, DAS28. Baganz y cols.,¹⁰ en 2019, en su estudio de factores pronóstico, encontraron una proporción de elevación VSG 24%, PCR 22.1% y DAS28 entre 3.2 y 5.1. En la presente investigación se encontró al inicio del estudio PCR elevada 66.2% y DAS 28 entre 3.2 y 5.1 en 77%. Otros de los elementos incluidos en los factores pronósticos son la seropositividad a FR y ACCP. Numerosos estudios han demostrado que pacientes con niveles elevados de ACCP, son propensos enfermedad más grave. La presencia de FR sigue siendo difícil de determinar.¹⁴ En el presente estudio se encontró 80% de pacientes contaban con FR positivo, 11 % fueron seropositivos ACCP y 8 % seropositivos ambos. Yanni Gui y cols.,² en una cohorte de 1164 pacientes, encontraron positividad FR 73% y ACCP 84%, ellos también reportaron presencia de erosiones óseas al inicio del estudio en 24% de pacientes. En esta investigación se reportó 6.5% de erosiones óseas, respecto a comorbilidades, 48% las tenían. Los investigadores han reportado que estas se consideran importantes predictores de los resultados de artritis reumatoide.¹⁵ Bird y cols.,¹⁶ en 2024, en un estudio de 397 pacientes, encontraron que 75 % de ellos tenían alguna. Algunos autores han reportado que con primera estrategia de FARME, las comorbilidades no influyen en el resultado a los 6 meses, pero respaldan asociación negativa de las comorbilidades con logro de remisión con la segunda estrategia del FARME.¹⁰ En el presente estudio estas no representaron un factor de mal pronóstico, sin embargo, consideramos que estos resultados pudieron deberse a que un año de seguimiento puede no ser suficiente para mirar su riesgo.

Es bien conocido que el tabaquismo está asociado con el desarrollo de la artritis y su respuesta al tratamiento, sin embargo, su impacto directo en la clínica o datos radiológicos no se han aclarado.^{17,18} En un estudio de 3 cohortes de observación, que buscó el impacto de los factores de mal pronóstico en el logro de una baja actividad o remisión de la enfermedad, se encontró que el tabaquismo actual se asoció con una menor probabilidad de lograr la remisión dentro de los 6 meses.¹⁰

En la presente investigación se encontró que el tabaquismo estuvo presente en el 12.7% de los pacientes, y se reporta como factores de mal pronóstico para la enfermedad.

Por otra parte, al realizar el análisis de riesgos proporcionales de Cox, solo el ACCP, inicio de FARME tardío y el tabaquismo fueron los principales factores de riesgo encontrados. Reportando que ACCP tiene 5.8 veces riesgo de requerir una escalada del tratamiento por la persistencia de síntomas o incremento de actividad de artritis reumatoide, a los 12 meses de seguimiento en comparación con los pacientes que tuvieron un ACCP negativo. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con ACCP pueden experimentar peores síntomas físicos, de función, actividad de la enfermedad y resultados finales que los pacientes con artritis reumatoide sin ACCP.^{19,20}

Por otra parte, los pacientes en etapas más tempranas de enfermedad responden mejor al tratamiento, que pacientes que se presentan en etapas tardías. Cualquier retraso en el inicio de la terapia afecta gravemente el resultado de la enfermedad, la progresión y la discapacidad funcional.⁹ El

inicio del tratamiento dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de síntomas es el umbral para resultados favorables o inadecuados.²¹ Comenzar dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los síntomas duplica las probabilidades de remisión y disminuye el uso de FARME biológicos del 32,24 % al 10 %, que lleva a mejores resultados.²²

En el presente estudio, pacientes que tuvieron inicio de FARME tardío tuvieron 4.6 veces el riesgo de escalada del tratamiento por enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta, en comparación con pacientes que iniciaron un FARME temprano. El tabaquismo se ha convertido en un factor de riesgo para el desarrollo de artritis reumatoide. Estudios recientes sugieren que tabaquismo puede reducir tasas de respuesta con metotrexato y algunos agentes biológicos.²³ En la presente investigación se encontró que pacientes que fumaban tuvieron 7.7 veces el riesgo de escalada del tratamiento por enfermedad persistente o incremento de actividad a moderada o alta en comparación con los que no fumaban.

Como se ha comentado en los resultados, en el modelo obtenido, no se consideraron algunas covariables como predictores por carecer de significancia estadística y no representar factores de mal pronóstico, sin embargo, consideramos que esto pudo deberse, al tamaño pequeño de muestra y porque el tiempo de la observación pudo no haber sido suficientemente largo, ya que artritis reumatoide es un padecimiento crónico y cuya evolución es a más largo plazo. El ACCP, el inicio de FARME tardío, y el tabaquismo son factores de riesgo a tener en cuenta, al valorar el pronóstico de los pacientes.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Consideramos que la limitante, fue la muestra pequeña, que, por ser un estudio de cohorte prospectiva, hubiera sido complicado mantener un gran número de pacientes dentro de la cohorte para su seguimiento. Otra fue el tiempo corto de seguimiento, solo 12 meses. Conocemos que la artritis reumatoide es una enfermedad crónica cuya evolución puede durar varios años antes de encontrar daño a cartílago, hueso, y evolucionar a limitación total de la articulación. Finalmente, no se incluyeron algunos otros biomarcadores, incluyendo los genéticos, que se han asociado importante-mente a las artritis de peor pronóstico.

Una de las fortalezas de esta investigación es que se trata de un estudio de factores de mal pronóstico, que hasta donde sabemos es de los pocos estudios que se han realizado en México, y planeamos continuar su seguimiento, en búsqueda, de mayores resultados, para conocer mejor a nuestra población en México, cuyas características difieren con otros países.

CONCLUSIONES

Los factores de mal pronóstico varían en los diferentes estudios clínicos, por lo que poder definirlos sigue siendo un gran reto para los investigadores, que implica diferencias sociodemográficas de las poblaciones, genética, estilo de vida, acceso a herramientas diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, resulta ser imperioso, identificarlos para predecir la respuesta al tratamiento y con ello limitar el daño funcional y de vida de los pacientes.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

María del Rocío Hernández-Morales, investigador principal participación en toda la investigación, (planeación, redacción, diseño y análisis de la investigación, inclusión de pacientes, seguimiento y desenlace, medición, toma y captura de datos.

Edna Elisa García-Vences, asesor metodológico, planeación, diseño, revisor y análisis de la investigación.

César Leonardo García-López, asesor experto, inclusión de pacientes, medición, seguimiento y desenlace.

Ana Karen Castellanos-Guerrero, colaborador en medición, toma y captura de datos

Pedro Cristóbal-Jiménez, colaborador en medición, toma y captura de datos

Itzel Victoria Rojas-Guzmán, colaborador en medición, toma y captura de datos

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores declaran no tener relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

1. Gui Y, Zhao J, Xie W, Huang H, et al. The universal presence of poor prognostic factors based on EULAR recommendations: A real-world study in 1164 Chinese RA patients. *Joint Bone Spine* 2023; 90 (6): 105633. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105633
2. Alemao E, Litman HJ, Connolly SE, et al. Do Poor Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis Affect Treatment Choices and Outcomes? Analysis of a US Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol* 2018; 45 (10): 1353-1360. doi: 10.3899/jrheum.171050
3. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73 (7): 924-939. doi: 10.1002/acr.24596
4. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update [published correction appears in *Ann Rheum Dis* 2023; 82 (3): e76. doi: 10.1136/ard-2022-223356corr1]. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. doi:10.1136/ard-2022-223356
5. Baganz L, Richter A, Albrecht K, et al. Are prognostic factors adequately selected to guide treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis? A collaborative analysis from three observational cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48 (6): 976-982. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.09.003

Permisos

Todas las Figuras y Cuadros son originales.

REFERENCIAS

- Deane KD, Holers VM. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther* 2019; 41 (7): 1256-1269. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.028
- Gui Y, Zhao J, Xie W, Huang H, et al. The universal presence of poor prognostic factors based on EULAR recommendations: A real-world study in 1164 Chinese RA patients. *Joint Bone Spine* 2023; 90 (6): 105633. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105633
- Romão VC, Fonseca JE. Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 689698. doi: 10.3389/fmed.2021.689698
- Alemao E, Litman HJ, Connolly SE, et al. Do Poor Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis Affect Treatment Choices and Outcomes? Analysis of a US Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol* 2018; 45 (10): 1353-1360. doi: 10.3899/jrheum.171050
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73 (7): 924-939. doi: 10.1002/acr.24596
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update [published correction appears in *Ann Rheum Dis* 2023; 82 (3): e76. doi: 10.1136/ard-2022-223356corr1.]. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. doi:10.1136/ard-2022-223356
- Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56 (3): 333-345. doi:10.1007/s12016-018-8672-5
- Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (1): R7. doi: 10.1186/ar2591
- Almoallim H, Al Saleh J, Badsha H, et al. A Review of the Prevalence and Unmet Needs in the Management of Rheumatoid Arthritis in Africa and the Middle East. *Rheumatol Ther* 2021; 8 (1): 1-16. doi: 10.1007/s40744-020-00252-1
- Baganz L, Richter A, Albrecht K, et al. Are prognostic factors adequately selected to guide treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis? A collaborative analysis from three observational cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48 (6): 976-982. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.09.003
- Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9 (10): 249-262. doi: 10.1177/1759720X17720366
- Vittecoq O, Brevet P, Gerard B, Lequerre T. On difficulties to define prognostic factors for clinical practice in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2024; 10 (3): e004472. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004472
- Gobierno de México. Diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide del adulto. Ciudad de México; Gov mex 2015. www.cenotec.salud.gov.mx
- Weinstein A, McEVILLY B, Dervieux T. Reevaluating Serologic Markers of Poor Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2019; 46 (6): 657-658. doi: 10.3899/jrheum.181246
- Conigliaro P, Triggianese P, Chimenti MS, et al. Factors Predicting 2 Years of Remission and Low Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with TNF-inhibitors. *Isr Med Assoc J* 2017; 19 (8): 467-472.
- Bird A, Oakden-Rayner L, Smith LA, et al. Prognostic modeling in early rheumatoid arthritis: reconsidering the predictive role of disease activity scores. *Clin Rheumatol*. 2024; 43 (5): 1503-1512. doi: 10.1007/s10067-024-06946-z
- Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2017; 19 (1): 68. doi: 10.1186/s13075-017-1266-4
- Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (3): 469-475. doi: 10.1136/ard.2010.139212
- Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM*. 2007; 100 (4): 193-201. doi: 10.1093/qjmed/hcm015
- Harrold LR, Bryson J, Lehman T, et al. Association Between Baseline Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and 6-Month Clinical Response Following Abatacept or TNF Inhibitor Treatment: A Real-World Analysis of Biologic-Experienced Patients with RA. *Rheumatol Ther*. 2021; 8 (2): 937-953. doi: 10.1007/s40744-021-00310-2
- Frazzei G, Musters A, de Vries N, Tas SW, et al. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmun Rev*. 2023; 22 (1): 103217. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103217
- Javadi U, Mahmud TH, Rasheed A, Javadi AUR, et al. Factors Leading to Diagnostic and Therapeutic Delay of Rheumatoid Arthritis and Their Impact on Disease Outcome. *Cureus*. 2023; 15 (1): e34481. doi: 10.7759/cureus.34481
- Maska LB, Sayles HR, O'Dell JR, et al. Serum cotinine as a biomarker of tobacco exposure and the association with treatment response in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (12): 1804-1810. doi: 10.1002/acr.21758

Sensibilización a polietilenglicol y polisorbato en pacientes alérgicos con reacciones adversas sistémicas posterior a la vacunación contra COVID-19

Sensitization to polyethylene glycol and polysorbate in allergic patients with systemic adverse reactions following COVID-19 vaccination

Edgar Flores-Gonzaga,^{1*}  Chrystopherson Gengyny Caballero-López,¹  Aída Inés López-García,¹  Daniela Rivero-Yeverino,¹  Juan Jesús Ríos-López,¹  José Sergio Papaqui-Tapia,²  Dulce Mariel Ruiz-Sánchez,¹  Armando Alvarez-Rivera,¹  Elisa Ortega Jordá-Rodríguez,¹  Erika Villada-Villada¹ 

¹Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

²Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México

Recepción: 16/06/2025

Aceptación: 04/07/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Chrystopherson Gengyny Caballero López. drcgcaballero@gmail.com

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia de sensibilización a polietilenglicol y/o polisorbato en pacientes alérgicos, con esquema de vacunación completo contra COVID-19, que manifestaron reacciones adversas sistémicas.

Métodos: Estudio transversal, descriptivo, observacional y prolectivo, llevado a cabo en pacientes alérgicos, de 18 a 60 años, con esquema de vacunación completo contra COVID-19, con reacciones adversas sistémicas. Se realizaron pruebas cutáneas con polietilenglicol 2000 y polisorbato 80. Los resultados se analizaron mediante el cálculo de promedios, porcentajes y frecuencias.

Resultados: Se registraron 55 pacientes (74.5% mujeres), con promedio de edad de 31.4 (DE 11.6). El diagnóstico alergológico más prevalente fue rinitis alérgica, las reacciones adversas fueron tardías en 54 pacientes, reportándose mialgias como la más común. Se encontró sensibilización en 40%, de estos 32.7% fueron positivos a polisorbato 80. Las vacunas con mayor prevalencia de sensibilización fueron AstraZeneca y Sputnik. Aparecieron reacciones adversas durante las pruebas cutáneas en 5 pacientes y el evento adverso más frecuente fue cefalea.

Conclusiones: Se encontró alta frecuencia de sensibilización a polietilenglicol 2000 y polisorbato 80. En los pacientes sensibilizados se pueden recomendar alternativas con vacunas que no contengan los excipientes a los que resultaron positivos con el fin de evitar el riesgo de eventos adversos posteriores.

Palabras clave: Polietilenglicol; Polisorbato; Vacunación; COVID-19; Prueba cutánea; Rinitis alérgica; Mialgias.

Abstract

Objective: To determine the frequency of sensitization to polyethylene glycol and polysorbate in allergic patients with a complete vaccination schedule against COVID-19 who presented systemic adverse reactions.

Methods: Cross-sectional, descriptive, observational and prolective study. Allergic patients between 18 and 60 years old, with complete vaccination schedule against COVID-19, with systemic adverse reactions were included. Skin tests were performed with polyethylene glycol 2000 and PS 80. The results were analyzed by calculating averages, percentages and frequencies.

Results: Fifty-five patients were included, 74.5% were women, average age was 31.4 (SD 11.6), the most prevalent allergologic diagnosis was allergic rhinitis, adverse reactions after vaccination were late in 54 patients, with myalgias being the most common. Sensitization was found in 40%, of these 32.7% were positive to polysorbate 80. The vaccines with the highest prevalence of sensitization were AstraZeneca and Sputnik. Adverse reactions during skin testing occurred in 5 patients and the most frequent adverse event was headache.

Conclusions: A high frequency of sensitization to polyethylene glycol 2000 and polysorbate 80 was found. In sensitized patients, alternatives with vaccines that do not contain the excipients to which they were positive can be recommended to avoid the risk of subsequent adverse events.

Keywords: Polyethylene glycol; Polysorbate; Vaccination; COVID-19; Skin test; Allergic rhinitis; Myalgia.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, China. La enfermedad, ahora conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes.¹ Hasta el momento no existe tratamiento farmacológico específico y la vacunación contra esta enfermedad es la medida más costo-efectiva ya que reduce la gravedad, previene muertes y frena la propagación de la pandemia.^{2,3}

Las vacunas están potencialmente asociadas con eventos adversos y estos pueden presentarse como locales o sistémicos, inmediatos o no inmediatos e inmunitarios o reacciones no inmunomediadas.⁴ La anafilaxia es una reacción alérgica grave de inicio rápido potencialmente mortal pero después de la vacunación es rara y en algunos receptores ni siquiera está relacionada con sus componentes.⁵ Los individuos atópicos parecen estar sobrerrepresentados en aquellos que sufren anafilaxia a las vacunas, probablemente por la predisposición a la hiperreactividad de los mastocitos.⁶

Las reacciones alérgicas agudas después de la vacunación pueden ser causadas por el antígeno de la vacuna, la proteína residual no humana o los conservantes y estabilizadores en la formulación de la vacuna, también conocidos como excipientes. Observando los constituyentes de las vacunas COVID-19 con ARN mensajero (ARNm), existe una posible causa de estos eventos de anafilaxia inducidos por la vacuna: el polietilenglicol PEG, el cual está presente en medicamentos, cosméticos y productos alimenticios, se ha descrito en la literatura como responsable de casos de anafilaxia principalmente en pacientes que utilizan soluciones de preparación intestinal o formulaciones de depósito de esteroides. El PEG está relacionado estructuralmente con el polisorbato (PS) y la hipersensibilidad de reacción cruzada entre estos compuestos puede ocurrir. Las personas que desarrollan una reacción alérgica sistémica a una vacuna no deben recibir una segunda dosis, ni una vacuna con excipientes similares.⁷

Las pruebas de punción cutánea (PPC) son un método confiable para diagnosticar enfermedad alérgica mediada por IgE, son mínimamente invasivas, económicas, disponibles de inmediato y cuando son realizadas por personal capacitado son reproducibles. Estas se han utilizado con éxito para confirmar la sospecha de alergia a laxantes o medicamentos que contienen PEG y se encuentran disponibles pautas con concentraciones no irritantes de PEG y PS.^{8,9}

Se ha descrito en la literatura los primeros casos de pruebas cutáneas con PEG y PS. Entre el 15 de enero de 2021 y el 1 de febrero de 2021, 15 pacientes se sometieron a pruebas cutáneas; 8 debido a una reacción a la primera dosis de la vacuna COVID-19 y 7 debido a alergias informadas al PEG o al PS. Los 8 pacientes con reacciones a la primera dosis de la vacuna tuvieron una prueba de PEG negativa. Un paciente tuvo una reacción positiva al PS (administrado a una dilución 1:10 por vía intradérmica), pero con agua estéril administrada por vía intradérmica resultó en un habón y un brote idénticos en el paciente; por tanto, esta prueba se interpretó como falso positivo debido a la irritación. En los

7 pacientes con alergia previa a PEG o PS, un paciente tuvo pruebas positivas para PEG y acetato de metilprednisolona (contiene PEG) con pruebas negativas para metilprednisolona sódica (no contiene PEG ni PS), acetónido de triamcinolona (contiene PS 80) y PS 20. Los otros 6 pacientes dieron negativo para PEG.^{10,11}

Con las vacunas de ARNm COVID-19 disponibles, el PEG es el único componente que puede probarse mediante punción cutánea. El PS tiene reactividad cruzada con PEG y es el excipiente de las vacunas COVID-19 de AstraZeneca y Johnson & Johnson. Por lo tanto, las pruebas cutáneas de PEG y PS pueden ser valiosas en la toma de decisiones compartida sobre la futura vacunación.^{12,13}

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de sensibilización a PEG y/o PS en un grupo de pacientes alérgicos con reacciones adversas sistémicas y esquema de vacunación completo contra COVID-19 atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo, observacional y prolectivo, llevado a cabo en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, México, en el que participaron derechohabientes de ambos géneros, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, diagnosticados con alguna enfermedad alérgica, con esquema completo de vacunación contra COVID-19 y que tras la aplicación de la vacuna presentaron reacciones adversas sistémicas.

Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de enfermedades neoplásicas, autoinmunidad y / o inmunodeficiencias, aquellos afectados por enfermedades en las cuales el uso de epinefrina está contraindicado, embarazadas y pacientes con esquema completo de vacunas que no contienen PEG o PS.

Se realizaron pruebas de prick con una gota del extracto (PEG 2000 y PS 80), control positivo (histamina) y control negativo (solución glicerosalina al 50%), dilución 1:20 p/v. La lectura se realizó después de 15 minutos, se consideró una prueba positiva a la formación de una pápula igual o mayor a 3 mm respecto al control negativo. En los pacientes con pruebas de prick negativas se realizaron pruebas intradérmicas con 0.02 ml del extracto (PEG 2000 y PS 80) en diluciones seriadas 1:1000 p/v y 1:100 p/v respectivamente. Se llevó a cabo la lectura de estas posterior a 20 minutos de realizarlas y se registró la reactividad cutánea, considerándose una prueba intradérmica positiva aquella con una pápula igual o mayor a 3 mm respecto a la medida de la pápula inicial acompañada de eritema.

Los resultados se analizaron mediante el cálculo de promedios, porcentajes y frecuencias en el programa Epi info 7.2.5.0.

El presente trabajo de investigación fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. A todos los participantes se les explicó el protocolo de estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito, previo a su inclusión.

RESULTADOS

Se incluyeron 55 pacientes, de los que 41 (74.5%) fueron del sexo femenino. El promedio de edad fue de 31.4 (DE 11.6). Los diagnósticos alergológicos más prevalentes en orden decreciente fueron rinitis alérgica (92.8%), asma alérgica (66.3%) y rinoconjuntivitis alérgica (12.7%). Respecto a las reacciones adversas sistémicas presentes posterior a la aplicación de las vacunas contra COVID-19, 54 (98.1%) fueron tardías, reportándose mialgias como la reacción adversa más frecuente, presente en 48 pacientes (92.6%).

Se encontró sensibilización a alguno de los dos excipientes en 22 participantes (40%), de estos 18 (32.7%) fueron positivos a PS 80. De los pacientes sensibilizados 16 (72.3%) fueron mujeres y el promedio de edad fue de 31.3 (DE 11.08). Las características de los pacientes en quienes se encontró sensibilización se resumen en el **Cuadro 1**. Las vacunas con

mayor prevalencia de sensibilización fueron AstraZeneca y Sputnik, cada una correspondiendo a 7 (31.8%) de los pacientes sensibilizados (**Figura 1**).

Se presentaron reacciones adversas durante las pruebas cutáneas en 5 pacientes (9.09%) y el evento adverso más frecuente fue cefalea. En una paciente con antecedente de hipotensión como reacción adversa sistémica inmediata posterior a la aplicación de la vacuna CanSino se presentó prurito faríngeo y rinorrea posterior a realizar las pruebas intradérmicas (dilución 1:1000), se mantuvo en observación y monitoreo de signos vitales, con remisión de los síntomas al cabo de unos minutos, sin embargo, debido al antecedente no se realizaron las pruebas intradérmicas con los excipientes a la concentración mayor (1:100). Ningún paciente desarrolló involucro multisistémico o requirió traslado al servicio de urgencias.

Cuadro 1. Características de los pacientes con sensibilización a alguno de los excipientes.

Paciente	Edad/ sexo	Diagnóstico alergológico	Vacuna aplicada	Reacción adversa	Tiempo de inicio de reacción adversa
1	31/femenino	RA	Pfizer	Cefalea, mialgias, artralgias, escalofríos, nausea, diarrea	Tardío
2	21/masculino	RA	Sputnik	Escalofríos, nausea, diarrea, taquicardia, tos, dolor abdominal	Tardío
3	19/femenino	RA	Sputnik	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
4	29/femenino	RA y A	Sputnik	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
5	34/femenino	RA	Moderna	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
6	22/femenino	RA y A	Sputnik	Mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos, taquicardia, nausea, diarrea	Tardío
7	20/masculino	RA	Sputnik	Mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos, nausea	Tardío
8	38/masculino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
9	21/femenino	RA y A	Sputnik	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia escalofríos nausea	Tardío
10	51/masculino	RA y A	AstraZeneca	Fiebre y escalofríos	Tardío

...continuación cuadro 1.

Paciente	Edad/ sexo	Diagnóstico alérgico	Vacuna aplicada	Reacción adversa	Tiempo de inicio de reacción adversa
11	20/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofrío, náusea	Tardío
12	39/femenino	RA	Moderna	Cefalea, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
13	22/femenino	RA	Sputnik	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos, taquicardia, diarrea, pérdida de conciencia, dolor abdominal, rinorrea y vómito	Tardío
14	18/masculino	RA, A y DA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos, náusea	Tardío
15	46/femenino	RA	Pfizer	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre	Tardío
16	54/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
17	39/femenino	RA	Pfizer	Cefalea, mialgias, artralgias, astenia, escalofríos,	Tardío
18	20/femenino	RC	CanSino	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre	Tardío
19	42/femenino	RA	CanSino	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
20	35/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias	Tardío
21	39/masculino	RA	Moderna	Cefalea, mialgias, artralgias, astenia, escalofríos, taquicardia, rinorrea	Tardío
22	30/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias	Tardío

RA: rinitis alérgica. A: asma. DA: dermatitis atópica. RC: rinoconjuntivitis.

DISCUSIÓN

Durante la pandemia de COVID-19 se ha enfatizado en la necesidad de la aplicación de vacunas para prevenir la enfermedad y sus complicaciones, por lo cual se centró la atención en sus posibles efectos secundarios; dos excipientes, PEG y PS se han identificado como posibles desencadenantes.¹⁴

Debido a que entidades regulatorias sanitarias mundiales habían señalado que las reacciones adversas podrían

ocurrir con más frecuencia en pacientes alérgicos se han llevado a cabo pruebas cutáneas con PEG y PS en concentraciones no irritantes para garantizar la seguridad y mejorar la aceptación de las vacunas contra COVID-19.

En el presente estudio la frecuencia de pacientes sensibilizados fue alta, aunque las reacciones inmediatas posterior a la aplicación de las vacunas no fueron significativas; en contraste a lo descrito por Wolfson et al, donde se reportó

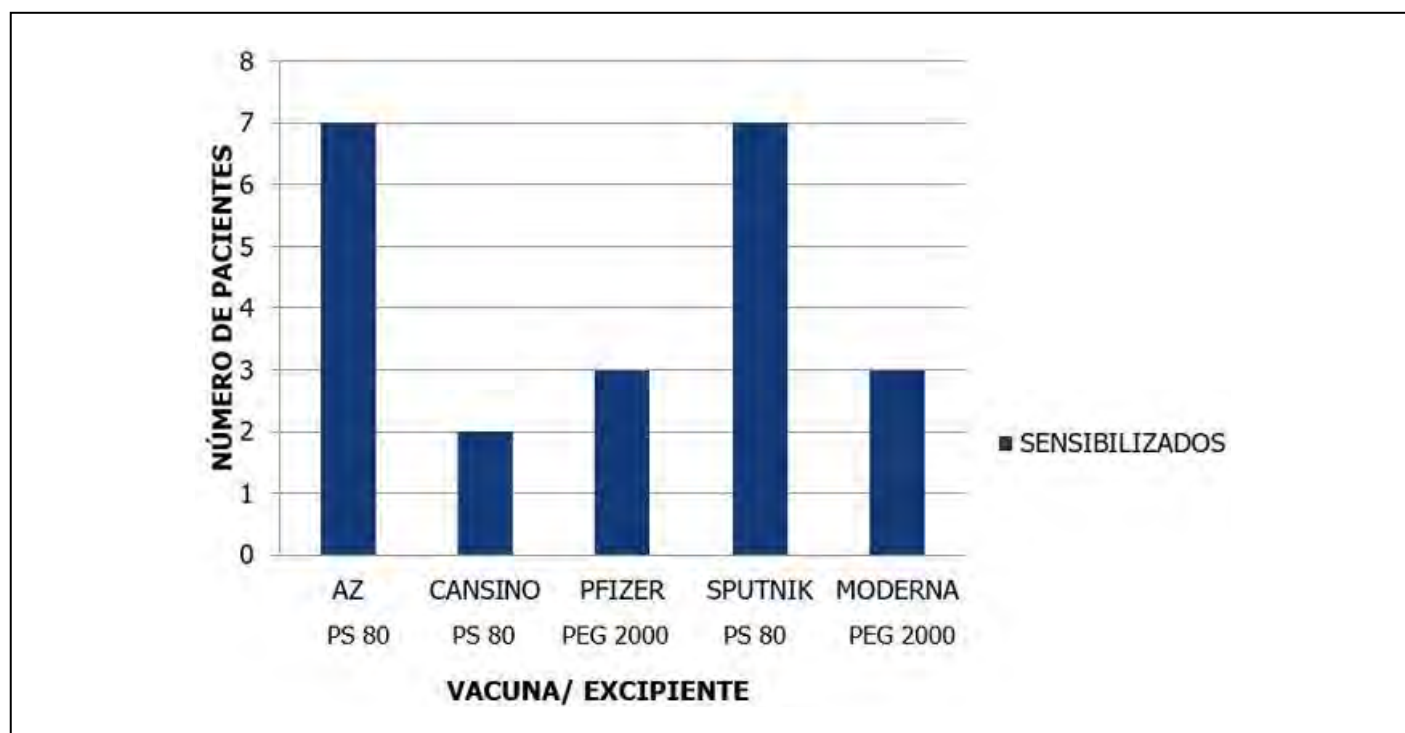


Figura 1. Pacientes sensibilizados según la vacuna aplicada.

sensibilización en menos de la cuarta parte de los pacientes y la mayoría de las reacciones postvacunación fueron inmediatas.¹⁵ En ambos predominó el género femenino, esto podría deberse a que los excipientes se encuentran también en cosméticos y podría relacionarse a una mayor sensibilización por vía cutánea en mujeres. La media de edad en los pacientes sensibilizados fue mayor a 30 años lo que podría indicar que se requiere de mayor tiempo de exposición a los excipientes para lograr la sensibilización.

En la investigación realizada el diagnóstico alergológico más prevalente fue la rinitis alérgica, de manera similar Xin Rong et al, reportaron a la rinitis alérgica y al asma como las condiciones atópicas más comunes en pacientes en quienes realizaron a pruebas cutáneas con PEG y productos que contenían PS. En cuanto a las reacciones adversas posterior a la aplicación de las vacunas fueron en orden decreciente: cutáneas, en vías respiratorias inferiores, cardiovasculares, en vías respiratorias superiores y gastrointestinales, en algunos pacientes existía el antecedente de anafilaxia.¹⁶ El hecho de que en ambos estudios predominó la rinitis alérgica como diagnóstico alergológico se podría explicar por su alta prevalencia dentro de las enfermedades alérgicas y además al ser la causa más común de atención en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica de nuestro hospital. A diferencia de lo reportado por Xin Rong et al, en esta investigación en ningún paciente se reportaron reacciones de vías respiratorias inferiores, cardiovasculares o gastrointestinales, posterior a la aplicación de las vacunas, lo anterior podría deberse a que ninguno de los pacientes tenía el antecedente de reacciones adversas sistémicas graves.

Este estudio reportó una baja frecuencia de reacciones adversas durante las pruebas cutáneas de manera diferente a lo reportado por Bruusgaard-Mouritsen et al, donde una tercera parte de los pacientes desarrollaron urticaria

durante las pruebas cutáneas. Estos autores reportaron además que los pacientes con un intervalo más largo desde el diagnóstico dieron negativo a PEG de peso molecular más bajo y positivo principalmente a concentraciones más altas de PEG 20 000.¹⁷ El uso de PEG con pesos moleculares más altos podría relacionarse con la presencia de mayores efectos adversos.

Mortz C et al, reevaluaron 19 de 21 pacientes diagnosticados antes del 2021, así como cuatro pacientes nuevos mediante pruebas cutáneas y liberación de histamina por basófilos para PEG, polisorbatos y vacunas COVID-19 aprobadas, se encontró como inductores primarios más frecuentes de las reacciones adversas a los esteroides de depósito y los laxantes.¹⁸ Por lo que debe tomarse en cuenta que la exposición de los pacientes en estudio a estos grupos de medicamentos pudiera ser responsables de la sensibilización incluso antes de la vacunación. Al momento de iniciar con la presente investigación no se contaba con suficiente evidencia respecto al uso de pruebas cutáneas con PEG o PS, del mismo modo el uso de vacunas contra COVID 19 para realizar pruebas cutáneas incluso a la fecha se ve limitado en nuestro medio.

CONCLUSIONES

Este estudio determinó la sensibilización a PEG 2000 y PS 80 en pacientes alérgicos con reacciones adversas sistémicas a vacunas contra COVID-19 en quienes se demostró una alta frecuencia de sensibilización. Debido a que en este momento no se cuenta con un esquema definitivo de vacunación contra COVID-19 y el hecho de que aún se sigan presentando casos de esta enfermedad, la vacunación debe continuar y en los pacientes sensibilizados se pueden recomendar alternativas con vacunas que no contengan los excipientes a los que resultaron positivos con el fin de evitar el riesgo de eventos adversos posteriores.

Aunque actualmente, de acuerdo con la bibliografía, pueden utilizarse otros métodos diagnósticos tanto in vitro, ex vivo e in vivo como las pruebas cutáneas con las vacunas contra COVID-19 estas opciones no están disponibles fácilmente en nuestro medio, por lo que las pruebas cutáneas con los excipientes pueden ser una herramienta para la toma de decisiones en los futuros esquemas de vacunación.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Conceptualización: Ideas; formulación o evolución de los objetivos y metas generales de la investigación.

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. José Sergio Papaqui Tapia, Dra. Aida Inés López García, Dra. Daniela Rivero Yeverino Dr. Juan Jesús Ríos López

Curación de datos: Actividades de gestión para producir metadatos, depurar datos y mantener los datos de investigación (incluido el código de software, cuando sea necesario para interpretar los propios datos) para su uso inicial y posterior reutilización.

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

Análisis formal: Aplicación de técnicas estadísticas, matemáticas, computacionales u otras técnicas formales para analizar o sintetizar los datos del estudio.

Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

Captación de fondos: Obtención del apoyo financiero para el proyecto que derivó en esta publicación.

Dr. Edgar Flores Gonzaga.

Investigación: Ejecución del proceso de investigación y desarrollo, específicamente la realización de experimentos o la recolección de datos/evidencia.

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dra. Dulce Mariel Ruíz Sánchez, Dr. Armando Alvarez-Rivera, Dra. Elisa Ortega Jordá-Rodríguez, QFB Erika Villada Villada.

Metodología: Desarrollo o diseño de la metodología; creación de modelos.

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

Administración del proyecto: Responsable de la gestión y coordinación de la planificación y la ejecución de la actividad de investigación.

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. Edgar Flores Gonzaga.

Recursos: Suministro de materiales de estudio, reactivos, materiales, pacientes, muestras de laboratorio, animales, instrumentación, recursos informáticos u otras herramientas de análisis.

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dra. Dulce Mariel Ruíz Sánchez, Dr. Armando Alvarez-Rivera, Dra. Elisa Ortega Jordá-Rodríguez, QFB Erika Villada Villada.

Software: Programación, desarrollo de software; diseño de programas informáticos; implementación del código informático y de los algoritmos de apoyo; prueba de los componentes de código existentes.

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

Supervisión: Responsable de la supervisión y el liderazgo en la planificación y ejecución de la actividad de investigación, incluida la mentoría a personal externo al equipo central.

Dr. Juan Jesús Ríos López, Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Aida Inés López García.

Validación: Verificación, ya sea como parte de la actividad o por separado, de la replicabilidad/reproducibilidad general de los resultados/experimentos y otros productos de la investigación.

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Aida Inés López García, Dr. Juan Jesús Ríos López.

Visualización: Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente la visualización y la presentación de datos.

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. José Sergio Papaqui Tapia

Redacción - borrador original: Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente la redacción del borrador inicial (incluida la traducción si es sustancial).

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Aida Inés López García, , Dr. Juan Jesús Ríos López

Redacción - revisión y edición: Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado por parte de los miembros del grupo de investigación original, concretamente la revisión crítica, el debate o la revisión, incluyendo las fases previas o posteriores a la publicación.

Dr. Edgar Flores Gonzaga, Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores declaran no tener relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Responsabilidades éticas

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional y prolectivo, basado en el reglamento para investigación

en seres humanos, derivado de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El protocolo de investigación se revisó y autorizó para su ejecución por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de Puebla (No. de registro CEIHUP 2021/013) y se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de todos los pacientes previo a su inclusión.

Referencias clave

1. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, et al. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy*. 2021; 1 (10): 1–8.
2. Mitchell M, Pitlick M, Sitek A, et al. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of coronavirus disease 2019 vaccine reactions: Early report. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021; 126 (6): 735-738.
3. Mitchell M. Reply to "PEG skin testing for COVID-19 allergy". *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (4): 1765-1766.
4. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9 (9): 3308-3320.

Permisos

Todas las Figuras y Cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Díaz FJ. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y laboratorio*. 2020; 24 (3):183-205.
2. Aburto J, Romero J, Lucio C, et al. Mexico's response to COVID-19 epidemic (SARS-CoV-2) and the recommendations to the National Donation and Transplant Subsystem. *Rev Mex Traspl*. 2020; 9 (1): 6-14.
3. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, et al. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy*. 2021; 1 (10): 1–8.
4. Sampath V. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76 (6): 1640-1660.

5. Moghimi SM. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID 19 Vaccines. *Mol Ther*. 2021; 29 (3): 898-900.
6. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (6): 2075-2082.
7. Bianchi GP. May polyethylene glycol be the cause of anaphylaxis to mRNA COVID-19 vaccines? *World Allergy Org J*. 2021; 14 (4):1-5.
8. Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ. Fases para determinar la utilidad clínica de las pruebas diagnósticas. *Rev Alerg Mex*. 2020; 67 (3): 279-285.
9. Heinzerling L. The skin prick test – European standards. *Clin Trans Allergy*. 2013; 3 (3): 1-10.
10. Mitchell M, Pitlick M, Sitek A, et al. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of coronavirus disease 2019 vaccine reactions: Early report. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021; 126 (6): 735-738.
11. Mitchell M. Reply to "PEG skin testing for COVID-19 allergy". *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (4): 1765-1766.
12. Banerji A, Wickner PG. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (4): 1423-1437.
13. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (2): 670-675.
14. Warren CM, Snow TT, Lee AS, et al. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Netw Open*. 2021;4 (9): e2125524.
15. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9 (9): 3308-3320.
16. Lim XR, Tan JWL, Chan GYL, et al. Evaluation of Patients with Vaccine Allergies Prior to mRNA-Based COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10 (7): 1025.
17. Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, et al. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (1): 168-175.
18. Mortz CG, Kjaer HF, Rasmussen TH, et al. Allergy to polyethylene glycol and polysorbates in a patient cohort: Diagnostic work-up and decision points for vaccination during the COVID-19 pandemic. *Clin Transl Allergy*. 2022; 12 (1): 1-22.

Suplementación con dosis altas de ácidos grasos omega 3 en pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo

High-dose omega-3 fatty acid supplementation in patients with persistent allergic rhinitis sensitized to perennial allergens: a randomized, placebo-controlled clinical trial

Julinela Armenta-Morales,¹  Daniela Rivero-Yeverino,^{1*}  Aída Inés López-García,¹  José Sergio Papaqui-Tapia,¹ 
Chrystopherson Gengyng Caballero-López,¹  Juan Jesús Ríos-López,¹  Yosahandi Estefanía Pacheco Jiménez,¹
Erika Villada-Villada¹ 

¹Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Puebla, Puebla, México

Recepción: 28/07/2025

Aceptación: 07/10/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Daniela Rivero Yeverino. driveroy@hotmail.com

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con dosis altas de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en la severidad de la rinitis alérgica y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta alteración.

Métodos: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Ambos grupos recibieron tratamiento farmacológico con fluticasona intranasal e inmunoterapia alérgica en fase de ascenso. El grupo control recibió placebo, mientras que la experimental cápsula de EPA: 1340 mg y DHA: 924 mg diarios durante 2 meses.

Resultados: En el grupo experimental se incluyeron 10 pacientes 2 hombres y 8 mujeres, presentó una edad media de 31.5 ± 15.1 años, mientras en el grupo control 12 pacientes, 5 hombres y 7 mujeres con una edad promedio de 27.4 ± 14.3 años ($p = 0.56$ para la edad). Después de la maniobra, las medianas de calidad de vida y puntaje de síntomas nasales fueron similares entre ambos grupos ($p = 0.668$ y $p = 0.920$, respectivamente), indicando ausencia de diferencias significativas.

Conclusión: La suplementación con dosis altas de EPA y DHA en pacientes con rinitis alérgica persistente fue segura, pero no se evidenció que disminuyera la gravedad ni mejoría en la calidad de vida frente al grupo placebo. Se requieren ensayos clínicos adicionales para esclarecer su papel potencial como estrategia coadyuvante.

Palabras clave: Ácido eicosapentaenoico; Ácido docosahexaenoico; Suplementación; Rinitis alérgica; Calidad de vida.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of high-dose eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on the severity of allergic rhinitis and the quality of life of patients affected by this condition.

Methods: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. Both groups received pharmacological treatment with intranasal fluticasone and allergy immunotherapy during the escalation phase. The control group received a placebo, while the experimental group received EPA capsules: 1340 mg and DHA: 924 mg daily for 2 months. Results: The experimental group included 10 patients (2 men and 8 women), with a mean age of 31.5 ± 15.1 years, while the control group included 12 patients (5 men and 7 women) with a mean age of 27.4 ± 14.3 years ($p = 0.56$ for age). After the intervention, the median quality of life and nasal symptom scores were also similar between both groups ($p = 0.668$ and $p = 0.920$, respectively), with no significant differences.

Conclusion: Supplementation with high doses of EPA and DHA in patients with persistent allergic rhinitis was safe, but there was no evidence of a reduction in severity or improvement in quality of life compared to the placebo group. Further clinical trials are required to clarify its potential role as an adjunctive strategy.

Keywords: Eicosapentaenoic acid; Docosahexaenoic acid; Supplementation; Allergic rhinitis; Quality of life.

ANTECEDENTES

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal, caracterizada por una respuesta inmunológica mediada por IgE frente a alérgenos ambientales comunes. En México, la prevalencia varía significativamente, con estimaciones que oscilan entre el 5 y 48%.¹⁻³ Clínicamente se distingue por la tetra rinitica: prurito, congestión nasal, rinorrea y estornudos en salva, que dependiendo de su severidad pueden impactar la calidad de vida. Por lo que es importante valorar estos síntomas periódicamente con evaluaciones subjetivas y autoadministradas como la Puntuación Total de Síntomas Nasales (TNSS) y el Cuestionario de Calidad de Vida en Rinoconjuntivitis Alérgica (RQLQ), que permiten cuantificar la intensidad de los síntomas y su interferencia con el sueño y las actividades diarias.⁴⁻⁵

El tratamiento de la RA se basa en terapias farmacológicas, como los esteroides intranasales, considerados el estándar de oro. La inmunoterapia alérgica específica es el único tratamiento que tiene la capacidad de modificar la evolución natural de la enfermedad.

La necesidad de tratamientos coadyuvantes que potencien la terapia principal y mantengan un perfil de seguridad favorable, ha llevado a explorar estrategias nutricionales como posibles herramientas complementarias. Por lo que se han estudiado ciertos nutrientes, que no solo ayudan a reducir la inflamación, sino que poseen un efecto inmunomodulador.⁶ Tal es el caso de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) omega 3 (ω -3), que se clasifican en ácido alfa linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). En el contexto de las enfermedades alérgicas la información basada en la evidencia muestra que los ω -3 influyen en la respuesta inmune y regulan la expresión génica a través de interacciones con factores de transcripción, específicamente con PPAR- γ y NF- κ B, disminuyen la activación celular, atenuan la producción de citocinas proinflamatorias como IL-4, IL-13, TNF- α , IL-6, IL-1 β , e incrementa la producción de IL-10 y TGF- β con efectos anti inflamatorios y tolerogénicos. Por otro lado, refuerzan la barrera epitelial, mejoran la función de las balsas lipídicas y favorecen la producción de mediadores antiinflamatorios y proresolutivos derivados del ácido araquidónico, lo que sugiere que podrían regular y facilitar la remisión de los procesos alérgicos.⁷⁻¹⁰

Se recomienda un aporte diario de 250-500 mg de EPA y DHA combinados. En adultos sanos no debe excederse 2 g/día. En contextos terapéuticos cardiovasculares se han utilizado dosis altas de hasta 4 g/día, bajo estrecha vigilancia.¹¹

Respecto a su relación con las enfermedades alérgicas el efecto de la suplementación con LC-PUFAs sigue siendo controvertido. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue evaluar el impacto de la suplementación con dosis altas de EPA y DHA en la severidad de la rinitis alérgica y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta condición.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la

suplementación con ácidos grasos EPA y DHA en la reducción de los síntomas de la rinitis alérgica. Aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Puebla (CEIHUP-2022/058).

Pacientes

Se incluyeron pacientes con rinitis alérgica persistente entre 12 y 65 años sensibilizados a alérgenos perennes (ácaros del polvo, hongos, perro, gato, cucaracha) con tratamiento farmacológico e inmunoterapia alérgica específica en fase de ascenso. Fueron excluidos individuos vegetarianos, alérgicos al pescado, con antecedentes de enfermedades cardiovasculares o trastornos de la coagulación, aquellos en tratamiento con anticoagulantes y con consumo de omega 3 en los tres meses previos.

Selección de muestra

Se realizó un estudio con 23 participantes, seleccionados mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, correspondiente a todos los sujetos elegibles que aceptaron participar durante el periodo de reclutamiento. Este tamaño permitió analizar la variable principal de interés según los objetivos del estudio.

Intervención

El grupo experimental tomó cápsulas de ácidos grasos omega 3 con 1340 mg de EPA y 924 mg de DHA, de manera diaria durante 8 semanas. El grupo control recibió cápsulas de placebo, idénticas en apariencia y con el mismo esquema de administración. Durante el estudio, todos los participantes recibieron tratamiento farmacológico con una dosis total de 110 mcg de furoato de fluticasona intranasal e inmunoterapia alérgica específica por vía subcutánea en fase de ascenso. Para asegurar la adherencia al tratamiento, se enviaron recordatorios diarios a los participantes a través de una aplicación de mensajería instantánea.

Cada mes se realizó una revisión clínica a los pacientes, se interrogó acerca de la ingesta de omega 3 y efectos adversos relacionados, medicamentos antihistamínicos, apego a tratamiento farmacológico e inmunológico, se aplicó el cuestionario TNSS para monitorear los síntomas nasales. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario RQLQ al inicio y al final del estudio. **Figura 1**

Aleatorización y enmascaramiento

Se realizó aleatorización simple mediante un generador de números aleatorios en Excel, por un único miembro del equipo, quien mantuvo la confidencialidad de los datos y conservó, en sobres codificados, las fichas de asignación de tratamiento asegurando el enmascaramiento durante todo el estudio. Ante la aparición de efectos adversos que impidieran la continuación de un sujeto, se procedía al desenmascaramiento de manera anticipada.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para resumir las características principales de las variables estudiadas. Para las variables cuantitativas se calcularon medianas y rangos intercuartílicos, y para las variables categóricas se deter-

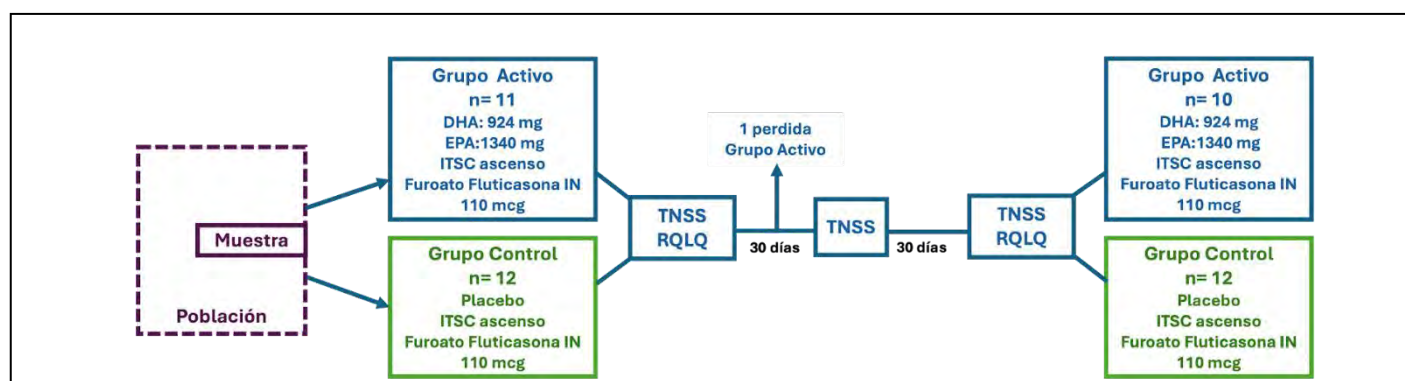


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

TNSS: puntaje total de síntomas nasales, RQLQ: cuestionario de calidad de vida, DHA: ácido docosahexaenoico, EPA: ácido eicosapentaenoico. ITSC: inmunoterapia alérgica subcutánea.

minaron frecuencias absolutas y porcentajes. Las comparaciones entre los grupos antes y después del tratamiento se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Todos los análisis se efectuaron con un nivel de significancia de 0.05 utilizando el software IBM® SPSS® Statistics v31.

RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes. Al inicio del estudio, los grupos fueron comparables. El grupo control se integro por 12 pacientes, 5 hombres y 7 mujeres, con una edad promedio de 27.4 ± 14.3 años, mientras que el grupo experimental presentó una edad media de 31.5 ± 15.1 años y se compuso por 10 pacientes, 2 hombres y 8 mujeres ($p = 0.56$ para edad). Antes de la maniobra, las medianas de calidad de vida y puntaje de síntomas nasales también fueron similares entre ambos grupos ($p = 0.717$ y $p = 0.184$, respectivamente), indicando ausencia de diferencias significativas. **Cuadro 1**

Tras la intervención, las medianas del TNSS fueron 2.50 (IQR= 2) en el grupo activo y 2.50 (IQR = 4.5) en el grupo placebo, con un p valor = 0,920. **Figura 2** Respecto a la calidad de vida evaluada por RQLQ, las medianas fueron 1.40 (IQR = 1.70) y 0.885 (IQR = 1.65) para el grupo activo y placebo, respectivamente, con un p valor = 0.668. **Figura 3.** No se mostraron diferencias estadísticamente significativas de las variables entre los dos grupos. Se eliminó un paciente del grupo activo por presentar pirosis.

DISCUSIÓN

Se han realizado diversos estudios evaluando los posibles efectos de los ω -3 sobre las enfermedades alérgicas, sin embargo, la evidencia disponible sigue siendo muy limitada. En este ensayo clínico la suplementación con dosis altas de EPA y DHA durante dos meses en pacientes con rinitis alérgica se observó un buen perfil de seguridad, el fármaco fue bien tolerado en la mayoría de los participantes, no se presentaron reacciones graves relacionadas con la ingesta. Por otro lado, no existió mejoría significativa en la sintomatología nasal, ni en la calidad de vida.

En contraste con este resultado, en modelos murinos de rinitis alérgica, la suplementación con omega 3 ha mostrado efectos favorables. Un estudio experimental realizado en Japón demostró que ratones alimentados durante dos

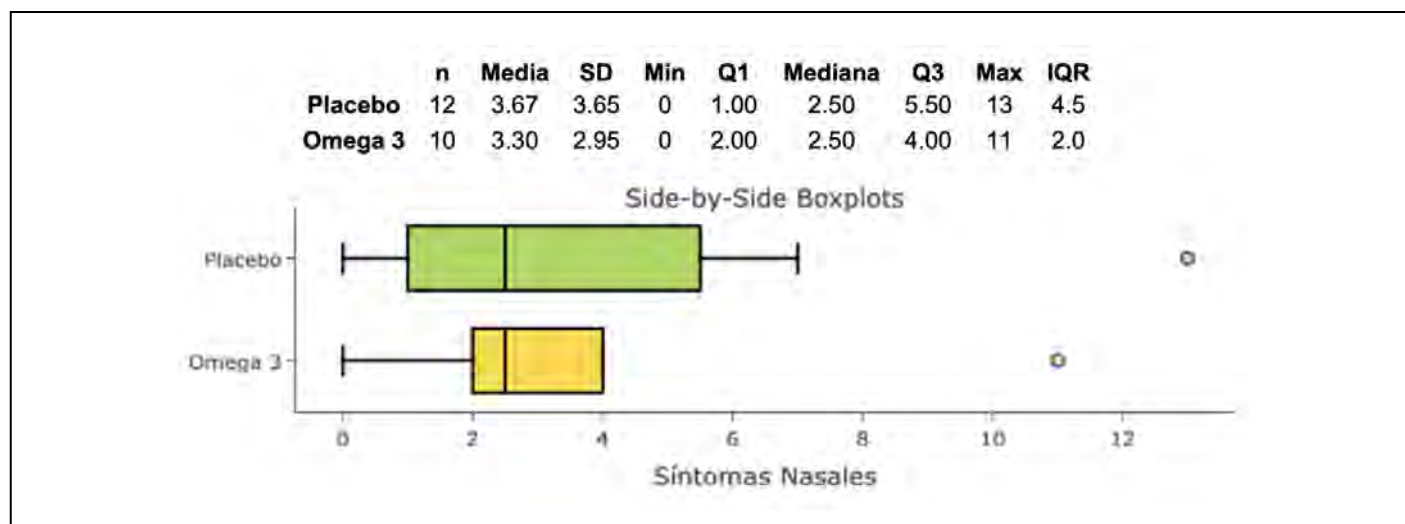
meses con una dieta suplementada con un 4 % de aceite enriquecido en ácido alfa linolénico presentaron una disminución de la respuesta alérgica mediante la producción eosinofílica de ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico (15-HEPE), un metabolito bioactivo de EPA.¹² De manera consistente, Tabaru y cols, alimentaron a ratas Wistar Hanover con aceite de pescado rico en omega-3 durante 28 días, observando efectos antialérgicos alrededor de la tercera semana. En comparación con un grupo únicamente tratado con montelukast, la mejoría de los síntomas nasales fue comparable, mientras que, desde el punto de vista histológico, los autores encontraron que los efectos en el grupo suplementado fueron superiores, sin evidencia de infiltrado inflamatorio, daño ciliar, ni hiperplasia de células caliciformes.¹³ La discrepancia entre los hallazgos murinos y humanos podría explicarse por diferencias ambientales y nutricionales, así como fisiológicas, metabólicas y genéticas entre especies.

Debido a la limitada evidencia en humanos, los datos provenientes de estudios observacionales se utilizaron para fundamentar la hipótesis de esta intervención. Los trabajos publicados han reportado una asociación inversa entre los niveles de ácidos grasos omega 3 y el riesgo de sensibilización a aeroalérgenos o desarrollo de rinitis alérgica.¹⁴ Esta tendencia se ha observado de manera consistente en diferentes cohortes.¹⁵ Sin embargo, aunque estos estudios no evaluaron suplementación activa, sino la relación entre niveles endógenos de ácidos grasos y la aparición de la enfermedad, podrían sugerir que procurar niveles optimos de LC-PUFAs influiría directamente con el curso y la evolución de la RA.

En este contexto, y considerando la evidencia preclínica y observacional existente, no se dispone de intervenciones clínicas publicadas que evalúen directamente el efecto de la suplementación con EPA y DHA sobre la gravedad de esta patología en pacientes mexicanos. Por ello, el presente trabajo constituye un aporte novedoso, proporcionando evidencia sobre la respuesta clínica en pacientes alérgicos a aeroalergenos perennes, y sentando las bases para futuras investigaciones en este campo. Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados, como la duración, el tamaño de la muestra y la falta de biomarcadores que permitan evaluar de manera objetiva la respuesta biológica a la suplementación.

Cuadro 1. Características de los pacientes.

Características	Grupo activo (n = 10)	Grupo placebo (n = 12)	Total (n = 22)	p
Edad (años)	31.5 ± 13.9	27.4 ± 12.9	29.2 ± 14.4	0.52
Sexo				
-Femenino	8 (36.3%)	7 (31.8%)	15 (69.1%)	0.7
-Masculino	2 (9%)	5 (22.7%)	7 (31.8%)	0.15
Sensibilización a alérgenos perennes				
- <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	9 (40.0%)	10 (45.4%)	19 (86.3%)	0.8
- <i>Dermatophagoides farinae</i>	8 (36.3%)	11 (50%)	19 (86.3%)	0.4
- <i>Blomia tropicalis</i>	5 (22.7%)	4 (18.1%)	9 (40.9%)	0.7
- <i>Periplaneta americana</i>	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0.3
- <i>Blatella germanica</i>	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9%)	1
- <i>Felis silvestris</i>	2 (9.09%)	2 (9.09%)	4 (18.1%)	1
- <i>Canis Lupus</i>	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0.3
Consumo de antihistamínicos	0	2	2 (9%)	0.1

**Figura 2.** Distribución del puntaje TNSS al final de la intervención en los grupos placebo y Omega 3.

TNSS: Puntaje total de síntomas nasales, DS: desviación estándar, n: tamaño de la muestra, Q: cuartiles, IQR: rango intercuartílico.

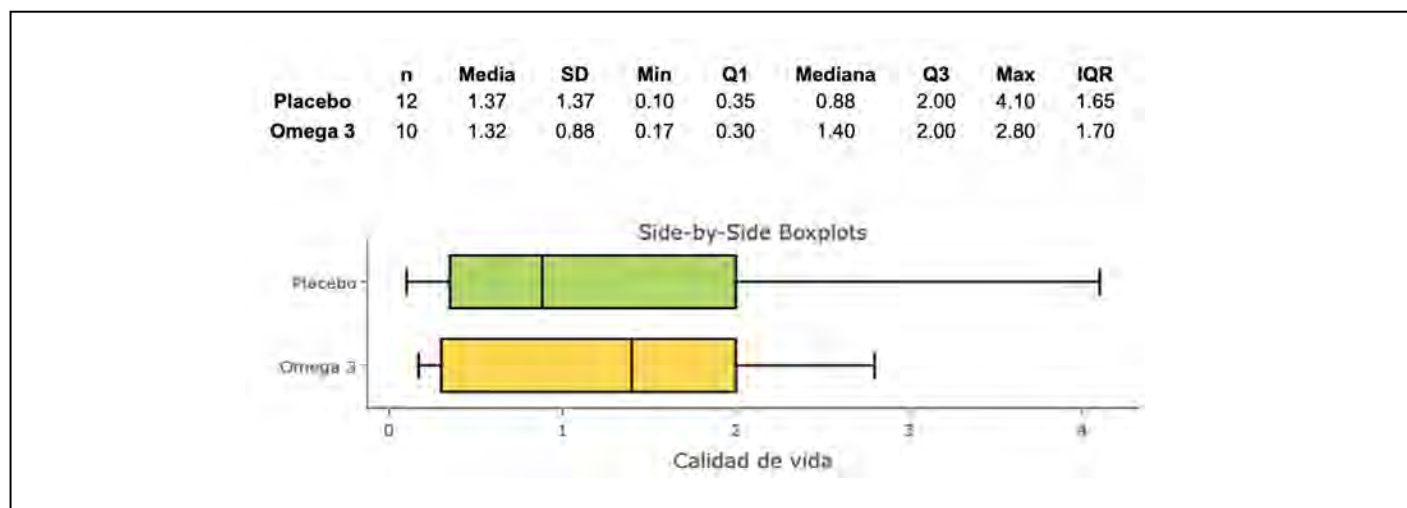


Figura 3. Distribución del puntaje RQLQ al final de la intervención en los grupos placebo y Omega 3.

TNSS: Puntaje total de síntomas nasales, DS: desviación estándar, n: tamaño de la muestra, Q: cuartiles, IQR: rango intercuartílico.

CONCLUSIÓN

La suplementación con dosis altas de EPA y DHA en pacientes con rinitis alérgica persistente fue segura, pero no se evidenció mejoría en la gravedad, ni en la calidad de vida frente al grupo placebo. Se requieren ensayos clínicos adicionales para esclarecer su papel potencial como estrategia coadyuvante.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Conceptualización: Ideas; formulación o evolución de los objetivos y metas generales de la investigación.

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Julinela Armenta Morales.

Curación de datos: Actividades de gestión para producir metadatos, depurar datos y mantener los datos de investigación (incluido el código de software, cuando sea necesario para interpretar los propios datos) para su uso inicial y posterior reutilización.

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Julinela Armenta Morales.

Análisis formal: Aplicación de técnicas estadísticas, matemáticas, computacionales u otras técnicas formales para analizar o sintetizar los datos del estudio.

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

Captación de fondos: Obtención del apoyo financiero para el proyecto que derivó en esta publicación.

Dra. Julinela Armenta Morales.

Investigación: Ejecución del proceso de investigación y desarrollo, específicamente la realización de experimentos o la recolección de datos/evidencia.

Dra. Julinela Armenta Morales, Dra. Yosahandi Estefanía Pacheco Jiménez, Erika Villada Villada.

Metodología: Desarrollo o diseño de la metodología; creación de modelos.

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

Administración del proyecto: Responsable de la gestión y coordinación de la planificación y la ejecución de la actividad de investigación.

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Julinela Armenta Morales.

Recursos: Suministro de materiales de estudio, reactivos, materiales, pacientes, muestras de laboratorio, animales, instrumentación, recursos informáticos u otras herramientas de análisis.

Dra. Julinela Armenta Morales.

Software: Programación, desarrollo de software; diseño de programas informáticos; implementación del código informático y de los algoritmos de apoyo; prueba de los componentes de código existentes.

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

Supervisión: Responsable de la supervisión y el liderazgo en la planificación y ejecución de la actividad de investigación, incluida la mentoría a personal externo al equipo central.

Dr. Juan Jesús Ríos López, Dra. Daniela Rivero Yeverino.

Validación: Verificación, ya sea como parte de la actividad o por separado, de la replicabilidad/reproducibilidad general de los resultados/experimentos y otros productos de la investigación.

Dra. Julinela Armenta Morales, Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Aida Inés López García, Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. Juan Jesús Ríos López.

Visualización: Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente la visualización y la presentación de datos.

Dra. Julinela Armenta Morales, Dra. Daniela Rivero Yeverino.

Redacción - borrador original: Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente la redacción del borrador inicial (incluida la traducción si es sustancial).

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Julinela Armenta Morales, Dra. Aida Inés López García, Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. Juan Jesús Ríos López.

Redacción - revisión y edición: Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado por parte de los miembros del grupo de investigación original, concretamente la revisión crítica, el debate o la revisión, incluyendo las fases previas o posteriores a la publicación.

Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dra. Aida Inés López García, Chrystopherson Gengyny Caballero López, Dr. Juan Jesús Ríos López.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores declaran no tener relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este estudio se realizó conforme a la Declaración de Helsinki y a las normas nacionales aplicables para investigación en seres humanos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Puebla (CEIHUP-2022/058). Todos los participantes firmaron consentimiento informado previo a su inclusión. El estudio no involucró experimentación con animales.

Responsabilidades éticas

Los autores afirman que la información obtenida fue manejada de forma confidencial, que los datos fueron analizados con integridad y que no se realizaron modificaciones o exclusiones injustificadas. Se garantizó el respeto a la autonomía de los participantes y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No existe conflicto entre los procedimientos realizados y las prácticas éticas aceptadas en investigación clínica.

Referencias clave

- Bernstein JA, Bernstein JS, Makol R, Ward S. Rinitis alérgica. JAMA. 2024; 331 (10): 866. doi:10.1001/jama.2024.0530.
- Sánchez-Villalobos JY, Caballero-López C, López-García AI, et al. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento. Rev Alergia Mex. 2021; 67 (4). Doi:10.29262/ram.v67i4.758
- Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, et al. Documento de posición de EAACI: Influencia de los ácidos grasos dietéticos en el asma, la alergia alimentaria y la dermatitis atópica. Alergia. 2019; 74 (8): 1429-1444. Doi:10.1111/all.13.
- Miles EA, Childs CE, Calder PC. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) y el sistema inmunológico en desarrollo: una revisión narrativa. Nutrientes. 2021; 13 (1): 247. Doi:10.3390/nu13010247.
- Saika A, Nagatake T, Kunisawa J. Metabolismo lipídico dietético dependiente del huésped y de los microbios en el control de la alergia, la inflamación y la inmunidad. Front Nutr. 2019; 6. Doi:10.3389/fnut.2019.00036

Permisos

Todas las Figuras y Cuadros son originales.

REFERENCIAS

- Bernstein JA, Bernstein JS, Makol R, Ward S. Rinitis alérgica. JAMA. 2024; 331 (10): 866. doi:10.1001/jama.2024.0530.
- Sánchez-Villalobos JY, Caballero-López C, López-García AI, et al. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento. Rev Alergia Mex. 2021; 67 (4). Doi:10.29262/ram.v67i4.758
- Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, et al. El Estudio Internacional de la Encuesta de Rinitis Alérgica: resultados de 4 regiones geográficas. Alergia Asia Pacífico. 2018; 8 (1): e7. Doi:10.5415/apallergy.2018.8.e7.
- Liu B, Feng J, Hu S. El papel de la endoscopia nasal en la rinitis alérgica y la inmunoterapia sublingual con ácaros del polvo doméstico. Arch Int Alergia Inmunol. 2021; 182 (8): 690-696. Doi:10.1159/000513810.
- Juniper E, Guyatt G, Griffith L, Ferrie P. Interpretación de los datos del cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis. Rev Alergia Inmunol Clín. 1996; 98 (4): 843-845. Doi:10.1016/s0091-6749(96)70135-5.
- Klimek L, Mullol J, Ellis AK, et al. Manejo actual de la rinitis alérgica. Rev Alergia Inmunol Clín Práct. 2024; 12 (6): 1399-1412. Doi:10.1016/j.jaip.2024.03.023.
- Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, et al. Documento de posición de EAACI: Influencia de los ácidos grasos dietéticos en el asma, la alergia alimentaria y la dermatitis atópica. Alergia. 2019; 74 (8): 1429-1444. Doi:10.1111/all.13.
- Miles EA, Childs CE, Calder PC. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) y el sistema inmunológico en desarrollo: una revisión narrativa. Nutrientes. 2021; 13 (1): 247. Doi:10.3390/nu13010247.
- Hoppenbrouwers T, Hogervorst JHC, Garssen J, Wichers HJ, et al. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) en la prevención de la alergia alimentaria. Front Immunol. 2019; 10. Doi:10.3389/fimmu.2019.01118.
- Saika A, Nagatake T, Kunisawa J. Metabolismo lipídico dietético dependiente del huésped y de los microbios en el control de la alergia, la inflamación y la inmunidad. Front Nutr. 2019; 6. Doi:10.3389/fnut.2019.00036.
- Oficina de Suplementos Dietéticos - Ácidos grasos omega-3. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>.
- Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, et al. El ácido graso omega-3 de la dieta amortigua la rinitis alérgica a través de la producción eosinofílica del mediador lipídico antialérgico ácido 15-hidroxicicosapentaenoico en ratones. Nutrientes. 2019; 11 (12): 2868. Doi:10.3390/nu11122868.
- Tabaru A, Ogredén S, Akyel S, Oktay MF, et al. Comparación de la eficacia del tratamiento del aceite de pescado omega-3 y montelukast en el modelo de rinitis alérgica inducida por ovoalbúmina-proteasa en ratas. Rev Brasil Otorrinolaringol. 2024; 90 (3): 101399. Doi:10.1016/j.bjorl.2024.101399.
- Ekström S, Sdoná E, Klevebro S, et al. Niveles de AGPI infantiles en relación con la sensibilización alérgica y la rinitis hasta la edad adulta temprana. Alergia Inmunol pediátrica. 2024; 35 (11). Doi:10.1111/pai.70001.
- Regueira C, Mallah N, Saulyte J, González-Barcala FJ, et al. Consumo de pescado y productos del mar y rinitis alérgica: un estudio multicéntrico de casos y controles. Nutr Clín. 2025. Doi:10.1016/j.clnu.2025.04.005

Alergia a la proteína de la leche de vaca

Cow's Milk Allergy

Elena Ortiz-Fonseca,^{1*} Alejandro Hernández-Soto²

¹Especialista en Nutrición Pediátrica Salud y Vitalidad, San José, Costa Rica

²Instituto Tecnológico de Costa Rica (TEC), Escuela de Biología, Centro de Investigación en Biotecnología (CIB), Cartago, Costa Rica

Recepción: 26/6/2025

Aceptación: 07/08/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Elena Ortiz Fonseca. reof101@gmail.com, alhernandez@itcr.ac.cr

Resumen

La alergia a la proteína de la leche de vaca es el nombre que se le otorga a la reacción adversa derivada de los componentes proteicos de este líquido. La leche contiene proteínas con potencial alergénico, que se clasifican en caseínas y las proteínas del suero. En particular la α -lactoalbúmina y la β -lactoglobulina, presentes en el suero, pueden ser responsables de una respuesta inmunológica específica mediada o no por inmunoglobulina E (IgE). La superación de este tipo de alergia mediante la adecuada alimentación de la madre puede traducirse en lograr tolerancia oral mediada por la lactancia materna. La lactancia materna no sólo provee una adecuada alimentación sino del desarrollo de microbiota intestinal. Ambos elementos: microflora y proceso de la tolerancia oral mediada por la leche materna, permiten aportar además una carga mínima de alérgenos, según lo demostrado aún en modelos de laboratorio (ratones). La presente revisión muestra los antecedentes técnicos de la alergia a la proteína de la leche de vaca.

Palabras clave: Alergia a la proteína de la vaca (APLV); Inmunoglobulina E (IgE); Alérgenos; Lactantes.

Abstract

Cow's Milk Allergy (CMA) is the name used to cover several adverse reactions to its protein components. Caseins and whey proteins mediate the reaction. α -lactalbumin and β -lactoglobulin can trigger allergy through a specific immune response mediated or not by immunoglobulin E (IgE). Breast-feeding is a feeding mechanism, but it is also a key element in overcoming this type of allergy, using adequate feeding of the mother that allows for achieving oral tolerance. Breastfeeding provides sufficient nutrition and the development of the intestinal microbiota. Developing the microflora and the process of oral tolerance mediated by breastmilk is key, as it also provides a minimal load of allergens, as demonstrated even in model organisms such as mice. This topic must be shared to offer nutrition experts, doctors, and parents the correct way to feed a nursing child to recover from a milk protein intolerance. The review provides the technical background of the pathology.

Keywords: Cow's milk allergy (CMA); Immunoglobulin E (IgE); Allergens; Nursing child.

ANTECEDENTES

La alergia a la proteína de la leche de la vaca (APVL) es una de las más comunes en alergias alimentarias en infantiles. Esta enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento dado que se utiliza para describir diferentes enfermedades con síntomas variables como urticaria, angioedema, dermatitis atópica, Sibilancia o más comúnmente gástricos como vómitos, regurgitaciones, dolor abdominal.^{1,2} La complejidad es aún mayor porque la APVL puede ser mediada por inmunoglobulina IgE, no mediada por IgE o una mezcla de ambos, y puede ser similar a los síntomas ocasionados por problemas en la digestión de la leche en particular la lactosa. Una mala digestión de la leche como ocurre frecuen-

temente con la lactosa resultará en un aumento de líquido en el tracto gastrointestinal, dolor abdominal y diarrea.³⁻⁵

La información que existe sobre APVL está dispersa y existen algunos avances que podrían mejorar el abordaje de esta enfermedad tales como el uso de la escalera de las fórmulas, la escalera de la leche, el uso de probióticos y prebióticos y la Inmunoterapia Oral. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión integral y actualizada sobre la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), lo que incluye mecanismos inmunológicos, diagnóstico, su epidemiología, tratamiento y nuevas investigaciones, con el fin de ofrecer un documento de compilación basado en evidencia para profesionales de la salud y padres de niños afectados por esta condición.

METODOLOGÍA

La presente revisión de literatura se realizó mediante criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron artículos publicados en revistas científicas revisadas por pares, que abordaran la epidemiología, mecanismos inmunológicos, diagnóstico, tratamiento y nuevas investigaciones sobre la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Un segundo filtro se basó en incluir publicaciones en los últimos diez años. Se excluyeron las publicaciones no revisadas por pares, estudios con muestras pequeñas o metodologías poco claras, y publicaciones anteriores a 2013, exceptuando documentos históricos o referencias clave.

La búsqueda de información se realizó en las bases: PubMed, Scopus, Scholar y Web of Science. Se emplearon términos de búsqueda y combinaciones clave relacionadas con la APLV, con operadores booleanos (AND, OR, NOT) en la optimización de criterios de búsqueda. La selección de artículos se llevó a cabo mediante la revisión de títulos y resúmenes con el fin de determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión. Finalmente, se compiló la información, métricas de importancia, metodología, resultados y hallazgos clave. Se realizó una síntesis cualitativa de los datos para integrar la información de manera coherente y comprensible. Además, se incluyeron estudios recientes y relevantes publicados durante el proceso de revisión para asegurar que la información estuviera actualizada.

Qué es la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV)?

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es una reacción inmunológica que resulta de la ingestión de leche de origen vacuno y una de las alergias más frecuentes en neonatos con una prevalencia que oscila entre el 0.5 al 3% a los 12 meses de vida.⁵⁻⁷ La APLV en niños con factores de riesgo se asocia fuertemente con el consumo proteico mediante fórmulas.⁸⁻¹¹ El término alergia alimentaria corresponde a reacciones contra la salud ocasionado por la exposición a un alimento que tiene su origen en una respuesta inmunológica específica y reproducible. Los síntomas asociados a la alergia son variables y comúnmente pueden ser leves como una urticaria, o graves como reacciones anafilácticas severas.¹² En el caso de APLV la reacción es producto de los componentes proteicos presentes en la leche. Existen dos tipos de proteínas relacionadas con las reacciones alérgicas, las caseínas, y las proteínas del suero. En particular la α -lactoalbúmina y la β -lactoglobulina presentes en el suero pueden ser responsables de una respuesta inmunológica específica mediada o no por inmunoglobulina E (IgE).^{5,13} El 54% del APVL tiene su origen en reacciones ocasionados por IgE y 46% por reacciones del sistema inmunológica no relacionadas al mismo.⁸ Existen dos mecanismos por los cuales se puede tener una reacción adversa al consumo de la leche de vaca. La primera es la alergia alimentaria y la segunda es la intolerancia alimentaria.

ALERGIA ALIMENTARIA

La exposición a un alimento, en este caso proteína de leche, puede disparar el sistema inmunológico de

manera específica y reproducible en los casos de una alergia alimentaria. Los síntomas son variables y pueden ser una leve urticaria, o desencadenar una reacción anafiláctica severa.¹² La respuesta inmunológica que resulta de una alergia puede ser la actividad de la inmunoglobulina IgE, puede no estar relacionada a las IgE o ser mixta.⁴ La reacción alérgica mediada por IgE puede desencadenar múltiples síntomas que normalmente ocurren en menos de una hora, las más comunes a nivel cutáneo o de mucosas con la urticaria, angioedema y las más comunes a nivel respiratorio son la rinitis y broncoespasmos, en casos más graves puede llegar a producir anafilaxia.^{3,5,9,14} La anafilaxia inducida por alergia a los alimentos requiere de atención y cuidado, debido a su rápido inicio en un lapso no mayor de 2 horas y su potencial de llevar a la muerte en ausencia de tratamiento. La APVL corresponde a una alergia alimentaria cuyo origen son las proteínas caseínas, o bien las proteínas del suero en especial la α -lactoalbúmina y la β -lactoglobulina.^{5,13}

Las alergias alimentarias antigénicas ocurren en dos etapas. Una primera fase (transcelular) que ocurre luego de 120 segundos de exposición a algún antígeno. El antígeno que corresponde a un fragmento de la proteína que dispara el sistema inmunológico, se moviliza de manera transcelular mediante receptores de baja afinidad en las células epiteliales y regulada por la interleucina 4. Las IgE se unen al antígeno para protegerlo de la degradación lisosomal. La segunda fase corresponde a la transepitelial y/o paracelular y ocurre alrededor de 30 minutos posteriores a la exposición del antígeno. Esta reacción es dependiente de la activación de los mastocitos. Existen elementos que aumentan la respuesta alérgica en personas susceptibles al aumentar la permeabilidad intestinal tales como el alcohol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y el estrés.^{15,16}

La reacción alérgica mediada por IgE, resultan de la presencia de un antígeno y creación de IgE específicas del antígeno mediada por linfocitos B. Lo anterior dispone de dos etapas una de inducción y una de provocación. La primera etapa no tiene síntomas y consiste en la exposición de un individuo sensible al antígeno, en el caso que nos ocupa de proteína relacionadas a la alimentación. Consecuentemente, los linfocitos B liberan IgE específicas al torrente sanguíneo. Las IgE se unen al antígeno y a los mastocitos tisulares y a los granulocitos basófilos circulantes. En esta segunda etapa sí existen síntomas clínicos de alergia, y ocurre ante la exposición al mismo antígeno. La exposición activa a los basófilos y mastocitos, que habían sido previamente sensibilizados en la primera etapa, desencadena mediadores proinflamatorios (**Figura 1**).^{12,17}

La leche de bovinos está compuesta por aproximadamente 40 proteínas distintas de las cuales la mitad son potencialmente alérgicas. La caseína representa aproximadamente un 80% de estas proteínas, y el resto está compuesto mayoritariamente por α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina y existen otras proteínas pero en mucho menor proporción (**Cuadro 1 y 2**). Las tres proteínas de mayor relevancia en la alergia mediada por proteína de la leche de vaca son la caseína que es termoestable, eso es que 120 °C por 15 min no altera la antigenicidad; la β -lactoglobulina (BLG) y la α -lacto albumina.^{7,9,10,18} En particular la BLG está ausente en

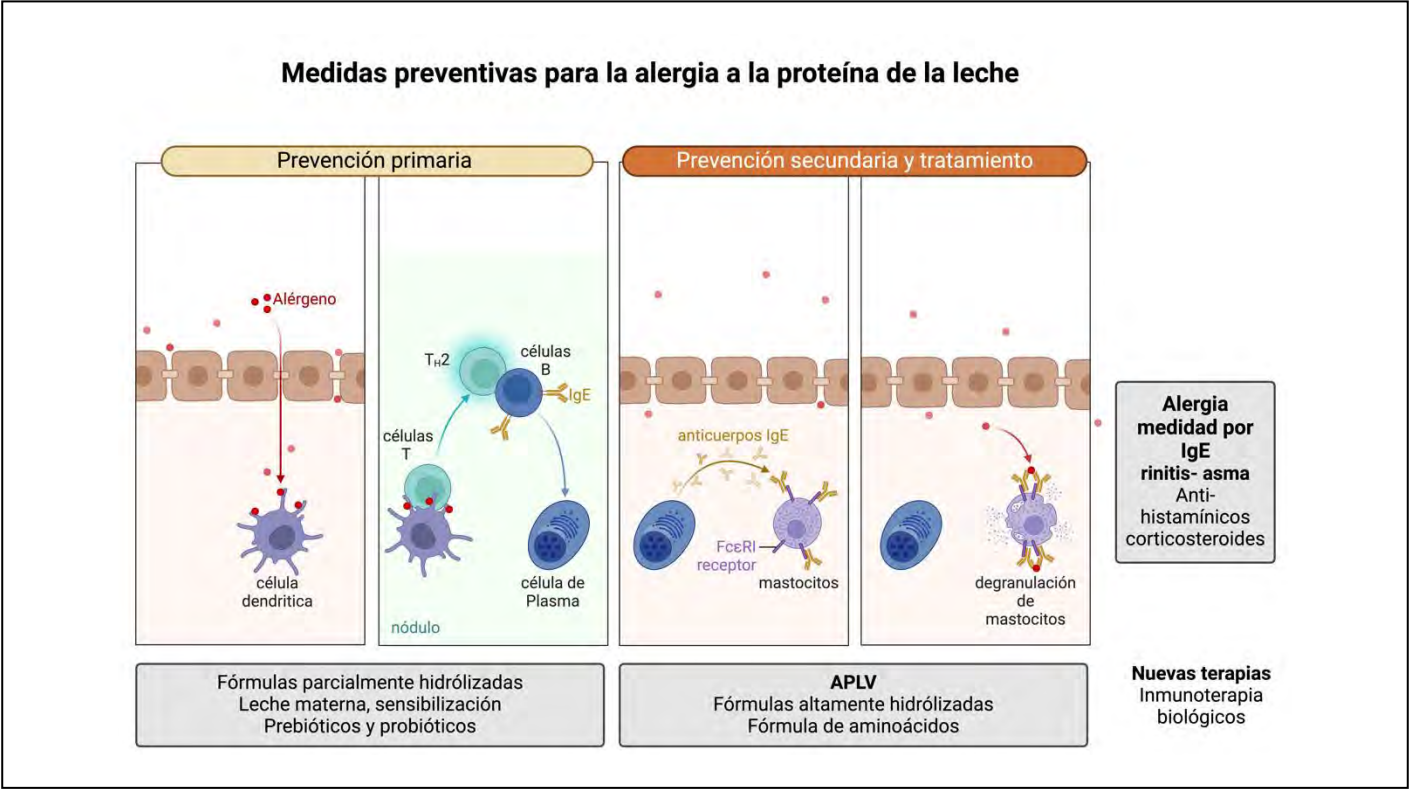


Figura 1. Medidas preventivas para la alergia a la proteína de leche. Adaptado de^{1,2} Figura creada con BioRender.com.

Cuadro 1. Alergia a alimentos mediada por IgE, mixta y no mediada por IgE. Adaptado.¹⁷

Mediada por IgE	Mixta	No mediada por IgE
Inicio< 1 hora, agudo	Inicio > 1 hora, crónico	Inicio > 1 hora, crónico
Anafilaxia	Dermatitis atópica	Enterocolitis inducida por proteínas (FPIES)
Urticaria y angioedema	Gastroenteropatías	Proctocolitis inducida por proteínas (FPIAP)
Síndrome de alergia oral	Esofagitis	Síndrome de Heiner
Síndrome gastrointestinal inmediato	Gastritis	Dermatitis alérgica por contacto
Rinitis, asma	Enteritis	
Anafilaxia por α-Gal	Colitis	
Anafilaxia inducida por ejercicio-alimentos		

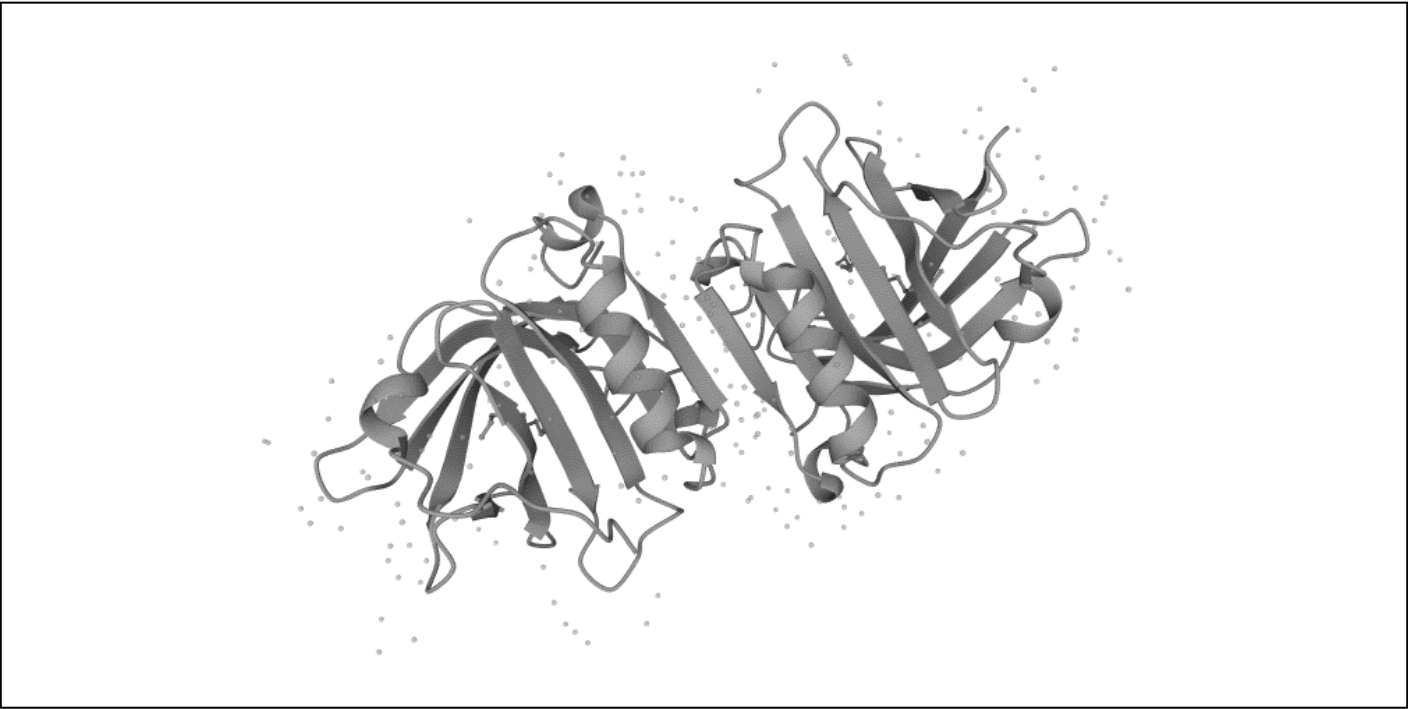
la leche materna y puede generar reacciones alérgicas aún después de la pasteurización.¹⁹ La β-lactoglobulina es una proteína extracelular pequeña que contiene 178aa y un peso de 19,883Da (**Figura 2**). El identificador como alérgenos en

la base de datos del alergoma es 164 y 2739 (164, Bos d 5, 2739, Bos d 5.0101).

La proteína BLG atraviesa las células epiteliales del intestino y son utilizadas por las células presentadoras de

Cuadro 2. Otras proteínas alergénicas de origen vacuno.

Fracción	Proteína	Grupo	Allergenicidad	Tamaño KDa	Contenido (%)	Accesión	GI#
Caseína (80%)	αs1-caseína	Bos d 9.0101	Mayor IgE+ basophil+ or SPT+	23.6	32	NP_851372.1	30794348
	αs2-caseína	Bos d 10.0101	Mayor IgE+ basophil+ or SPT+	25.2	10	NP_776953.1	27806963
	β-caseína	Bos d 11.0101	Mayor IgE+ basophil+ or SPT+	14	28	AAA30431.1	162805
	κ-caseína	Bos d 12.0101	Mayor IgE+ basophil+ or SPT+	19	20	NP_776719.1	27881412
Suero (20%)	α-lactoalbúmina	Bos d 4.0101	Mayor IgE+ basophil+ or SPT+	14.2	5	AAA30615.1	163283
	β-lactoalbúmina	Bos d 5.0101	Mayor IgE+ basophil+ or SPT+	18	20	CAA32835.1	520
	Seoralbúmina	Bos d 6.0101	Menor IgE+ basophil+ or SPT+	66	1	AAA51411.1	162648



>Secuencia de aminoácidos de una β-lactoglobulina.
MKCLLLALALTGGAQALIVTQTMKGLDIQKVAGTWYSLAMAASDISLLDAQSAPLRVYVEELKPTPEGDLEILLQKWENGEC**CAQKKIIAEKTKIPAVFKIDALNENKVLVLDTDYKKYLLFC**MENSAEPEQSLAC**QC**LVRTPEVDDEALEKFDKALKALPMHIRLSFNPTQLEEQ**CHI**.

Figura 2. Estructura tridimensional y secuencia de aminoácidos de la β-lactoalbúmina de vaca (*Bos taurus*) conocida como BGL. Identificador de Uniprot P02754, nótese en rojo los aminoácidos de cisteína con enlaces disulfuro 82-176, 122-135, y 122-137.

antígenos al sistema inmunológico innato tales como los macrófagos y las células dendríticas.¹⁹ Estas últimas utilizan endosomas y lisosomas para procesar el alérgeno y procesarlo en péptidos de menor tamaño para presentarlos en la su superficie, donde las células T pueden unirse.^{20,21} Los síntomas más frecuentes son vómito, regurgitación y diarrea sanguinolentas y los pacientes mejoran con al eliminar el consumo de leche o al usar fórmulas altamente hidrolizadas.²²

Algunas de las proteínas de vaca adicionales que pueden ocasionar alergia y relacionadas con la caseína se detallan a continuación en la **Cuadro 1 y 2**.²³ Es importante desatacar la β -lacto albúmina (Bos d 5) a una concentración de 3 a 4 gramos por litro en suero de leche; la α -lactoalbúmina (Bos d 4) que está en una concentración de 1 a 1.5 gramos por litro; las inmunoglobulinas (Bos d 7) de 0.6-1g/L y la albúmina de suero bovino (Bos d 6) 0.1-0.4g/L.⁹

La alergia alimentaria no mediada por IgE suele ser más lenta y tiene la posibilidad de convertirse en crónica. Los diagnósticos se basan en la presencia de sangre y moco en las heces, el estado del medro, la presencia de diarrea crónica, vómitos, afectación del estado nutricional, rechazo de tomas y si existe alteración del ritmo intestinal.²⁴ A continuación, las tres enfermedades mayoritarias ocasionadas por la alergia a la proteína de la leche no mediada por IgE que son la proctocolitis, la enteropatía y la enterocolitis inducida por proteína de la leche de vaca (FPIES).

En el caso de Proctocolitis inducida por PLV se diagnostica mediante una prueba de provocación una vez que han desaparecido los síntomas. La provocación resulta en un cuadro de sangre en heces pero con coprocultivos negativos. Los síntomas desaparecen alrededor de la cuarta semana de eliminar la exposición y retornan ante una nueva prueba de provocación.²⁴⁻²⁶

En el caso de enteropatía igualmente se requiere de una prueba de nueva exposición o reintroducción de la PLV una vez desaparecidos los síntomas. La reacción sin embargo es distinta y consiste en el rechazo de las tomas, anorexia, vómitos intermitentes, diarrea, con cuadros que pueden durar dos semanas con o sin fallo de medro. Los síntomas desaparecen aproximadamente cuatro semanas posterior a eliminar la exposición. El cuadro de diarrea reaparece al reintroducir la exposición de la PLV.²⁴⁻²⁶

La FPIES se puede presentar en su forma aguda o crónica. En el caso de FPIES aguda existen vómitos en el período de una a cuatro horas después de la exposición, pero con ausencia de los síntomas cutáneos o respiratorios que se presentan cuando la alergia es mediada por IgE. Adicionalmente se pueden presentar episodios subsecuentes de vómitos posterior a la ingestión de la proteína de la leche de vaca; vómitos después de la ingesta de otro alimento; letargia; palidez; puede requerir soporte de líquidos intravenoso; diarrea 5-10h posterior a la exposición, hipotensión, hipotermia (temperatura por debajo de 35°C). En el caso de FPIES crónico grave, igualmente se requiere de una prueba de provocación. Los síntomas son vómitos intermitentes, progresivos y con diarrea que puede contener sangre de manera ocasional, puede tener deshidratación y acidosis metabólica. FPIES también puede presentarse como crónico moderado ocasionado por ingestión en

menor cantidad de la proteína de la leche, lo que resulta en vómitos intermitentes, sin deshidratación ni acidosis metabólica, y con cuadros de diarrea con escasa ganancia ponderal.²⁴⁻²⁶

INTOLERANCIA ALIMENTARIA

Este tipo de respuesta puede ser provocada por agentes farmacológicos, preservantes de los alimentos, toxinas contenidas en los alimentos o nutrientes que individuos susceptibles no se pueden digerir. Un ejemplo de este tipo de reacción es la intolerancia a la leche mediada por la lactosa y debido a la ausencia o fallos en la enzima β -galactosidasa (EC.3.2.1.23). La enzima es la encargada de hidrolizar la lactosa en galactosa y glucosa, por lo que su ausencia resulta en una absorción incompleta de lactosa que es utilizada por microorganismos intestinales lo que ocasiona una reacción negativa.^{3,4}

Adicionalmente, existen componentes alimentarios que pueden imitar la respuesta inmunológica ocasionada por la APLV. Por ejemplo, los aditivos alimentarios como el amarillo 5 conocido como tartrazina y los sulfitos que se usan como preservantes que pueden generar una respuesta adversa de mecanismo inmunológico no definido.^{4,27}

Alimentos con potencial alérgeno

La reacción alérgica dependerá del individuo y la reacción del sistema inmunológico a la exposición de proteínas. Evidentemente la ingestión de alimentos supone la exposición a una gran cantidad de proteínas. Sin embargo, no todas las proteínas tienen el potencial de disparar una respuesta alérgica. Un alimento es cualquier sustancia, ya sea procesada, semi-procesada o cruda que se ingiere. Se deben excluir todas las sustancias que no pueden ser ingeridos como los medicamentos y cosméticos. Ahora bien, algunas proteínas que integran el alimento tienen potencial alérgico, esto es, que disponen de una secuencia de seguidillas de aminoácidos o estructura tridimensional que puede ser reconocidos por el sistema inmunológicos y provocar reacciones típicas de un cuadro de alergia. La mayoría de los alimentos con potencial alérgico pueden causar reacciones aun después de la cocción o digestión en el estómago y el intestino.⁷ A esto se le suma la Atopia que son los factores de predisposición genética hacia un alérgeno.

En la industria de los alimentos, los potenciales alérgenos están identificados y deben ser declarados. Es así como el Reglamento (UE) 1169/2011, dispone en el Anexo II, los catorce grupos de alimentos con potencial alérgico de declaración obligatoria. Esta lista incluye cereales que contengan gluten (trigo, centeno, cebada y avena) o sus variedades híbridas; Crustáceos; Huevos; Pescado; Cacahuates; Soja; Leche; Frutos de cáscara (almendras, avellanas, nueces, anacardos, pacanas, nueces de Brasil, pistachos, nueces macadamia o nueces de Australia); Apio; Mostaza; Granos de sésamo; Dióxido de azufre y sulfitos (> 10mg/kg o litro); Altramuces; Moluscos.¹² Es importante destacar que uno de los principales causantes de alergias alimentarias es el huevo, en Europa, un estudio con 12mil infantes estimó que la alergia al huevo tiene una incidencia media del 1%.²⁸

Tolerancia oral

El término "tolerancia oral" se emplea comúnmente en los siguientes casos que no son excluyentes. El primero es para describir el proceso desarrollado por las células T reguladoras donde se supera la alergia. Lo anterior evidentemente requiere la generación activa de Células T reguladoras específicas de antígenos alimentarios que ocurre ante la inducción al mismo. El segundo ocurre ya sea por terapia o por superación natural, lo que resulta en ausencia de síntomas clínicos después de la ingesta del alimento que ocasionaban la alergia y por tanto existe resolución.

La APVL tiene una resolución mayor al 50% entre los cinco y los diez años, lo mismo ocurre con alergias al huevo con un 50% entre los dos y los nueve años, el trigo con un 50% a los siete años, y la soya con un 45% a los seis años. Por el contrario, existen alergias que persisten y tienen bajas tasas de resolución como la alergia al maní con un veinte por ciento a los cuatro años, la nuez de árbol con tan solo un 10%, mientras que existen alergias persistentes tales como los mariscos.¹⁶

La sensibilización a los alérgenos alimentarios puede ocurrir a través del tracto gastrointestinal, la piel y, con menos frecuencia, el tracto respiratorio por lo que es importante verificar la exposición al alérgeno en su manejo para alcanzar la tolerancia.^{4,11,29} Los factores que influyen la capacidad de tolerar un alérgeno incluyen el microbioma, la insuficiencia de vitamina D, un consumo reducido de ácidos grasos omega 3

poli-insaturados, consumo bajo de antioxidantes, consumo de antiácidos que reducen la digestión de los alérgenos, la obesidad como un estado inflamatorio, así como el momento y exposición a los alimentos. Existe un mayor riesgo a no alcanzar la tolerancia cuando se retrasa la ingesta oral, pero el individuo tiene una exposición ambiental al alérgeno.^{4,16}

Disminución de la exposición al alérgeno. El ochenta por ciento de las proteínas corresponden a las caseínas y un solo el veinte por ciento se encuentran en el suero de la leche. Los alérgenos más importantes se encuentran en este último a saber la α -lactalbumina (Bosd4), la β -lactoglobulina (Bosd5) y la albúmina de suero bovino (Bosd6) (**Cuadro 2**).⁵ Los alimentos cocinados y el uso de matrices como el trigo cocido tienden a mejorar la tolerancia y permitir la ingestión del mismos. En Australia se encontró que un 47% se resuelve a la edad de dos años, en comparación con un 57% de resolución en los niños que tuvieron huevos cocidos, con la tendencia a una mejor resolución en niños con mayor frecuencia de ingestión.³⁰ El microondas puede funcionar para degradar los alérgenos y facilitar la ingesta progresiva del mismo. El microondas es capaz de hidrolizar la β -lactoalbúmina a 200W por 3 minutos, lo que aumenta la hidrólisis y disminuye su inmunoreactividad.⁹ El uso de matrices como el trigo cocido permitió que un 81% de niños tolerasen la alergia de la leche mediada por IgE.³¹ Un elemento por considerar sería el uso de presión y en particular el tratamiento enzimático que podría ser efectivo en disminuir la carga antigénica³²⁻³⁴ (**Figuras 3 y 4**).

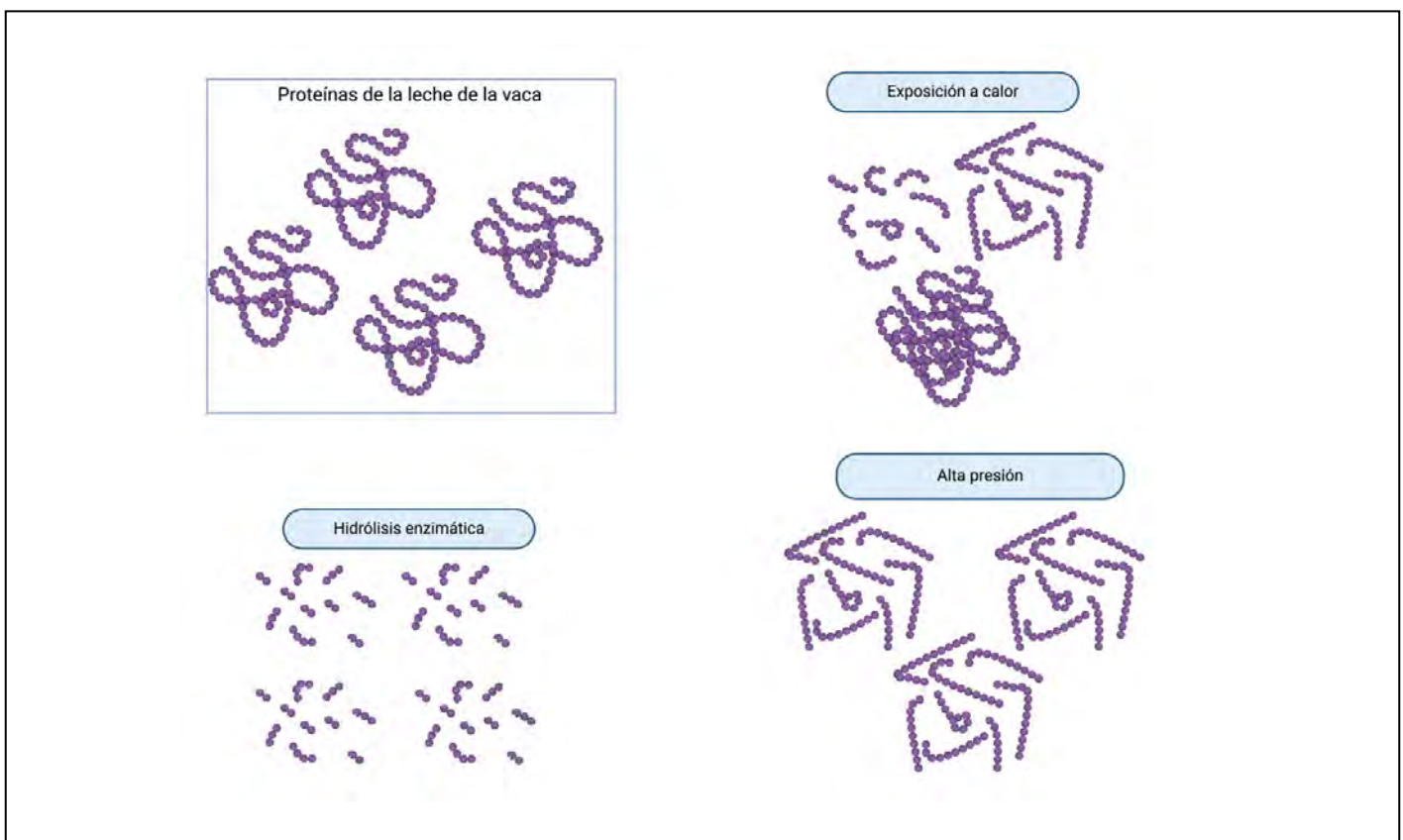


Figura 3. Representación de los cambios en la estructura de proteínas inducidas por tratamientos o procesamiento. Nótese que la hidrólisis enzimática provoca una mayor degradación o proteólisis de las proteínas, destruyendo las estructuras primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, al generar péptidos más pequeños; mientras que los tratamientos térmicos y de presión puede causar la desnaturalización o agregación de proteínas, pero no necesariamente su hidrólisis. Figura creada con BioRender.com.

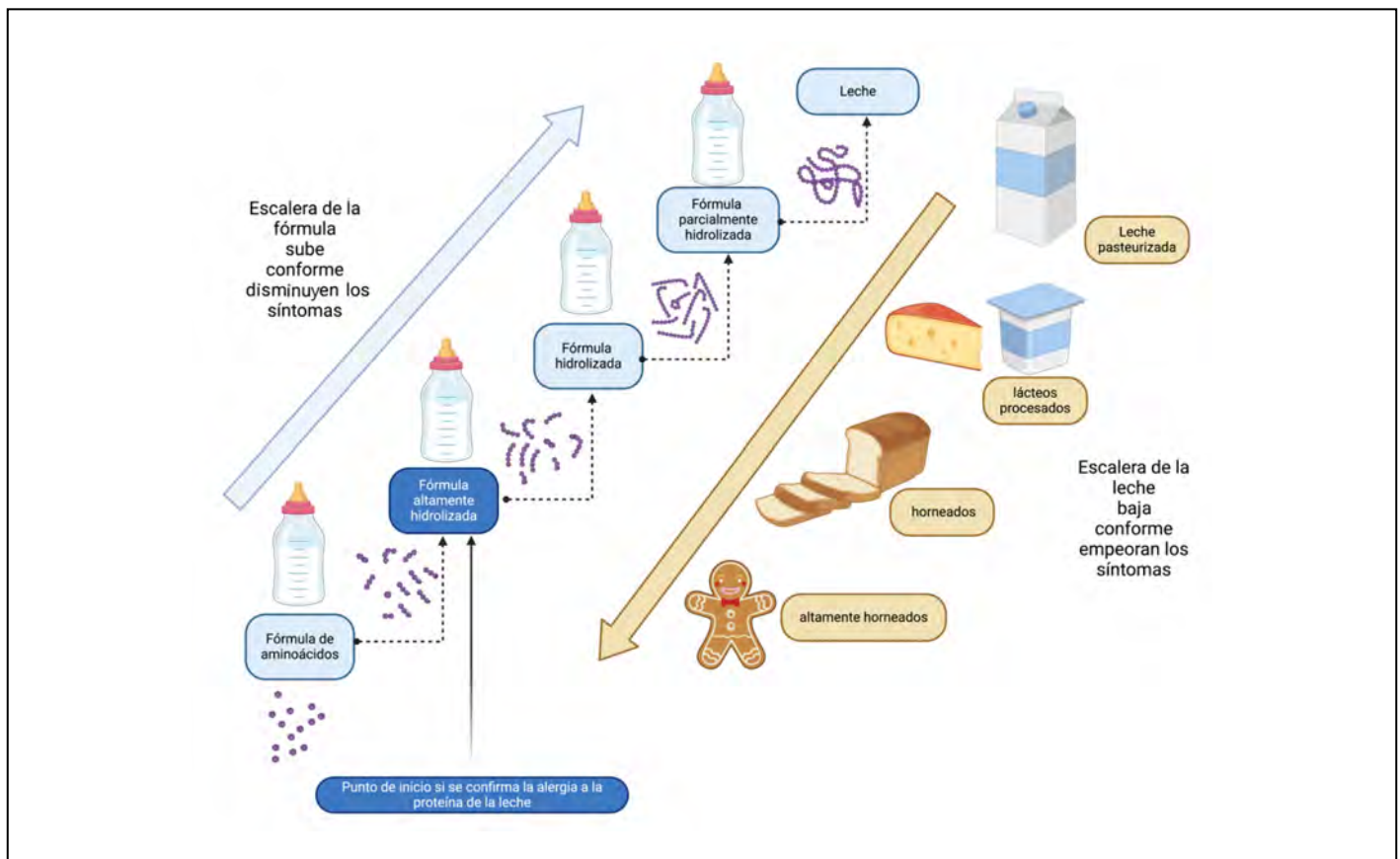


Figura 4. Representación de la escalera del uso de fórmula y escalera de la leche para la introducción de alimentos en alergia a la proteína de la leche. Adaptado de.¹ Figura creada con BioRender.com.

IgE: inmunoglobulina E, APLV: Alergia a la proteína de la vaca, BLG: β -lactoglobulina, OMS: Organización Mundial de la Salud, FAO: Organización de Agricultura y Alimentos de la Naciones Unidas, BAL: bacterias acidolácticas, GOS: galacto-oligosacáridos (GOS), FOS: fructo-oligosacáridos, 2-FL: 2-fucosil lactosa.

Alternativamente están emergiendo fórmulas infantiles compuestas de proteínas vegetales como papa, lentejas, quinua, soya y arroz que podrían ser una opción.³⁵

Reacción cruzada. Los anticuerpos pueden reaccionar al alérgeno original de manera específica y a uno de manera no específica cuya estructura o secuencia es similar. La reacción cruzada es frecuente entre mariscos y nueces. Es posible que exista reacción cruzada con las proteínas de otros bovinos y la PLV, debido a un sitio muy conservado de fosforilación en las proteínas de caseína, sitio que es altamente inmunorreactivo y resistente al calor.⁹ Esta reacción cruzada ocurre también con proteínas de la soya.^{10,36} Adicionalmente, es importante aclarar que es común que alergias a otros alimentos como huevo, soya, trigo, pescado ocurran en combinación con APLV por su capacidad alérgica más que por reacción cruzada.

Etiología. La APVL afecta entre un 0.5 al 3% a los 12 meses de vida, con una prevalencia de un 0.5% en niños alimentados con lactancia materna exclusiva.^{5,6,8} En América Latina la prevalencia es difícil de establecer debido a que los estudios que se han hecho no han incluido al APVL sino que se enfocan en otros alimentos, sin embargo, se especula un aumento de casos al igual que el resto del mundo.^{7,13}

Epidemiología. Las estadísticas mundiales indican que existe una prevalencia del 0.5 al 3% durante los primeros

12 meses de vida.^{4,5} En México se estima la prevalencia en un 1.4% (IC95%:0.9- 2.0%)³⁷ con algunos casos puntuales como Chihuahua con muy baja prevalencia estimada en 0.3%.³⁸ En Brasil varía de un 2.2% en el sur, a 5.4% en el sudeste del país,³⁹ en Argentina al parecer existen datos de baja prevalencia con tan solo 0.3%.⁴⁰ Los datos sobre alergias alimentarias en otros países de Latinoamérica son escasos, pero se presume un comportamiento similar al mundial fluctuante entre 0.5 al 3%.^{13,41,42} En Europa se estimaba que era de un 1.3% con un rango de (0.9-2%)⁴³ y existen reportes de incidencias del 0.54%,⁴⁴ sin embargo, esta frecuencia parece que podría ser mayor según las últimas revisiones que lo estiman en 5.7% (IC95%: 4.4-6.9%).⁴⁵ En Japón se estima en 2.1%,⁴⁶ en China se estima que es un 3%, pero es posible que estos datos estén subestimados.⁴⁷

En Estados Unidos, en una encuesta de 78851 individuos, se presentó una tendencia a la población de estimarse con la enfermedad de 4.7% (IC95%:4.4-4.9%), pero los solamente un 1.9% (IC95%:1.8%-2.1%) cumplían los criterios convincentes.⁴⁸

Tratamiento. En general al APLV se confirma al restringir y re-introducir la leche en la dieta. La dieta debe ser de al menos 6 meses de restricción, aunque en pacientes con síntomas graves esta restricción puede extenderse por más tiempo. La APVL no mediada por IgE puede

realizarse en casa, a no ser que los síntomas sean muy severos como enterocolitis, diarrea, vómito que lleven a deshidratación y necesidad de hidratación por vía intravenosa. Las pruebas de exposición del alérgeno en piel son una manera de verificar los niveles de IgE.⁸ La guía latinoamericana para el manejo de la APLV recomienda que se mantenga una dieta de exclusión de leche por 12 meses para la APLV cuando la misma no está mediada por IgE, y hasta 18 meses para la APLV mediada por IgE; lo que varía según la sintomatología del paciente.^{13,41} Es importante considerar que los niños con APLV tienden a adquirir tolerancia a los 12 años aún sin recibir tratamiento de inmunoterapia oral.⁴⁹

Guías Médicas para el Abordaje de la APLV

Existen varias guías médicas que proporcionan recomendaciones para el manejo de la APLV (**Cuadro 3**). En todas las recomendaciones son similares a lo propuesto en la **Figura 1**, y se resumen en el diagnóstico basado en pruebas de provocación oral y cutáneas; lactancia materna con dieta restrictiva para la madre; el uso de fórmulas hipoalergénicas y el seguimiento y manejo de anafilaxia. La alimentación de la madre como proveedora de leche materna parece tener efectos protectores en el recién nacido en particular las dietas ricas en ácidos grasos polinsaturados de omega-3 EPA y DHA.¹

Cuadro 3. Guías Médicas para el Abordaje de la APLV.

Guía	Organización	Año	Recomendaciones clave	Hipervínculo/Cita
Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la APLV	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)	2011	Eliminación de la leche de vaca y sus derivados de la dieta. Uso de fórmulas extensamente hidrolizadas o a base de aminoácidos. Dieta de eliminación para madres lactantes. Seguimiento y reevaluación periódica.	IMSS Manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, Manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca. 2011. Esta guía puede ser descargada de Internet en: http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx
Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca	Subsecretaría de Salud Pública, Chile	2021	Diagnóstico basado en pruebas cutáneas y provocación oral. Fomento de la lactancia materna con dieta de eliminación para la madre. Uso de fórmulas hipoalergénicas. Seguimiento y manejo de anafilaxia.	Disponible en https://staging.scai.cl/wp-content/uploads/2024/11/2021-GUIA-CLINICA-APLV-2o-EDICION-2021.pdf
Documento de Consenso sobre APLV no mediada por IgE	Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)	2018	Diagnóstico basado en historia clínica y pruebas de eliminación y reintroducción. Uso de fórmulas extensamente hidrolizadas. Manejo de enterocolitis y proctocolitis alérgica. Seguimiento y prevención.	Disponible en https://www.seghnp.org/sites/default/files/2019-02/Doc%20Consenso%20APLV.pdf
Protocolo de Actuación ante la APLV	Servicio de Pediatría, España	2024	Evaluación clínica detallada. Eliminación de la leche de vaca y sus derivados de la dieta. Educación a los padres sobre la identificación de alérgenos. Uso de probióticos y prebióticos.	Servicio de Pediatría
Consenso sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la APLV	Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)	2022	Diagnóstico basado en pruebas cutáneas y provocación oral. Uso de probióticos y prebióticos. Inmunoterapia oral. Seguimiento y reevaluación periódica.	65

...continuación cuadro 3.

Guía	Organización	Año	Recomendaciones clave	Hipervínculo/Cita
Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA	2010	Diagnóstico basado en historia clínica, pruebas cutáneas y niveles de IgE específicos. Uso de fórmulas extensamente hidrolizadas o a base de aminoácidos. Manejo de anafilaxia. Educación a los padres y seguimiento continuo.	NIAID, Disponible en https://asthma-allergy-center.com/wp-content/uploads/FOOD-ALLERGY-NIH-Guide-For-Patients.pdf
Food allergy in under 19s: assessment and diagnosis	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK	2011	Diagnóstico basado en historia clínica y pruebas de eliminación y reintroducción. Uso de fórmulas extensamente hidrolizadas. Manejo de síntomas gastrointestinales y cutáneos. Educación a los padres y seguimiento continuo.	NICE Disponible en https://www.nice.org.uk/guidance/cg116/resources/food-allergy-in-under-19s-assessment-and-diagnosis-pdf-35109392795845
Japanese guidelines for food allergy 2020	Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology	2020	Diagnóstico basado en historia clínica, pruebas cutáneas y niveles de IgE específicos. Uso de fórmulas extensamente hidrolizadas o a base de aminoácidos. Manejo de anafilaxia. Educación a los padres y seguimiento continuo.	66

Consideraciones nutricionales en pacientes con APVL. El APVL ocasiona una menor ingesta de calcio y lípidos, menor concentración sérica de retinol, betacaroteno, licopeno y 25-hidroxivitamina D.⁵⁰ Lo anterior significa que es importante proveer suplementos o alimentos ricos en estas necesidades nutricionales.

Indicación de probióticos y prebióticos

Los probióticos y prebióticos representan una estrategia para prevenir y manejar la APLV. Probióticos basados en microorganismos como *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium bifidum*, pueden ser beneficiosos para reducir los síntomas y promover la tolerancia oral.⁵¹⁻⁵³ La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Agricultura y Alimentos de la Naciones Unidas (FAO) definen a los probióticos como “microorganismos vivos que cuando son consumidos en cantidades adecuadas como parte de los alimentos o suplementos promueven un estado benéfico de salud al huésped”.⁵⁴ La colonización bacteriana del tubo digestivo inicia posterior al nacimiento y durante los primeros siete días post parto y varía en los primeros meses. El tipo de parto es clave en este desarrollo dado un vaginal provee lactobacilos y bifidobacterias que son microorganismos benéficos en este proceso de colonización. El

suplemento de probióticos y prebióticos es además importante dado pacientes con APLV existe una disminución en especies de *Firmicutes* y un aumento de *Bacteroidetes* en comparación con pacientes sanos.

A continuación se presentan los datos más relevantes que se encontraron sobre probióticos y prebióticos.

- a) **Probióticos.** Los microorganismos probióticos utilizados en el consumo humano y pediátrico incluyen las bacterias ácido-lácticas (BAL) lactobacilos como *L. rhamnosus* GG ATCC53103 y bifidobacterias como *Bifidobacterium bifidum*, así como cepas bacterianas no patógenas, como *Streptococcus*, *Enterococcus* y microorganismos no bacterianos como la levadura no patógena *Saccharomyces boulardii* cepa CNCM I-745.⁵⁵ El uso de probióticos es beneficioso para mejorar los síntomas y superar la APLV, uno de los más estudiados es *Bifidobacterium bifidum* que reduce la respuesta inflamatoria y los niveles séricos de IgE y aumenta los niveles de IgG2, así como *Lactobacillus rhamnosus* que mostró resultados positivos aún al suplementarse en fórmulas basadas en caseína hidrolizada.^{56,57} En el caso específico de *Bifidobacterium* es capaz de modular la inmunidad innata y adaptativa.⁵¹ *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 redujo los síntomas de APLV.⁵⁸ Para mayor información exis-

te una revisión de literatura que presenta el análisis de múltiples estudios sobre el uso de probióticos.⁵³

- b) **Prebióticos.** Son ingredientes alimentarios que no son digeridos como la inulina y fruto-oligosacáridos pero que estimulan a bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*. La leche materna contiene alrededor de 200 oligosacáridos (HMO) que ejercen efectos prebióticos y antimicrobianos y explica la presencia incrementada de bifidobacterias en infantes alimentados con leche materna.⁵⁹ Los más usados para la suplementación alimentaria pediátrica son los galacto-oligosacáridos (GOS) y los fruto-oligosacáridos (FOS) en una relación 90/10, además se usan los oligosacáridos ácidos, la polidextrosa, oligofruetosa e inulina. Uno de los prebióticos con mayor potencial y que está presente en la leche humana como u HMO es el 2-fucosil lactosa (2-FL), que dependiendo del país puede estar presente en formulaciones infantiles de manera comercial.^{55,60}

Respuesta clínica en lactantes con APLV. El problema de la APVL constituye el diagnóstico en lactantes lo que puede comprometer el crecimiento y desarrollo psicomotor. Desafortunadamente no existen pruebas diagnósticas sensibles ni específicas en los primeros 12 meses post-parto. Lo anterior implica el uso de un diagnóstico basado en excluir el alérgeno para verificar la causa y su reintroducción para determinar si existe o no reacción. El cuadro clínico es variable y puede ser confuso afectando mayoritariamente el tracto digestivo (50%-60%), pero pueden ocurrir también en la piel (50%-60%), y el tracto respiratorio (20%-30%), con grados de intensidad de leve, moderada o grave.

Riesgos. Esta enfermedad es similar a otras enfermedades crónicas con una fuerte influencia de factores genéticos, ambientales y la interacción de ambos. La prevalencia de APVL puede ser entre 40-60% relacionado a antecedentes familiares y perinatales. Adicionalmente el riesgo de APVL se incrementa según los siguientes factores. Una madre atópica: cinco veces; madre mayor de 30 años: tres veces; nacimiento por cesárea: tres veces; la combinación de madre atópica y cesárea incrementa diez veces el riesgo; tres veces al recibir fórmula a base de PLV; dos veces al haber no recibir lactancia o hacerlo por un corto tiempo.^{5,9,47}

Inmunoterapia oral (ITO)

La inmunoterapia oral (ITO) consiste en proveer pequeñas dosis de manera progresiva del alérgeno, de tal manera que se logre una desensibilización natural y una disminución de los síntomas.

Eficacia y Seguridad

La ITO ha demostrado ser eficaz en la desensibilización de pacientes con APLV, permitiendo que muchos niños toleren la leche dependiente de una constante exposición y terapia. Sin embargo, son comunes los efectos secundarios con presencia de síntomas leves. En algunos casos, pueden ocurrir reacciones alérgicas graves que requieren tratamiento con epinefrina. Esto es particularmente importante para niños un alto IgE para α -lactoalbúmina y caseína parecen tener un mayor riesgo de presentar reacción grave durante la ITO.⁶¹

Existen además terapias emergentes con ensayos con clínicos mediados por anticuerpos monoclonales contra los anticuerpos IgE, que complementan la ITO como el dupli-mab y el omalizumab, y que al parecer muestran mejorías versus el placebo en alergias alimentarias (Ensayo clínico NCT04148352, Ensayo clínico NCT01157117).⁶²⁻⁶⁴ Además, una de las estrategias de reintroducción de los alimentos es usar la escalera del uso de las fórmulas hidrolizadas y la escalera de la leche conforme mejoran o empeoran los síntomas (**Figura 4**).¹

CONCLUSIONES

Un diagnóstico preciso y un manejo integral, que incluya la eliminación de alérgenos, lactancia materna, el uso de fórmulas hipoalergénicas, la educación de los padres y el seguimiento continuo, son clave para el tratamiento efectivo de la APLV. La incorporación de probióticos, prebióticos y la inmunoterapia oral puede mejorar aún más los resultados. Para ello, la implementación de guías clínicas actualizadas y basadas en evidencia, como las recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), puede mejorar significativamente el manejo de la APLV.

Proporcionar una nutrición adecuada y una microbiota intestinal saludable es importante. La leche materna juega un papel clave dado que provee oligosacáridos prebióticos.

El diagnóstico y manejo temprano de la APLV son cruciales para el abordaje correcto del mismo. Para lograr esto son importantes las pruebas de provocación oral y cutáneas, así como fomentar la lactancia materna con dieta restrictiva para la madre.

Lactobacillus rhamnosus y *Bifidobacterium bifidum* son beneficiosos para reducir la respuesta inflamatoria y promover la tolerancia oral.

La Inmunoterapia Oral (ITO): puede ser útil en lograr la desensibilización de pacientes con APLV, pero existe un riesgo de efectos secundarios.

Es importante mantener una adecuada atención nutricional, que suplemente los requerimientos de calcio y lípidos, retinol, betacaroteno, licopeno y vitamina D.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Conceptualización (E.O.-F., A.H.-S), escritura y preparación del borrador (E.O.-F.), Edición (E.O.-F., A.H.-S), visualización (E.O.-F., A.H.-S). Los autores declaran haber leído y estar de acuerdo con la versión final de publicación

Declaraciones de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este estudio.

Responsabilidades éticas

En el presente estudio no se aplicaron maniobras experimentales ni se divulgaron datos personales. El paciente autorizó, mediante consentimiento informado, la toma de imágenes y la descripción del caso clínico para la publicación con fines académicos e investigativos.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Este artículo no requirió consentimiento informado, dado que se trata de una revisión de literatura y no involucra datos personales ni información identificable de pacientes. La recopilación de información se realizó de manera anónima y no invasiva, utilizando exclusivamente fuentes previamente publicadas.

Referencias clave

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141 (1): 41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003
2. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014; 66: S9-S72.
3. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139 (4): 1111-1126.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.966.
4. 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
5. Spolidoro GCI, Amara YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023; 78 (2): 351-368. doi:10.1111/all.15560

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Zepeda-Ortega B, Goh A, Xepapadaki P, et al. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Front Immunol* 2021; 12: 1-13. doi:10.3389/fimmu.2021.608372
2. van Neerven RJJ, Savelkoul HFJ. The Two Faces of Cow's Milk and Allergy: Induction of Cow's Milk Allergy vs. Prevention of Asthma. *Nutrients*. 2019; 11 (8): 1945. doi:10.3390/nu11081945
3. Winberg A, West CE, Strinnholm Å, Nordström L, Hedman L, Rönmark E. Assessment of allergy to milk, egg, cod, and wheat in Swedish schoolchildren: A population based cohort study. *PLoS One*. 2015; 10 (7): 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0131804
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and

- management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141 (1): 41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003
5. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019; 11 (5): 1051. doi:10.3390/nu11051051
6. Navarrete LV, Calvo JB, María A, Martín P, et al. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. *Protocolo Diagn ter pediatr*. 2019; 2 (1):207-215.
7. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014; 66: S9-S72.
8. MousanG,KamatD.Cow'sMilkProteinAllergy.ClinPediatr(Phila). 2016; 55 (11): 1054-1063. doi:10.1177/0009922816664512
9. Tsabouri S, Douros K, Priftis K. Cow's Milk Allergenicity. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2014; 14 (1): 16-26. doi:10.2174/1871530314666140121144224
10. Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018; 17 (1): 137-164. doi:10.1111/1541-4337.12318
11. Adel-Patient K, Bernard H, Fenaille F, Hazebrout S, Junot C, Verhasselt V. Prevention of Allergy to a Major Cow's Milk Allergen by Breastfeeding in Mice Depends on Maternal Immune Status and Oral Exposure During Lactation. *Front Immunol*. 2020; 11: 1-10. doi:10.3389/fimmu.2020.01545
12. de La Cruz S, González I, García T, Martín R. Food allergies: The importance of food allergen management. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. 2018; 38 (1): 142-148. doi:10.12873/381RMartin
13. Toca MC, Roman-Riechmann E, Vázquez-Frías R, et al. A Latin American and Spanish pediatric gastroenterology group's understanding of cow's milk protein allergy diagnosis and treatment: Results of a survey by the Food Allergy Working Group of the Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología. *Rev Gastroenterol Mex* 2020; 85 (4): 382-389. doi:10.1016/j.rgmex.2019.08.002
14. Gabriel J, Sánchez R, Milla SP, et al. Una vision global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp*. 2018; 11: 1-7.
15. Antolín-Amérigo D, Rodríguez-Rodríguez M, Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González MJ. Reacciones alérgicas a alimentos. *Medicine (Spain)*. 2013;11 (29): 1788-1796. doi:10.1016/S0304-5412(13)70529-8
16. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016; 4 (2): 196-203. doi:10.1016/j.jaip.2015.11.024
17. Ortega Martell JA, Huerta Hernández RE. Diagnóstico de alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2020; 29 (1): 31-36. doi:10.35366/93323
18. Wal JM. An update on allergens - Cow's milk allergens. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998; 53 (12): 1013-1022. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb03830.x
19. Deng Y, Govers C, Beest E ter, van Dijk AJ, t al. A THP-1 Cell Line-Based Exploration of Immune Responses Toward Heat-Treated BLG. *Front Nutr*. 2021; 7: 1-14. doi:10.3389/fnut.2020.612397
20. Savina A, Amigorena S. Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol Rev*. 2007; 219 (1): 143-156. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00552.x
21. Roth-Walter F, Afify SM, Pacios LF, et al. Cow's milk protein β-lactoglobulin confers resilience against allergy by targeting complexed iron into immune cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 147 (1): 321-334.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.023
22. Vera Ch. JF, Ramírez V. A. Síntomas digestivos y respuesta clínica en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca. *Rev Chil Pediatr*. 2013; 84 (6): 641-649. doi:10.4067/S0370-41062013000600007

23. Goodman RE, Ebisawa M, Ferreira F, et al. AllergenOnline: A peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60 (5): 1183-1198. doi:10.1002/mnfr.201500769
24. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Esp. An Pediatr (Engl Ed). 2019; 90 (3): 193.e1-193.e11. doi:10.1016/j.anpedi.2018.11.007
25. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139 (4): 1111-1126.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.966
26. AL-lede M, Sarhan L, Alshrouf MA, Said Y. 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
27. Kamal AA, Fawzia SES. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review. *Afr J Biotechnol*. 2018;17(6):139-149. doi:10.5897/ajb2017.16300
28. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014; 66: S9-S72.
29. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life - The EuroPrevall birth cohort study. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016; 71 (3): 350-357. doi:10.1111/all.12801
30. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (1): 164-170.e4. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.007
31. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: A prospective, population-based cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133 (2): 485-491.e6. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.032
32. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44 (6): 517-523. doi:10.1016/j.aller.2016.03.005
33. Annapure US, Gaur SS. Chapter 16 - Commercial enzymes in dairy processing. In: Kuddus M, Aguilar CNBTV in FP and PTET, eds. Academic Press; 2022: 205-219. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89929-1.00015-9
34. de la Fuente M, Lombardero L, Gómez-González A, et al. Enzyme therapy: Current challenges and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (17): 1-20. doi:10.3390/ijms22179181
35. Liang X, Yang H, Sun J, et al. Effects of enzymatic treatments on the hydrolysis and antigenicity reduction of natural cow milk. *Food Sci Nutr*. 2021; 9 (2): 985-993. doi:10.1002/fsn3.2066
36. Maryniak NZ, Sancho AI, Hansen EB, Bøgh KL. Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy. *Foods*. 2022; 11 (7): 926. doi:10.3390/foods11070926
37. Candreva AM, Smaldini PL, Curciarello R, et al. Cross-reactivity Between P34 and Bovine Caseins AAIR. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015; 7 (1): 60-68.
38. Bedolla-Pulido A, Morales-Romero J, Hernández-Colín DD, Bedolla-Pulido TR, et al. Prevalence of cow's milk allergy and lactose intolerance among Mexican late adolescents. *Rev Alerg Mex*. 2022; 69 (3): 105-108. doi:10.29262/ram.v69i3.1120
39. Villegas Meza PA. Prevalencia alergia a proteína leche de vaca con escala COMISS, IMPE Chihuahua, marzo a mayo 2022, serie de casos. *Rev Alerg Mex*. 2023; 70 (3): 192. doi:10.29262/ram.v70i3.1266
40. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010; 10. doi:10.1186/1471-2431-10-25
41. Petriz NA, Antonietti C, Parente C, et al. Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una población de niños argentinos. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118 (6): 418-422. doi:10.5546/aap.2020.418
42. Cubides-Munevar AM, Linero-Terán AS, Saldarriaga-Vélez MA, Umaña-Bautista EJ, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020; 35 (1): 92-103. doi:10.22516/25007440.379
43. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023; 78 (2): 351-368. doi:10.1111/all.15560
44. Schoemaker 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 (8): 963-972. doi:https://doi.org/10.1111/all.12630
45. Spolidoro GCI, Ali MM, Amera YT, et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023; 78 (9): 2361-2417. doi:10.1111/all.15801
46. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al. Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort. *World Allergy Org J*. 2020; 13 (11). doi:10.1016/j.waojou.2020.100479
47. Zeng Y, Zhang J, Dong G, et al. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC Pediatr*. 2019; 19 (1): 1-7. doi:10.1186/s12887-019-1563-y
48. Warren CM, Agrawal A, Gandhi D, Gupta RS. The US population-level burden of cow's milk allergy. *World Allergy Org J*. 2022; 15 (4). doi:10.1016/j.waojou.2022.100644
49. Kubota K, Nagakura K, Ejiri Y, Sato S, Ebisawa M, Yanagida N. Natural history of cow's milk allergy in children aged 6–12 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 34 (12): e14064. doi:https://doi.org/10.1111/pai.14064
50. Strisciunglio C, Vitale A, Perna F, et al. Bifidobacteria modulate immune response in pediatric patients with cow's milk protein allergy. *Pediatr Res*. 2023; 94 (3): 1111-1118. doi:10.1038/s41390-023-02534-0
51. Tan W, Zhou Z, Li W, Lu H, Qiu Z. Lactobacillus rhamnosus GG for Cow's Milk Allergy in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021; 9: 1-12. doi:10.3389/fped.2021.727127
52. Cela L, Brindisi G, Gravina A, et al. Molecular Mechanism and Clinical Effects of Probiotics in the Management of Cow's Milk Protein Allergy. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (12). doi:10.3390/ijms24129781
53. Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. A review and practical guide. *Nutrients*. 2021; 13 (7). doi:10.3390/nu13072176
54. Jing W, Liu Q, Wang W. Bifidobacterium bifidum TMC3115 ameliorates milk protein allergy in by affecting gut microbiota: A randomized double-blind control trial. *J Food Biochem*. 2020; 44 (11): 1-16. doi:10.1111/jfbc.13489
55. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (6): 1906-1913.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.050

56. Jing W, Liu Q, Wang W. Bifidobacterium bifidum TMC3115 ameliorates milk protein allergy in by affecting gut microbiota: A randomized double-blind control trial. *J Food Biochem*. 2020; 44 (11): e13489. doi:<https://doi.org/10.1111/jfbc.13489>
57. Tesarschü OB. Breast milk: Functional characteristics of breast milk oligosaccharides (Part 2). *Rev Chile Nutr*. 2019; 46 (5): 633-643. doi:10.4067/S0717-75182019000500633
58. Sestito S, D'Auria E, Baldassarre ME, et al. The Role of Prebiotics and Probiotics in Prevention of Allergic Diseases in Infants. *Front Pediatr*. 2020; 8. doi:10.3389/fped.2020.583946
59. De Schryver S, Mazer B, Clarke AE, et al. Adverse Events in Oral Immunotherapy for the Desensitization of Cow's Milk Allergy in Children: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (6): 1912-1919. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.007
60. 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
61. Beaudoin M, Citron C, Brar KK. Biologics in Food Allergies: Emerging Therapies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024; 44 (4): 645-655. doi:<https://doi.org/10.1016/j.iac.2024.07.004>
62. Cerecedo I, De la Hoz B, Infante S, et al. Safety, Tolerability, and Feasibility of the Milk Ladder for Reintroduction of Cow's Milk in Infants With IgE-Mediated Cow's Milk Allergy. *J Invest Allergy Clin Immunol*. 2024; 34 (6): 414-416. doi:10.18176/jiaci.1017
63. Toca MC, Morais MB, Vázquez-Frias R, et al. Consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022; 87 (2): 235-250. doi:10.1016/j.rgmx.2022.03.007
64. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, et al. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int*. 2020; 69 (3): 370-386. doi:10.1016/j.alit.2020.03.004

Documento de posición sobre procedimientos en alergología. Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología (ACAAI)

Position paper on procedures in allergology. Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología (ACAAI)

Jaime Ocampo,^{1,2}  Manuela Olaya,³  Estefanía Vásquez,^{1,4,5}  Edison Morales,⁶  Karent Betancur-Castro,⁷ 
José Mopan,⁸  Ruth Ramírez,⁹  Carlos Serrano,³  Diana Silva,³  Luis Fernando Ramírez-Zuluaga,³  Daniel de
Zubiria,³  Ivan Cherez-Ojeda,¹⁰  José Ignacio Larco,¹¹  Guillermo Guidos-Fogelbach,¹²  Jorge Sánchez^{6,9*} 

¹UNIMEQ-ORL, Fundación Santa Fe de Bogotá, Clínica de alergias de Colombia (Bogotá, Colombia)

²Clínica de Alergias de Colombia, (Ibagué, Colombia)

³Fundación Valle del Lili, Alianza Profunda por la Vida FVL-ICESI (Calí, Colombia)

⁴Grupo de Errores Innatos de la Inmunidad (Inmunodeficiencias Primarias), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Facultad de Medicina, (Medellín, Colombia)

⁵Universidad EIA. (Envigado, Colombia)

⁶Unidad Alergológica (Medellín, Colombia)

⁷Grupo Helpharma (Manizales, Colombia)

⁸CEDIM IPS- Centro De Especialistas (Florencia Colombia)

⁹Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Hospital Alma Mater, Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia)

¹⁰Universidad Espíritu Santo, (Samborondon, Ecuador); Respiralab Research Group, (Guayaquil, Ecuador)

¹¹Allergy Department, "San Felipe" Clinic, (Lima, Peru)

¹²Research at Instituto Politécnico Nacional, SEPI/ENMH. (Ciudad de México, Mexico)

Recepción: 25/02/2025

Aceptación: 10/04/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Jorge Sánchez. jotamsc@yahoo.com

Resumen

Antecedentes: Las alergias afectan al 25% de la población mundial. El diagnóstico preciso es decisivo para evitar restricciones innecesarias e implementar estrategias de medicina de precisión adaptada a las necesidades específicas de cada paciente.

Objetivo: Este manual establece directrices claras para los principales procedimientos clínicos en alergología, detallando sus indicaciones, rendimiento diagnóstico y aplicabilidad en el contexto latinoamericano.

Métodos: La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI) realizó una exhaustiva revisión de la literatura para compilar los procedimientos más utilizados en la práctica clínica de la alergología. Se proporcionan recomendaciones específicas para cada procedimiento, incorporando pautas operativas, precisión diagnóstica e indicaciones clínicas. Además, este manual fue revisado por alergólogos de diversos países latinoamericanos para garantizar su aplicabilidad regional.

Resultados: Se formularon recomendaciones fundamentadas en la evidencia y viables operativamente para la ejecución e interpretación de nueve procedimientos clave en alergología: 1) pruebas de punción cutánea, 2) pruebas intradérmicas, 3) pruebas epicutáneas, 4) pruebas de provocación nasal, 5) pruebas de provocación oral, 6) pruebas de provocación para urticarias inducibles, 7) desensibilización a fármacos, 8) inducción de tolerancia a alimentos e 9) inmunoterapia con alérgenos. El documento fue validado por alergólogos de Ecuador, México y Perú, quienes confirmaron su relevancia y aplicabilidad en sus prácticas clínicas.

Conclusión: Este documento de posición proporciona un manual de directrices prácticas basadas para la ejecución e interpretación de procedimientos en alergología. Su implementación mejorará la precisión diagnóstica y terapéutica, garantizando un abordaje seguro y efectivo en el tratamiento de las enfermedades alérgicas en América Latina.

Palabras claves: Alergia; Diagnóstico; Latinoamérica; Colombia; Asma; Alergólogos; Pruebas intraepidérmicas; Pruebas de parche; Pruebas de provocación nasal; Urticaria; Inducción a la tolerancia; Alérgenos; Inmunoterapia; Ecuador; México, Perú; Enfermedad.

Abstract

Background: Allergic diseases affect approximately 25% of the global population. Accurate diagnosis is essential to prevent unnecessary restrictions and to implement precision medicine tailored to each patient's specific needs.

Objective: This manual establishes clear guidelines for the main clinical allergy procedures, detailing their indications, diagnostic performance, and applicability in the Latin American context.

Methods: The Colombian Association of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) conducted a thorough literature review to compile the most utilized clinical allergy procedures. We provide specific recommendations for each procedure, incorporating operational guidelines, diagnostic accuracy, and clinical indications. Furthermore, allergists from various Latin American countries reviewed this manual to ensure its regional applicability.

Results: We formulated evidence-based and operationally feasible recommendations for the execution and interpretation of nine critical allergy procedures: 1) skin prick tests, 2) intradermal tests, 3) patch tests, 4) nasal provocation tests, 5) oral provocation tests, 6) provocation tests for inducible urticarias, 7) drug desensitization, 8) food tolerance induction, and 9) allergen immunotherapy. Our document was validated by allergists from Ecuador, Mexico, and Peru, confirming its relevance and applicability in their clinical practices.

Conclusion: This position paper delivers a practical manual for executing and interpreting allergy procedures. Its implementation will enhance diagnostic and therapeutic precision, ensuring a safe and effective approach to allergic disease management across Latin America.

Keywords: Allergy; Diagnosis; Latin america; Colombia; Asthma; Allergists; Intradermal tests; Patch tests; Nasal provocation tests; Urticaria; Tolerance induction; Allergens; Immunotherapy; Ecuador; Mexico; Peru; Disease.

METODOLOGÍA

Parámetros en la construcción del documento

Objetivo: Desarrollar un documento de posición que consolide y sintetice los principales procedimientos empleados en la alergología clínica, proporcionando directrices claras, prácticas y aplicables para los especialistas en alergología en Latinoamérica.

Usuarios: Este documento está dirigido principalmente a alergólogos clínicos, responsables de la ejecución e interpretación de estos procedimientos. También puede ser útil para otros profesionales de la salud, como médicos de atención primaria, dermatólogos, otorrinolaringólogos y neumólogos, orientándolos sobre el momento adecuado para solicitar estos estudios.

Población objetivo: Pacientes con enfermedades alérgicas en quienes se requiera la realización de estos procedimientos, incluyendo aquellos con asma, rinitis, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, alergia a veneno de himenópteros, alergia alimentaria, alergia a medicamentos, urticaria y anafilaxia.

Aspectos cubiertos: Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en alergología, incluyendo:

1. Pruebas intraepidérmicas (prick test)
2. Pruebas intradérmicas
3. Pruebas epicutáneas (pruebas de parche)
4. Pruebas de provocación nasal
5. Pruebas de provocación oral
6. Pruebas de provocación para urticarias inducibles
7. Desensibilización con medicamentos
8. Inducción de tolerancia con alimentos
9. Inmunoterapia con alérgenos

Aspectos no cubiertos: Pruebas diagnósticas in vitro, prueba de transferencia pasiva, prueba de suero autólogo y farmacoterapia.

Fuentes de información: Este documento se fundamenta en múltiples guías internacionales desarrolladas por sociedades científicas basadas en la evidencia utilizando el

sistema GRADE o equivalente. La selección de la información se basó en la solidez de la evidencia aportada por dichas guías y en su aplicabilidad en el contexto latinoamericano.

Desarrollo del documento: La junta directiva de la ACAAI designó un comité de alergólogos clínicos con formación adicional en pediatría, medicina interna, inmunología básica y metodología de la investigación para liderar la elaboración del documento. Se invitó a especialistas de diversos países latinoamericanos para evaluar su aplicabilidad en diferentes contextos clínicos. El proyecto fue sometido al comité técnico del Hospital Alma Mater de Antioquia quien consideró no necesitaba evaluación por el comité de ética por estar basado en información de datos secundarios y no abarcar información sensible. El comité asignado declara no tener conflictos de intereses con el presente documento.

La construcción del documento se realizó en las siguientes fases:

1. Redacción del manuscrito inicial. Se asignó a cada integrante del comité la revisión de un procedimiento específico y la redacción de un manuscrito basado en la literatura disponible y en guías internacionales.
2. Discusión del manuscrito inicial. Los procedimientos revisados fueron integrados en un documento único, sometido a revisión y discusión grupal por el comité. En caso de que discrepancias en las opiniones o desacuerdos, se procedió a revisar la literatura, discusión interna y nueva redacción en el manuscrito del tema en debate (consenso nominal).
3. Validación externa. Para evaluar la claridad conceptual y aplicabilidad, el manuscrito fue presentado a alergólogos externos al comité pertenecientes a dos universidades con posgrado en alergología. Posteriormente, se compartió con los alergólogos clínicos vinculados a la ACAAI. Para evaluar la practicidad y transferibilidad del documento a diferentes países, se presentó a diversos especialistas en alergología de Latinoamérica. Las recomendaciones obtenidas fueron discutidas e incorporadas en la versión final del manuscrito.

RESULTADOS

A continuación se sintetiza cada procedimiento considerando aspectos técnicos y operativos. Las indicaciones

de cada uno se presentan en la **Cuadro 1**, y en el material suplementario se incluyen esquemas detallados para su correcta ejecución paso a paso. **Figura 1**

Este manual fue revisado por alergólogos de Ecuador, México y Perú, quienes consideraron que su aplicación en sus respectivos entornos clínicos era viable. Tanto el comité elaborador como los revisores externos coincidieron en que, debido a la complejidad y especificidad de estos procedimientos, su ejecución debe estar exclusivamente a cargo de alergólogos clínicos con la formación académica requerida para garantizar su correcta implementación, interpretación y aplicación terapéutica. Por tanto, la supervisión de los procedimientos deberá recaer en un alergólogo, quien podrá apoyarse en un equipo de

trabajo entrenado (enfermeras, farmacólogos, regentes de farmacia, etc.).

El entorno de realización de los procedimientos dependerá de las características clínicas del paciente y de la disponibilidad de recursos. Se recomienda que, en casos con antecedentes de reacciones graves, los procedimientos de provocación y desensibilización se lleven a cabo en un entorno hospitalario que cuente con los recursos necesarios para el manejo de posibles complicaciones.

En caso de que cualquier procedimiento se realice en un medio ambulatorio, se debe disponer de los insumos necesarios para el tratamiento inmediato de una reacción de hipersensibilidad tipo anafilaxia, en caso de presentarse (**Cuadro 2**).

Cuadro 1. Indicación de procedimientos diagnósticos.

Pruebas	Apoyo Diagnóstico	Aclarar temores	Evaluación umbral tolerancia	Adquirió tolerancia natural	Selección terapia	Evaluación respuesta terapéutica
Pruebas intraepidérmicas						
Pruebas intradérmicas						
Pruebas epidérmicas						
Pruebas provocación nasal						
Pruebas provocación oral con medicamentos o alimentos						
Pruebas de provocación epicutánea con estímulo físico						

La elección del procedimiento depende de la indicación, el antígeno y el tipo de reacción.



Figura 1. Procedimientos, paso a paso, en alergología. El paso 1, 2 y 3 son pasos comunes tanto para los procedimientos diagnósticos como terapéuticos independiente del protocolo específico usado. En algunos casos, como las pruebas intraepidérmicas y epidérmicas, no es necesario la evaluación de signos vitales y el consentimiento informado es dependiente de la normativa vigente.

Cuadro 2. Potenciales manifestaciones clínicas secundarias a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en alergología.

Órgano o sistema	Signos y síntomas
Piel	Habones Eritema Urticaria Angioedema Prurito
Gastrointestinal	Vómito Náuseas Dolor abdominal Diarrea
Ocular	Eritema conjuntival Prurito Epífora
Respiratorio	Rinorrea Estornudos Congestión nasal Prurito nasal Estridor Tos Edema laríngeo Sibilancias Cianosis
Cardiovascular	Palidez Frialdad Palpitaciones Síncope Taquicardia Hipotensión
Neurológico	Ansiedad Irritabilidad Letargia Convulsiones Síncope

Los síntomas de una prueba positiva pueden afectar múltiples sistemas (anafilaxia), las pruebas intraepidérmicas, epidérmicas tienen menos riesgo de síntomas sistémicos que las pruebas de provocación.

Pruebas intraepidérmicas

Características del procedimiento: Las pruebas intraepidérmicas, conocidas como prick test, consisten en la aplicación de una gota de extracto alérgico sobre la piel del antebrazo, seguida de una punción con una lanceta para facilitar la penetración del alérgeno. La selección de los extractos a evaluar debe basarse en la aerobiología local, la sospecha clínica y las exposiciones del paciente.¹⁻⁵

Aspectos técnicos: Para minimizar falsos negativos, se recomienda suspender medicamentos con efecto antihistamínico antes de la prueba (**Cuadro 3**).⁵⁻⁹ En caso de no poder suspenderlos, se sugiere la medición sérica de IgE específica.⁵ Se debe realizar antisepsia con alcohol al 70%. Se marcan los sitios de aplicación con una distancia mínima de 2 cm entre cada alérgeno. Cada extracto debe aplicarse siguiendo un orden preestablecido por el ejecutor de la prueba. Se debe utilizar una lanceta nueva por cada extracto

alérgico para evitar contaminación cruzada. La lectura se realiza a los 15 minutos. Se consideran positivos los habones ≥ 3 mm en comparación con el control negativo.¹⁰⁻¹²

Rendimiento diagnóstico: Varía según el alérgeno evaluado. Para ácaros, epitelios de mascotas, pólenes y algunos alimentos (leche, huevo, soya, trigo, maíz), la sensibilidad y especificidad oscilan entre 70% y 94%.^{5,13,14} En el caso de ácaros (*Dermatophagoides spp*, *Blomia t*, etc.), una prueba positiva predice una provocación positiva en más del 80% de los casos y una prueba negativa predice una provocación negativa en más del 95%.^{15,16} Asimismo, se han establecido algunos puntos de corte predictivos de remisión para ciertos alimentos, aunque debido a la heterogeneidad interoperator, algunas guías desaconsejan su uso.¹⁷

Indicaciones: Sospecha de alergia IgE mediada a aeroalérgenos, alimentos, medicamentos, venenos de himenópteros o alérgenos ocupacionales. Se utiliza como apoyo diagnóstico en rinitis, conjuntivitis, asma, anafilaxia, dermatitis atópica, alergia alimentaria y alergia a medicamentos.

Riesgos: Los habones suelen resolverse en menos de una hora. Las reacciones sistémicas, incluida la anafilaxia, son raras ($<1:10,000$ pruebas). **Cuadro 2**

Contraindicaciones: Imposibilidad de suspender medicamentos que alteren la prueba (**Cuadro 3**), ausencia de piel disponible, dermatografismo.

Pruebas intradérmicas

Características del procedimiento: Las pruebas intradérmicas consisten en la aplicación de una sustancia en estudio directamente en la dermis, permitiendo evaluar respuestas inmunológicas mediadas por IgE o por células. Dependiendo del mecanismo inmunológico involucrado, la lectura del resultado puede realizarse en minutos (habitualmente menos de 30 minutos) o en horas (48 o 72 horas). **Cuadro 1**

Aspectos técnicos del procedimiento: El procedimiento es similar a la prueba intraepidérmica en cuanto a la preparación y antisepsia de la piel, realizándose preferentemente en la cara ventral de los antebrazos, asegurando que la piel esté sana y libre de lesiones. La inyección se administra con un ángulo menor a 10 grados respecto al plano de la piel, utilizando jeringas hipodérmicas, depositando la sustancia en la dermis.¹⁸⁻²¹

Se debe evitar el uso de diluyentes irritantes, como la glicerina, para reducir el riesgo de reacciones inespecíficas. La concentración de la sustancia a probar varía según el compuesto analizado (Material Suplementario, **Cuadro 1**), aunque habitualmente se emplean volúmenes de 0.02 a 0.05 mL en diluciones progresivas de 1:100, 1:10 y 1:1. Se recomienda iniciar con la menor concentración y esperar 30 minutos antes de proceder a la siguiente dilución en caso de obtener un resultado negativo.^{22,23} La interpretación del resultado positivo varía de acuerdo con la sustancia probada; sin embargo, para medicamentos, un aumento de 3 mm respecto al diámetro inicial se considera positivo. Una variante de este procedimiento es la prueba de transferencia pasiva, donde el suero de un sujeto alérgico se transfiere a nivel intraepidérmico a un sujeto sin alergia, similar a la prueba de suero antólogo, sin embargo estos

Cuadro 3. Medicamentos que se deben suspender previo a los procedimientos.

Tipo de medicamento		Ejemplo	Suspensión previa al procedimiento	Indicación por procedimiento
Medicamentos con efecto Antihistamínico H1	Antihistamínico H2	Clorfeniramina, difenhidramina e hidroxicina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina y levocetirizina. doxepina, amitriptilina, sertralina.	7 a 10 días	PIE (X), PI (X), PE (O), PN (X), PO (X).
		Ranitidina	1 día	PIE (X), PI (¿?), PE (O), PN (¿?), PO (¿?).
Inhibidores de receptores de leucotrienos	Esteroides nasales o antiH1 nasales	Montelukast, zafirlukast, pranlukast y otros	1 día	PIE (O), PI (X), PE (O), PN (X), PO (X).
		Mometasona, budesonida, fluticasona, olopatadina, azelastina oftálmica y otros	3 días	PIE (O), PI (O), PE (O), PN (X), PO (¿?).
Esteroides sistémicos		Prednisona o equivalente, >50mg/kg (adultos) o <1mg/kg (niños) y/o ciclo de más de 5 días	3-10 días	PIE (X), PI (X), PE (X), PN (X), PO (X).
Esteroides tópicos		Cualquier potencia, (realizar prueba en área sin exposición)	7 días	PIE (X), PI (X), PE (X), PN (O), PO (O).
Inhibidores de la calcineurina tópicos	Biológicos	Tacrolimus, pimecrolimus	7 días	PIE (¿?), PI (¿?), PE (¿?), PN (X), PO (X).
		Omalizumab y dupilumab	2-3 meses	PIE (X), PI (X), PE (X), PN (X), PO (X).
Otros biológicos		Mepolizumab, Benralizumab, Tezepelumab	No definido	PIE (¿?), PI (¿?), PE (¿?), PN (¿?), PO (¿?).
Inhibidores JAK		Abrocitinib, Baricitinib Upadacitinib	No definido	PIE (¿?), PI (¿?), PE (¿?), PN (¿?), PO (¿?).
Otros medicamentos		Sertralina, amitriptilina, inhibidores de la serotonina, cualquier otro con efecto antihistamínico.	7-14 días	PIE (X), PI (X), PE (O), PN (X), PO (X).

Recomendación de suspensión cuando la prueba es con fines diagnósticos. En el caso de los esteroides sistémicos de acuerdo a la dosis y el tiempo de aplicación puede variar la recomendación de suspensión. Para los esteroides tópicos intentar aplicarlos en áreas no expuesta, la tabla indica la recomendación cuando se debe realizar la prueba en un sitio expuesto al esteroide. X: Se debe evitar el medicamento, O: No necesario suspender, ¿?: No definido o condicional. Pruebas intraepidérmicas (PIE), intradérmicas (PI), epidérmicas (PE), provocación nasal (PN), provocación oral (PO). La ranitidina ha sido retirada del mercado en varios países desde el 2019.

procedimientos (prueba de transferencia pasiva y prueba de suero autólogo) no son cubiertos en el presente manual por lo que la evaluación de su rendimiento diagnóstico e impacto clínico debe ser evaluados a futuro.

Rendimiento diagnóstico: El rendimiento diagnóstico de las pruebas intradérmicas varía según la sustancia evaluada. En el caso de antibióticos betalactámicos, se ha reportado una sensibilidad del 70% y una especificidad del 98%, considerando la evaluación de determinantes mayores (PPL) y menores (MDM), así como pruebas con amoxicilina y ampicilina. Sin embargo, varios estudios han identificado sesgo de selección al evaluar su rendimiento.²⁴⁻²⁶

Indicaciones: Las pruebas intradérmicas están indicadas principalmente para la confirmación diagnóstica de alergia a veneno de himenópteros y en reacciones de hipersensibilidad a medicamentos administrados por vía parenteral.^{5,18-21,23} También se emplean en la prueba del suero autólogo para el diagnóstico de urticaria autoinmune, aunque su uso en este contexto es limitado.²⁷ No se recomienda para evaluar alergia a alimentos o aeroalérgenos debido a la baja reproducibilidad de los resultados.⁵

Riesgos: La tasa de reacciones sistémicas asociadas a estas pruebas se estima entre un 0.03% y 0.49%.²² Más del 95% de las reacciones son cutáneas (habones, eritema, angioedema), aunque en algunos casos pueden presentarse manifestaciones sistémicas (**Cuadro 2**).

Contraindicaciones: No deben realizarse sobre piel con lesiones activas o en presencia de dermatografismo. Los medicamentos que deben suspenderse antes de la prueba son los mismos que en las pruebas intraepidérmicas (**Cuadro 3**). Algunos fármacos pueden interferir con la interpretación y afectar los resultados de las pruebas intradérmicas.²²

Pruebas epidérmicas (epicutáneas)

Características del procedimiento: Comúnmente conocida como "prueba de parche", consiste en la aplicación de un parche en la espalda con diversas sustancias con las que la piel está frecuentemente en contacto.²⁸⁻³⁰ También se usa ocasionalmente para evaluar reacciones tardías a medicamentos. En este apartado nos enfocaremos en la prueba con contactantes.

Aspectos técnicos del procedimiento: Los alérgenos utilizados en la prueba de parche se agrupan en baterías específicas, que incluyen productos de uso común en cosméticos, calzado, adhesivos, metales, entre otros. Existen baterías estándar que contienen los agentes más prevalentes, considerando las condiciones socioculturales y normativas de cada país.²⁸⁻³⁰

El procedimiento requiere al menos tres visitas durante una semana, periodo en el que se debe evitar el ejercicio, el sudor, el calor y la humedad extrema. La prueba se aplica en piel sana, habitualmente en la parte superior de la espalda. En casos de eritema fijo pigmentario o eritema fijo por medicamento, se prefiere el sitio donde apareció la lesión.³¹ En caso de vello excesivo, se recomienda recortar el área unos días antes de la prueba. La zona donde se coloca el parche debe marcarse en la primera visita para facilitar la lectura posterior.

Los contactantes pueden estar precargados en un parche o aplicarse manualmente en cantidades estandarizadas en cámaras o pozos adheridos a una tela adhesiva hipoalergénica.

El parche debe permanecer colocado un mínimo de 48 horas y la lectura definitiva se realiza a las 96 horas. Dependiendo del tipo de lesión observada, el resultado se clasifica como positivo, negativo, irritativo o no interpretable. Las pruebas positivas se categorizan según la intensidad de la lesión en cruces (de 1 a 3), y los laboratorios que producen los extractos suelen proporcionar cartillas de referencia. El tiempo de aplicación y lectura puede variar según las sustancias probadas.

Rendimiento diagnóstico: La prueba epidérmica con batería estándar tiene una sensibilidad del 70-90% y una especificidad del 40-60%.^{28,32} Si el resultado es positivo, se debe confirmar la relevancia clínica mediante medidas de restricción vigiladas.^{28-30,32}

Indicaciones: Diagnóstico de dermatitis crónica localizada, sospecha de dermatitis de contacto alérgica y dermatitis ocupacional.

Riesgos: En caso de un resultado positivo, puede aparecer un eccema que se resuelve espontáneamente. En raras ocasiones (<1%), la prueba puede generar lesiones persistentes, como hiperpigmentación residual o úlceras.

Contraindicaciones: Se recomienda suspender el uso de inmunosupresores antes de la prueba, aunque no constituye una contraindicación absoluta (**Cuadro 3**). Es fundamental conocer la naturaleza, el origen y las características de las sustancias a probar para evitar efectos irritativos y falsos positivos.

Prueba de provocación nasal

Características del procedimiento: La prueba de provocación nasal (PN) es un procedimiento controlado que evalúa la sensibilidad de la mucosa nasal a alérgenos aerotransportados. Consiste en la administración directa de un extracto alérgico en la mucosa nasal para inducir una respuesta local mediada por mecanismos de hipersensibilidad inmediata.³³

Aspectos técnicos del procedimiento: El procedimiento inicia con la administración de una solución salina como control negativo, permitiendo descartar hiperreactividad nasal basal. La presencia de síntomas con el control negativo es indicación para suspender la prueba. Posteriormente, se instilan entre 50 y 100 µL del extracto alérgico en cada fosa nasal, dirigiéndolo al meato medio sin inhalación activa, para evitar la deposición en regiones posteriores.^{33,34} Tras la aplicación, el paciente debe inclinar la cabeza hacia adelante y exhalar suavemente, evitando sonarse la nariz para minimizar la eliminación del extracto.

Si se requiere, se pueden administrar concentraciones progresivas del extracto alérgico en un esquema escalonado, comenzando por la menor concentración efectiva.^{33,34} La evaluación de la respuesta clínica se realiza entre los 15 y 30 minutos posteriores a la exposición.

La interpretación de la prueba puede realizarse mediante diferentes escalas clínicas (material suplementario,

Cuadros 2 y 3), entre ellas la escala de Lebel y la escala visual análoga (EVA), las cuales valoran la severidad de los síntomas según el autorreporte del paciente o la observación clínica.³³ Para mejorar el rendimiento y la objetividad del análisis, se recomienda la medición de parámetros funcionales mediante pico flujo nasal inspiratorio (PFNI), rinometría acústica o rinomanometría.^{34,35}

Rendimiento diagnóstico: La prueba de provocación nasal es el estándar de referencia para la evaluación de sensibilidad nasal a aeroalérgenos, con una sensibilidad y especificidad superiores al 90%.³⁶

Indicaciones: Las principales indicaciones incluyen la confirmación de sensibilidad nasal a aeroalérgenos, la evaluación de respuesta terapéutica y la determinación de restricciones ambientales.³⁶ Aunque su principal uso es en rinitis alérgica,³⁴ también puede emplearse en otras condiciones como la rinitis ocupacional.

Riesgos: Cuando la prueba es positiva, se pueden presentar efectos adversos locales, tales como rinorrea, congestión y prurito nasales/ocular, los cuales suelen resolverse espontáneamente. En casos poco frecuentes, pueden desarrollarse síntomas sistémicos como tos, sibilancias o, en raras ocasiones, reacciones anafilácticas (**Cuadro 2**).

Contraindicaciones: La prueba está contraindicada en pacientes que hayan recibido fármacos que puedan interferir con los resultados (**Cuadro 3**), aquellos con asma no controlada, antecedentes de anafilaxia, infecciones respiratorias recientes, cirugía nasal reciente y obstrucción

nasal grave (p. ej., pólipos nasales o desviaciones septales significativas).

Prueba de provocación oral

Características del procedimiento: La prueba de provocación oral consiste en la administración escalonada de un alérgeno sospechoso por vía oral, con el objetivo de evaluar la presencia de síntomas de hipersensibilidad inmediata o tardía. Se utiliza principalmente en la evaluación de reacciones adversas a alimentos y fármacos.^{13,37-40}

Aspectos técnicos del procedimiento: Antes de iniciar la prueba, se debe confirmar que el paciente se encuentra en condiciones clínicas óptimas. Los protocolos de administración varían según el tipo de sustancia evaluada, la dosis requerida y la gravedad de la reacción previa (**Cuadros 4 a 8**).^{37,41}

Cuando el riesgo de una reacción grave es bajo, el alérgeno puede administrarse en una o dos porciones, con intervalos de entre 30 minutos y 2 horas. En casos de alto riesgo (p. ej., antecedentes de anafilaxia), la administración se realiza de manera escalonada en múltiples dosis durante varias horas. Si se presentan síntomas objetivos durante la prueba, esta se considera positiva y debe interrumpirse de inmediato para instaurar el tratamiento correspondiente.

En situaciones donde se sospeche un componente ansioso en la respuesta del paciente, se recomienda el uso de placebo al inicio o durante la prueba. Asimismo, es fundamental proporcionar instrucciones para el manejo de reacciones tardías. La prueba doble ciego con control de

Cuadro 4. Concentraciones de los medicamentos para llevar a cabo las pruebas cutáneas.

Medicamento	Prick test	Prueba intradérmica
Betalactámicos		
Amoxicilina	20 mg/mL	20 mg/mL
Ampicilina	20 mg/mL	20 mg/mL
Penicilina G sódica	10,000 UI/1 mL	10.000 UI/1 mL
Penicilina benzatínica	10,000 UI/1 mL	10.000 UI/1 mL
Cefalosporinas	2-20 mg/1 mL	20 mg/1 mL
Ceftriaxona	3 mg/1 mL	3 mg/1 mL
Aztreonam	2 mg/1 mL	2 mg/1 mL
Cilastina/Imipenem	0.5 mg/1 mL cada uno	0.5 mg/1 mL cada uno

...continuación cuadro 4.

Medicamento	Prick test	Prueba intradérmica
<i>Bloqueadores neuromusculares (NBMA's)</i>		
Atracurio	1 mg/1 mL	0.01 mg/1 mL
Cisacurio	2 mg/1 mL	0.02 mg/1 mL
Mivacurio	0.2 mg/1 mL	0.002 mg/1 mL
Rocuronio	10 mg/1 mL	0.05 mg/1 mL
Vecuronio	4 mg/1 mL	0.4 mg/1 mL
Pancuronio	2 mg/1 mL	0.2 mg/1 mL
Suxametonio	10 mg/1 mL	0.1 mg/1 mL
<i>Agentes perianestésicos</i>		
Tiopental sódico	25 mg/1mL	2.5 mg/1 mL (1/10)
Propofol	10 mg/1mL	1 mg/1 mL (1/10)
Ketamina	10 mg/1mL	1 mg/1 mL (1/10)
Etomidato	2 mg/1mL	0.2 mg/1 mL (1/10)
Midazolan	5 mg/1 mL	0.5 mg/1 mL (1/10)
Fentanilo	0.05 mg/1 mL	0.005 mg/1 mL (1/10)
Alfentanilo	0.5 mg/1 mL	0.05 mg/1 mL (1/10)
Sufentanilo	0.005 mg/1 mL	0.0005 mg/1 mL (1/10)
Remifentanilo	0.05 mg/1 mL	0.005 mg/1 mL (1/10)
Morfina	10 mg/1 mL	0.01 mg/1 mL (1/1000)

...continuación cuadro 4.

Medicamento	Prick test	Prueba intradérmica
Anticuerpos monoclonales		
Omalizumab	1.25 ug/1 mL	1.25 ug/1 mL
Adalimumab	50 mg/1 mL	50 mg/1 mL
Infliximab	10 mg/1 mL	10 mg/1 mL
Sales de platino		
Carboplatino	10 mg/1 mL	1 mg/1 mL
Oxaliplatino	1 mg/1 mL	0.1 mg/1 mL
Cisplatino	1 mg/1 mL	0.1 mg/1 mL
Medios de contraste yodado	Sin diluir	1/10 en solución salina normal
Heparinas	Sin diluir	1/10 en solución salina normal
Pirazolonas y otros AINEs (dipirona)	Sin diluir	0.1mg/ 1 mL
Inhibidor de la bomba de protones	Sin diluir	40 mg/mL

No se recomienda realizar estas pruebas en pacientes con reacciones de hipersensibilidad tardía grave: síndrome de Steven Jonhson, necrólisis epidérmica tóxica o DRESS. Las concentraciones propuestas se basan, principalmente, en las recomendaciones de los grupos ENDA y EAACI. Faltan estudios que permitan conocer el rendimiento diagnóstico para la mayor parte de los medicamentos propuestos.

Cuadro 5. Recomendaciones para evaluar la prueba de provocación nasal como positiva.

Parámetro	Método	Claramente positivo (Subjetivo y objetivo)	Moderadamente Positiva (s; o)
Subjetivo	Escala analógica visual (VAS)	Síntomas ≥ 55 mm	Síntomas ≥ 23 mm
	Puntuación de Lebel	Aumento de ≥ 5 puntos	Aumento de ≥ 3 puntos
	Puntaje de Linder	Aumento de ≥ 5 puntos	Aumento de ≥ 3 puntos
	Puntaje total de síntomas nasales (TNSS)	Aumento de ≥ 5 puntos	Aumento de ≥ 3 puntos

...continuación cuadro 5.

Parámetro	Método	Claramente positivo (Subjetivo y objetivo)	Moderadamente Positiva (s; o)
Objetivo	Pico flujo inspiratorio nasal (PNIF)	Disminución del flujo de $\geq 40\%$	Disminución del flujo de $\geq 20\%$
	Rinometría acústica (AcRh)0	Disminución de ATM-2 de $\geq 40\%$	Disminución en la suma de 2-6 $\text{cm}^3 \geq 27\%$ bilateralmente
	Rinomanometría activa anterior (AAR)	Disminución del flujo de $\geq 40\%$ a 150 Pa	Disminución del flujo en $\geq 20\%$ a 150 Pa
	Rinomanometría 4-fase (4PR)	$\geq 40\%$ de aumento en resistencia logarítmica (lg) efectiva	$\geq 20\%$ de aumento en la resistencia efectiva de lg

La recomendación establecida por el documento de posición EAACI 2018 sugiere la medición de ambos parámetros (Subjetivo y Objetivo) cuando sea posible.

Cuadro 6. Escala de Lebel.

Escala de síntomas (Lebel)		
Síntomas	Gravedad	Score
Estornudos	0 – 2	0
	3 – 4	1
	Mayor o igual a 5	3
Prurito	Nariz	1
	Paladar	1
Rinorrea	Anterior	1
	Posterior	1
Obstrucción nasal	Limitación del flujo aire	1
	Obstrucción de una narina	2
	Obstrucción de ambas narinas	3
Síntomas oculares		1

Se considera positivo si el puntaje es de 5 por encima del resultado basal. La puntuación máxima es 11. No se recomienda realizar esta escala si el paciente muestra 7 o más puntos de forma basal.

placebo es el estándar para minimizar sesgos, aunque en la práctica clínica es más frecuente la realización de pruebas a simple ciego.^{17,41,42}

Rendimiento diagnóstico: La prueba de provocación oral es el estándar de referencia para la confirmación de alergia alimentaria y reacciones adversas a medicamentos.¹³

Indicaciones: Sus principales indicaciones incluyen la confirmación diagnóstica, la identificación de alternativas terapéuticas seguras, la determinación del umbral de tolerancia y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Riesgos: En caso de un resultado positivo, los síntomas pueden incluir manifestaciones cutáneas locales, como urticaria, hasta reacciones sistémicas graves, incluyendo anafilaxia.

Contraindicaciones: Se recomienda evitar la prueba en mujeres embarazadas, pacientes con asma no controlada, infecciones respiratorias agudas o enfermedades cardiovasculares descompensadas.¹³

Pruebas de provocación epicutáneas con estímulos físicos (PPEEF) para urticarias inducibles

Características del procedimiento: La urticaria inducible se define por la aparición de síntomas cutáneos tras la exposición a estímulos físicos específicos. Las PPEEF permiten identificar los factores desencadenantes que provocan o exacerban los síntomas, proporcionando información clave para el manejo clínico del paciente.

Aspectos técnicos del procedimiento: Antes de realizar las pruebas, los pacientes deben aclimatarse al entorno en el que se llevará a cabo la evaluación. Se recomienda la suspensión de medicamentos que puedan interferir con los resultados, en particular los antihistamínicos y otros tratamientos para la urticaria, al menos una semana antes del procedimiento.

Tras la finalización de la prueba, los pacientes deben permanecer en observación por un período variable según el tipo de estímulo empleado, generalmente entre 30 minutos y 2 horas. Al momento del alta, se les debe instruir para registrar fotográficamente cualquier reacción tardía y acudir a un centro de salud si presentan síntomas sistémicos. La prueba se considera positiva cuando se

observa la aparición de habones y/o angioedema en la zona expuesta.

A continuación, se detallan los principales aspectos para la evaluación de los cinco desencadenantes más comúnmente reportados, conforme a los protocolos con mayor validación.^{43,44}

Cuadro 7. Indicaciones de provocación oral con alimentos.

Sensibilización IgE, pero... - El alimento nunca ha sido consumido o previamente, ha tenido reacción pero se ha evitado durante un período significativo. Por ejemplo: - Cuando las pruebas de alergia fueron positivas, pero sin ningún síntoma provocado por el alimento consumido o no se ha introducido el alimento. - Cuando tiene alergia al cacahuete y se recomendó restricción a los frutos secos. - El resultado de la prueba está por debajo del punto de corte validado para ese alimento. - La historia clínica no concuerda con el resultado de las pruebas de alergia a pesar del resultado de la prueba por encima del punto de corte validado. - La sensibilización a los ácaros del polvo doméstico o al polen pueden sugerir que las pruebas son positivas para algunos alimentos (mariscos, frutas, frutos secos o maní) pero no son clínicamente relevantes, debido a la reactividad cruzada. - Es necesario determinar la dosis tolerada, sobre todo para determinar los protocolos o regímenes de inmunoterapia por vía oral. - Se espera que la alergia alimentaria se haya superado porque desarrolló tolerancia debido a la historia natural de la alergia a un alimento específico.
Sin sensibilización a IgE, pero: - Las reacciones se han atribuido al alimento. - Es necesario confirmar que la alergia ha sido superada. - El individuo y/o los padres están ansiosos por evitar el consumo de diversos alimentos. - Existe alta sospecha clínica. - Se han informado reacciones graves al alimento desencadenante. - Se sospecha alergia alimentaria no mediada por IgE.

La indicación de la prueba se realiza para confirmación diagnóstica, retirar temores o evaluar si el paciente consiguió tolerancia (Adaptado de la Guía de Provocación EAACI 2024).

Cuadro 8. Esquema de provocación oral a alimentos: leche de vaca.

Pauta lenta para leche:

Dosis	Cantidad de proteína	Cantidad de leche
1	60 mg	2 mL
2	150 mg	5 mL
3	300 mg	10 mL
4	2500 mg	25 mL
5	1500 mg	50 mL
6	4500 mg	150 mL

...continuación cuadro 8.

Pauta rápida para leche:

Dosis	Cantidad de proteína	Cantidad de leche
1	60 mg	2 mL
2	300 mg	10 mL
3	900 mg	30 mL
4	4500 mg	150 mL

Alergeno	Alimento	Contenido de proteína por porción	Edad				
			4 a 11 meses	1 a 3 años	4 a 8 años	9 a 18 años	> 19 años
Huevo	1 tostada francesa (1 huevo por rebanada de pan)	6 g si se labora con 1 huevo grande	1/2-1 rebanada	1/2-1 rebanada	1 rebanada	1 a 2 rebanadas	1 a 2 rebanas
	1 huevo hervido o revuelto (60 g)		1/2-1 huevo	1/2-1 huevo	1 huevo	1 a 2 huevos	1 a 2 huevos

En la bibliografía existen diferentes protocolos para realizar la provocación con alimentos. La dosis final se basa en el objetivo de la prueba. Para la elección del protocolo y el tiempo entre cada administración deben considerarse la valoración del riesgo y la edad del paciente. La elección de la pauta rápida o lenta para la provocación con leche se recomienda según el antecedente de reacción grave, ejemplo anafilaxia (adaptado de "Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. AAAAI 2020 / Practall".)

1. Prueba de provocación con frío: Se aplica un estímulo frío (~0 °C) en la cara anterior del antebrazo utilizando un cubo de hielo o un dispositivo como el Temptest®, con una duración inicial de 5 minutos. Posteriormente, se evalúa la respuesta cutánea a los 10 minutos. En caso de resultado positivo, se reduce el tiempo de exposición en intervalos de 1 minuto para determinar el umbral de activación. Si el resultado es negativo, la prueba se repite con tiempos de exposición progresivos hasta un máximo de 10 minutos, aplicando el estímulo en diferentes áreas de la piel.
2. Prueba de provocación con agua: Consiste en la inmersión del antebrazo en un baño de agua a una temperatura de 20-24 °C durante 30 minutos. Se realizan lecturas a los 10 y 30 minutos de exposición, con evaluaciones adicionales en caso de sospecha de reacciones tardías.
3. Prueba de provocación con presión: Se coloca un peso de 7 kg o del 10% del peso corporal del paciente sobre el hombro durante 15 minutos. La cuerda de sujeción no debe superar los 4 cm de diámetro. Las lecturas se realizan a los 20 minutos, 6 horas y 24 horas posteriores al estímulo, pudiendo solicitarse registros fotográficos de las evaluaciones tardías. Variaciones de esta prueba incluyen el uso de dermatógrafos para evaluar la presión ejercida sobre la piel.
4. Prueba de provocación con fricción: También denominada prueba de dermatografismo, se efectúa trazando una línea en la superficie anterior del antebrazo con un dispositivo "Frick test" o un objeto de punta roma. Se evalúa la presencia de pápulas y prurito a los 10 minutos. La formación de pápulas sin prurito se considera dermatografismo asintomático y no se clasifica como urticaria por dermatografismo. Se pueden realizar

lecturas adicionales en caso de sospecha de reacciones tardías.

5. Prueba de provocación con ejercicio: El paciente realiza actividad física que induzca sudoración, utilizando una bicicleta estática, banda sin fin o caminata en un entorno controlado durante al menos 15 minutos. La intensidad del ejercicio debe ser la máxima tolerada por el paciente para asegurar la inducción de la sudoración. Las evaluaciones se realizan a los 10 minutos, 30 minutos y 2 horas después de finalizar la prueba. Se recomienda el monitoreo continuo de signos vitales durante el procedimiento.

Rendimiento diagnóstico: Existe limitada evidencia sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas de provocación en urticarias inducibles; sin embargo, estudios sugieren una precisión diagnóstica superior al 90% en ciertos subtipos.^{4,45}

Indicaciones: Las PPEEF están indicadas en pacientes con urticaria crónica en quienes se sospeche que un estímulo físico actúa como desencadenante de los síntomas.

Riesgos: En caso de prueba positiva, la respuesta esperada es la formación de habones; sin embargo, en algunos casos pueden desarrollarse manifestaciones graves como angioedema, dificultad respiratoria e incluso anafilaxia.

Contraindicaciones: No existen contraindicaciones absolutas para la realización de las PPEEF. Sin embargo, se recomienda evitar su aplicación durante el embarazo debido a la falta de datos sobre seguridad en esta población.

Desensibilización con medicamentos

Características del procedimiento: También denominada inducción de tolerancia farmacológica (**Figura 2**), la desen-

sibilización consiste en la administración escalonada de un medicamento, iniciando con dosis subterapéuticas y aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis terapéutica total. Este proceso busca inducir tolerancia transitoria y evitar reacciones de hipersensibilidad.³⁹

Aspectos técnicos del procedimiento: El protocolo de desensibilización varía según el fármaco y el antecedente de reacción del paciente, con esquemas de administración que pueden extenderse desde unas pocas horas hasta varios días. Entre los protocolos con mayor validación científica se encuentran los realizados con ácido acetilsalicílico, antibióticos β -lactámicos, quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales, entre otros^{39,46} (ver material suplementario). La vía de administración dependerá del fármaco en cuestión.

Rendimiento terapéutico: La efectividad de la desensibilización depende del medicamento y la selección adecuada del paciente, alcanzando tasas de éxito incluso superiores al 90% de los casos.

Indicaciones: La desensibilización está indicada en reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas o no por IgE, siempre valorando individualmente las características clínicas del paciente y la necesidad terapéutica del fármaco implicado.

Riesgos: Más del 50% de los pacientes experimentan reacciones cutáneas leves durante la desensibilización. En algunos casos, pueden desarrollarse reacciones sistémicas, incluyendo anafilaxia, lo que requiere vigilancia estrecha y acceso inmediato a tratamiento de emergencia.

Contraindicaciones: No se recomienda la desensibilización en casos de reacciones de hipersensibilidad retardada graves, incluyendo reacciones cutáneas severas (SCARs, por sus siglas en inglés).

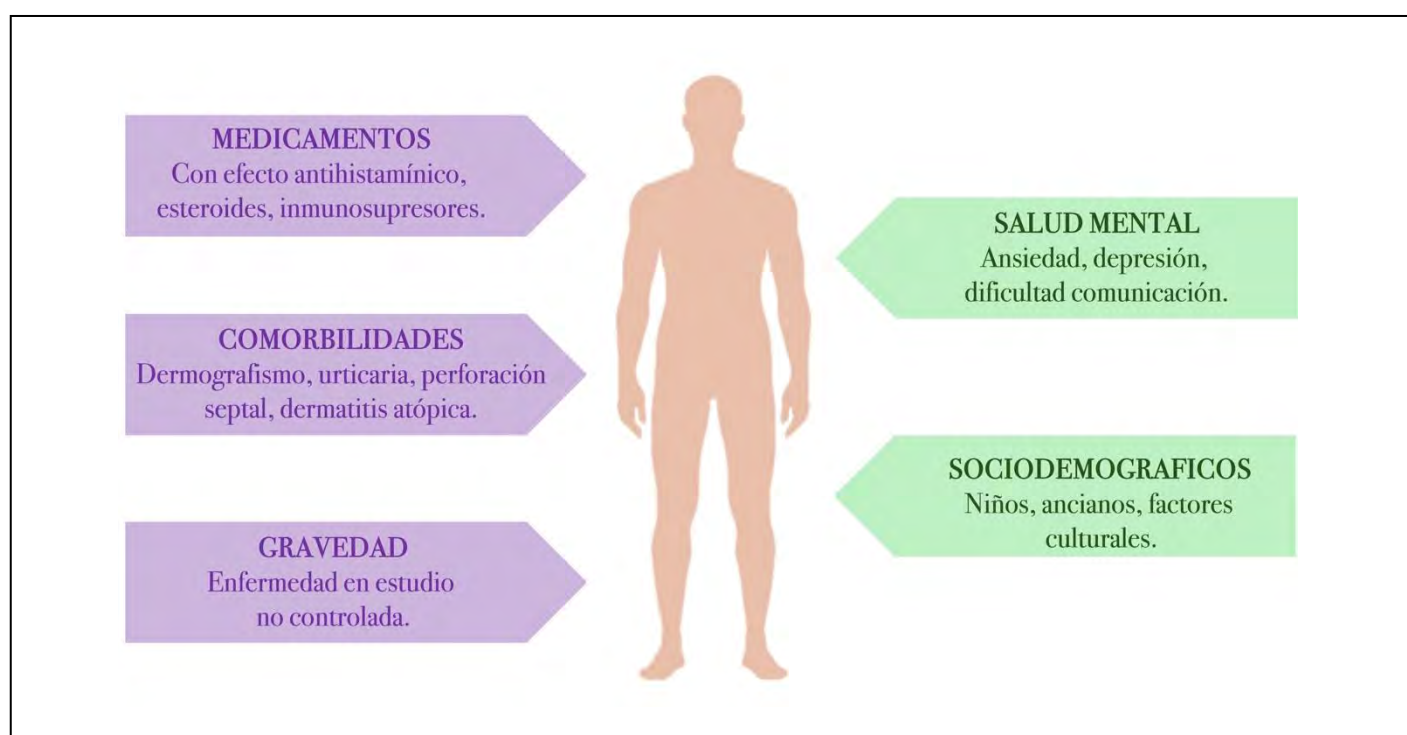


Figura 2. Factores de confusión. Factores que pueden afectar los resultados de las pruebas diagnósticas de alergias.

Lugar de realización: El procedimiento debe realizarse en centros de salud con disponibilidad de hospitalización y acceso a unidades de cuidados intensivos, asegurando un manejo adecuado de reacciones adversas.

Inducción de tolerancia con alimentos

Características del procedimiento: También conocida como “desensibilización” o “inmunoterapia” con alimentos (**Figura 3**), este procedimiento busca que el paciente con antecedente de alergia a un alimento pueda consumirlo sin presentar nuevas reacciones.^{1,47}

Aspectos técnicos del procedimiento: Inicialmente, se debe evaluar el estado de salud del paciente. Posteriormente, el alimento se administra de forma progresiva según protocolos específicos que consideran la gravedad de la reacción previa y el objetivo terapéutico, ya sea prevenir reacciones por exposiciones accidentales o permitir el consumo pleno del alimento.

El procedimiento comienza con una dosis diaria muy pequeña del alimento (por ejemplo, el 10% de una ración diaria). Los intervalos de incremento de dosis dependen del riesgo de reacciones graves. Tanto la dosis inicial como cada aumento de dosis se administran bajo supervisión clínica, mientras que las dosis de mantenimiento diarias pueden ser administradas de forma ambulatoria. El paciente debe seguir el cronograma de administración establecido por su alergólogo.

Rendimiento terapéutico: Diversas publicaciones avalan la eficacia del tratamiento, con aumento de tolerancia en más del 75% de los casos y tolerancia completa en más del 50%.⁴⁷⁻⁵⁰

Indicaciones: Pacientes con alergia a un alimento en los que se requiera desarrollar tolerancia debido a la necesidad de incorporarlo en su dieta o a un alto riesgo de exposición accidental.

Riesgos: Durante la fase inicial, pueden presentarse síntomas leves como prurito y habones. Entre el 5% y el 15% de los pacientes pueden experimentar reacciones sistémicas.⁴⁷⁻⁴⁹

Contraindicaciones: Pacientes con asma o dermatitis atópica grave no controlada. Se debe evitar en casos de esofagitis eosinofílica o en pacientes con comorbilidades que contraindiquen el uso de adrenalina.

Inmunoterapia con alérgenos

Características del procedimiento: La inmunoterapia alérgeno-específica (ITA) con extractos estandarizados ha demostrado ser un tratamiento respaldado por diversas guías internacionales para alergias respiratorias (asma, rinitis), cutáneas (dermatitis atópica), oculares (conjuntivitis) y alergia a veneno de himenópteros (abeja, avispa, etc.).^{3,51-58} Este tratamiento está indicado en pacientes con respuestas inmunológicas mediadas por IgE frente a alérgenos inocuos, como ácaros, mascotas o pólenes. Hay disponibles extractos para varios insectos (mosquito, cucaracha) y esporas de hongos, sin embargo para esto extractos se necesitan más estudios controlados para poder evaluar adecuadamente su eficacia y efectividad.

Aspectos técnicos del procedimiento: ITA subcutánea (ITA-SC): Se realiza antisepsia del área de aplicación antes de administrar la inyección de forma subcutánea en la parte media lateral o posterior del brazo. Como alternativa, también se puede aplicar en el muslo. Se utilizan volúmenes entre 0.5 y 1 mL y el esquema de administración puede variar de acuerdo al esquema seleccionado y el tipo de extracto a utilizar.

Se recomienda la observación del paciente durante al menos 20 minutos tras la aplicación para detectar posibles reacciones adversas, aunque este tiempo puede extenderse según criterio del médico tratante. Se aconseja evitar la

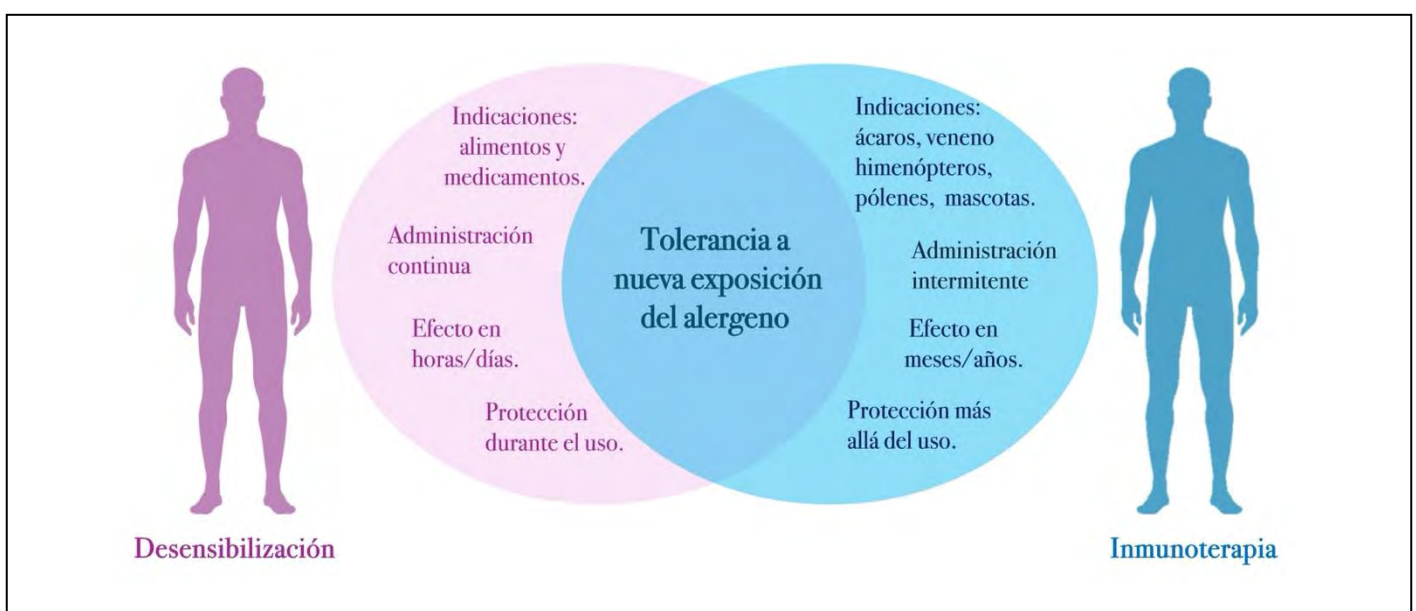


Figura 3. Comparación entre desensibilización e inmunoterapia con alérgenos. Presentación de los puntos en común y particularidades de ambos procedimientos.

actividad física el día de la aplicación, aunque el tiempo de reposo mínimo sigue siendo motivo de controversia.

Durante la primera aplicación, la administración es escalonada. Con extractos modificados estandarizados, se utilizan protocolos de inicio ultrarrápidos en dos aplicaciones. La duración recomendada del tratamiento es de 3 a 4 años, aunque para la alergia a veneno de himenópteros pueden considerarse periodos más prolongados.

ITA oral (ITA-SL): Se administra el alérgeno en spray, sublingual o en tabletas, según el tipo de extracto utilizado. La administración puede ser diaria o en intervalos recomendados por el fabricante. El paciente debe ser instruido para identificar síntomas de alerta y suspender temporalmente la terapia en caso de infecciones respiratorias, gastrointestinales o procedimientos odontológicos. Un periodo de 6 a 12 meses se considera suficiente para evaluar la respuesta clínica mediante escalas de síntomas y reducción de la farmacoterapia.

Rendimiento terapéutico: La ITA ha demostrado eficacia en el tratamiento de diversas alergias, aunque su rendimiento varía según la enfermedad y el extracto utilizado. En el caso de ITA con ácaros de la familia *Dermatophagoides spp.*, se estima que entre el 79 y 83% de los pacientes con rinitis logran un control adecuado de sus síntomas después del primer año, con una reducción del tratamiento farmacológico de al menos 50%.³ La suspensión completa del tratamiento farmacológico se alcanza en el 20% al 30% de los casos.³

Indicaciones: La ITA está indicada en pacientes con sensibilización IgE mediada clínicamente relevante y diagnóstico de rinitis persistente, asma, conjuntivitis crónica, alergia a veneno de himenópteros y dermatitis atópica.⁵⁹

Riesgos: Los efectos adversos más frecuentes (5 al 30% de los pacientes) incluyen edema en el sitio de aplicación y síntomas nasales de rinitis, los cuales suelen ser autolimitados. Las reacciones sistémicas graves son poco frecuentes, con menos de un caso por cada 10,000 aplicaciones cuando se utilizan extractos modificados estandarizados o ITA SL. El riesgo es mayor con extractos acuosos para ITA subcutánea.⁶⁰

Contraindicaciones: No se recomienda la ITA en pacientes con trastornos psiquiátricos, asma no controlada o durante el embarazo. Aunque existe controversia, se recomienda iniciar la terapia en niños mayores de 4 años.^{59,61}

BARRERAS Y LIMITACIONES

Durante la validación externa se identificaron algunas barreras en Latinoamérica para la posible aplicación en la práctica clínica del presente manual: 1) el acceso a los materiales descritos en las pruebas, lo que ha disminuido en el tiempo pero sigue habiendo dificultades en algunos países de Centroamérica y el cono sur. 2) disponibilidad de alergólogos, en algunas regiones no hay disponibilidad suficiente de alergólogos, quienes son el personal idóneo para la realización e interpretación de las pruebas descritas. 3) Falta de entrenamiento para algunos procedimientos, especialmente pruebas de provocación, desensibilización y pruebas con estímulos físicos. 4) falta de estudios evaluando el rendimiento diagnóstico de algunas pruebas y/o extractos alérgicos.

CONCLUSIÓN

La alergología clínica cuenta con múltiples procedimientos diagnósticos y terapéuticos que, cuando son realizados por alergólogos entrenados, garantizan un abordaje preciso y seguro. Este documento, desarrollado por la ACAAI, ofrece una guía operativa para estandarizar y optimizar la práctica de la especialidad en Latinoamérica.

Si bien algunos procedimientos cuentan con validación científica, otros requieren mayor investigación para respaldar su rendimiento diagnóstico y terapéutico. Es crucial seguir fortaleciendo la educación en alergología y fomentar estudios que evalúen su eficacia y seguridad en distintos contextos clínicos.

Este documento representa un paso hacia la sistematización de la práctica en la región, proporcionando herramientas para una atención más eficiente y basada en la evidencia.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Jaime Ocampo y Jorge Sánchez contribuyeron con la idea central del manuscrito. Todos los autores contribuyeron por igual en la redacción del manuscrito y edición.

Declaraciones de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este estudio.

Responsabilidades éticas

En el presente estudio no se aplicaron maniobras experimentales ni se divulgaron datos personales. El paciente autorizó, mediante consentimiento informado, la toma de imágenes y la descripción del caso clínico para la publicación con fines académicos e investigativos.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

El presente artículo es una revisión y posición de consenso, por lo que no participaron pacientes y no se requiere de consentimiento informado para publicar este artículo.

Referencias clave

1. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. [Common questions about allergy. Practical approach to diagnosis and management in primary care]. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):117-27.
2. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darso U, et al. The skin prick test - European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):3
3. Sánchez J, Alvarez L, García E. Real-world study: drug reduction in children with allergic rhinitis and asthma receiving immunotherapy. Immunotherapy. 2023;15(4):253-66.

4. Akten HS, Tunakan Dalgc C, Demir M, Okan K, Yildirim O, Gumusburun R, et al. Early testing and grade of the reaction are affecting factors of skin test positivity in β -Lactam allergies. *Allergy Asthma Proc.* 2024;45(4):e23-e30.

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, Chu DK, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XII - Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. *World Allergy Organ J.* 2024;17(4):100888.
2. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. [Common questions about allergy. Practical approach to diagnosis and management in primary care]. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):117-27.
3. Sánchez J, Alvarez L, García E. Real-world study: drug reduction in children with allergic rhinitis and asthma receiving immunotherapy. *Immunotherapy.* 2023;15(4):253-66.
4. Kubota K, Nagakura KI, Ejiri Y, Sato S, Ebisawa M, Yanagida N. Natural history of cow's milk allergy in children aged 6-12 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(12):e14064.
5. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, 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.
6. Carmona-Gil AM, Sánchez J, Maldonado-Estrada J. Evaluation of Skin Prick-Test Reactions for Allergic Sensitization in Dogs With Clinical Symptoms Compatible With Atopic Dermatitis. A Pilot Study. *Front Vet Sci.* 2019;6:448.
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67(1):18-24.
8. Sekerel BE, Sahiner UM, Bousquet J, Demoly P, Zuberbier T, Carlsen KH, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens: some concerns. *Allergy.* 2012;67(3):442; author reply 3.
9. Xie Q, Xue W. IgE-Mediated food allergy: Current diagnostic modalities and novel biomarkers with robust potential. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(29):10148-72.
10. Burbach G, Heinzerling L, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1507-15.
11. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1498-506.
12. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):3.
13. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78(12):3057-76.
14. Dreborg S. Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12 Suppl 14:24-30.
15. Sánchez A, Cardona R, Munera M, Calvo V, Tejada-Giraldo M, Sánchez J. Nasal Provocation Test with Cat and Dog Extracts: Results according to Molecular Components. *Pulm Med.* 2020;2020:6365314.
16. Santamaría L, Calle A, Tejada-Giraldo BIOL M, Calvo V, Sánchez J, Cardona R. Nasal specific IgE to Der p is not an acceptable screening test to predict the outcome of the nasal challenge test in patients with non-allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2020;13(9):100461.
17. Sampson HA, Arasi S, Bahnson HT, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. AAAAI-EAACI PRACTALL: Standardizing oral food challenges-2024 Update. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(11):e14276.
18. Akten HS, Tunakan Dalgc C, Demir M, Okan K, Yildirim O, Gumusburun R, et al. Early testing and grade of the reaction are affecting factors of skin test positivity in β -Lactam allergies. *Allergy Asthma Proc.* 2024;45(4):e23-e30.
19. Schmid AA, Hungerbühler MN, Lombardo P, Boehm IB. Intradermal testing of iodinated contrast media: Should we test up to pure or with diluted compounds only? *Fundam Clin Pharmacol.* 2024;38(4):789-98.
20. Caliskan N, Yildirim G, Bologur H, Gungor H, Karaca Sahin M, Erbay F, et al. Local anesthetics allergy in children: Evaluation of diagnostic tests with Real-Life data. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(2):e14097.
21. Lee SJ, Lee IH, Kim S, Lee JM, Chae YS, Park HK. Effectiveness of Carboplatin-Prescreening Intradermal Skin Tests to Reduce Unanticipated Immediate Hypersensitivity Reactions: A Comparative Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(4):998-1005.e3.
22. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy.* 2024;79(3):565-79.
23. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-12.
24. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy.* 2001;56(9):850-6.
25. Balakirski G, Merk HF. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(4):307-16.
26. Romano A, Blanca M, Torres M, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2004;59(11):1153-60.
27. Konstantinou G, Asero R, Maurer M, Sabroe R, Schmid-Grendelmeier P, Grattan C. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009;64(9):1256-68.
28. DeKoven JG, Warshaw EM, Reeder MJ, Atwater AR, Silverberg JI, Belsito DV, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2019-2020. *Dermatitis.* 2023;34(2):90-104.
29. Rodríguez-Homs LG, Taylor J, Liu B, Green CL, Brod B, Jacob SE, et al. Patch Test Practice Patterns of Members of the American Contact Dermatitis Society. *Dermatitis.* 2020;31(4):272-5.
30. DeKoven JG, Warshaw EM, Belsito DV, Sasseville D, Maibach HI, Taylor JS, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results 2013-2014. *Dermatitis.* 2017;28(1):33-46.
31. Thaiwat S, Rojanapanthu P. Cutaneous adverse drug eruption: the role of drug patch testing. *Int J Dermatol.* 2023;62(1):108-14.
32. Sánchez J, Álvarez L, Die S, Miquel-Miquel J, Velásquez M. Diagnostic accuracy of patch testing based in clinical response to contact allergen restrictions in allergic contact dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024.
33. Cho SH, Nanda A, Keswani A, Adinoff A, Baroody FM, Bernstein JA, et al. "Nasal Allergen Challenge (NAC): Practical Aspects and Applications from an EU/US perspective: A Workgroup Report of the AAAAI Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee". *J Allergy Clin Immunol.* 2023.
34. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy.* 2018;73(8):1597-608.

35. Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Samoliński B. Specificity and sensitivity assessment of selected nasal provocation testing techniques. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(6):464-8.
36. García E, Ardila JC, Crespo N, Chapman E, Ocampo J, Olivares M, et al. Selection of allergen extract for immunotherapy in polysensitized allergic rhinitis patients. *Immunotherapy.* 2024;16(9):623-34.
37. Toca MC, Morais MB, Vázquez-Frias R, Becker-Cuevas DJ, Boggio-Marzet CG, Delgado-Carbajal L, et al. Consensus on the diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022;87(2):235-50.
38. Moral L, Toral T, Muñoz C, Marco N, García-Avilés B, Murcia L, et al. Direct oral challenge for immediate and non-immediate beta-lactam allergy in children: A real-world multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(3):e14096.
39. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9S):S16-S116.
40. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2025;80(1):14-36.
41. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindeslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260-74.
42. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
43. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780-802.
44. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464-70.
45. Komarow HD, Arceo S, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):786-90.
46. Hong DIC. Desensitization for Allergic Reactions to Chemotherapy. *Yonsei Med J.* 2019;60(2):119-25.
47. Sabouraud M, Biermé P, Andre-Gomez SA, Villard-Truc F, Corréard AK, Garnier L, et al. Oral immunotherapy in food allergies: A practical update for pediatricians. *Arch Pediatr.* 2021;28(4):319-24.
48. Jeimy S, Yu N, Chan ES, Cook V. Oral immunotherapy for treatment of food allergy in infants and preschoolers. *CMAJ.* 2024;196(23):E790-E1.
49. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(4):647-57.
50. Rodríguez Del Río P, Álvaro-Lozano M, Arasi S, Bazire R, Escudero C, Patel N, et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials, COFAITH EAACI task force. *Allergy.* 2024;79(4):793-822.
51. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):147-58.
52. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409-31.
53. Tkacz JP, Rance K, Waddell D, Aagren M, Hammerby E. Real-world evidence costs of allergic rhinitis and allergy immunotherapy in the commercially insured United States population. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(6):957-65.
54. Parra-Padilla D, Zakzuk J, Carrasquilla M, Alvis-Guzmán N, Dennis R, Rojas MX, et al. Cost-effectiveness of the subcutaneous house dust mite allergen immunotherapy plus pharmacotherapy for allergic asthma: A mathematical model. *Allergy.* 2021;76(7):2229-33.
55. Rüeff F, Bauer A, Becker S, Brehler R, Brockow K, Chaker AM, et al. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy: S2k Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V. (ABD), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), German Respiratory Society (DGP), and the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI). *Allergol Select.* 2023;7:154-90.
56. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(3):342-65.
57. Norelli F, Gueli V, Bonadonna P. Hymenoptera venom allergy in children and adolescents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2024.
58. Arenas-Soto C, Sanclemente-Mesa G, Yepes-Nuñez J, Chaparro-Reyes D, Sánchez J. Diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. Actualización de la guía de práctica clínica. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2024;32(4).
59. Kappen J, Diamant Z, Agache I, Bonini M, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2835-50.
60. Julijana A, Dimitrios M, George K, Etleva Q, Mirela H, Sybi M, et al. Allergen immunotherapy adverse events in adults with respiratory allergies-data from ADER: An EAACI task force report. *Allergy.* 2024.
61. Sánchez J, Cardona R, Caraballo L, Serrano C, Ramírez R, Díez S, et al. [Allergen immunotherapy: Mechanisms of action, and therapeutic and socioeconomic impact Consensus of the Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología]. *Biomedica.* 2016;36(3):463-74.

Olas de calor y su repercusión en las enfermedades alérgicas: Reporte de Grupo del Comité de Medio Ambiente del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA)

The impact of heat waves in allergic diseases: Group Report of the Environmental Committee of the Mexican College of Clinical Immunology and Allergy (CMICA)

María de la Luz Cid del Prado Izquierdo,¹  Cindy Elizabeth de Lira Quezada,^{2*}  Diana Leticia Aguirre Ramírez,³ 
Hugo Alberto Azuara Trujillo,⁴  Miguel Terán Olvera⁵ 

¹Jefe de Clínica de Asma, Alergia e Inmunología Clínica, Médica Bosques, Toluca

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario y Facultad de Medicina "Dr. José Eleuterio González", Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica

³Alergia e Inmunología, Clínica Pediátrica Pigui, Hospital Español de México

⁴Titular del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de Zona 2, IMSS, Hermosillo, Sonora

⁵Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

Recepción: 07/00/2025

Aceptación: 03/11/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Cindy Elizabeth de Lira Quezada. ce.dlira@gmail.com

Resumen

Antecedentes: El incremento en frecuencia e intensidad de las olas de calor, como consecuencia del cambio climático, representa un riesgo creciente para la salud pública, especialmente en poblaciones con enfermedades alérgicas y respiratorias.

Objetivo: Revisión bibliográfica de la relación entre las olas de calor y la exacerbación de enfermedades alérgicas, con énfasis en los mecanismos ambientales y fisiopatológicos implicados.

Métodos: Se realizó la búsqueda estructurada en Scopus y Web of Science (2015–2025), complementada con bibliografía regional, identificándose 304 referencias. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se evaluaron 120 artículos a texto completo y se incluyeron 79 en la síntesis cualitativa.

Resultados: La evidencia confirma que las olas de calor se asocian con un incremento en los ingresos hospitalarios de pacientes con asma y elevada frecuencia en las consultas con dermatitis atópicas, en pacientes de edad pediátrica. Los mecanismos identificados incluyen: intensificación de la producción y dispersión de polen, sinergia con contaminantes atmosféricos, disrupción de la barrera epitelial y activación de receptores de potencial transitorio.

Conclusiones: La falta de protocolos de estudio bien definidos para abordar a los pacientes alérgicos durante una ola de calor es una brecha no sólo en México y América Latina, sino en todo el mundo. Dentro de las principales limitaciones destacan: la falta de definiciones estandarizadas, la escasez de modelos de análisis multi-exposición y la carencia de estrategias integrales de mitigación urbana y adaptación clínica que protejan a los grupos más vulnerables. En el caso de la rinitis alérgica, los datos disponibles aún no son concluyentes en cuanto a las exacerbaciones relacionadas con olas de calor.

Palabras clave: Ola de calor; Cambio climático; Salud pública; Enfermedades respiratorias; Asma; Dermatitis atópica; Pacientes pediátricos; México; América latina; Rinitis alérgica.

Abstract

Background: The increasing frequency and intensity of heat waves, as a consequence of climate change, represents a growing risk to public health, particularly in populations with allergic and respiratory diseases.

Objective: A review to describe the available evidence on the relationship between heat waves and the exacerbation of allergic diseases, with emphasis on the environmental and pathophysiological mechanisms involved.

Methods: A structured search was conducted in Scopus and Web of Science (2015–2025), complemented with regional literature, identifying 304 references. After applying inclusion and exclusion criteria, 120 full-text articles were assessed, and 79 were included in the qualitative synthesis.

Results: Evidence confirms that heat waves are associated with an increase in hospital admissions for asthma and with more frequent consultations for atopic dermatitis in pediatric patients. The mechanisms identified include intensified pollen production and dispersal, synergy with air pollutants, disruption of the epithelial barrier, and activation of transient receptor potential (TRP) channels.

Conclusions: The lack of well-defined study protocols for managing allergic patients during heat waves represents a gap not only in Mexico and Latin America but also worldwide. Key limitations include the absence of standardized definitions, the scarcity of multi-exposure analysis models, and the lack of comprehensive strategies for urban mitigation and clinical adaptation to protect the most vulnerable groups. In the case of allergic rhinitis, the available data remain inconclusive regarding exacerbations associated with heat waves.

Keywords: Heat wave; Climate change; Public health; Respiratory disease; Asthma; Atopic dermatitis; Pediatric patients; Mexico; Latin america; Allergic rhinitis.

ANTECEDENTES

Definición de olas de calor

Las olas de calor son períodos de calor extremo que pueden tener impactos significativos en la salud humana y el medio ambiente.¹⁻³ En términos sencillos una “ola de calor” se refiere a un periodo de 2 o más días consecutivos en los que la temperatura aparente mínima diaria (la temperatura real ajustada a la humedad) en una ciudad en particular excede el percentil 85 de las temperaturas históricas observadas y pueden variar dependiendo del clima local y la época del año.⁴⁻⁸

Contexto global y local

Para la Ciudad de México (2 250 msnm) se toma de umbral de temperatura los 30° C durante tres días consecutivos o más y una temperatura mínima de 24° C promedio. Estos eventos ocurren al final de la estación seca alcanzando su máxima incidencia en los meses de abril y mayo, seguidos por marzo y junio cuando la humedad relativa alcanza un mínimo (~20%).^{9,10}

Estudios revelan que las olas de calor han ido en incremento desde los años noventa en la Ciudad de México acompañado de un marcado crecimiento de la población de la capital de 8.5 a 16.5 millones de habitantes.¹¹

Se espera que el aumento de la temperatura media del aire provoque incrementos en la ocurrencia e intensidad de eventos de calor extremo. Es probable que un día más caluroso anual que se presenta una vez cada 20 años, se convierta en un evento que suceda una vez cada 2 años en las regiones del oeste de América del Norte, América Central y México.¹²

Justificación: relevancia en enfermedades alérgicas

Las olas de calor tienen implicaciones significativas para el medio ambiente y la salud humana, incluidos los pacientes con enfermedades atópicas. Como consecuencia, la frecuencia y la intensidad de las enfermedades alérgicas están creciendo de forma preocupante en todo el mundo, debido a los cambios climáticos extremos. Las afecciones más comunes se manifiestan en el sistema respiratorio como rinitis, bronquitis, daño a la barrera epitelial e irritación de las mucosas.^{13,14}

Asimismo, es probable que cambien los patrones de distribución de especies de plantas alergénicas y se presente una alteración en la temporalidad de las emisiones de polen. Los cambios en el uso del suelo también juegan un papel importante para algunas especies alergénicas diseminadas.¹⁵

Es necesario realizar más investigaciones sobre los efectos en la salud a corto y largo plazo derivado del cambio climático, incluidas las olas de calor. Las estrategias de adaptación, incluida la mitigación del calor y la preparación para desastres, identificando a los grupos vulnerables para brindar la mejor atención a los pacientes con el objetivo de reducir las tasas de mortalidad y morbilidad relacionadas a estos fenómenos.

El objetivo de este escrito fue realizar una revisión bibliográfica con el fin de describir la evidencia disponible sobre la relación entre olas de calor y la exacerbación de enfermedades alérgicas, con énfasis en los mecanismos ambientales y fisiopatológicos implicados.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión de la literatura científica con el objetivo de identificar, analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la relación entre olas de calor y la incidencia, prevalencia o exacerbación de enfermedades alérgicas en poblaciones humanas.

Bases de datos y periodo de estudio

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scopus y Web of Science, entre enero de 2015 y mayo de 2025. Se utilizaron combinaciones de palabras clave y operadores booleanos como:

- (“heat waves” OR “heatwave” OR “high temperature”) AND (“allergy” OR “allergies” OR “allergic rhinitis” OR “asthma” OR “hypersensitivity” OR “atopic dermatitis”) AND (“climate change” OR “extreme weather”)

Se filtraron los resultados para incluir únicamente artículos en inglés y español, con acceso al texto completo.

Criterios de inclusión y exclusión

Para definir los estudios incluidos en esta revisión, se establecieron criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordan explícitamente la relación entre olas de calor y manifestaciones alérgicas, incluidas las respiratorias, cutáneas o sistémicas. También se consideraron investigaciones realizadas en contextos urbanos o rurales, sin restricción geográfica. Por otro lado, se excluyeron estudios experimentales en animales o modelos celulares, artículos sin datos específicos sobre temperaturas extremas, publicaciones duplicadas, editoriales, comentarios y otros documentos sin análisis empírico.

RESULTADOS

Se identificaron 304 registros en las bases de datos consultadas, de los cuales, tras la eliminación de duplicados y el proceso de cribado por título y resumen, se evaluaron 120 artículos en texto completo. Finalmente, 79 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizados en detalle. Los resultados se organizan en tres apartados principales: (1) la descripción de los mecanismos climáticos que dan origen a las olas de calor y su relevancia epidemiológica, (2) el impacto ambiental y ecológico en la producción y dispersión de polen, la dinámica de contaminantes atmosféricos y otros factores moduladores, y (3) la repercusión en la salud humana, con énfasis en enfermedades respiratorias y dermatológicas de origen alérgico. Esta estructura permite integrar los hallazgos desde el nivel climático y ecológico hasta las manifestaciones clínicas, facilitando la comprensión de la compleja relación entre olas de calor y enfermedades alérgicas.

Origen y mecanismos climáticos de las olas de calor

En 1850, al comienzo de la revolución industrial, las emisiones globales de carbono eran aproximadamente 200 millones de toneladas. Desde entonces, con el aumento de la actividad humana y la población, han crecido exponencialmente de 6 mil millones en 1950 a 37 mil millones de toneladas en el año 2021.¹⁶

Emisiones de gases de efecto invernadero

Al quemarse los combustibles fósiles, emiten gases de efecto invernadero como el dióxido de carbono (CO₂), metano y óxidos nitrosos, que atrapan el calor y aumentan las temperaturas globales.¹⁷⁻¹⁹

Este incremento provoca una elevación en las concentraciones de ozono y de partículas a nivel del suelo, un mayor uso de la energía del carbón para producir energía para la refrigeración.²⁰ Como resultado, se han alterado los patrones climáticos en todo el mundo, como la frecuencia y la severidad de inundaciones, los periodos de sequías, la intensidad de incendios forestales y cambios en los ciclos de producción agrícola.

Además, los cambios de temperatura son impulsores del aumento del nivel del mar, el deshielo de los glaciares polares. Incluso, se cree que el calentamiento de los océanos es un factor que impulsa el aumento de la tasa de intensificación observada en las tormentas tropicales.^{21,22}

Eventos históricos y epidemiológicos

Las olas de calor son fenómenos que han cobrado relevancia en la historia reciente. Se han convertido en una prioridad de salud pública, destacando la ola de calor de Chicago en 1995, que causó 696 muertes, así como la gran ola de calor que afectó a 16 países europeos en el verano del 2003, el cual fue el periodo más cálido de los últimos 500 años²³ y provocó 70.000 muertes relacionadas a este evento climático.^{24,25}

En América Latina se han reportado incluso 8294 muertes asociadas a los eventos de olas de calor, los cuales tuvieron lugar entre los años 2010 y 2018.²⁶

Cambio climático e incremento de temperatura a nivel global

En el caso de la temperatura global en 2022, la cifra de aumento era de 0.89°C por encima de las temperaturas promedio observadas entre 1951 y 1980. Aunque un aumento de 0.89°C puede parecer pequeño, ha tenido efectos desestabilizadores sobre el sistema climático del planeta.²⁷

Otra consecuencia del aumento de la temperatura global es el fenómeno conocido como islas de calor (Urban Heat Island), el cual se define como la fluctuación de temperatura diaria y anual muy alta en la parte central de las ciudades que experimentan temperaturas más altas debido a la capacidad de los edificios, carreteras y otras infraestructuras para absorber y reemitir calor.²⁸ Un factor socioeconómico agregado es la falta de espacios verdes en estas áreas que también contribuye al aumento de las temperaturas, las zonas de bajos ingresos presentan un 15.2% menos de cobertura de árboles y son 1.5°C más cálidos que los bloques de altos ingresos,^{29,30} en contraste con la periferia que se refiere a ámbitos rurales o con vegetación donde el clima es más frío.^{31,32} Estos aumentos de temperatura cabe recalcar están presentes tanto en horario diurno y nocturno.³³

Islas de calor urbano

En las grandes ciudades estadounidenses con condiciones climáticas favorables, las diferencias de temperatura entre la ciudad y los suburbios pueden superar los 12 °C, mientras que en las ciudades europeas alcanzan con frecuencia los 10 °C. En México la diferencia de temperatura es de 6 a 7 °C en promedio llegando hasta 10°C.^{34,35}

Este fenómeno está estrechamente ligado con la actividad urbana, en la ciudad de México la región donde más se observa, es la parte del centro-norte de la ciudad (Alcaldías Cuauhtémoc, Miguel Hidalgo y Benito Juárez), siendo estas las más consolidadas, más densas y de mayor actividad económica (**Figura 1**).³²

Repercusión ambiental y ecológica

La vulnerabilidad de las personas al cambio climático está determinada por el grado y tipo de exposición, su sensibilidad y su capacidad adaptativa como la función respiratoria, el nivel de actividad física y el tipo de material del que está hecha la ropa que se usa, así como por factores ambientales, como la temperatura, la humedad, la radiación solar, la velocidad del viento y la ventilación.^{35,36} También es afectada por los determinantes sociales de salud, los cuales incluyen la edad, nivel de ingresos, nivel de aislamiento social, permanencia en áreas sin aire acondicionado, así como vivir en apartamentos del último piso y con ventanas de un solo panel sin ser abatibles, que pueden aumentar el riesgo de enfermedades causadas por el calor. Asimismo, las personas que viven en ciudades corren mayor riesgo de sufrir los efectos del aumento de temperatura debido a la isla de calor.¹³

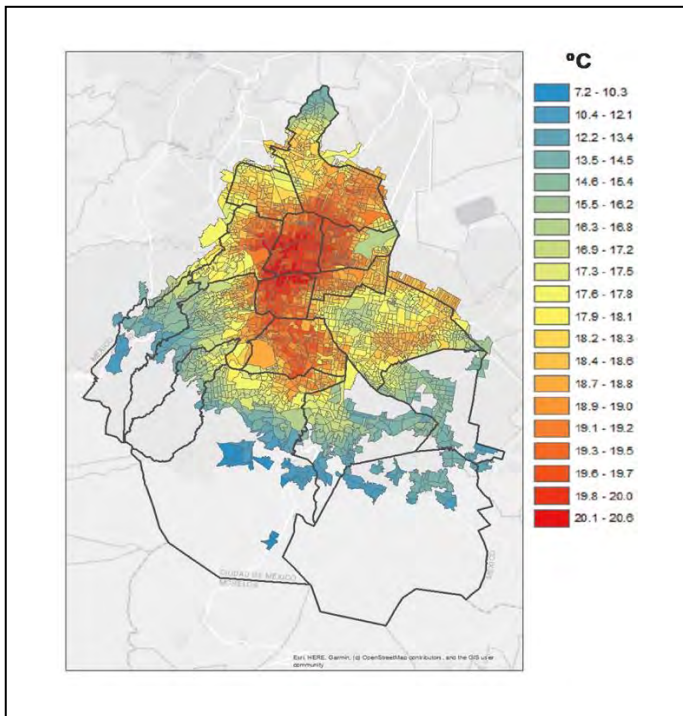


Figura 1. Isla de calor en la Ciudad de México. Obtenido de Barrera Alarcón et al. 2022.³²

Las poblaciones con mayor riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con el calor son las que se encuentran en los extremos de la vida, los recién nacidos, los niños, las embarazadas, las personas adultas mayores, las personas con enfermedades crónicas no transmisibles, las personas con discapacidades y las que realizan actividades al aire libre como los trabajadores agrícolas, los trabajadores de la construcción o los deportistas, estos pueden estar en situación de mayor vulnerabilidad a los efectos del calor extremo.³⁷

Respecto a los trabajadores agrícolas, un estudio encontró que la mortalidad ocupacional relacionada con el calor es 35 veces mayor en comparación con los trabajadores de otras industrias,³⁸ ya que con frecuencia están expuestos a condiciones ambientales cálidas que exceden los estándares internacionales.³⁹⁻⁴¹

Alteraciones fenológicas en las plantas

Las olas de calor proveen condiciones favorables para el desarrollo y producción de polen y juegan un papel crucial en la dispersión de este. Los estudios han resaltado la relación entre los patrones climáticos, enfatizando el impacto de las condiciones secas y cálidas. Se sabe que los rasgos fenológicos de las plantas (como la floración, la formación de hojas y brotes, la producción de frutos y polen) son muy sensibles al estrés ambiental y, especialmente, a la variabilidad de la temperatura.⁴²⁻⁴⁴

En primavera es donde se ha observado el patrón mencionado, ya que las temperaturas más altas pueden llevar a un aumento en la liberación de polen en la atmósfera.⁴⁵

El cambio climático condiciona un incremento del dióxido de carbono atmosférico (CO₂) y de la temperatura, la cual causa cambios en la distribución geográfica de ciertas especies de plantas y cambios en la longitud de las

estaciones polínicas globales, con el aumento en la producción de pólenes y el incremento de su alergenidad. Zhang y colaboradores han descrito un alargamiento de la estación polínica de Ambrosia en Norteamérica, que son más pronunciadas en el norte y algunas regiones de Canadá.^{46,47}

Producción y dispersión de polen

En un estudio retrospectivo se analizó datos de polen en el aire de 17 sitios en el hemisferio norte, abarcando tres continentes. Los datos se evaluaron en el contexto de los cambios recientes en las temperaturas máxima (Tmax) y mínima (Tmin) debido al cambio climático antropogénico. Los resultados mostraron un aumento significativo en el polen acumulativo estacional y en la carga anual de polen, así como un incremento en la duración de la temporada de polen, con un aumento promedio de 0.9 días por año. Los aumentos anuales en Tmax y Tmin se asociaron significativamente con un incremento en la carga de polen estacional, sugiriendo que el incremento de las temperaturas extremas está relacionado con temporadas de polen más largas e intensas, lo que provoca una mayor duración y severidad de los síntomas en pacientes con sensibilización a aeroalérgenos.⁴⁸

Australia tiene una de las tasas más altas en la prevalencia de rinitis alérgica y asma, muchas personas son afectadas por los cambios en la distribución de aeroalérgenos. Estudios realizados en Australia han demostrado relaciones entre el polen de gramíneas, la exposición a esporas de hongos y las hospitalizaciones por asma.^{49,50}

Como resultado del cambio climático, es probable que cambien los patrones de hábitat de las plantas y la distribución de sus especies, con una migración gradual hacia el hemisferio norte y el hemisferio sur. Los cambios en el uso del suelo también juegan un papel importante para algunas especies alergénicas diseminadas, como las gramíneas.¹⁵

Incendios forestales y humo

El cambio climático intensifica los riesgos para la salud que ocasionan los incendios, al aumentar la frecuencia y gravedad de los eventos de calor extremo. Las olas de calor combinadas con sequías favorecen la ocurrencia de los incendios y los hace más difíciles de controlar, lo que crea una sinergia peligrosa que amplifica los riesgos para la salud.⁵¹

Las variables meteorológicas que, usualmente se asocian al clima de incendios forestales son: la temperatura del aire, la humedad relativa baja, velocidad del viento, y precipitación. Estas variables son controladas por patrones del clima de gran escala.

Los patrones del clima, asociados a incendios forestales, tienen en común la advección de aire caliente y seco. Intuitivamente se asume que los incendios forestales se dan durante o en los días subsiguientes a las olas de calor.⁵²

Investigaciones sugieren que el incremento de la temperatura global hará que estos eventos lleguen a ser más frecuentes, el humo de incendios resulta en contaminación del aire que afecta a la salud y bienestar de miles de personas.^{53,54}

La exposición al humo puede causar irritación ocular o de garganta, grave dificultad para respirar en pacientes con asma y otras enfermedades respiratorias. Los impactos a la salud por la exposición de contaminantes ambientales de los incendios forestales son debido a varios factores, como su composición química y la cantidad de su concentración, la intensidad y duración a la exposición.⁵⁵

El humo de los incendios forestales es una mezcla compleja de miles de compuestos, principalmente PM 2.5, PM10, CO₂, hidrocarburos y óxidos de nitrógeno, que contribuyen a aumentar la contaminación del aire a nivel local y regional. En múltiples estudios, la contaminación del aire causada por el humo de los incendios forestales se asoció con más exacerbaciones de asma, visitas a urgencias y hospitalizaciones por bronquitis, disnea y síntomas de EPOC.⁵⁶ En lugares como Corea del Sur, en Christchurch, Nueva Zelanda; Sao Paulo, Brasil, las altas temperaturas pusieron en peligro el efecto de la contaminación por PM10 con una razón de tasas (RR) = 1.60% (IC del 95%: 0.74–2.46); en ciudades italianas, con RR = 2.54% (IC del 95%: 1.31–3.78) para la cohorte de 35+ años.⁵⁶

Se demostró un efecto sinérgico del calor y la contaminación atmosférica sobre la mortalidad en las olas de calor extremadamente largas e intensas en Moscú, Rusia, acompañadas de un incendio forestal en el verano de 2010.⁵⁶ Los principales contaminantes estimados fueron PM10 y O₃. La principal ola de calor atmosférica duró 44 días, con temperaturas medias de 24 h que oscilaron entre 24 °C y 31 °C y niveles de PM10 que superaron los 300 µg/m³ en varios días. Se encontró un aumento de 339 muertes en Moscú por enfermedades respiratorias en comparación con el mismo período del verano de 2009, con un RR = 2,05 (IC del 95 %: 1,80-2,39).⁵⁶

Migración de himenópteros y garrapatas

Es importante mencionar a las enfermedades causadas por especies terrestres venenosas, que se ven afectadas por las olas de calor, tal es el caso de los himenópteros (abejas, abejorros, avispas y hormigas) que pueden abrirse nuevas ubicaciones geográficas y por lo tanto nuevas sensibilizaciones. Estas especies terrestres son ectodermos estrechamente vinculados a la temperatura ambiente, y que el cambio climático las está alejando del Ecuador.⁵⁷

Por mencionar un ejemplo, la hormiga *Solenopsis invicta* (una hormiga roja de fuego) aumentaría su distribución en todas las regiones geográficas, con proyecciones generales de un aumento del +16 % en su área de distribución, múltiples picaduras en individuos sensibles pueden promover la liberación de histamina y provocar un espectro de síntomas que van desde náuseas, vómitos y mareos hasta angioedema y paro respiratorio, y el 10 % de las víctimas presentan algún grado de reacción de hipersensibilidad.⁵⁸

Al igual las picaduras de garrapatas de la especie *Amblyomma americanum* y otras especies conducen a la sensibilización al alfa gal, un carbohidrato presente en el tracto gastrointestinal de la garrapata; dada que la alfa gal también está presente en muchas carnes rojas, las personas sensibilizadas pueden experimentar reacciones alérgicas después

de comer carne de res y otras carnes de mamíferos. En un clima más cálido se ha observado que las garrapatas prosperan y se propagan a áreas y regiones nuevas.⁵⁹

Debido al aumento de las temperaturas a nivel global, la repercusión en las especies venenosas terrestres es de gran importancia, especies con ciertas deficiencias morfológicas o termorreguladoras para adaptarse al cambio climático disminuirán su población, corriendo el riesgo de la extinción y por otro lado las especies con capacidad migratoria cambiarían su área de distribución, lo cual representa un nuevo riesgo a la salud pública, ya que nos enfrentaremos a encuentros con especies venenosas que pueden ocasionar cuadros de anafilaxia o hipersensibilidad en poblaciones donde previamente no se presentaban.⁵⁷

Repercusión en la salud humana

Asma y exacerbaciones respiratorias

Los pulmones están en contacto directo con el medio ambiente y son una especie de órgano portal del cambio climático.⁶⁰ Sabemos que las olas de calor aumentan significativamente la morbilidad y la mortalidad en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, entre otras).⁴

Se examinó la asociación entre las olas de calor y el asma en el estado de Maryland entre 2000 y 2012, descubriéndose que la exposición al calor extremo se asociaba con un aumento del 3% del riesgo de hospitalización por asma el mismo día, el incremento del riesgo de hospitalización se dio en todos los grupos de edad.⁶¹

La población pediátrica es el grupo más vulnerable a las olas de calor, esto debido a que el proceso de termorregulación es distinto al de los adultos, ya que cuentan con un cuerpo más pequeño y una mayor superficie de piel con relación a su masa corporal, mayor exposición a riesgos medioambientales, una mayor vulnerabilidad biológica, y una larga vida con muchos años de altas temperaturas por delante, así como una menor capacidad para regular su temperatura central.⁶²

En diversos artículos se menciona el incremento de los componentes del efecto invernadero (como dióxido de nitrógeno [NO₂], dióxido de azufre [SO₂], ozono [O₃]) y una mayor concentración de partículas finas de polvo en el aire (materia particulada 2.5, 10) en los episodios de aumento de temperatura u olas de calor, la interacción sinérgica del calor y las concentraciones de sustancias nocivas/tóxicas en el aire provoca exacerbaciones, especialmente del asma.⁶³

Fisiopatológicamente, el estrés térmico, en combinación con un mayor grado de contaminación del aire ambiental, produce una inflamación de la mucosa bronquial, reduce el umbral de broncoconstricción, la consiguiente pérdida de líquidos por la exposición al calor contribuye además a cambios posteriores en la perfusión y la ventilación, así como la inhalación de sustancias nocivas, como los gases de efecto invernadero, causan lesiones agudas y crónicas en el tejido pulmonar.⁶⁴

Otro factor es la exposición a partículas de polvo, entre ellas PM_{2.5} y PM₁₀ que destruye la integridad de las células endoteliales a través de las vías de transducción de señales que dependen de los derivados reactivos del oxígeno (ROS) y de la proteína quinasa activada por p38 (p38-MAPK), su señalización responde a estímulos de estrés, como citoquinas proinflamatorias, radiación ultravioleta, choque térmico y choque osmótico, y están involucradas en la adaptación al estrés, la apoptosis o la diferenciación celular. El subgrupo p38 MAPK es el más involucrado en la inflamación de las vías respiratorias, la amplificación y persistencia de la limitación del flujo aéreo que es el sello distintivo del asma, y resultando en la remodelación bronquial en el asma, como el engrosamiento de la membrana basal subepitelial.^{65,66}

Durante olas de calor prolongadas, se observa un aumento de citoquinas proinflamatorias IL-6, TNF- α , IL-1, junto con la activación de neutrófilos y del sistema de coagulación, lo que puede llevar a una falla multiorgánica. Debido a esto se ha registrado mayor mortalidad durante días calurosos, vinculando una parte significativa de estas muertes al cambio climático.⁶⁷ Aunque se activan vías antiinflamatorias como la producción de IL-1Ra, IL-10 y receptores solubles de TNF, junto con la producción de ciertas proteínas de choque térmico; sin embargo, no siempre se logra compensar esta respuesta inflamatoria. (Figura 2).^{68,69}

Mecanismos fisiopatológicos

Un mecanismo adicional que se ha postulado por el cual el estrés térmico media sus efectos sobre el asma y la enfermedad alérgica son los receptores de potencial transitorios (TRP). Son una clase de canales iónicos que se encuentran en numerosos tejidos y tipos de células y son permeables a una amplia gama de cationes como Ca²⁺, Mg²⁺, Na⁺, K⁺.⁷⁰

Los canales TRP son responsables de varias respuestas sensoriales que incluyen calor, frío, dolor, estrés, visión y gusto, pueden ser activados por estímulos físicos, mecánicos, químicos y ligandos endógenos y exógenos. Los canales

TRP tienen una amplia distribución tisular que incluye: músculo liso, epitelio, células inmunes, músculo esquelético, corazón y neuronas.⁷¹

Hay varios canales TRP y la investigación sobre sus diferentes funciones aún está en curso.⁴⁵ Hasta la fecha se han caracterizado cuatro termo-TRP que responden al calor: los TRPV1-4 se activan con diferentes niveles de calor. El TRPV1 se activa a ≥ 42 °C, el TRPV2 a ≥ 52 °C, el TRPV3 a 32 °C~39 °C y el TRPV4 a 27 °C~34 °C.⁷²

Las fibras nerviosas TRPV1-positivas inervan todo el tracto respiratorio, incluyendo la nariz, la laringe y la tráquea de las vías respiratorias superiores, el parénquima pulmonar, los alvéolos, el músculo liso y los vasos sanguíneos.⁷³

Se han encontrado canales TRPV1 sobre expresados en las vías respiratorias de pacientes con asma refractaria, el TRPV4 se ha relacionado con la sensibilización fúngica y el asma en niños.⁶⁵ También se ha demostrado que el calor extremo induce broncoconstricción y desencadena síntomas de asma al estimular la vía refleja colinérgica y los nervios sensoriales de fibra C broncopulmonar vagal.⁶⁷

Dermatitis atópica y enfermedad de la piel

El cambio climático tiene múltiples efectos en la piel, numerosos factores climáticos tales como la sequedad ambiental, el viento, el frío, el sol, cambios bruscos de temperatura, el uso de aire acondicionado y la contaminación ambiental son considerados por los pacientes como factores desencadenantes importantes para padecer piel sensible.⁷⁴

De hecho, la barrera cutánea desestructurada de la persona con atopía facilita el paso de estos alérgenos de contacto e irritantes a través de la piel. Este daño tiene su origen en ciertas disfunciones específicas de la barrera cutánea, tales como el déficit de caspasa-14 y el déficit de filagrina, estos se relacionan con una mayor sensibilidad a la radiación UV, lo cual puede impactar negativamente a largo plazo a estos pacientes.⁷²

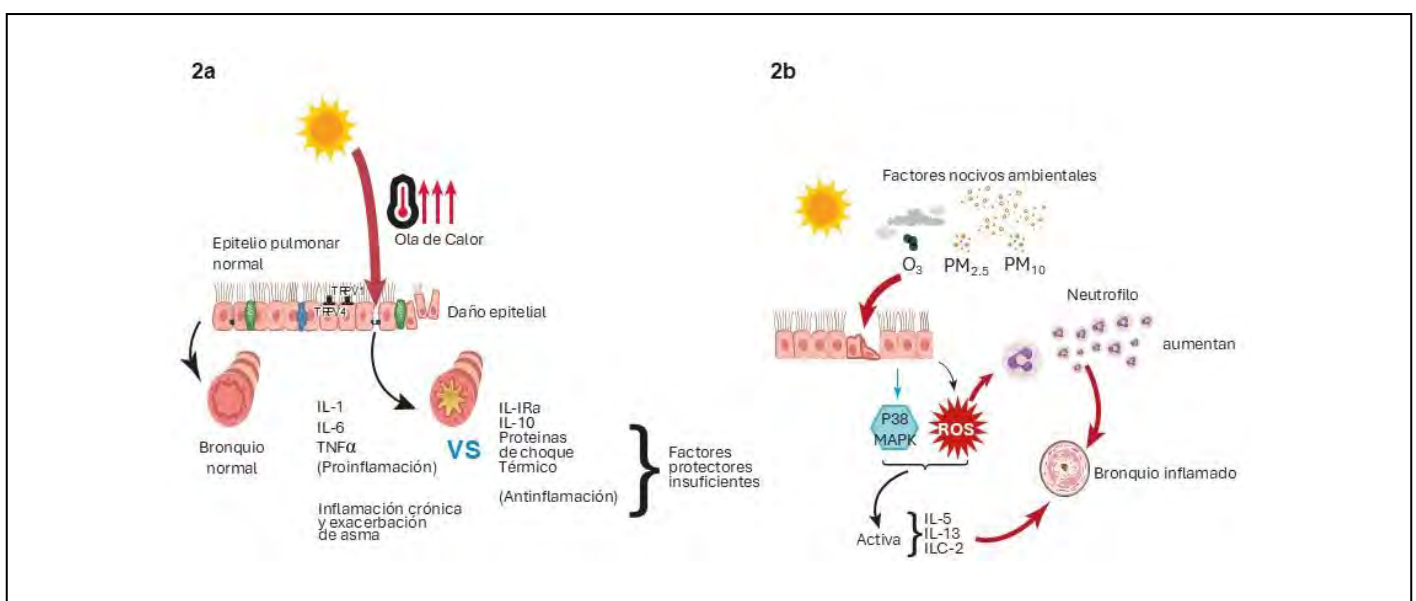


Figura 2. A) Efectos de la ola de calor en el epitelio pulmonar y su repercusión en el bronquio. **B)** Factores ambientales relacionados a las olas de calor y su efecto en el epitelio pulmonar. Autores: Dra. M.L. Cid del Prado, Dr. Alejandro Sandoval.

Un análisis de series temporales encontró que tanto las temperaturas bajas como las altas se asociaron con un aumento de las visitas ambulatorias por DA, especialmente en el grupo de edad pediátrica de 14 años o menos. Los niveles de filagrina de los niños suelen ser más bajos, con mayor hiperplasia epidérmica.⁷⁵

La baja humedad ambiental produce un aumento de la permeabilidad cutánea, un engrosamiento de la epidermis como mecanismo de defensa y una mayor producción de mediadores de la inflamación (IL4, IL5, IL13). Además, se ha demostrado en ratones que en condiciones de baja humedad ambiental aumentan los mastocitos y la histamina en la dermis y se producen más conductas de prurito y rascado.⁷⁴

Aunado a esto, la exposición de la piel a la radiación ultravioleta (UV) y a los contaminantes ambientales, ocasiona un mayor estrés oxidativo, envejecimiento prematuro de la piel y anomalías de la barrera cutánea.⁷⁶ Como ejemplo, la exposición a la radiación UV induce la generación de radicales libres de tipo ROS que pueden causar daño celular a proteínas, lípidos y ADN. Además, está descrito que la quemadura solar puede ser un factor de exacerbación del eccema.^{72,77}

Las temperaturas altas inducen la producción de citoquinas proinflamatorias y mediadores lipídicos como la interleucina-1 β , la linfopoyetina del tímica estromal (TSLP) y la prostaglandina E2, las cuales ocasionan picazón y brotes de dermatitis atópica.⁷⁶

Un estudio reciente examinó el papel de TRPV3 en la picazón inducida por calor en eccema atópica. TRPV3, un canal TRP termosensible, se expresa en los queratinocitos y se activa con el calor. Los queratinocitos de pacientes con eccema atópica tuvieron una mayor expresión y una función hiperactiva de TRPV3. La activación de TRPV3

condujo a una mayor secreción de TSLP, factor de crecimiento nervioso y prostaglandina E2, lo que sugiere que TRPV3 es un objetivo terapéutico para la picazón inducida por calor (**Figura 3**).⁷⁶

A pesar de que se han desarrollado múltiples estudios centrados en los mecanismos celulares de la dermatitis atópica, persiste la necesidad de estudios clínicos que documenten series de casos ocurridos durante episodios de olas de calor en distintas regiones de México. Esta información es fundamental para comprender el impacto ambiental en la expresión clínica de la enfermedad y para desarrollar estrategias de prevención y manejo específicas.

Estrategias de adaptación y mitigación

Es vital identificar a los grupos vulnerables al calor y contar con sistemas de vigilancia y alerta para detectar condiciones meteorológicas peligrosas. Existen dos tipos de sistemas de alerta: uno que se activa con índices definidos de mortalidad y morbilidad,⁴ y otro basado en previsiones meteorológicas ordinarias.⁷⁸ **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

La evidencia confirma que las olas de calor, como manifestación del cambio climático, ejercen un impacto significativo en la salud humana, en particular en la expresión y exacerbación de enfermedades alérgicas, no se han presentado estudios que demuestren el grado de impacto en este campo. A nivel global, contados estudios epidemiológicos han documentado el aumento en hospitalizaciones por asma y un empeoramiento de la dermatitis atópica durante periodos de calor extremo.^{61,67,76} Estos hallazgos coinciden en señalar que la interacción del calor con contaminantes atmosféricos, los cuales cada día

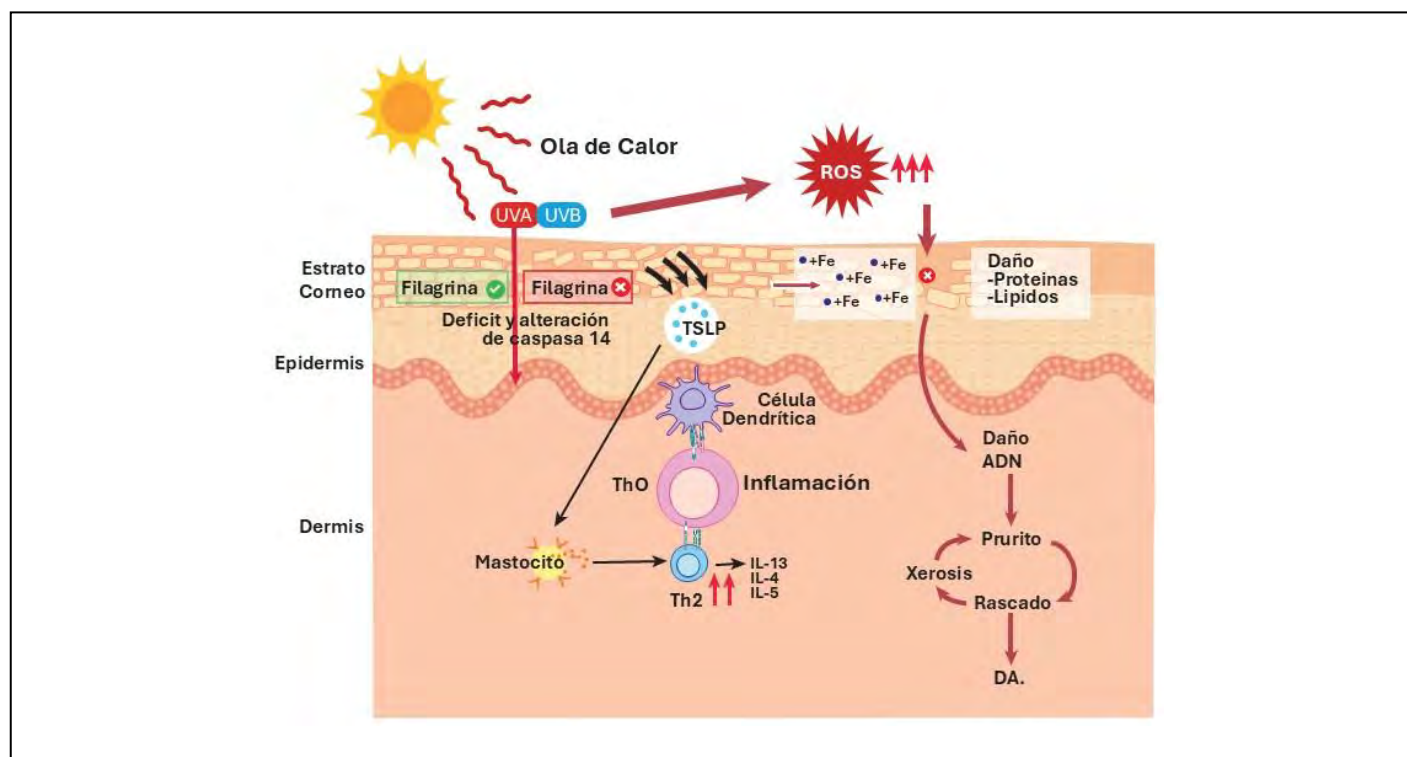


Figura 3. Alteraciones de la piel por las olas de calor. Autores: Dra. M.L. Cid del Prado, Dr. Alejandro Sandoval.

Cuadro 1. Estrategias de adaptación y mitigación del calor.

Estrategias de adaptación	Usar ropa protectora de colores claros. Aumentar la hidratación Reducir la actividad al aire libre. Abrir puertas y ventanas para mejorar la circulación del aire. Usar rociadores de agua y usar ventiladores. Uso de aire acondicionado. Pausas de hidratación obligatorias para beber agua y descansar en áreas sombreadas y cambiar las horas de trabajo a horas más frescas del día (trabajadores agrícolas y de la construcción).
Estrategias de adaptación urbana	Plantación de árboles y espacios de áreas verdes. Implementación de techos verdes en edificios. Techos de las viviendas en colores claros para reflejar el calor. Uso de agregados reflectantes aglutinantes o revestimientos superficiales en las áreas pavimentadas. Uso de transporte urbano, metro, bicicleta y caminata para disminuir la cantidad de emisiones de CO ₂ per cápita.

aumentan, y los cambios en los patrones de floración de las plantas, constituyen un mecanismo clave en la exacerbación de enfermedades respiratorias y cutáneas. Cabe recalcar que no se encontró relación con el calor y la exacerbación de la rinitis alérgica.

En regiones de Europa, Norteamérica y Australia se han establecido asociaciones robustas entre olas de calor, producción y dispersión de polen, lo cual ocasiona un aumento en la manifestación de síntomas respiratorios.^{47,48} Asimismo, los incendios forestales, cada vez más frecuentes en escenarios de calor extremo, generan humo rico en partículas finas (PM2.5, PM10) que se han vinculado con exacerbaciones graves de asma^{54,55}. Por otro lado, los cambios en la distribución de himenópteros y garrapatas relacionados con la temperatura, amplían las áreas de riesgo de anafilaxia y nuevas alergias, como el síndrome de alfa-gal^{58,59}.

En el caso de América Latina, a pesar de que se presentan condiciones climáticas que favorecen la ocurrencia de olas de calor cada vez más intensas y frecuentes, los estudios que vinculan estos eventos con manifestaciones alérgicas son escasos. La mayor parte de la literatura regional se ha enfocado en describir los fenómenos físicos como la isla de calor urbana,^{11,32} o en el impacto de la temperatura sobre la mortalidad general,³⁷ sin profundizar en el espectro alérgico. Esto contrasta con la alta prevalencia de enfermedades atópicas en la población mexicana, estimada en 40% según datos de la Secretaría de Salud,⁷⁹ lo que sugiere que los efectos de las olas de calor sobre este grupo vulnerable podrían estar subestimados.

Un aspecto crítico identificado es la falta de estudios clínicos transversales que documenten exacerbaciones de asma, dermatitis o rinitis en relación con episodios de calor extremo en contextos urbanos y rurales de México. Esta ausencia limita la generación de políticas públicas basadas en evidencia y reduce la capacidad de los profesionales de la salud para anticipar y prevenir desenlaces adversos en pacientes alérgicos.

De igual forma, si bien existen propuestas de adaptación urbana, la realidad es que en la práctica su implementación en ciudades latinoamericanas es aún incipiente. La inequidad socioeconómica representa un factor adicional de vulnerabilidad.

En este sentido, la discusión de los hallazgos describe la urgencia de investigación local y regional orientada a: (1) identificar los grupos poblacionales más vulnerables, (2) cuantificar los casos de alergia asociada a olas de calor en México y América Latina, y (3) evaluar la efectividad de intervenciones de adaptación en salud pública. Sin estos datos, la magnitud real del problema seguirá siendo incierta y las estrategias de mitigación insuficientes.

CONCLUSIONES

Los impactos del cambio climático, específicamente en lo que respecta a la temperatura, y su relación con las alergias dermatológicas y respiratorias aún son inciertos. El conocimiento actual se apoya en estudios epidemiológicos y experimentales que investigan principalmente la relación entre enfermedades respiratorias crónicas y metabólicas y factores ambientales, como las variables meteorológicas, incluidas las olas de calor.

Aunque algunos estudios sugieren una relación entre las olas de calor y diversos fenómenos fisiopatológicos, aún no se cuenta con evidencia clínica que documente de manera directa el comportamiento de pacientes alérgicos durante un evento de calor extremo.

En base a los artículos analizados en este trabajo se observa que la inestabilidad climática se intensifica cada vez más, presentando episodios de olas de calor cada vez más frecuentes con mayor intensidad y duración; repercutiendo directamente en un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con estos eventos extremos.

Actualmente los estudios que muestran las repercusiones de los eventos extremos de calor relacionados con asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica son pocos o nulos y con

datos no concluyentes o representativos, el no contar con estudios relevantes es sorprendente ya que la prevalencia de padecimientos alérgicos es de 20-40% en la población a nivel mundial.

Ante este panorama, es necesario promover investigación clínica y epidemiológica enfocada en la relación entre olas de calor y alergias, con especial atención a los grupos más vulnerables. Paralelamente, deben implementarse estrategias de mitigación y adaptación que incluyan medidas individuales, urbanas y de salud pública, tales como la creación de espacios verdes, instalar techos reflectantes y promover transporte sustentable, sistemas de alerta temprana y acciones para reducir la exposición a contaminantes.

Reconocer a las olas de calor como un factor determinante en la carga de enfermedad alérgica es esencial para proteger la salud de la población y para anticipar los retos sanitarios que impondrá el cambio climático en las próximas décadas.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

María de la Luz Cid del Prado Izquierdo y Cindy Elizabeth de Lira Quezada: Conceptualización, curación de datos, análisis, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, redacción del borrador original y revisión del escrito y edición. Diana Leticia Aguirre Ramírez, Hugo Alberto Azuara Trujillo, Miguel Terán Olvera: Conceptualización, curación de datos, análisis, adquisición de fondos, investigación, metodología, recursos, validación, redacción del borrador original y revisión del escrito y edición.

Agradecimientos

Al Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia 2024-2025 por brindarnos la oportunidad de ser parte del Comité de Medio Ambiente y por su apoyo a nuestras metas propuestas.

A la Dra. Hilda Adriana Guerrero Parra y al Dr. Alejandro Sandoval Reyes, por sus sugerencias aportadas a este trabajo.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que este manuscrito se realizó en seguimiento a la Declaración de Helsinki.

Fuentes de financiamiento

Financiado por los miembros del Comité de Medio Ambiente y Alergias 2024.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Referencias clave

1. Araiza-Olivares GA. La isla de calor en la Ciudad de México: un análisis decadal (1950-2010). *Revista Geográfica de América Central*. 2022; (69): 415-436. doi:10.15359/rgac.69/2.15
2. Pacheco SE, Guidos-Fogelbach G, Annesi-Maesano I, et al. Climate change and global issues in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148 (6): 1366-1377. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.011.

3. Sampath V, Aguilera J, Prunicki M, et al. Mechanisms of climate change and related air pollution on the immune system leading to allergic disease and asthma. *Sem Immunol*. 2023; 67: 101765. doi:10.1016/j.smim.2023.101765
4. Skevaki C, Nadeau KC, Rothenberg ME, et al. Impact of climate change on immune responses and barrier defense. *J Allergy Clin Immunol*. 2024; 153 (5): 1194-1205. doi:10.1016/j.jaci.2024.01.016

Permisos

Todas las Figuras y Cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Smith TT, Zaitchik BF, Gohlke JM. Heat waves in the United States: definitions, patterns and trends. *Climatic change*. 2013; 118: 811-825. doi: 10.1007/s10584-012-0659-2
2. Wang Y, Lin L, Xu Z, et al. Have residents adapted to heat wave and cold spell in the 21st century? Evidence from 136 Chinese cities. *Environment International*. 2023; 173: 107811. doi:10.1016/j.envint.2023.107811
3. Trenberth AKE, Hoskins EB, Jones AP, et al. Observations: Surface and atmospheric climate change. *Climate Change 2007: The Physical Science Basis: Working Group I contribution to the Fourth Assessment Report of the IPCC*. 2025. <https://opensky.ucar.edu/islandora/object/books%3A281>
4. Witt C, Schubert AJ, Jehn M, et al. The effects of climate change on patients with chronic lung disease: a systematic literature review. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015; 112 (51-52): 878. doi: 10.3238/arztebl.2015.0878.
5. Tuerdi N, Cao X, Tang H, et al. Combined effect of heatwaves and residential greenness on the risk of stroke among Chinese adults: A national cohort study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2025; 299: 118356. doi:10.1016/j.ecoenv.2025.118356
6. Yin P, Chen R, Wang L, et al. The added effects of heatwaves on cause-specific mortality: A nationwide analysis in 272 Chinese cities. *Environment International*. 2018; 121: 898-905. doi:10.1016/j.envint.2018.10.016
7. Bunting EL, Tolmanov V, Keellings D. What is a heat wave: A survey and literature synthesis of heat wave definitions across the United States. *PLOS Climate*. 2024; 3 (9): e0000468. doi:10.1371/journal.pclm.0000468
8. Mason H, King JC, Peden AE, Franklin RC. Systematic review of the impact of heatwaves on health service demand in Australia. *BMC Health Serv Res*. 2022; 22 (1): 960. doi:10.1186/s12913-022-08341-3
9. Jáuregui E. Las ondas de calor en la Ciudad de México. *Invest Geográf*. 2009; (70). doi:10.14350/ig.18078
10. Barrios-Barocio A, Peralta O, Ochoa-Moya CA, et al. Heat wave: a new characterization in terms of energy. *Front Environ Sci*. 2024; 12: 1474608. doi:10.3389/fenvs.2024.1474608
11. Araiza-Olivares GA. La isla de calor en la Ciudad de México: un análisis decadal (1950-2010). *Revista Geográfica de América Central*. 2022; (69): 415-436. doi:10.15359/rgac.69/2.15
12. Navarro-Estupiñan J, Robles-Morua A, Vivoni ER, et al. Observed trends and future projections of extreme heat events in Sonora, Mexico. *Int J Climatol*. 2018; 38 (14): 5168-5181. doi:10.1002/joc.5719
13. Córdova Sáez K. Impactos de las islas térmicas o islas de calor urbano, en el ambiente y la salud humana: Análisis estacional comparativo: Caracas, octubre- 2009, marzo- 2010. *Terra*. 2011;27(42):95-122.
14. Demain JG, Choi YJ, Oh JW. The Impact of Climate Change on the Pollen Allergy and Sporulation of Allergic Fungi. *Curr Treat Options Allerg*. 2021; 8 (1): 60-73. doi:10.1007/s40521-020-00277-5

15. d'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020; 75 (9): 2219-2228. doi: 10.1111/all.14476
16. Friedlingstein P, O'Sullivan M, Jones M, et al. Global Carbon Budget 2024. *Earth System Science Data*. 2025; 17(3): 965-1039. doi:10.5194/essd-17-965-2025
17. Agache I, Sampath V, Aguilera J, et al. Climate change and global health: a call to more research and more action. *Allergy*. 2022; 77(5): 1389-1407. doi: 10.1111/all.16205
18. Perera F, Nadeau K. Climate change, fossil-fuel pollution, and children's health. *N Eng J Med*. 2022; 386 (24): 2303-2314. doi: 10.1056/NEJMr2117706
19. Masson-Delmotte V, Zhai P, Pirani A, et al., eds. *Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge University Press; 2021. doi:10.1017/9781009157896
20. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, et al. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16 (5): 434-440. doi:10.1097/ACI.0000000000000301
21. Knutson T, Chung MV, Vecchi G, et al. ScienceBrief Review: Climate change is probably increasing the intensity of tropical cyclones. 2021 In: *Critical Issues in Climate Change Science*, edited by: Corinne Le Quéré, Peter Liss & Piers Forster. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4570334>
22. Pacheco SE, Guidos-Fogelbach G, Annesi-Maesano I, et al. Climate change and global issues in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148 (6): 1366-1377. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.011
23. Llamas-Velasco M, García-Díez A. Cambio climático y piel: retos diagnósticos y terapéuticos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2010; 101 (5): 401-410. doi: 10.1016/j.ad.2009.12.019
24. Whitman S, Good G, Donoghue E, et al. Mortality in Chicago attributed to the July 1995 heat wave. *Am J Pub Health*. 1997; 87 (9): 1515-1518. doi:10.2105/AJPH.87.9.1515
25. Robine JM, Cheung SLK, Le Roy S, et al. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *Comptes Rendus Biologies*. 2008; 331 (2): 171-U5. doi:10.1016/j.crv.2007.12.001
26. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Emergencias En Salud: Ola de Calor y Medidas a Tomar – Revisión Preliminar*. OPS; 2019.
27. Dunn RJH, Blannin J, Gobron N, et al. Global Climate. *Bull Am Meteorol Soc*. 2024; 105 (8): S12-S155. doi:10.1175/BAMS-D-24-0116.1
28. US EPA O. *Climate Change Indicators: Heat Waves*. 2021. <https://www.epa.gov/climate-indicators/climate-change-indicators-heat-waves>
29. McDonald RI, Biswas T, Sachar C, et al. The tree cover and temperature disparity in US urbanized areas: Quantifying the association with income across 5,723 communities. *PloS one*. 2021; 16 (4): e0249715. doi: 10.1371/journal.pone.0249715
30. Anderson GB, Bell ML. Heat Waves in the United States: Mortality Risk during Heat Waves and Effect Modification by Heat Wave Characteristics in 43 U.S. Communities. *Environ Health Perspect*. 2011; 119 (2): 210-218. doi:10.1289/ehp.1002313
31. Martínez-Martínez J. Estudio de la isla de calor de la ciudad de Alicante. *Ingeo*. 2014; (62): 83. doi:10.14198/INGEO2014.62.06
32. Barrera Alarcón IG, Caudillo Cos CA, Medina Fernández SL, et al. The surface urban heat island and its manifestation in the urban structure of Mexico City. *Revista de ciencias tecnológicas*. 2022; 5 (3). doi: 10.37636/recit.v5n3e227
33. Leap SR, Soled DR, Sampath V, et al. Effects of extreme weather on health in underserved communities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024; 133 (1): 20-27. doi:10.1016/j.anai.2024.04.018
34. Ballinas M. La isla de calor urbana y la Mitigación de la isla de calor urbana a partir de la vegetación arbórea. 2013. Publicación del Instituto de Ecología de la UNAM. https://www.researchgate.net/profile/Victor-Barradas/publication/265905412_La_isla_de_calor_urbana_y_la_vegetacion_arborea/links/542033ce0cf203f155c2b8b8/La-isla-de-calor-urbana-y-la-vegetacion-arborea.pdf
35. Jauregui E. The urban climate of Mexico City. *Urban Climatology and its applications with special regard to tropical areas*. In: 1984: 63-86. doi.org/10.3112/erdkunde.1973.04.06
36. *Olas de calor: guía para acciones basadas en la salud*. 2025. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55244>
37. *Olas de calor: guía para acciones basadas en la salud - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. 2021. <https://www.paho.org/es/documentos/olas-calor-guia-para-acciones-basadas-salud>
38. El Khayat M, Halwani DA, Hneiny L, et al. Impacts of climate change and heat stress on farmworkers' health: A scoping review. *Front Pub Health*. 2022; 10: 782811. doi: 10.3389/fpubh.2022.782811
39. Sahu S, Sett M, Kjellstrom T. Heat Exposure, Cardiovascular Stress and Work Productivity in Rice Harvesters in India: Implications for a Climate Change Future. *Ind Health*. 2013; 51 (4): 424-431. doi: 10.2486/indhealth.2013-0006
40. Gubernot DM, Anderson GB, Hunting KL. Characterizing Occupational Heat-Related Mortality in the United States, 2000-2010: An Analysis Using the Census of Fatal Occupational Injuries Database. *Am J Ind Med*. 2015; 58 (2): 203-211. doi:10.1002/ajim.22381
41. Frimpong K, Van Etten EEJ, Oosthuizen J, et al. Heat exposure on farmers in northeast Ghana. *Int J Biometeorol*. 2017; 61 (3): 397-406. doi:10.1007/s00484-016-1219-7
42. Menzel A, Sparks TH, Estrella N, et al. European phenological response to climate change matches the warming pattern. *Glob Change Biol*. 2006; 12 (10): 1969-1976. doi:10.1111/j.1365-2486.2006.01193.x
43. Marselle MR, Stadler J, Korn H, et al. *Biodiversity and Health in the Face of Climate Change*. Springer Nature; 2019. doi:10.1007/978-3-030-02318-8_20
44. Damialis A, Fotiou C, Halley JM, et al. Effects of environmental factors on pollen production in anemophilous woody species. *Trees-Struct Funct*. 2011; 25 (2): 253-264. doi:10.1007/s00468-010-0502-1
45. Beggs PJ. Environmental Allergens: from Asthma to Hay Fever and Beyond. *Curr Clim Change Rep*. 2015; 1 (3): 176-184. doi:10.1007/s40641-015-0018-2
46. Garcia-Mozo H, Galan C, Jato V, et al. Quercus pollen season dynamics in the Iberian Peninsula: Response to meteorological parameters and possible consequences of climate change. *Ann Agr Env Med*. 2006; 13 (2): 209-224.
47. Zhang Y, Steiner AL. Projected climate-driven changes in pollen emission season length and magnitude over the continental United States. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 1234. doi:10.1038/s41467-022-28764-0
48. Ziska LH, Makra L, Harry SK, et al. Temperature-related changes in airborne allergenic pollen abundance and seasonality across the northern hemisphere: a retrospective data analysis. *Lancet Planetary Health*. 2019; 3 (3): e124-e131. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30219-0.
49. Tham R, Dharmage SC, Taylor PE, et al. Outdoor fungi and child asthma health service attendances. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25 (5): 439-449. doi:10.1111/pai.12257
50. Erbas B, Akram M, Dharmage SC, et al. The role of seasonal grass pollen on childhood asthma emergency department presentations. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42 (5): 799-805. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.03995.x
51. Rossiello MR, Szema A. Health Effects of Climate Change-induced Wildfires and Heatwaves. *Cureus*. 2019. doi:10.7759/cureus.4771

52. Pazmiño D. Diferencias en el clima que produce incendios forestales y de olas de calor en Victoria, Australia. *Fi.* 2020; 1 (1): 26-39. doi:10.29166/revfig.v1i1.1419
53. Jolly WM, Cochrane MA, Freeborn PH, et al. Climate-induced variations in global wildfire danger from 1979 to 2013. *Nat Commun.* 2015; 6 (1): 7537. doi:10.1038/ncomms8537
54. Vardoulakis S, Jalaludin BB, Morgan GG, et al. Bushfire smoke: urgent need for a national health protection strategy. *Medical Journal of Australia.* 2020; 212 (8): 349. doi:10.5694/mja2.50511
55. Williamson GJ, Bowman DMJS, Price OF, et al. A transdisciplinary approach to understanding the health effects of wildfire and prescribed fire smoke regimes. *Environ Res Lett.* 2016; 11 (12): 125009. doi:10.1088/1748-9326/11/12/125009
56. Grigorieva E, Lukyanets A. Combined Effect of Hot Weather and Outdoor Air Pollution on Respiratory Health: Literature Review. *Atmosphere.* 2021; 12 (6). doi:10.3390/atmos12060790
57. Needleman RK, Neylan IP, Erickson T. Potential environmental and ecological effects of global climate change on venomous terrestrial species in the wilderness. *Wildern Environment Med.* 2018; 29 (2): 226-238. doi: 10.1016/j.wem.2017.11.004
58. Demain JG, Minaei AA, Tracy JM. Anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10 (4): 318-322. doi:10.1097/ACI.0b013e32833a6c72
59. Patel C, Iweala OI. 'Doc, will I ever eat steak again?': diagnosis and management of alpha-gal syndrome. *Current Opin Pediatr.* 2020;32(6):816-824. doi:10.1097/MOP.0000000000000955
60. Kenny G, Yardley J, Brown C, Sigal R, Jay O. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases. *Can Med Assoc J.* 2010; 182 (10): 1053-1060. doi:10.1503/cmaj.081050
61. Soneja S, Jiang C, Fisher J, et al. A. Exposure to extreme heat and precipitation events associated with increased risk of hospitalization for asthma in Maryland, USA. *Environment Health.* 2016; 15: 1-7. doi: 10.1186/s12940-016-0142-z
62. Uibel D, Sharma R, Piontkowski D, et al. Association of ambient extreme heat with pediatric morbidity: a scoping review. *Int J Biometeorol.* 2022; 66 (8): 1683-1698. doi:10.1007/s00484-022-02310-5
63. Anenberg SC, Haines S, Wang E, et al. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: a systematic review of epidemiological evidence. *Environ Health.* 2020; 19: 130. doi:10.1186/s12940-020-00681-z
64. Monteiro A, Carvalho V, Oliveira T, et al. Excess mortality and morbidity during the July 2006 heat wave in Porto, Portugal. *Int J Biometeorol.* 2013; 57 (1): 155-167. doi:10.1007/S00484-012-0543-9
65. Wang T, Chiang E, Moreno-Vinasco L, et al. Particulate Matter Disrupts Human Lung Endothelial Barrier Integrity via ROS- and p38 MAPK-Dependent Pathways. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 2010; 42 (4): 442-449. doi:10.1165/rcmb.2008-0402OC
66. Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, et al. Role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Asthma and COPD: Pathogenic Aspects and Potential Targeted Therapies. *DDDT.* 2021; 15: 1275-1284. doi:10.2147/DDDT.S300988
67. Sampath V, Aguilera J, Prunicki M, et al. Mechanisms of climate change and related air pollution on the immune system leading to allergic disease and asthma. *Sem Immunol.* 2023; 67: 101765. doi:10.1016/j.smim.2023.101765
68. Skevaki C, Nadeau KC, Rothenberg ME, et al. Impact of climate change on immune responses and barrier defense. *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 153 (5): 1194-1205. doi:10.1016/j.jaci.2024.01.016
69. Heled Y, Fleischmann C, Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2013; 24 (2): 85-96. doi:10.1515/jbcpp-2012-0040
70. Zhang M, Ma Y, Ye X, et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Sign Transduct Targ Ther.* 2023; 8 (1): 261. doi: 10.1038/s41392-023-01464-x
71. Martínez LG, Cárdenas RDS, García SV, et al. Transient receptor potential ion channels and their leading role in analgesic therapy. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2015; 34 (3): 278-288.
72. Garcia-Bertran S, Serra-Baldrich N, Baselga E, et al. Agentes externos en la dermatitis atópica: nuevos conceptos en multiprotección. *Piel.* 2017; 32 (6): 339-348. doi:10.1016/j.piel.2017.03.002
73. Çelebi Sözen Z, Treffeisen ER, Özdel Öztürk B, et al. Global warming and implications for epithelial barrier disruption and respiratory and dermatologic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152 (5): 1033-1046. doi:10.1016/j.jaci.2023.09.001
74. Llamas-Velasco M, García-Díez A. Cambio climático y piel: retos diagnósticos y terapéuticos. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2010; 101 (5): 401-410. doi:10.1016/j.ad.2009.12.019
75. Chen Z, Li M, Lan T, et al. Effects of ambient temperature on atopic dermatitis and attributable health burden: a 6-year time-series study in Chengdu, China. *PeerJ.* 2023; 11: e15209. doi:10.7717/peerj.15209
76. Hui-Beckman J, Goleva E, Leung D, et al. The impact of temperature on the skin barrier and atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (6): 713-719. doi:10.1016/j.anai.2023.08.007
77. Mildner M, Jin J, Eckhart L, et al. Knockdown of Filaggrin Impairs Diffusion Barrier Function and Increases UV Sensitivity in a Human Skin Model. *J Invest Dermatol.* 2010; 130 (9): 2286-2294. doi:10.1038/jid.2010.115
78. Kinney PL, Ge B, Sampath V, et al. Health-based strategies for overcoming barriers to climate change adaptation and mitigation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152 (5): 1053-1059. doi:10.1016/j.jaci.2023.09.012
79. Bienestar I de S para el. Día Mundial de la Alergia | 8 de julio. gob.mx. Accessed September 24, 2025. <http://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-de-la-alergia-8-de-julio?idiom=es>

Necesidades, limitantes y oportunidades para crear un centro de excelencia de atención en asma grave en el sistema de atención pública en México

Needs, limitations and opportunities to create a center of excellence for severe asthma care in the public healthcare system in Mexico

Aurora Alejandra Chávez-García,^{1*} Ricardo Lemus-Rangel,² José Ernesto Juárez-León,³ Nadia Karina Aguilar-Hinojosa,⁴ Yair Humberto González-Tuyub,⁵ José Valentín Flores-González⁶

¹Especialidad en Alergia e Inmunología, Hospital General de Zona 11, IMSS, Xalapa, Veracruz

²Especialidad en Neumología, Departamento de Neumología, Hospital General, Centro Médico Nacional "La raza", IMSS, Ciudad de México

³Maestría en Ciencias Médicas, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

⁴Especialista en Alergia e Inmunología Clínica, Adscrita al Servicio de Alergia del Hospital General Regional 1 Lic. Ignacio García Téllez, IMSS, Mérida, Yucatán

⁵Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica, Clínica de Especialidades y Centro de Apoyo Diagnostico Leonardo y Nicolas Bravo, ISSSTE, Ciudad de México

⁶Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Hospital Regional ISSSTE Puebla, México

Recepción: 17/06/2025

Aceptación: 02/09/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Aurora Alejandra Chávez García. dra.a.chavez@outlook.com

Resumen

Antecedentes: El asma es una enfermedad respiratoria crónica común que afecta del 1 al 18% de la población en todo el mundo. En México el 8% de la población padece de asma. El asma grave representa, incluso, un 10% del total de casos. La propuesta de un Centro de Excelencia de Asma tiene como meta principal desarrollar procesos clave, establecer una metodología y ampliar la experiencia clínica con base en tecnologías actualizadas y enfoque en procesos críticos que permitan a las instituciones de salud pública hacer eficientes sus procesos de atención.

Objetivo: Consensuar las necesidades y oportunidades identificadas en el sector público para crear un centro de excelencia de atención en asma grave.

Metodología: Se utilizó la metodología RAND/UCLA para generar consensos, a través de evidencias científicas y la opinión de un panel Delphi modificado, online de forma asincrónica conformado por 14 expertos, de diferentes instituciones públicas, con experiencia en el tratamiento del asma grave. **Principales recomendaciones:** Se emiten consideraciones y recomendaciones para el desarrollo de un Centro de Excelencia de atención en asma grave y recomendaciones para facilitar y homologar el diagnóstico, atención, tratamiento y seguimiento del paciente con asma grave, enfatizando la importancia del tratamiento de las comorbilidades, las consideraciones internacionales y estrategias para evaluar el apego al tratamiento, así como los recursos indispensables para el desarrollo del Centro de Excelencia.

Conclusión: El desarrollo de Centros de Excelencia de Asma permitiría acelerar la innovación científica y clínica, educación y abogacía, promoviendo la excelencia en educación, investigación, y entrenamiento en el tratamiento del asma.

Palabras clave: Asma; Enfermedad respiratoria crónica; Asma grave; Centros de excelencia; México; Sector público; Adherencia al tratamiento.

Abstract

Background: Asthma is a common chronic respiratory condition that affects from 1 to 18% of the world population. In Mexico, 8% of the population lives with asthma. Severe asthma represents up to 10% of cases. The proposal of an Asthma Center of Excellence has the main goal to develop key procedures, establishing methods and developing clinical experience based in modern technology and focused on critical procedures that allow institutions to build more efficient management procedures.

Objective: To bring to consensus the needs and opportunities identified in the public sector to create a center of excellence for severe asthma management.

Methodology: We used the RAND/UCLA method for consensus, through scientific evidence and the opinions of an asynchronous online modified Delphi panel of 14 experts from different institutions with experience in severe asthma management. **Main recommendations:** The panel provided consid-

erations and recommendations to facilitate and standardize the diagnosis, management, treatment, and follow-up of patients with severe asthma, with particular emphasis on management of comorbidities, international considerations and strategies to evaluate treatment adherence and key resources for the development of a Center of Excellence.

Conclusion: The development of a Center of Excellence would allow to accelerate scientific innovation, education and advocacy, promoting excellence in education, research and training in the management of asthma.

Keywords: Asthma; Chronic respiratory condition; Severe asthma; Centers of excellence; Mexico; Public sector; Treatment adherence.

ANTECEDENTES

Los Centros de Excelencia (COES, por sus siglas en inglés) consisten en equipos de expertos calificados y usualmente involucrados en investigación e innovación. Éstos pueden ser establecidos por una sociedad médica, instituciones de salud pública, entidades gubernamentales o grupos de pacientes.¹ Su diseño está centrado en el paciente y puede mejorar la profundidad y amplitud de los servicios de atención médica disponibles.² Es por ello, que el objetivo del presente estudio es generar un consenso sobre las necesidades y oportunidades identificadas, a las cuales se enfrentan en la actualidad los médicos en instituciones del sector público en México, para crear un centro de excelencia de atención en asma grave (AG).

El asma es una enfermedad respiratoria crónica común, que afecta hasta un 18% de la población mundial.³ En México entre el 5 y 12% de la población general sufre de esta enfermedad.⁴ La gravedad se determina con base en la historia clínica del paciente, de acuerdo con el nivel de medicación necesario para controlar los síntomas, tras haber recibido manejo de mantenimiento.^{5,6}

Los síntomas suelen variar en intensidad debido a factores como el polen, actividad física, infecciones respiratorias virales, el clima, exposición a alérgenos, entre otros. Éstos pueden resolverse espontáneamente o con tratamiento y desaparecer durante semanas o meses. Las exacerbaciones de asma pueden poner en peligro la vida y suponen una carga importante para los pacientes y la comunidad.⁷ Algunos pacientes logran controlar esta enfermedad con tratamiento, pero al disminuir las dosis o frecuencia, presentan nuevas exacerbaciones.⁷

El asma representa un problema de salud pública donde hasta un 10% de las personas tienen una enfermedad grave.⁸ Se calcula que 1,150 personas mueren diariamente a causa del asma y 10.5 millones de años de vida perdidos fueron atribuidos a muertes prematuras relacionadas con ésta en 2016. La carga económica de esta enfermedad es relevante para el sistema sanitario en términos de costos directos (hospitalización y tratamiento) como indirectos (ausentismo escolar y laboral de los padres).⁹ Por ello, es importante formar centros de excelencia que den atención a pacientes con esta enfermedad.

MÉTODOS

Se utilizó la metodología RAND/UCLA para generar consensos, la cual utiliza la suma de evidencia científica disponible, junto con el juicio y opinión de un panel Delphi modificado, realizado de manera asincrónica y online.¹⁰ El panel, fue conformado por 14 expertos (neumólogos y alergólogos),¹¹ tomadores de decisiones de diferentes instituciones públicas de México, con amplia experiencia tratando pacientes con asma grave, así como, en publicaciones y gran prestigio en el campo como tomadores de decisiones. Se elaboró un

cuestionario con 36 preguntas sobre la creación de COEs las cuales fueron estructuradas y validadas por los expertos. Abarcando 6 secciones: 1) Diagnóstico, 2) Tratamiento, 3) Seguimiento, 4) Implementación de un COE, 5) Manejo y creación de datos, y 6) Limitaciones administrativas. Se determinó consenso con al menos el 80% de coincidencia en las respuestas de los panelistas y de no llegar al porcentaje mencionado, se realizaría una segunda ronda. Planteando discusión sobre el tema y sometiendo nuevamente a votación, si en la segunda ronda tampoco se llegaba a alcanzar consenso se planteó una nueva pregunta para abrir la discusión en grupo, atender los argumentos y conocer la dispersión de los datos de las rondas previas.

El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, moda, para indicar la tendencia central de la distribución o conjunto de respuesta de expertos, mientras que los valores máximo y mínimo, para identificar las respuestas extremas y así tener una caracterización del conjunto de los resultados obtenidos en cada una de las preguntas. Se identificó la mediana de respuesta con sus indicadores de dispersión y construyeron graficas de frecuencias simples y acumuladas.

RESULTADOS

Diagnóstico

Se compuso de 5 preguntas relacionadas a las características y recomendaciones alrededor del proceso diagnóstico del asma grave, donde el grupo de expertos hizo hincapié en la necesidad de confirmación diagnóstica a detalle a través de pruebas específicas y la importancia de espacios de capacitación para paciente y personal médico para lograr una concientización sobre los puntos clave del AG y el uso de las herramientas diagnósticas y de tratamiento más actualizadas. **Cuadro 1**

Tratamiento

Constó de 6 preguntas y partió con la discusión del algoritmo para elección del primer tratamiento biológico, con base en la endotipificación del paciente descrito en los lineamientos 2021 de MIA, solicitando la opinión del grupo sobre las necesidades percibidas para lograr alinearse a estas recomendaciones, los panelistas enlistaron dentro de las necesidades de equipo, la determinación de óxido nítrico en aire espirado, la prueba específica de IgE y la espirometría. En cuanto a las necesidades de tratamiento, mencionaron el acceso a los medicamentos biológicos recomendados en las guías como Dupilumab, Benralizumab y Mepolizumab.

Al hacer un análisis de estrategias recomendables para la disminución de morbilidad en AG, el panel concentró sus recomendaciones en 3 puntos clave: diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado y referencia adecuada, así como, los elementos clave para su implementación. **Cuadro 2**

Cuadro 1. Preguntas Panel Delphi Modificado. Sección 1: Diagnóstico de asma grave.

Pregunta	Recomendaciones/Consenso
1. Retos del Diagnóstico de asma grave	Confirmación diagnóstica (pruebas de función pulmonar e inflamación tipo 2) 100% Diagnóstico detallado (nivel de control, riesgo futuro y gravedad) 100%
2. Consideraciones para el diagnóstico de asma grave con recursos limitados	Historia clínica completa Prueba de control Referencia oportuna Optimizar recursos disponibles
3. Concientización del personal en asma grave	Capacitación presencial 100% Rotación en centros especializados 71% Reforzar el programa de medicina general/familiar 71% Otras recomendaciones: Educación médica continua 7% Capacitación en espirometría 7% Cuestionarios de calidad de vida 7% Aerosolterapia 7% Acceso a información científica y guías de tratamiento 7%
4. Temporada de mayor manifestación de asma grave	Enero 93% Noviembre 86% Diciembre 86%
5. Criterios de referencia	Sospecha clínica 88%

Cuadro 2. Preguntas Panel Delphi Modificado. Sección 2: Tratamiento de asma grave.

Pregunta	Consenso/Recomendaciones
6. Necesidades institucionales para tratamiento 1L de biológicos en apego a MIA	Necesidad de equipamiento: • Determinación de óxido nítrico en aire espirado • Prueba específica de IgE • Espirometría. Necesidades de insumos: • Dupilumab • Benralizumab • Mepolizumab
7. Estrategias para disminución de morbilidad en AG	Diagnóstico oportuno (95%) Tratamiento adecuado (86%) Referencia adecuada (81%).
8. Elementos clave en estrategias de disminución de la morbilidad en AG	Diagnóstico oportuno: • Personal Médico capacitado • Difusión científica • Capacitación masiva • Abordaje multidisciplinario • Rotación por especialidades y centros de atención de asma grave • Establecer Nivel de la enfermedad Tratamiento adecuado: • Control de comorbilidades y conocimiento de biológicos monoclonales para el control de asma grave • Perfilamiento de pacientes • Disponer de los recursos materiales y equipos para función pulmonar adecuados • Establecer pronóstico de acuerdo con el nivel de severidad

...continuación cuadro 2.

Pregunta	Consenso/Recomendaciones
9. Comorbilidades de manejo prioritario	Referencia adecuada: • Conocimiento del asma grave en los niveles de atención • Conocer escala de tratamiento en GINA, MIA y GEMA • Corroborar técnica de inhalación y apego al tratamiento • Difusión entre los médicos de primer contacto Alergias (100%) Tabaquismo (100%) Obesidad (100%) Rinitis/Rinosinusitis (100%) Afectación emocional (100%) Reflujo gastroesofágico (86%) Diabetes (79%) Apnea del sueño (71%) Alteraciones de la tiroides (71%) Hipertensión arterial (71%)
10. Recomendaciones para la adaptación de guías internacionales	• Alternativas de abordaje, ruta de perfilamiento e investigación que documente su efectividad. • Solicitud a niveles centrales sobre actualizaciones y terapias individualizadas, generando la necesidad de insumos diagnósticos y tratamientos. • Programas de educación médica continua y educación al paciente priorizando la prevención. • Tratamientos biológicos y seguimiento de la respuesta.
11. Ventajas del tratamiento estandarizado en unidades especializadas	Simplificar la toma de decisiones (86%) Identificación de efectos adversos (78%) Mejoras clínicas y revaloración en caso de falla terapéutica (71%) Adquirir experiencia para optimizar recursos y favorecer la evolución de los pacientes.

En el tema de comorbilidades que requieren un manejo prioritario, el panel consensó al 100% las alergias, tabaquismo y obesidad.

Al analizar estrategias para la adopción de lineamientos internacionales, nuevamente el panel resaltó la importancia del acceso a los tratamientos recomendados y la capacitación adecuada del personal médico y pacientes. Ya que, en la aplicación de estas guías, el panel de expertos identificó un espacio de oportunidad para simplificar la toma de decisiones (86%).

Seguimiento

Para este tema se plantearon 6 preguntas. El panel consensó como estrategias útiles para evaluar el apego, la implementación de una agenda de revisión a corto plazo, el aplicar escalas de seguimiento y apego, la educación del paciente, el diagnóstico mantenido y un seguimiento clínico farmacológico (**Cuadro 3**). Se hizo mención en el tema del uso de inhaladores, su correcta administración y la valoración del número de dispositivos/ inhaladores utilizados mensualmente, colores, numerador. Así como, la verificación de la administración de tratamiento en el tiempo requerido. Se consensó al 100% la necesidad de seguimiento por un equipo multidisciplinario liderado por neumólogos y alergólogos.

Al analizar el papel de los esteroides en el manejo del AG, El 92% de los panelistas los consideran una opción transitoria para lograr control, pero debido a sus efectos adversos, lo establecen únicamente como terapia de rescate y empleada como desinflamatorio que disminuye el riesgo de exacerbación.

Se cuestionó al panel sobre los elementos de un seguimiento ideal del AG, donde se mencionó el uso de cuestionarios de adherencia y calidad de vida y un análisis del uso adecuado de inhaladores, donde los expertos recomiendan un monitoreo mensual con un consenso del 100%, sin embargo, al analizar su experiencia propia, encontramos que solo 1 de cada 7 especialistas tiene la posibilidad de monitoreo en el escenario ideal.

Implementación de un COE

Esta sección constó de 10 preguntas, enfocadas a establecer las necesidades para la integración de este, para cumplir los diferentes objetivos, donde destaca una visión de manejo multidisciplinario con experiencia en manejo de asma grave, un enfoque en investigación y procesos clave con avales institucionales y académicos, así como certificaciones periódicas. **Cuadro 4**

Cuadro 3. Preguntas Panel Delphi Modificado. Sección 3: Seguimiento.

Pregunta	Consenso/Recomendaciones
12. Estrategias para evaluación de apego en el AG	Agenda de revisión a corto plazo con aplicación de escalas de seguimiento y apego. (92%) Educación del paciente, el diagnóstico mantenido y seguimiento clínico farmacológico. (85%) Monitoreo de la correcta administración de inhaladores Verificación de la administración en la periodicidad y tiempo requerido
13. Responsable ideal del manejo del AG	Equipo multidisciplinario liderado por neumología/alergología (100%)
14. Papel de los esteroides en el tratamiento de mantenimiento del AG	Tratamiento transitorio para lograr control del AG (100%)
15. Estrategia ideal de seguimiento en AG	Citas mensuales (100%) Consulta alternada con seguimiento en línea (92%) Cuestionarios de control de adherencia y calidad de vida (85%) Evaluación del uso de inhaladores (85%)
16. Periodicidad de monitoreo en AG	Monitoreo de 3 a 4 veces al año (64%) Monitoreo de 1 a 3 veces al año (29%) Monitoreo mensual (7%)
17. Control propio por paciente	No se considera necesario el manejo de control propio en AG (100%)

Cuadro 4. Preguntas Panel Delphi Modificado. Sección 4: Implementación de COEs.

Pregunta	Consenso/Recomendaciones
18. Condiciones fundamentales	Investigación 100% Atención Clínica 100% Registro clínico 92% Programas multidisciplinarios 92% Programas de apoyo enfermería-paciente 85% Laboratorio de función pulmonar 85%
19. Personal clave	Neumología Alergología-inmunología Nutrición Psicología Gastroenterología Otorrinolaringología.
20. Elementos principales	Experiencia en atención de asma grave 100% Depto. de Investigación 100% Equipos para FeNo y espirometría 100% Disponibilidad de tratamientos 92% Educación médica continua 92% Educación paciente y familiares 85% Administración de recursos 85% Adecuada infraestructura 85% Equipo multidisciplinario 85% Área de capacitación 71%

...continuación cuadro 4.

Pregunta	Consenso/Recomendaciones
21. Elementos asequibles a corto plazo	Experiencia en atención de asma grave Educación a pacientes y familiares Equipo multidisciplinario
22. Definiciones y requisitos específicos	Procesos clave Metodología establecida Desarrollo de experiencia
23/24. Estándares internacionales y avales institucionales o académicos	Alineación con estándares internacionales 86% INER 100% Instituciones de salud 92% CEA 85% WAO 85% Sociedades médicas 85% UNAM 71%
25. Necesidades de infraestructura	Laboratorio de función pulmonar 100% Área de investigación 100% Archivo 85% Equipo de cómputo 85% Sala de usos múltiples 85%
26. Periodos de certificación	Certificación cada 2 o 3 años por los órganos competentes 100%
27. Consideraciones COVID-19	No se considera necesarias medidas adicionales al manejo establecido.

Manejo y creación de data

Lo integran 5 preguntas enfocadas en el manejo y creación de data dentro de la implementación de un COE, donde el panel resaltó la importancia de generar y almacenar información estandarizada para generar data de calidad y fácil acceso para su análisis, con la incorporación de personal de soporte especializado que apoye en el análisis de la información para estudio y publicación, como parte del objetivo de investigación e innovación de un COE. **Cuadro 5**

Limitaciones administrativas

La última sección del cuestionario constó de 4 preguntas, en donde se analizaron los elementos administrativos, así como las barreras para la prescripción de tratamientos biológicos descritos en los lineamientos internacionales como parte del tratamiento del AG.

El panel de expertos consensuó las dificultades diagnósticas y desabasto de biológicos en su práctica diaria, en contraste directo con los indicadores de desempeño propuestos para evaluar un COE, que incluyeron el diagnóstico oportuno, abasto de medicamentos, acceso a pruebas diagnósticas y suficiencia de recursos; resaltando la relevancia de una unidad de atención con las características de un COE cuyos procesos permitan remover las barreras de acceso en el manejo del AG. **Cuadro 6**

DISCUSIÓN

El presente panel refuerza la necesidad de la creación de centros de excelencia para tratar el asma grave, un problema de salud pública, en México, reportados por especialistas con gran experiencia clínica tratando pacientes con esta enfermedad. El panel de expertos aportó información que permite desarrollar una propuesta integral de un proyecto de atención del AG que incluye planes, programas y presupuesto hacia una cobertura efectiva con servicios de calidad y recomendaciones para instrumentar un protocolo de atención a personas con AG, educar socialmente y tomar acción como personal de la salud.

Los Centros de Excelencia cuentan con una serie de criterios para la selección por parte Centro de Excelencia de la Organización Mundial de Alergias (WCOE), que consiste en identificar un grupo multidisciplinario, con sede en una institución académica, que abarca tres o más subespecialidades, con los siguientes componentes: a) Contar con una misión clara en línea con la misión de Organización mundial de alergias (WAO) con el propósito y los objetivos de promover en este caso el asma y la inmunología clínica como un campo multidisciplinario b) Tener una organización bien establecida con buen gobierno e infraestructura y mentores reconocidos en alergia, asma e inmunología clínica c) Contar con una facultad diversa que represente tres o más

Cuadro 5. Preguntas Panel Delphi Modificado. Sección 5: Manejo y creación de data en el COE.

Pregunta	Consenso/Recomendaciones
28. Generación de data	Necesidad de incorporar el manejo de la Data dentro del COE (100%)
29. Formatos de recolección	Formatos estandarizados de acuerdo con estándares de calidad (100%)
30. Sistema de datos	El sistema de datos debe ser parte integral del COE (100%)
31. Personal	Se requiere un estadista dentro del COE para apoyar en el análisis de la data generada (100%)
32. Variables clave	Edad Género Ocupación Comorbilidades Tratamiento Exacerbaciones Fecha de inicio Espacio geográfico Hospitalizaciones Costos

Cuadro 6. Preguntas Panel Delphi Modificado. Sección 6: Limitaciones administrativas en la prescripción de biológicos.

Pregunta	Consenso/Recomendaciones
33. Indicadores de desempeño del COE	Diagnóstico oportuno Desabasto de medicamentos Limitación de pruebas diagnósticas Recursos insuficientes Programas académicos
34. Desabasto y prescripción de biológicos	El desabasto presenta una barrera para iniciar el tratamiento biológico (92%)
35. Limitación en pruebas de función pulmonar	No se cuenta con todos los recursos para poder hacer la prueba (100%)
36. Rol del jefe de servicio en la prescripción de biológicos	Juega un papel importante en la toma de decisiones de prescripción

subespecialidades clínicas, así como, estar integrado por diferentes áreas: Investigación, Aspectos Clínicos, Ciencias Básicas, Educación, Capacitación y Creación de redes.

Al abordar los requisitos para la creación de un COE, el presente panel describió las necesidades actuales con base en su experiencia institucional y enlistó desde su experiencia; los elementos necesarios desde la infraestructura, insumos, procesos, administración y monitoreo de calidad. De modo que el presente trabajo sirva de base para la planificación, implementación y consolidación de un centro de excelencia.

De acuerdo con Sugerman el COE deberá estar constituido por un grupo de trabajo multidisciplinario, basado en una institución académica, que incluya dos o más subespecialidades, el cual debe de tener una clara misión alineada con el propósito de favorecer el progreso del asma grave como área de estudio multidisciplinaria. Debe ser claro en la organización establecida, que cuente con buena dirección e infraestructura, así como un departamento de investigación bien establecido que le permita actualizar la información y presentar resultados del seguimiento de personas con Asma grave.¹²

Sin embargo, hay que no se debe de perder de vista que la falta de estandarización de los centros de excelencia puede dificultar su implementación, así como, los tiempos necesarios para establecer este tipo de estructuras, los requerimientos para su implementación y el nivel de compromiso necesario para conformarlos exitosamente.¹³

CONCLUSIONES

En el presente estudio se identificó la necesidad del desarrollo de Centros de Excelencia de Asma en México, los cuales podrían ser aplicables a la realidad de la salud pública. La creación de estos COEs permitiría intensificar y acelerar la innovación científica y clínica multidisciplinaria, la educación y la abogacía a nivel nacional, promoviendo la excelencia en educación, investigación, y entrenamiento para todos los interesados en asma e inmunología clínica. También se identificó la necesidad de que exista una institución académica o colegiada en México que otorgue la certificación oficial como centro de excelencia en asma a un hospital y/o servicio.

DECLARACIONES

Agradecimientos

HS Estudios Farmacoeconómicos S.A. de C.V., brindó apoyo para la redacción médica, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Publicación (GPP3).

Contribución de los autores

Conflicto de interés

El autor AACG ha recibido pago u honorarios por conferencias, presentaciones, conferencias, redacción de manuscritos o eventos educativos por parte de AstraZeneca México y Merck México. LRR ha recibido pago u honorarios por conferencias, presentaciones, conferencias, redacción de manuscritos o eventos educativos, por parte de AstraZeneca, CHIESI, Boehringer Ingelheim y Carnot; así mismo también ha participado en un Comité de Vigilancia o Consejo Asesor de Seguridad de Datos de los laboratorios antes mencionados. JLJE ha recibido pago u honorarios por conferencias, presentaciones, conferencias, redacción de manuscritos o eventos educativos por parte de AstraZeneca. FGJV actualmente labora en ISSSTE, una institución pública de salud. Los autores no tienen ninguna otra afiliación relevante o participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el tema o los materiales discutidos en el manuscrito aparte de los revelados.

Financiamiento

AstraZeneca.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Referencias clave

1. Elrod JK, Fortenberry JL Jr. Centers of excellence in healthcare institutions: what they are and how to assemble them. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17 (Suppl 1): 425. doi:10.1186/s12913-017-2340-y
2. Maltby S, Gibson PG, Reddel HK, et al. Severe Asthma Toolkit: an online resource for multidisciplinary health professionals-needs assessment, development process and user analytics with survey feedback. *BMJ Open*. 2020; 10 (3): e032877. doi:10.1136/bmjopen-2019-032877
3. Organización Mundial de la Salud. www.who.int. [Online].; 2022 [cited 2022 07 05. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
4. Gaceta UNAM. www.gaceta.unam.mx. [Online]. 2024. <https://www.gaceta.unam.mx/entre-el-5-y-12-de-la-poblacion-tiene-asma-en-mexico/>

Permisos

Todas las Figuras y Cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Elrod JK, Fortenberry JL Jr. Centers of excellence in healthcare institutions: what they are and how to assemble them. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17 (Suppl 1): 425. doi:10.1186/s12913-017-2340-y
2. Maltby S, Gibson PG, Reddel HK, et al. Severe Asthma Toolkit: an online resource for multidisciplinary health professionals-needs assessment, development process and user analytics with survey feedback. *BMJ Open*. 2020; 10 (3): e032877. doi:10.1136/bmjopen-2019-032877
3. Organización Mundial de la Salud. www.who.int. [Online].; 2022 [cited 2022 07 05. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
4. Gaceta UNAM. www.gaceta.unam.mx. [Online]. 2024. <https://www.gaceta.unam.mx/entre-el-5-y-12-de-la-poblacion-tiene-asma-en-mexico/>
5. Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org. [Online]. 2022. <https://ginasthma.org/>.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org. [Online]. 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
7. Gereda J, Arruda-Chaves E, Larco J, Matos E, et al. Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Alergia Méx*. 2024; 71 (2): 114-127.
8. Del-Río-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, et al. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations-a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res*. 2020; 7 (1): e000658. doi:10.1136/bmjresp-2020-000658
9. Kaplan A, Szefer SJ, Halpin DMG. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020; 30 (1): 36. doi:10.1038/s41533-020-00194-9
10. Martínez-Sahuquillo A, Ruiz De Vargas E. Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. «Método RAND/UCLA». *Rehabilitación*. 2001; 35 (6): 388-392.
11. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol*. 2021; 11 (4): 116-129.
12. Sugerman DT. Centers of Excellence. *JAMA*. 2013; 310 (9): 994. doi:10.1001/jama.2013.277345.
13. Li J, Burson RC, Clapp JT, Fleisher LA. Centers of excellence: Are there standards?. *Healthc (Amst)*. 2020; 8 (1): 100388. doi:10.1016/j.hjdsi.2019.100388

Cromoblastomicosis, una enfermedad tropical desatendida: reporte de caso y revisión narrativa

Overview of Chromoblastomycosis, a neglected tropical disease: case report and narrative review

Angie Juliana Paternina-Colorado,^{1*}  Yadira Melo-Maecha,¹  Julio César Velasco-Castro,¹  Angie Lizeth Garzon-Peñuela,¹  Hector Julián Cubillos-Vega,¹  Sara Daniela Bernal-Otalora,¹  Lorena García-Agudelo¹ 

¹Hospital Regional de la Orinoquía, Colombia

Recepción: 10/02/2025

Aceptación: 08/07/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Angie Juliana Paternina Colorado. julianacolorado87@gmail.com

Resumen

Antecedentes: La cromoblastomicosis (CBM) es una micosis subcutánea crónica presente en regiones tropicales o subtropicales, causada por la inoculación traumática de varias especies de hongos melanizados, los más comunes son *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladophialophora carrionii*, se caracteriza en etapas tempranas por máculas o pápulas eritematosas con aspecto verrugoso o hiperqueratósico, que progresan a morfologías nodulares, verrugosas, tumorales, en placa o cicatriciales.

Objetivo: describir una presentación clásica y realizar una revisión narrativa de la CBM con un tiempo de evolución prolongado y extensión multifocal.

Reporte de caso: Hombre de 69 años, de ocupación agricultor con antecedentes de hipertensión arterial, falla cardíaca con FEVI conservada, diverticulosis colónica y hernia umbilical. Ingresó al servicio de urgencias por cuadro de un día de disnea, escalofríos, astenia, adinamia y fiebre, compatible con neumopatía crónica exacerbada y neumonía; dado historial de 10 años de crecimiento progresivo de lesiones en piel tipo pápulas indoloras y pruriginosas que se extendieron con distintas presentaciones a otras áreas del cuerpo, se le practicó un estudio de hidróxido de potasio (KOH) evidenciando estructuras micóticas y presencia de levaduras, mientras que la biopsia de piel reportó hallazgos de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, y abscesos intraepidérmicos con cuerpos de Medlar, patognomónicos de la CBM.

Conclusión: Se resalta la relevancia de un diagnóstico acertado de una enfermedad tropical desatendida y la instauración de tratamiento antimicótico personalizado, además de la necesidad de un monitoreo a largo plazo debido al carácter crónico de la patología por su marcada resistencia al tratamiento.

Palabras clave: Cromoblastomicosis; Enfermedades desatendidas; Dermatomicosis.

Abstract

Background: Chromoblastomycosis (CBM) is a chronic subcutaneous mycosis present in tropical or subtropical regions, caused by the traumatic inoculation of various species of melanized fungi, the most common being *Fonsecaea pedrosoi* and *Cladophialophora carrionii*. It is characterized in early stages by erythematous macules or papules with a verrucous or hyperkeratotic appearance, which progress to nodular, verrucous, tumoral, plaque, or scar-like morphologies.

Objective: to describe a classic presentation and conduct a narrative review of CBM with a prolonged evolution time and multifocal extension.

Case report: 69-year-old man, a farmer by occupation, with a history of hypertension, heart failure with preserved ejection fraction, colonic diverticulosis, and umbilical hernia. He was admitted to the emergency department with a one-day history of dyspnea, chills, asthenia, adynamia, and fever, consistent with exacerbated chronic lung disease and pneumonia. Given a 10-year history of progressive growth of painless and pruritic papular skin lesions that spread with various presentations to other areas of the body, a potassium hydroxide (KOH) test was performed, revealing mycotic structures and the presence of yeasts. Meanwhile, the skin biopsy reported findings of pseudoepitheliomatous hyperplasia and intraepidermal abscesses with Medlar bodies, pathognomonic of CBM.

Conclusion: The case highlights the importance of an accurate diagnosis of an overlooked tropical disease and the establishment of personalized antifungal treatment, as well as the need for long-term monitoring due to the chronic nature of the pathology and its marked resistance to treatment.

Keywords: Chromoblastomycosis; Neglected diseases; Dermatomycoses.

ANTECEDENTES

La cromoblastomicosis (CBM) es una micosis primaria subcutánea, crónica que puede desarrollarse en sitios de trauma cutáneo con exposición a fragmentos de hifas y/o conidios, cuya patogenia se da por la inoculación de un grupo de hongos dematiáceos o mielinizados (más comúnmente *Fonsecaea* spp. *Cladophialophora* spp. *Phialophora* y *Rhinocladiella*, entre otros) de forma directa a la dermis y tejido celular subcutáneo, sin embargo, pueden expandirse hacia la epidermis o a niveles más profundos, llegando a poner en riesgo las estructuras óseas, así como propagarse y generar una enfermedad sistémica; la inoculación directa transcutánea es su método de entrada principal, siendo la agricultura la actividad que se asocia con mayor frecuencia.¹⁻⁷ El CBM se encuentra en todo el mundo, pero es más frecuente en climas tropicales y subtropicales, de abundante vegetación en América Latina, África y Asia.²

La enfermedad representa un impacto considerable en la salud pública y ha sido oficialmente reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad tropical desatendida (ETD),³ puesto que impacta principalmente en las extremidades inferiores de hombres de edad media en naciones de ingresos bajos y medios, donde los hongos se contraen mediante lesiones en la piel.^{2,3-9} Las complicaciones potenciales de la cromoblastomicosis comprenden fibrosis tisular incapacitante, infección secundaria, carcinoma de células escamosas y, a menudo, alteración de órganos internos.⁴

Inicialmente, la cromoblastomicosis se presenta como una mácula solitaria eritematosa que puede transformarse en una pápula rosada y lisa. Más adelante pueden surgir rasgos verrugosos e hiperqueratósicos. Dentro de las manifestaciones progresivas de la enfermedad, usualmente se

observan cinco formas: nodular, verrugoso, tumoral, cicatriciales y placa.⁴ El diagnóstico se fundamenta en tres aspectos esenciales: el clínico-epidemiológico, el de anatomía patológica y el microbiológico.^{5,6,8-10} El tratamiento para la CBM puede incluir terapia antimicótica sistémica con itraconazol o terbinafina, escisión quirúrgica, la crioterapia y/o cirugía láser.⁹ A continuación, se presenta un caso con el fin de describir una presentación clásica con un tiempo de evolución prolongado y extensión multifocal.

REPORTE DE CASO

Hombre de 69 años, de ocupación agricultor, procedente de área rural. Ingresó al servicio de urgencias por cuadro de un día de disnea, escalofríos, astenia, adinamia y fiebre. Al examen físico presentaba signos vitales: tensión arterial: 126/66 mmHg, frecuencia cardíaca: 105 lpm, frecuencia respiratoria: 23 rpm, saturación de oxígeno: 94%, temperatura: 38,2°C, con roncus en ambos campos pulmonares y estertores en base derecha, en piel observaron múltiples placas eritematosas, verrucosas con bordes sobreelevados, con presencia de costra en extremidades superiores e inferiores que se extendían desde dorso de pie izquierdo, cara interna de pierna izquierda hasta hemiabdomen inferior (**Figura 1**). Reinterroga al paciente acerca de las lesiones cutáneas, relató que las estas aparecieron hace 10 años, con crecimiento progresivo; inicialmente comenzaron como pápulas indoloras y pruriginosas en brazo izquierdo y gradualmente se extendieron a pierna izquierda, región abdominal, dorsal y brazo derecho parcialmente e izquierdo. Aporta un reporte de biopsia de piel de dos años atrás, con inflamación aguda y crónica granulomatosa severa. Informa que no recibió tratamientos.

Deciden hospitalizar al paciente y ordenan estudios e imágenes. Las imágenes revelaron neumopatía crónica

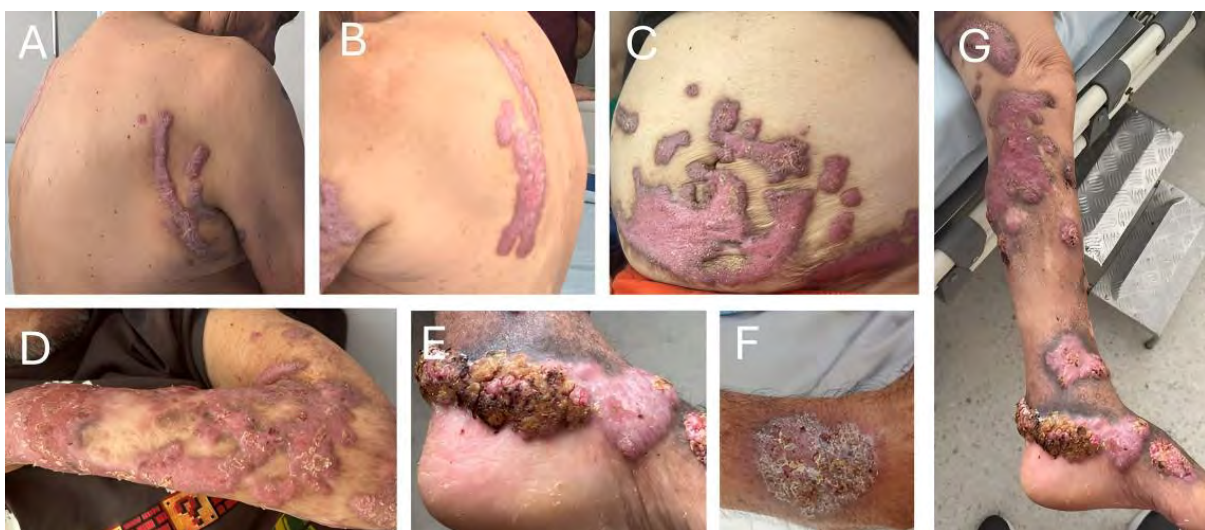


Figura 1. **A:** Placa eritematoviolácea, ligeramente elevada de bordes irregulares de distribución lineal en tórax posterior derecho. **B:** Placa eritematoviolácea de bordes irregulares de distribución lineal en tórax posterior izquierdo. **C:** Placas eritematovioláceas de bordes irregulares de distribución difusa en hemiabdomen inferior y parcialmente en hemiabdomen superior. **D:** Placas eritematovioláceas de bordes irregulares de distribución difusa, escamosa y sobreelevada en brazo izquierdo. **E:** lesión hiperqueratósica, verrugosa y seca con superficie vegetativa infiltrante con puntos negros en cuello de pie izquierdo. **F:** lesión eritematosa, plana, con superficie escamosa en muñeca derecha. **G:** Placas eritematovioláceas de bordes irregulares de distribución difusa con morfología verrugosa en pierna izquierda.

exacerbada Anthonisen II, enfisema paraseptal superior y neumonía basal derecha para lo cual dieron tratamiento antibiótico endovenoso y para las lesiones en piel administraron ácido fusídico 2% tópico, sin mejoría significativa. El paciente permaneció durante siete días, durante el cual realizaron la toma de la biopsia de piel, KOH y cultivo.

El paciente acudió a los 30 días al servicio de dermatología, quien reviso los reportes: El KOH reveló estructuras micóticas y presencia de levaduras en muestras de brazo y pie izquierdo. El aislamiento microbiológico reportó crecimiento de *Fonsecaea* spp. La biopsia de piel de dorso de pie izquierdo evidenció cuerpos escleróticos pigmentados conocidos como cuerpos de Medlar patognomónicos de CBM (**Figura 2**), además mostró hiperplasia pseudoepiteliomatosa con abscesos intraepidérmicos y los cuerpos escleróticos fúngicos pigmentados (**Figura 3**).

Se indicó tratamiento con terbinafina 250 mg vía oral al día por 6 meses y prescribió seguimiento bimensual estricto para definir la necesidad de escisión quirúrgica, crioterapia

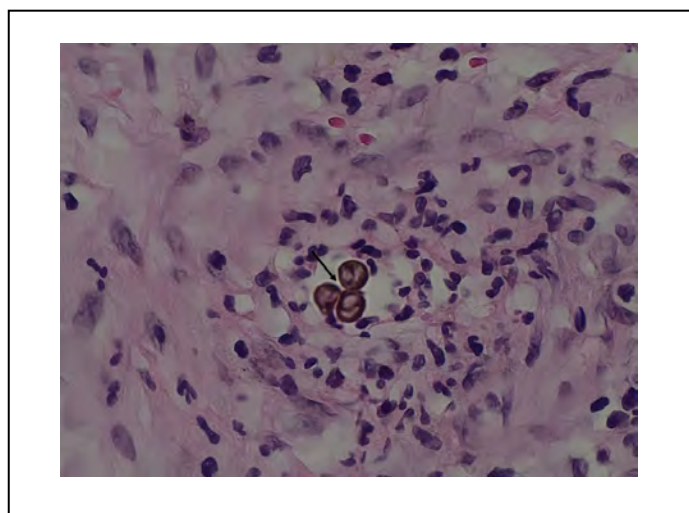


Figura 2. El examen microscópico del sitio de la biopsia (teñido con hematoxilina-eosina más plata metanamina de Grocott) reveló cuerpos escleróticos pigmentados conocidos como cuerpos de Medlar (flecha negra) patognomónicos de CBM.

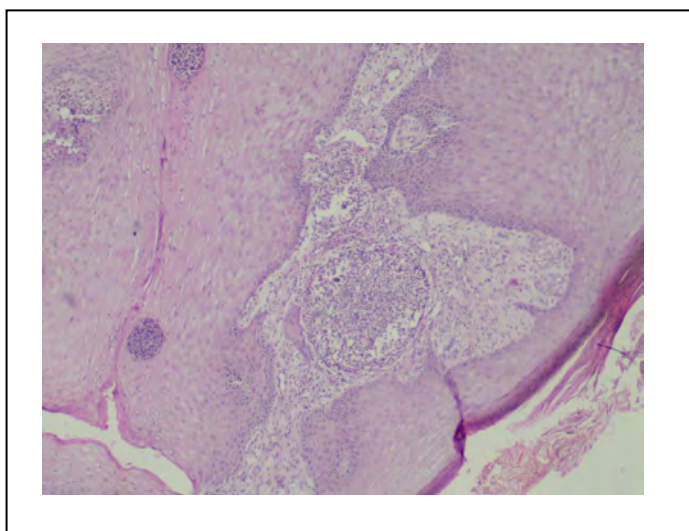


Figura 3. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa, y abscesos intraepidérmicos con cuerpos de Medlar.

adyubante, contemplar el uso de imiquimod y la duración del tratamiento de acuerdo con la evolución; le aclaro al paciente que por el tiempo de evolución y el tamaño de las lesiones posiblemente tenía que estar en tratamiento durante aproximadamente 12 meses.

DISCUSIÓN

Shenoy MM, et al. en su serie de 22 casos de cromoblastomycosis de dos centros de atención médica en la India, encontraron preponderancia entre los hombres y en el grupo de edad de 41 a 60 años. Los trabajadores manuales y agrícolas fueron comúnmente afectados.¹ Correlacionándose con este caso en cuanto a la ocupación, sexo y la edad; teniendo en cuenta que el inicio de síntomas fue hace 10 años, motivo por el que se encontraría dentro del rango de edad.

Suarez-Ospino N, et al. presentaron un hombre de 50 años con lesiones cutáneas verrugosas y cicatriciales de 30 años de evolución en la extremidad inferior y mano izquierda, además en cara en los últimos cinco años, con examen directo e histopatología compatibles, y cultivo para hongos positivo para *Fonsecaea pedrosoi*.⁵ Destacando la cronicidad que puede generar este tipo de infección, como en el caso presentado, con una evolución de 10 años y un aislamiento fúngico de *Fonsecaea* spp.

Barbosa LSP, et al. en su revisión identificaron 46 artículos con 450 pacientes, de los cuales el 83,1% eran trabajadores rurales varones con una edad media de 52,2 años. Las áreas anatómicas más afectadas fueron las extremidades inferiores 78,7%. Las presentaciones clínicas más frecuentes fueron lesiones y placas verrugosas. Los agentes más comunes responsables de la cromoblastomycosis identificados fueron *Fonsecaea* y *Rhinocladiella* spp.⁷ No se demuestra un comportamiento diferente de la patología con respecto a lo revisado en el paciente presentado.

La exposición de CBM puede representar un reto si no se cuenta con el conocimiento y la accesibilidad a métodos diagnósticos, tal como lo demuestra el reporte mencionado. Normalmente, CBM aparece de manera aguda, con mayor incidencia en las extremidades inferiores, como una mancha eritematosa que con el paso del tiempo se transforma en una pápula de color rosado.⁶ En contraste con este caso, donde las primeras lesiones aparecieron en la extremidad superior izquierda. El rascado puede causar que estas lesiones se propaguen a otras áreas del cuerpo mediante la autoinoculación; al igual que nuestro paciente que iniciaron en miembros superiores y se desplazaron a inferiores y tronco. Las lesiones crónicas pueden transformarse en morfologías nodulares, verrugosas, tumorales, cicatriciales y a placas, e incluso pueden parecer otras patologías como la ectima, los eumicetomas, lacaziosis y las verrugas.⁴⁻⁷

A pesar de las presentaciones más tradicionales, el período necesario para el diagnóstico puede oscilar entre un mes y casi cuatro décadas después de la infección (8, 9). Demostrado ampliamente en este caso. Se han descrito que los métodos diagnósticos más precisos comprenden la evaluación directa de cortes de piel, pus o exudados, además de la histopatología y el aislamiento del agente.³⁻¹⁰ Los cuales fueron empleados en este estudio.

En tratamiento se basa en antimicótico sistémico puede ser con itraconazol, voriconazol, anfotericina B o terbinafina indicado por seis a doce meses; se puede incluir conjuntamente la crioterapia y/o la cirugía láser. Se aconseja la escisión quirúrgica para lesiones primarias pequeñas, solitarias y claramente delimitadas.⁷⁻¹² Es imprescindible un monitoreo a largo plazo para establecer si los pacientes han conseguido la curación, para lo cual es necesario realizar revisiones clínicas, micológicas e histológicas de manera regular.¹¹⁻²⁰

Revisión narrativa

La cromoblastomycosis se presenta comúnmente en huéspedes inmunocompetentes, sin embargo, los receptores de trasplantes de órganos sólidos inmunodeprimidos y los pacientes con infección por VIH pueden presentar un mayor riesgo de infección. Además, los pacientes que toman tacrolimus oral pueden experimentar infecciones más frecuentes, graves y resistentes al tratamiento.²⁰ La inoculación de hongos subcutánea provoca una cascada de inflamación granulomatosa que involucra macrófagos y células de Langerhans. Se ha descrito un predominio de IL-4 e IL-10 en lesiones verrucosas, lo que representa una respuesta inmunitaria mediada por células T helper 2. También observaron un predominio de IFN-gamma y TNF-alfa con granulomas bien formados en lesiones atróficas, lo que representa una respuesta inmunitaria mediada por células T helper 1. Si bien la afectación sistémica es poco frecuente, se describió en China, un caso de un agricultor de 42 años inmunocompetente, con afectación ósea y pulmonar, tratado con terapia antifúngica sistémica durante 20 meses con mejoría.¹⁷

El manejo de la cromoblastomycosis se basa en la severidad y la extensión de la enfermedad, lo que incluye el tamaño de las lesiones, el número de lesiones, la existencia de complicaciones y la reacción anticipada al tratamiento. Existen escasos estudios clínicos aleatorios para medir el rendimiento del tratamiento. La clasificación de la severidad de la enfermedad se realiza de la siguiente forma: a) Leve: escamas o nódulos con un diámetro de hasta 5 cm, se aborda de forma más adecuada mediante una intervención quirúrgica, usualmente una corteza quirúrgica con márgenes de 5 mm de tejido saludable, para evitar la difusión de hongos a través de los canales linfáticos. Otras técnicas quirúrgicas comprenden terapia con luz, láser de granate de itrio y aluminio dopado con neodimio (Nd:YAG) de pulso largo de 1064 nm, láser fraccionado de dióxido de carbono, terapia de calor (superior a 46 °C para efecto fungicida) y criocirugía, no obstante, se han reportado casos de recurrencia; b) Moderada: una o varias lesiones verrugosas, tumorales o en placa en 1 o 2 zonas corporales cercanas de hasta 15 cm de diámetro; c) Grave: lesiones individuales o varias en zonas amplias que superan las moderadas, estas últimas comparten similitud en manejo empleando el tratamiento con medicamentos antimicóticos. La terbinafina y el itraconazol son los tratamientos principales sugeridos, administrados en terapia oral dual con dosis de 200 a 400 mg/día y 250 a 500 mg/día, respectivamente.^{13,18-20}

El imiquimod, un modificador de la respuesta inmunitaria ha demostrado ser prometedor para potenciar la respuesta inmunitaria del huésped contra la CBM y con-

trolar la hiperplasia cicatricial. Además, el imiquimod inhibe la síntesis de colágeno al promover la producción de la citocina Th1 TNF-γ, y también inhibe la respuesta inmunitaria celular Th2 al inhibir la producción de las citocinas Th2 IL-4, IL-5, etc., controlando en última instancia la hiperplasia cicatricial.¹⁹ La anfotericina B se recomienda en afecciones clínicas severas que no responden al tratamiento con itraconazol considerándose como alternativa. La terapia dual de 5-fluorocitosina (5-FC) a dosis de 50-150 mg/kg/día debe emplearse en conjunto con itraconazol de 100 a 400 mg/kg/día para mejorar la eficacia y la resolución de la CBM. En los casos refractarios se han reportado tratamientos multimodales que combinan antimicóticos orales, crioterapia y 5-FC tópico. No obstante, el tratamiento que ha demostrado más efectividad consiste en una dosis significativa de itraconazol y terbinafina administrada durante cerca de un año.¹⁵⁻¹⁹

CONCLUSIÓN

El diagnóstico precoz es un elemento clave para prevenir que la enfermedad se propague a formas más graves que impliquen una mayor extensión de las lesiones. Subrayamos la importancia de incluir el diagnóstico de CBM ante lesiones verrucosas en miembros inferiores o lesiones de larga data que se propagan por diferentes zonas de la piel.

DECLARACIONES

Declaraciones de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este estudio.

Responsabilidades éticas

En el presente estudio no se aplicaron maniobras experimentales ni se divulgaron datos personales. El paciente autorizó, mediante consentimiento informado, la toma de imágenes y la descripción del caso clínico para la publicación con fines académicos e investigativos.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

- Shenoy MM, Girisha BS, Krishna S. Chromoblastomycosis: A Case Series and Literature Review. *Indian Dermatol Online J* 2023; 14 (5): 665-669. doi: 10.4103/idoj.idoj_292_23.
- Santos DWCL, de Azevedo C de MP e S, Vicente VA, et al. The global burden of chromoblastomycosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15 (8): e0009611. doi: 10.1371/journal.pntd.0009611
- Chromoblastomycosis. World Health Organization 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chromoblastomycosis>

4. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, et al. Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30 (1): 233-276. doi: 10.1128/CMR.00032-16

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Shenoy MM, Girisha BS, Krishna S. Chromoblastomycosis: A Case Series and Literature Review. *Indian Dermatol Online J* 2023; 14 (5): 665-669. doi: 10.4103/idoj.idoj_292_23.
2. Santos DWCL, de Azevedo C de MP e S, Vicente VA, et al. The global burden of chromoblastomycosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15 (8): e0009611. doi: 10.1371/journal.pntd.0009611
3. Chromoblastomycosis. World Health Organization 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chromoblastomycosis>
4. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, et al. Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30 (1): 233-276. doi: 10.1128/CMR.00032-16
5. Suárez-Ospino N, Salas-Hine I, Quiñonez-Rodríguez A, Ochoa-Díaz A, et al. Cromoblastomycosis verrugosa-cicatricial multifocal: una entidad desatendida en Colombia. *Rev Chile Infectol* 2023; 40 (3): 298-302. doi: 10.4067/s0716-10182023000300298
6. García-Gómez D, López-Pérez M, Adjudah-Truffin C. Diagnóstico microbiológico en un paciente con cromomycosis. *Medicentro Electrónica* 2020; 691-698. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300691&lng=es.
7. Barbosa LSP, Souza YRC, Sasaki CS, Santos DWD, Rossato L. Chromoblastomycosis in Brazil: A review of 450 published cases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2024; 57: e00205-2024. doi: 10.1590/0037-8682-0132-2024.
8. Jahr C, Peruilh L, Jiménez M, Bobadilla F, et al. Cromoblastomycosis. Primer caso alóctono tratado en Chile. *Rev Chile Infectol* 2022; 39 (3): 349-353. doi: 10.4067/s0716-10182022000200349
9. Lau WC, Damji Y, Orlowski GM. An unusually subtle presentation of chromoblastomycosis. *JAAD Case Rep* 2023; 40: 11-13. doi: 10.1016/j.jdc.2023.07.029
10. Campos-Macias P, Arenas R, Aquino CJ, et al. Chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea monophora* in Mexico. *J Med Mycol* 2021; 31 (2): 101114. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101114
11. Smith DJ, Queiroz-Telles F, Rabenja FR, et al. A global chromoblastomycosis strategy and development of the global chromoblastomycosis working group. *PLoS Negl Trop Dis* 2024; 18 (10): e0012562. doi: 10.1371/journal.pntd.0012562
12. Informe Mundial Sobre Las Enfermedades Tropicales Desatendidas 2024. World Health Organization 2024. doi: 10.2471/B09064
13. Kurien G, Sugumar K, Sathe NC, Chandran V. Chromoblastomycosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470253/>
14. Oprea Y, Stringer T, Mattis D, Amin B, et al. Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea monophora* Mimicking Lichen Planus. *Cureus* 2024; 16 (2): e53863. doi:10.7759/cureus.53863
15. Cinotti E, Cioppa V, Tognetti L, et al. Super-High Magnification Dermoscopy in 190 Clinically Atypical Pigmented Lesions. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 (13): 2238. doi: 10.3390/diagnostics13132238
16. Cortonesi G, Cosetti D, Suppa M, Haboug C, et al. Non-invasive Imaging Techniques for the Diagnosis of Chromoblastomycosis. *Dermatol Pract Concept* 2024; 14 (4): e2024236. doi: 10.5826/dpc.1404a236
17. Falgout L, Hilton D. Clinical presentation and management of chromoblastomycosis: A case report and review. *Med Mycol Case Rep* 2023; 41: 8-10. doi: 10.1016/j.mmcr.2023.05.004
18. Khodeir J, Ohanian P, Megarbane HAR. Triple therapy approach for treating chromoblastomycosis in a Lebanese patient. *Clin Case Rep* 2024; 12 (10). doi: 10.1002/ccr3.9392
19. Zheng J, Liu S, Xie Z, et al. Successful management of chromoblastomycosis utilizing conventional antifungal agents and imiquimod therapy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2024; 23 (1): 57. doi: 10.1186/s12941-024-00718-y
20. Martinelli MB, Cockerell CJ, Cohen PR. Treatment-Resistant Chromoblastomycosis Successfully Managed With Surgical Excision. *Cureus* 2024; 16 (11): e73619. doi: 10.7759/cureus.73619

Omalizumab en el tratamiento de la urticaria solar grave

Omalizumab for the treatment of severe solar urticaria

Santiago Pereda,^{1*} Ana Clara Torre,¹ Nadia Bejar,¹ Carla Ritchie,¹ Luis Mazzuocolo¹

¹Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina

Recepción: 10/02/2025

Aceptación: 08/07/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Santiago Pereda. santiago.pereda@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Antecedentes: La urticaria solar es una enfermedad poco frecuente, inducida por la exposición a la radiación ultravioleta. Si bien es un cuadro de curación espontánea, al igual que diferentes tipos de dermatosis suele afectar la calidad de vida de los pacientes. Se reporta el caso de una paciente con urticaria solar tratada exitosamente con omalizumab.

Reporte de caso: Paciente femenina de 36 años, con antecedentes alérgicos, que acudió a consulta por un cuadro caracterizado por ronchas pruriginosas en áreas fotoexpuestas, de cuatro años de evolución. La determinación de IgE sérica resultó elevada (507 UI/ml), y los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron negativos. El tratamiento inicial con levocetirizina (hasta 20 mg/día) y fotoprotección fracasó, con un Urticarial Control Test (UCT) de 10. Se agregó omalizumab (300 mg/4 semanas), con lo que se logró el control completo de la alteración (UCT 16), luego de cinco meses, permitiendo reducir la dosis y el intervalo del fármaco. Sin embargo, los episodios en temporada de primavera (UCT 6) obligaron a reinstaurar la dosis inicial para recuperar el control total de la enfermedad.

Conclusión: Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, que parezca eficaz como de segunda línea para el tratamiento de pacientes con urticaria solar que no responden al protocolo con antihistamínicos sistémicos de manera off label.

Palabras clave: Urticaria solar; Radiación ultravioleta; Calidad de vida; Prurito; IgE; Anticuerpos antinucleares; Factor reumatoide; Omalizumab; Antihistamínicos.

Abstract

Background: Solar urticaria is a rare condition induced by exposure to ultraviolet radiation. Although it typically resolves spontaneously, like other dermatoses, it often affects patients' quality of life. We report the case of a patient with solar urticaria successfully treated with omalizumab.

Case Report: A 36-year-old female patient with a history of allergies presented with pruritic wheals in sun-exposed areas for four years. Despite unremarkable physical findings, erythematous-edematous plaques were observed. Serum IgE levels were elevated (507 IU/ml), and antinuclear antibodies and rheumatoid factor were negative. Initial treatment with levocetirizine (up to 20 mg/day) and photoprotection failed, with a UCT score of 10. Omalizumab (300 mg/4 weeks) was added, achieving complete control of the condition (UCT score 16) after five months, allowing for a reduction in the dose and dosing interval. However, episodes during the spring season (UCT score 6) necessitated reintroducing the initial dose to regain full disease control.

Conclusion: Omalizumab is a second-line anti-IgE monoclonal antibody for the off-label treatment of patients who do not respond to systemic antihistamines.

Keywords: Solar urticaria; Ultraviolet radiation; Quality of life; Pruritus; IgE; Antinuclear antibodies; Rheumatoid factor; Omalizumab; Antihistamines.

ANTECEDENTES

La urticaria solar es un tipo de urticaria crónica inducible, poco frecuente, que afecta aproximadamente 3 de cada 100,000 habitantes, con mayor incidencia en el sexo femenino. Si bien la fisiopatogenia no es del todo conocida, se cree que la desgranulación mastocitaria tendría un rol central.¹⁻³ Esto estaría generado por un antígeno presente en la piel o en la sangre, que se activaría con la luz ultravioleta de determinada longitud de onda (cromóforo)

que contactaría con la IgE en la superficie mastocitaria produciendo su desgranulación.⁴ Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por la aparición de ronchas pruriginosas, de 5 a 10 minutos luego de la exposición solar. Su diagnóstico es clínico. Como herramienta adicional, en los casos que existan dudas se puede realizar una prueba denominada fototest.⁵

Aunque esta enfermedad suele curarse de forma espontánea, la dificultad de evitar la exposición solar y su gran repercusión

en la calidad de vida hacen que su manejo sea un desafío. El tratamiento inicial consiste en medidas de fotoprotección con pantallas solares y medios físicos; y antihistamínicos H1 de segunda generación en dosis aprobada, la cual se puede incrementar hasta cuatro veces en caso de refractariedad. Frente a un mal control de la enfermedad al cabo de 2 a 4 semanas, como segundo escalón terapéutico, se recomienda agregar omalizumab 300 mg cada 4 semanas al esquema terapéutico.⁶ En caso de persistencia de los síntomas luego de 6 meses de tratamiento, se sugiere adicionar ciclosporina (3.5 a 5 mg/kg/día). Como alternativas se describen los corticoides sistémicos, la inmunoglobulina y la plasmaféresis.⁷ Otro abordaje terapéutico es la desensibilización progresiva, también conocida como *hardening*. Esta estrategia se basa en la exposición repetida y gradual a luz ultravioleta mediante fototerapia, con el objetivo de inducir tolerancia. Para ello, se identifica la longitud de onda específica a la que el paciente presenta sensibilidad, y se realizan exposiciones controladas a dosis que estén por debajo del umbral urticariano. El tratamiento requiere 3 a 5 sesiones semanales durante un período de 4 a 8 semanas, lo que puede comprometer la adherencia. Su efecto es transitorio, con una duración limitada a algunas semanas o meses.⁸

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 36 años, con antecedentes de rinitis y conjuntivitis alérgica, consultó por un cuadro de 4 años de evolución caracterizado por ronchas pruriginosas, en áreas foto expuestas luego de la exposición a la luz solar. Al examen físico no presentaba hallazgos de relevancia. Sin embargo, en las fotografías aportadas de sus brotes, se apreciaban placas eritematoedematosas, algunas con centro pálido y halo eritematoso periférico en el rostro, el cuello las piernas y los brazos (**Figura 1**). El único hallazgo relevante en los laboratorios fue un dosaje elevado de IgE sérica, de 507 UI/ml. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron negativos. Se le indicó tratamiento con fotoprotección y levocetirizina 5 mg/día. Para el seguimiento clínico y la respuesta al tratamiento se utilizó el Urticarial Control Test (UCT).¹ Un mes después, debido al mal control de la enfermedad, se aumentó la dosis a 10 mg/día, y debido a que 4 meses luego de iniciado el tratamiento presentaba un UCT de 10 se incrementó nuevamente la dosis de levocetirizina a 20 mg/día, sin respuesta. Por este motivo, se agregó omalizumab 300 mg cada 4 semanas. La paciente mostró mejoría gradual a partir de la primera aplicación, con un aumento del UCT de 4 puntos en las primeras 8 semanas, lo que se clasifica como una respuesta lenta.² Al cabo de 5 meses de tratamiento logró control completo (UCT 16) de los síntomas, por lo que se redujo la dosis a 150 mg cada 4 semanas. Por mantener un control total de su enfermedad dos meses más tarde, se decidió aumentar el intervalo entre las dosis cada 6 semanas. En los meses sucesivos, de forma coincidente con el inicio primaveral, la paciente presentó nuevos brotes (UCT 6). Por esta razón, se reinstauró la dosis inicial de omalizumab de 300 mg cada 4 semanas con lo cual se obtuvo nuevamente control completo de la actividad de la enfermedad (UCT 16). **Figura 2**



Figura 1. Placas eritematoedematosas.

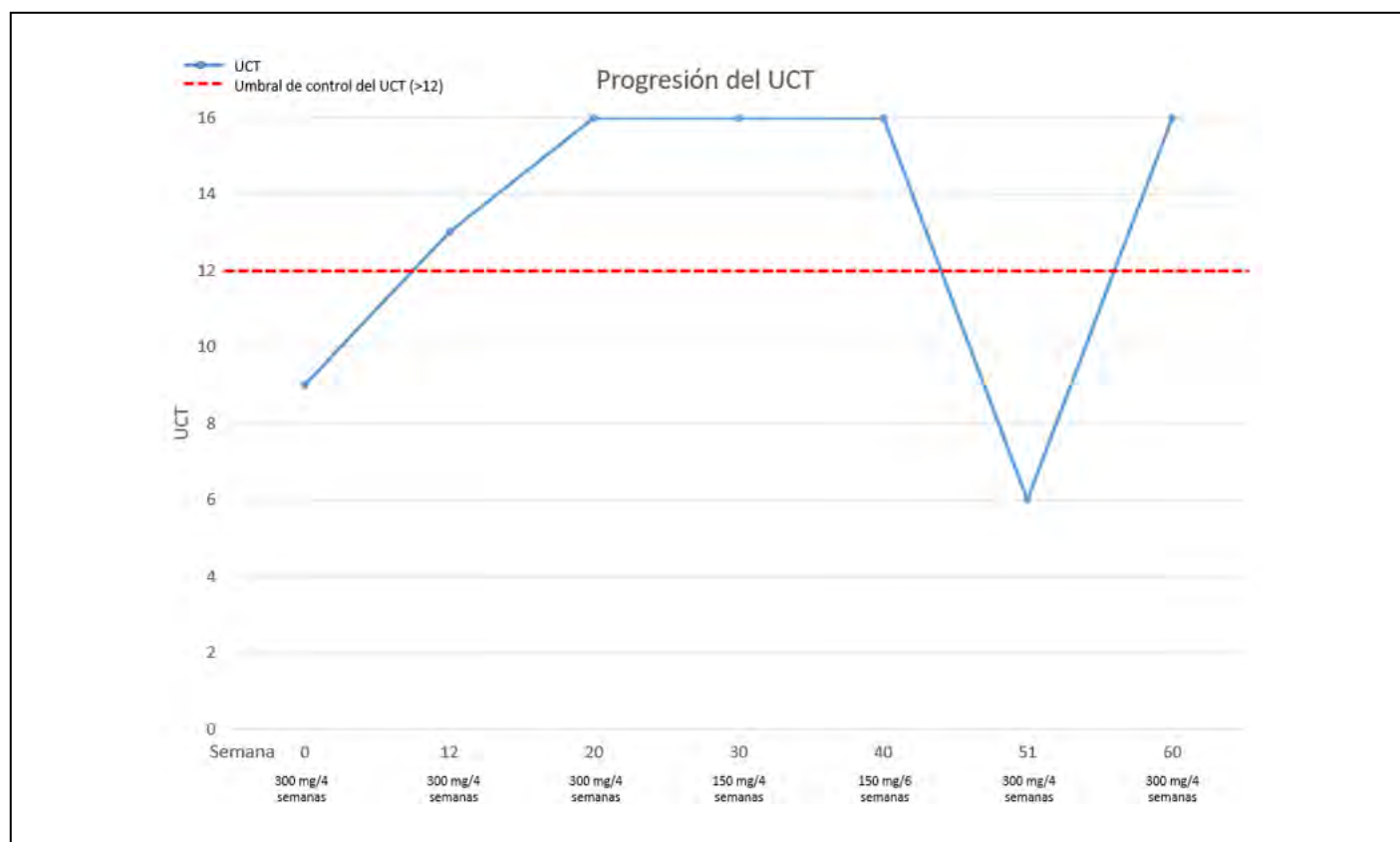


Figura 2. Urticarial Control Test (UCT) que muestra la evolución y control de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con urticaria crónica espontánea. Se administra por vía subcutánea y la dosis habitual es de 300 mg cada 4 semanas, pero esta puede variar de acuerdo a la respuesta terapéutica observada. Su vida media es de aproximadamente 26 días y se elimina principalmente por degradación en el sistema reticuloendotelial, motivo por el cual no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.⁹ Su seguridad se ha demostrado en ensayos piloto y en estudios de la vida real. En un metaanálisis reciente no se observaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los pacientes que recibieron omalizumab y aquellos que recibieron placebo. Si bien en los ensayos clínicos no se registraron casos de anafilaxia, existen reportes aislados posteriores a su comercialización, por lo que se recomienda vigilancia clínica tras las primeras aplicaciones.¹⁰

También se ha informado su efectividad en el tratamiento de distintos tipos de urticaria inducible. Existen diversos reportes de casos, series de casos y estudios retrospectivos que evalúan la utilidad del omalizumab para el tratamiento de la urticaria solar. En el año 2023, Casanova-Esquembre et al,¹¹ realizaron un estudio de casos y controles en el cual incluyeron 59 pacientes con urticaria solar, de los cuales 13 recibieron omalizumab debido a la falta de respuesta a los antihistamínicos. Diez de los 13 pacientes recibieron omalizumab por 1 año y en 9 de los 10 casos se observó control completo de la actividad

de la enfermedad con el tratamiento indicado. A su vez, los autores observaron que los pacientes que requirieron este tratamiento presentaron mayor fotosensibilidad, mayor nivel de IgE y un rol más importante de luz visible en la actividad de la enfermedad, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al ser comparadas con el grupo control. A su vez, Morgado-Carrasco et al, en un estudio retrospectivo de 20 pacientes, observaron que similar eficacia (90%) del omalizumab en el tratamiento de esta entidad y evidenciaron que 33% de los pacientes requieren al menos 4 meses de tratamiento hasta alcanzar el control de la actividad, semejante a lo observado en el caso aquí expuesto.¹² En la mayoría de los casos publicados de urticaria solar, tratados con omalizumab con respuesta clínica completa (RCC), se han prescrito dosis de 300 mg/4 semanas.^{11,12,13} No obstante, Casanova-Esquembre y colaboradores observaron que, en 4 de los nueve casos con RCC, esta se sostuvo al incrementar el intervalo a 6 semanas y se ha comunicado que en algunos casos fueron necesarias dosis de 450 mg mensuales para lograr el control de la enfermedad.^{12,13}

CONCLUSIÓN

Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, se encuentra aprobado para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea. Sin embargo, su uso en urticarias inducibles, incluida la urticaria solar, ha demostrado ser beneficioso en múltiples casos reportados, aunque de manera off-label. A pesar de su notable eficacia, aún es necesario estandarizar sus indicaciones, dosis e intervalos de administración para esta patología, en la cual su uso parece prometedor.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Dr. Santiago Pereda participated in data curation, formal analysis, investigation, methodology, writing the original draft, review and editing the final version.

Dr. Ana Clara Torre participated in conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, resources, supervision, review and editing of the final version of the manuscript.

Dr. Nadia Bejar participated in data curation supervision, investigation, review and editing of the final version of the manuscript.

Dr. Carla Ritchie participated in conceptualization, supervision, review and editing of the final version of the manuscript.

Dr. Luis Mazzuocolo participated in resources, supervision, review and editing of the final version of the manuscript.

Declaraciones de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este estudio.

Responsabilidades éticas

En el presente estudio no se aplicaron maniobras experimentales ni se divulgaron datos personales. El paciente autorizó, mediante consentimiento informado, la toma de imágenes y la descripción del caso clínico para la publicación con fines académicos e investigativos.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

1. García-Díez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol R, et al. Adaptación Transcultural Del Cuestionario Urticaria Control Test Del Alemán al Castellano. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2015; 106 (9): 746-52.
2. Torsten Z, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, et al. The International EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria. *Allergy* 2022; 77 (3): 734-66.
3. Jia HX, He YL. Efficacy and Safety of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Ther* 2020; 27(5): 455-467.

4. Casanova-Esquembre A, Lorca-Spröhnle J, Peñuelas-Leal R, Pérez-Ferriols A. Solar Urticaria and Omalizumab: A Retrospective Case-Control Study and Follow-Up. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2024; 115 (9): 931-32.
5. Morgado-Carrasco D, Giácaman-Von der Weth M, Fustá-Novell X, Podlipnik S, et al. Clinical response and long-term follow-up of 20 patients with refractory solar urticaria under treatment with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88 (5): 1110-1111.

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. García-Díez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol R, et al. Adaptación Transcultural Del Cuestionario Urticaria Control Test Del Alemán al Castellano. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2015; 106 (9): 746-52.
2. Spertino J, Curto-Barredo L, Rozas-Muñoz E, Figueras-Nart I, et al. Algoritmo de Tratamiento Con Omalizumab En Urticaria Crónica Espontánea." *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2018; 109 (9): 771-76.
3. McSweeney SM, Sarkany R, Fassihi H, Tziotzios C, et al. Pathogenesis of Solar Urticaria: Classic Perspectives and Emerging Concepts. *Exp Dermatol* 2022; 31 (4): 586-93.
4. Steven G, Elsner P. Solar Urticaria. *J Der Deutschen Dermatol Gesellschaft* 2015; 13 (12): 1250-53.
5. Torsten Z, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, et al. The International EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria. *Allergy* 2022; 77 (3): 734-66.
6. Folci M, Ramponi G, Brunetta E. A Comprehensive Approach to Urticaria: From Clinical Presentation to Modern Biological Treatments through Pathogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1326: 111-37.
7. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, et al. Urticaria: A Comprehensive Review: Treatment of Chronic Urticaria, Special Populations, and Disease Outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (4): 617-33.
8. Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Capusan TM, Herrero-Moyano M, et al. Inducción de fototolerancia con ultravioleta B de banda estrecha en urticaria solar. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2019; 109, (10): 888-892.
9. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (5): 548-61.
10. Jia HX, He YL. Efficacy and Safety of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Ther* 2020; 27(5): 455-467.
11. Casanova-Esquembre A, Lorca-Spröhnle J, Peñuelas-Leal R, Pérez-Ferriols A. Solar Urticaria and Omalizumab: A Retrospective Case-Control Study and Follow-Up. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2024; 115 (9): 931-32.
12. Morgado-Carrasco D, Giácaman-Von der Weth M, Fustá-Novell X, Podlipnik S, et al. Clinical response and long-term follow-up of 20 patients with refractory solar urticaria under treatment with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88 (5): 1110-1111.
13. Baliu-Piqué C, Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (4): 704-6.

Neutropenia congénita: reporte de un caso clínico

Congenital neutropenia: a clinical case report

Sebastián Jiménez-Covarrubias,^{1*} Giovanni Sorcia-Ramírez²

¹Médico general, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Puebla, San Andrés Cholula, México

²Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo Clínico, Departamento de Alergología, Pediatría e Inmunología, Hospital Ángeles Puebla, México

Recepción: 26/06/2025

Aceptación: 07/08/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Sebastián Jiménez Covarrubias. sebis2010@live.com, sebastian.jimenezco@anahuac.mx

Resumen

Antecedentes: La neutropenia congénita es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por un recuento bajo de neutrófilos, lo que predispone a infecciones recurrentes. La mutación en el gen ELANE es una causa común de este trastorno.

Caso clínico: Lactante femenina de 3 meses, con antecedente de infecciones bacterianas recurrentes desde el nacimiento. La paciente había padecido omfalitis y celulitis preseptal, asociadas con recuento bajo de neutrófilos en sangre. Ante la sospecha de neutropenia congénita, el panel genético identificó una mutación patogénica en el gen ELANE (c.164G>A, p.Cys55Tyr). Se instauró tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), lo que aumentó significativamente el recuento de neutrófilos y curó las infecciones recurrentes. La paciente tuvo notable mejoría clínica y actualmente se mantiene en protocolo terapéutico y seguimiento regular.

Conclusión: Este caso ilustra la importancia del diagnóstico temprano de la neutropenia congénita en pacientes pediátricos con infecciones bacterianas recurrentes y de difícil tratamiento.

Palabras clave: Neutropenia congénita; Neutrófilos; Infecciones recurrentes; Mutación ELANE; Celulitis; Factor estimulante de colonias de granulocitos; Diagnóstico oportuno.

Abstract

Background: Congenital neutropenia is a primary immunodeficiency characterized by a low neutrophil count, which predisposes to recurrent infections. A mutation in the ELANE gene is the most common cause of this disorder.

Case report: A 3-month-old infant with a history of recurrent bacterial infections since birth. The patient had presented with omphalitis and preseptal cellulitis, associated with a low blood neutrophil count. Suspecting congenital neutropenia, a genetic panel was performed, identifying a pathogenic mutation in the ELANE gene (c.164G>A, p.Cys55Tyr). Treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was initiated, resulting in a significant improvement in the neutrophil count and resolution of the recurrent infections. The patient showed significant clinical improvement and is currently on a therapeutic protocol and receiving regular follow-up.

Conclusion: This case illustrates the importance of early diagnosis of congenital neutropenia. In every case where a pediatric patient with recurrent and difficult-to-manage bacterial infections is studied.

Keywords: Congenital neutropenia; Neutrophils; ELANE mutation; Cellulitis; Granulocyte colony-stimulating factor; Early diagnosis.

ANTECEDENTES

Los neutrófilos son los granulocitos más abundantes en el cuerpo humano, desempeñan funciones de vital importancia para el sistema inmunitario, al ser las células que por medio de diversos mecanismos eliminan a ciertos microorganismos agresores del cuerpo tales como hongos y bacterias.¹ Estas células fungen como defensa a través de múltiples mecanismos, como la fagocitosis de patógenos, producción de enzimas antimicrobianas y proinflamatorias

y el estallido oxidativo, este último con el objetivo de generar especies reactivas de oxígeno tóxicas y ser liberadas en el espacio extracelular. Para llevar a cabo todos estos procesos, los neutrófilos expresan distintos receptores de reconocimiento de patrones, entre los que se encuentran los receptores tipo Toll, receptores de lectina tipo C y receptores tipo Nod, entre otros.¹

Una alteración cuantitativa en esta estirpe celular es un factor muy importante para el desempeño de la vida de un

paciente, ya que suele encaminar a una inmunodeficiencia, lo que ocasiona infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes que suelen tener una evolución tórpida y ser de difícil manejo.^{2,3}

La neutropenia congénita es considerada un tipo de defecto cuantitativo primario del sistema inmunológico, esta hace referencia a un recuento bajo de neutrófilos en un paciente recién nacido. Secundario a esta disminución de neutrófilos en sangre, el organismo realiza una compensación a la falta de estas células generando mayores cantidades de monocitos, por lo que podemos observar en los datos laboratoriales una monocitosis que se considera compensatoria.^{4,5} La definición bibliográfica de esta patología es un recuento de neutrófilos por debajo de 1500 células por mililitro, puede ser cíclica o crónica y puede o no estar relacionada con otros tipos de anomalías y síndromes congénitos.^{3,6} La clasificación de esta enfermedad puede realizarse por la gravedad de presentación, esto en base al grado de disminución celular; la neutropenia congénita severa se presenta con recuento de neutrófilos por debajo de las 500 células por mililitro.⁶

Esta patología es un trastorno de transmisión genética que puede ser dada por múltiples formas de herencia: dominante, recesiva o ligada al cromosoma X, todo esto según la mutación genética responsable de la alteración.^{3,5} La mutación genética más comúnmente asociada a esta patología, aproximadamente del 60%, es la herencia autosómica dominante, específicamente una mutación encontrada en el gen ELANE. Dicho gen se localiza en el cromosoma 19 y cuenta con 267 aminoácidos que codifican para la elastasa de los neutrófilos, esta se almacena en los gránulos azurofílicos que desempeñan un papel importante en la degradación de los microorganismos.^{6,7,8} La mutación de este gen da como resultado un plegamiento incorrecto de la elastasa en el neutrófilo, que finalmente provoca que la enzima se encuentre en una localización incorrecta y fuera de lo común en el neutrófilo, por lo que se induce estrés en el retículo endoplasmático, causando la apoptosis del neutrófilo.^{4,5,8}

Otro tipo de mutación genética asociada a esta enfermedad es la del gen HAX1, siendo aproximadamente el 20% de los casos. Dicha mutación es de herencia autosómica recesiva, por lo que es más común en familias consanguíneas, específicamente en zonas asiáticas y europeas.^{3,5,6}

En cuanto a la epidemiología, la neutropenia congénita es una enfermedad poco frecuente, su prevalencia estimada varía de 3 a 8.5 casos por millón de personas.^{3,4} En la década de 1950, previo al desarrollo de los antibióticos, la tasa de mortalidad de esta enfermedad era del 90% e incluso con uso de antibióticos, más del 80% de los pacientes morían por cuadros de sepsis secundario a infecciones bacterianas severas.^{4,6} Luego del advenimiento de los antibióticos el panorama y pronóstico de los pacientes que padecen esta patología cambió. Además, se comenzó a prescribir como tratamiento el factor estimulante de colonias de granulocitos, que también fue un gran avance ya que con esta terapia se logró incrementar el número de neutrófilos $>1 \times 10^9/l$ y con esto disminuir gradualmente la gravedad de los cuadros infecciosos en los pacientes.^{5,6}

Los pacientes que padecen esta patología suelen manifestar el cuadro clínico inicialmente dentro de los primeros meses de vida con infecciones bacterianas recurrentes las cuales pueden llegar a comprometer la vida del paciente. Estas infecciones suelen tener una evolución tórpida y de difícil tratamiento. Los tejidos más comúnmente afectados son la piel y el aparato respiratorio. La severidad y duración del cuadro infeccioso depende de la afectación cuantitativa de neutrófilos.^{3,5,6}

REPORTE DE CASO

Motivo de consulta

Lactante femenina de 3 meses de edad, con fecha de nacimiento el 26 de mayo de 2023, recibida en la consulta de pediatría por infecciones bacterianas recurrentes; onfalitis (**Figura 1**), celulitis periorbitaria preseptal derecha (**Figura 2**) y celulitis umbilical, de evolución tórpida y de difícil tratamiento.

Antecedentes de importancia

La paciente procede de un segundo embarazo, con restricción del crecimiento intrauterino, nacida de 36 semanas de gestación, por cesárea debido a presentación pélvica, y que fue hospitalizada al nacer durante 5 días por ictericia neonatal secundaria a incompatibilidad ABO, por lo que recibió tratamiento con fototerapia y administración de gammaglobulina humana. Los tamizajes de control no reportaron ninguna alteración aparente.

Curso clínico

A los 14 días de vida extrauterina manifestó un cuadro de onfalitis aguda, sin respuesta al tratamiento con antibiótico por vía oral de forma ambulatoria. Por este motivo se decidió ingresar a hospitalización para administrar terapia antimicrobiana por vía intravenosa, con lo que se curó y se dio de alta por mejoría parcial de los síntomas. Posteriormente,



Figura 1. Onfalitis aguda.

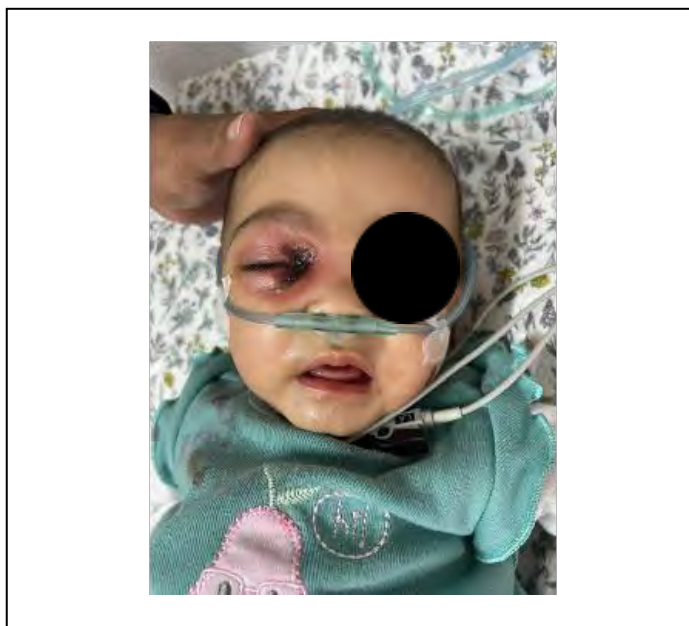


Figura 2. Celulitis preseptal derecha.

a los 5 meses de vida, lo familiares refirieron la reincidencia del cuadro de onfalitis aguda y el médico tratante decidió la hospitalización, para continuar con el tratamiento y el protocolo diagnóstico. Durante la hospitalización se transfundieron dos paquetes de eritrocitarios, y se administró tratamiento antimicrobiano no especificado. Posteriormente remitió el cuadro de manera parcial. A los 4 meses, teniendo 6 meses de vida, la paciente tuvo reincidencia. Los familiares informaron el inicio de un cuadro infeccioso de celulitis preseptal periorbitaria derecha ocasionada por

dacrioestenosis, nuevamente se decidió ingresarla a hospitalización para protocolo diagnóstico y tratamiento. Se solicitan cultivos que reportan *Candida parapsilosis*, y se añadió al diagnóstico celulitis umbilical. La paciente fue tratada con terapia antimicrobiana de amplio espectro con cefepime, vancomicina y fluconazol.

Diagnóstico y tratamiento

Al momento del ingreso a la primera hospitalización, la paciente presenta los siguientes datos laboratoriales; BH: Hb 6.9 g/dl, Hto 20.5%, Leucocitos 20,630 x mL, Neutrófilos 830 x mL, Linfocitos 16,090 x mL, Monocitos 2,060 x mL, Procalcitonina 113.83 ng/mL. Es importante enfatizar en el nivel elevado de leucocitos y la disminución importante de los neutrófilos, por lo que se decide solicitar complementariamente expresión de proteína CD18 en neutrófilos y monocitos que reportan dentro de parámetros normales (**Figura 3**), expresión de CD15 y CD11B en neutrófilos y monocitos sin alteraciones (**Figura 4**). Por la presencia de celulitis umbilical, se solicita cultivo de secreción de ombligo, haciendo el hallazgo de *Escherichia coli*. De igual forma se solicitan cultivos de la secreción ocular que presenta la paciente, los cuales reportaron la presencia de *Klebsiella pneumoniae* BLEE+ y *Candida parapsilosis*. Posterior a estas pruebas y, con la sospecha de neutropenia congénita, se decide realizar aspiración de médula ósea que reporta serie roja y megacariocítica normal, con respecto a serie granulocítica, se reporta disminución en todas las fases de maduración con menos del 10% de celularidad.

Luego de los hallazgos y el análisis minucioso del curso clínico de la paciente y la recurrencia de cuadros infecciosos de difícil tratamiento, se solicitó un panel genético dirigido

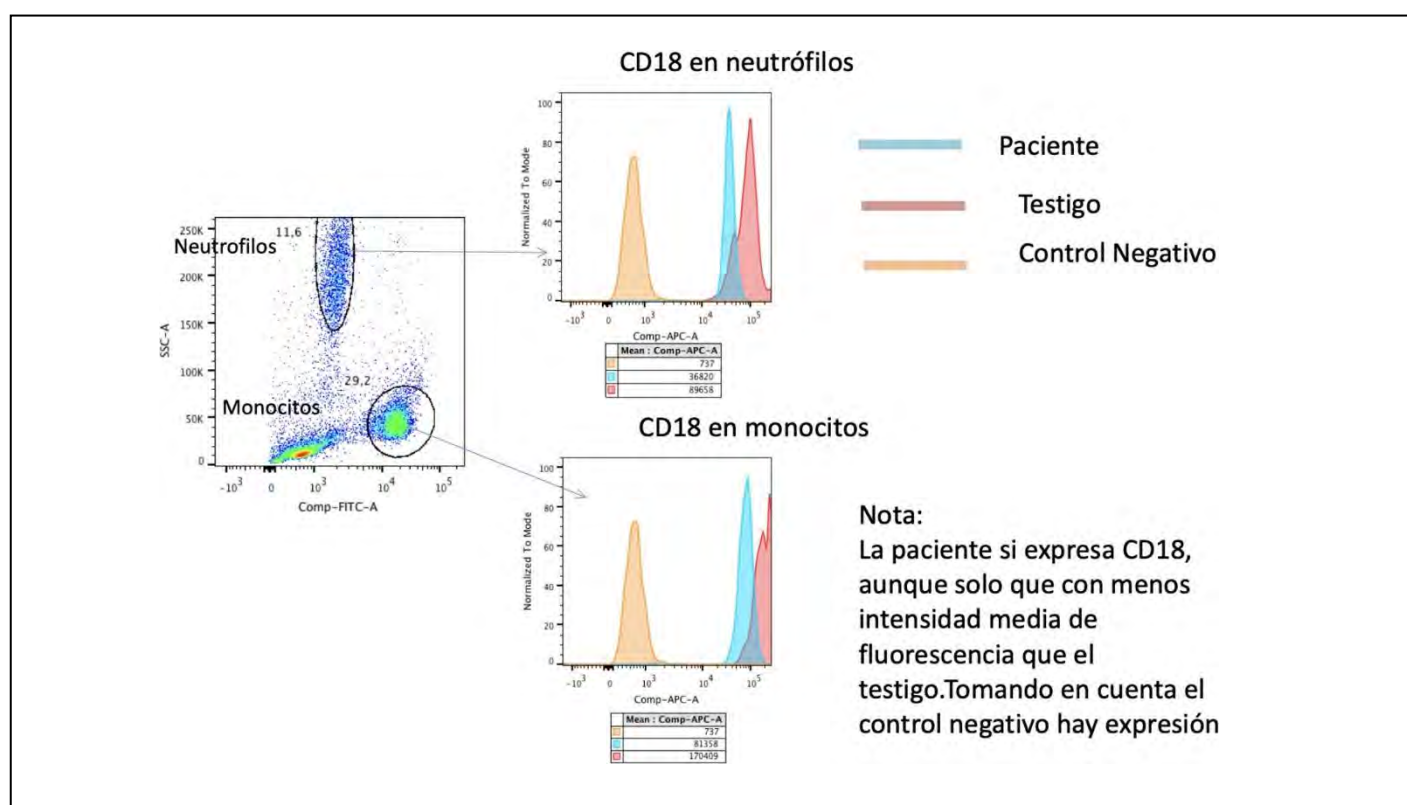


Figura 3. Expresión de CD18 en neutrófilos y monocitos. Se observa la expresión de CD18 en la paciente del caso expuesto.

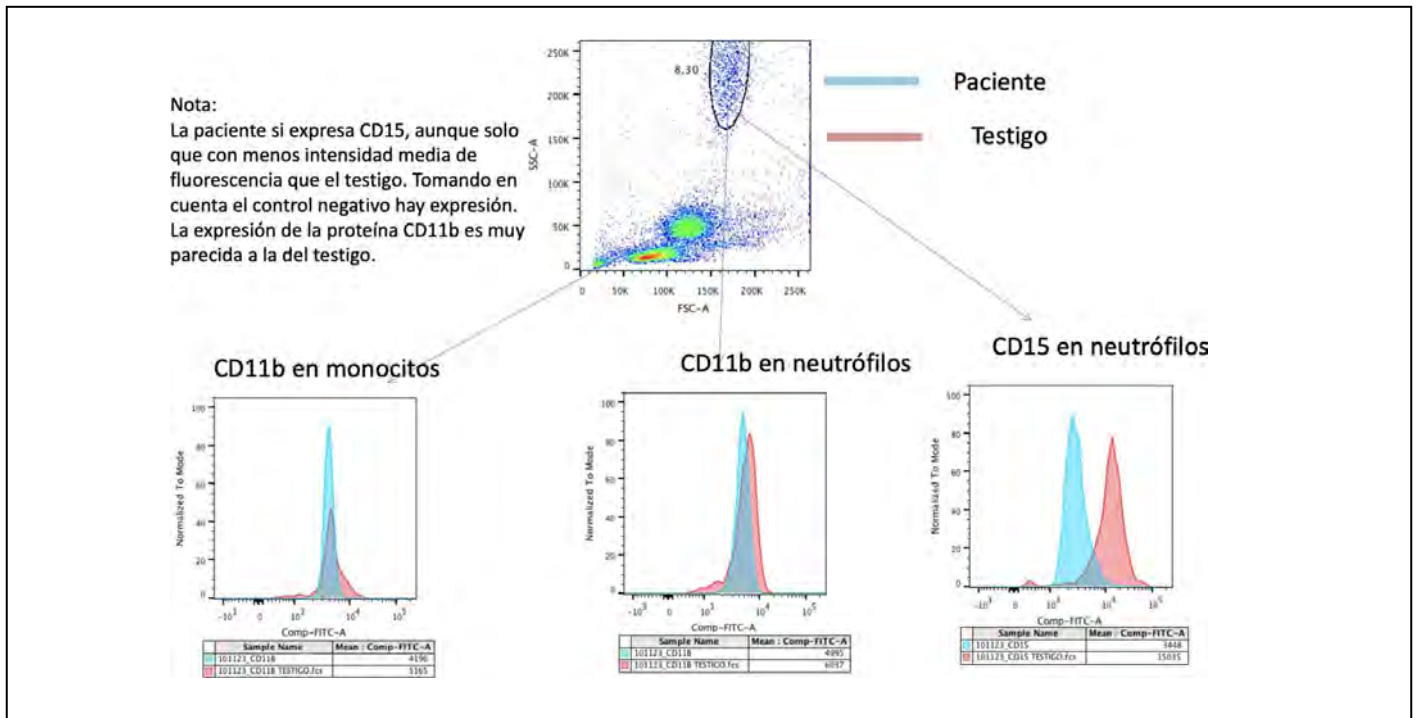


Figura 4. Expresión de CD15 y CD11B en neutrófilos y monocitos.

a la identificación de errores innatos de la inmunidad (EII), y reportó una variante patogénica en el gen ELANE, específicamente en c.164G>A (p.Cys55Tyr). **Cuadro 1**

Con el resultado del panel se confirmó el diagnóstico de neutropenia congénita relacionada con mutación genética en ELANE y se inició tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos por vía subcutánea (10 mcg/kg) y tópica (5 mcg/mL) con apósitos cada 8 horas, además de la administración de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (1 g/kg/do) y tópica, con lo que se observó mejoría del estado clínico y de las lesiones en la piel. **Figura 5**

Evolución

En la actualidad la paciente se mantiene en vigilancia continua y en protocolo terapéutico, con el objetivo de brindar

el tratamiento definitivo para la enfermedad (trasplante de células hematopoyéticas).

DISCUSIÓN

La neutropenia congénita es una enfermedad poco frecuente, que amerita una conducta diagnóstica rápida y eficiente por parte del equipo médico debido a su asociación con infecciones bacterianas. Lo anterior con el objetivo de prevenir complicaciones severas a corto y mediano plazo, y posteriormente establecer un manejo multidisciplinario. Esta enfermedad es un trastorno de transmisión genética, ya sea por herencia recesiva, dominante o ligada al cromosoma X. La herencia dominante supone la más común, específicamente con mutaciones en el gen ELANE. Los pacientes con neutropenia congénita padecen infecciones

Cuadro 1. Panel genético, que muestra la variante patogénica afectada en el gen ELANE y predispone a la enfermedad de la paciente.

Genes implicados	Variantes	Tipo de cigosidad	Interpretación
ELANE	c.164G>A (p.Cys55Tyr)	Heterocigoto	Patogénico
ELANE	c.391G>A (p.Ala131Thr)	Heterocigoto	Incierto
C8B	c.1552+2T>C (Splice donor)	Heterocigoto	Probablemente patogénico
RELB	c.1543G>C (p.Val515Leu)	Heterocigoto	Incierto
SLC10A2	c.562dup (p.Gln188Profs*8)	Heterocigoto	Incierto



Figura 5. Mejoría clínica de la lesión localizada en el ombligo, secundaria a una onfalitis, debdo al tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos.

bacterianas graves durante el primer año de vida. El riesgo de infección se correlaciona con el grado de la enfermedad. Los sitios de infección más frecuentemente afectados son la piel y las mucosas de la orofaringe, además de generar infecciones bronquiales y pulmonares. Los pacientes con esta enfermedad tienen mayor riesgo de sufrir sepsis y desencadenar la muerte, un dato que debe recordarse. Es por este motivo que debe sospecharse en cualquier paciente que curse sus primeros meses de vida y padezca infecciones bacterianas recurrentes difícil tratamiento, o evolución tórpida.

En el diagnóstico diferencial, la neutropenia congénita comparte ciertas características con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o la enfermedad de Burton. Dicha enfermedad se considera una inmunodeficiencia primaria humoral, congénita y hereditaria 9. Fisiopatológicamente hablando, en esta patología existe una ausencia o reducción en la cantidad de células B, lo cual conlleva a una deficiencia parcial o total de inmunoglobulinas. El cuadro clínico de los pacientes suele manifestarse con infecciones bacterianas recurrentes de predominio respiratorio, a partir de los 6 meses de edad aproximadamente, cuando los anticuerpos maternos transmitidos por vía placentaria comienzan a disminuir.⁹ Las principales diferencias entre esta patología y la neutropenia congénita radican en el momento de aparición de las infecciones, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas, que se mantienen normales en la neutropenia congénita, y en el tipo de infecciones que presenta cada paciente.⁹ Es importante conocer patologías cuya fisiopatología sea similar y tengan un curso clínico similar, esto con la finalidad de realizar un correcto diagnóstico diferencial y evitar retrasar la administración de tratamiento adecuado y complicaciones.

La paciente del caso expuesto tuvo las manifestaciones comentadas en la descripción bibliográfica de la patología, siendo una de las más importantes el antecedente de hospitalizaciones por infecciones recurrentes de piel y mucosas

desde nacimiento o los primeros meses de vida, requiriendo tratamiento multidisciplinario en hospitalización y terapia intensiva. La sospecha de la enfermedad de la paciente surgió mediante el análisis de las manifestaciones clínicas, además de los resultados de laboratorio, hallazgos en los antecedentes, el curso, manifestación y evolución de los cuadros infecciosos a lo largo de su vida.

De acuerdo con la bibliografía actual, para realizar el diagnóstico de la enfermedad se requieren criterios fundamentales: el primero y uno de los más importantes es por medio de la sospecha clínica en el paciente y el reconocimiento de antecedentes infecciosos, como fueron mencionados en el caso clínico presentado. Esto es fundamental para establecer el diagnóstico presuntivo y solicitar los estudios pertinentes para cada paciente. En caso de sospecha es importante conocer el recuento de neutrófilos en sangre por medio de la biometría hemática, pues los pacientes con esta enfermedad reportan recuentos crónicamente reducidos.⁶ Posteriormente, al presentar los datos clínicos y un recuento disminuido de neutrófilos en sangre, se recomienda solicitar estudios específicos para confirmar el diagnóstico. El aspirado de médula ósea es útil como método temprano ya que es posible descartar otras patologías tales como leucemia, anemia aplásica o algún tipo de mielodisplasia. Los hallazgos que se pueden encontrar en el aspirado de médula ósea en pacientes con neutropenia congénita son un aumento en el número de promielocitos y mielocitos, y una escasez de metamielocitos, células en banda y neutrófilos maduros.⁶ Es importante destacar que este estudio se debe de realizar cuando el paciente se encuentre estable y sin ningún dato de respuesta inflamatoria o infección. Por último, pero no menos importante, se puede solicitar un análisis o panel genético, tal como se solicitó en el caso anteriormente reportado. Los paneles genéticos desempeñan un rol importante en el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad, pues puede determinarse qué tipo de mutación expresa el paciente y de esta forma determinar el tipo de alteración, incluso con qué se asocia para brindar el tratamiento oportuno de las infecciones y la enfermedad de base.⁶

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, la bibliografía actual sugiere como primera elección el factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF), con la finalidad de incrementar la concentración absoluta de neutrófilos en sangre. Esta terapia se inicia con dosis diarias de entre 1-5µg por kg al día por vía subcutánea, valorando la respuesta que presente el paciente y si el recuento de neutrófilos aumenta considerablemente. En pacientes en los cuales esta terapia no funcione y los neutrófilos continúen en niveles inferiores a lo normal, se recomienda valorar la necesidad de un trasplante de células madre hematopoyéticas.⁶

DECLARACIONES

Declaraciones de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este estudio.

Responsabilidades éticas

En el presente estudio no se aplicaron maniobras experimentales ni se divulgaron datos personales. El paciente autorizó, mediante consentimiento informado, la toma de imágenes y la descripción del caso clínico para la publicación con fines académicos e investigativos.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

1. Lehman KH, Segal BH. The role of neutrophils in host defense and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1535-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.038>
2. Mickey D, Valdes-Camacho J, Khan A, Kaufman D. Immunodeficiency: Quantitative and qualitative phagocytic cell defects. *Allergy Asthma Proc* 2024; 45: 299-304. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240049>
3. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 135: 173-84. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.003>
4. Guzman-Cotaya R, Baeza-Bastarrachea R, Espinosa-Padilla SE. Neutropenia congénita. *Alergia, Asma e Inmunología* 1998; 30 (1): 24-7. <https://dx.doi.org/10.35366/100114>

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Lehman KH, Segal BH. The role of neutrophils in host defense and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1535-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.038>
2. Mickey D, Valdes-Camacho J, Khan A, Kaufman D. Immunodeficiency: Quantitative and qualitative phagocytic cell defects. *Allergy Asthma Proc* 2024; 45: 299-304. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240049>
3. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 135: 173-84. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.003>
4. Guzman-Cotaya R, Baeza-Bastarrachea R, Espinosa-Padilla SE. Neutropenia congénita. *Alergia, Asma e Inmunología* 1998; 30 (1): 24-7. <https://dx.doi.org/10.35366/100114>
5. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (6): 613-21. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000014>
6. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, et al. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 26. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.32>
7. Wang J, Zhang H, Wang Y, Liang L, et al. Severe congenital neutropenia caused by ELANE gene mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101 (2): e31357. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031357>
8. Arun AK, Senthamizhselvi A, Hemamalini S. Spectrum of ELANE mutations in congenital neutropenia: a single-centre study in patients of Indian origin. *J Clin Pathol* 2018; 71 (11): 1046-50. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205235>
9. Vaca CL, Hidalgo JL. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, lo crucial del diagnóstico y tratamiento oportunos. *Cambios Rev Méd* 2019; 18 (1): 90-95. <https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n1.2019.395>

Experiencia en el cambio de un anticuerpo monoclonal en un paciente con dermatitis atópica grave resistente al tratamiento convencional: de dupilumab a abrocitinib. Reporte de un caso

Experience in switching monoclonal antibodies in a patient with severe refractory atopic dermatitis: from Dupilumab to Abrocitinib. Case report

Ariadna Palafox-Olvera,^{1*} Carol Vivian Moncayo-Coello,² Gloria Castillo-Narváez³

¹Residente de Alergia e Inmunología Clínica

²Dirección de Investigación y Enseñanza

³Médico adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica

Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Recepción: 23/07/2025

Aceptación: 24/07/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Ariadna Palafox Olvera. irapalolv@hotmail.com

Resumen

Antecedentes: La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la piel y se caracteriza por prurito intenso y eccema. Requiere de terapias sistémicas y el uso de tratamientos novedosos, como Dupilumab o inhibidores de Janus Kinasa. La aprobación de estos medicamentos ha venido a revolucionar el tratamiento en los últimos años.

Reporte de caso: Se expone el caso de paciente masculino de 22 años, con dermatitis atópica grave, resistente al tratamiento con inmunosupresor y su evolución al iniciar el cambio con anticuerpos monoclonales.

Conclusiones: Los anticuerpos monoclonales son terapias avanzadas y novedosas que han demostrado eficacia en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave. En este artículo presentamos el caso de un paciente que, con cambio de molécula, presenta mejoría en su evolución y calidad de vida, demostrando una adecuada respuesta de acuerdo con el índice de puntuación de dermatitis (SCORAD) tras manejo con Abrocitinib.

Palabras clave: Dermatitis atópica; Anticuerpos monoclonales; Dupilumab; Abrocitinib; Inmunosupresores.

Abstract

Background: Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease that affects the skin and is characterized by intense pruritus and eczema. It requires systemic therapies and the use of novel treatments, such as Dupilumab and Janus kinase inhibitors. The approval of these drugs has revolutionized treatment during the last years.

Case report: We present a case of a patient with severe atopic dermatitis, refractory to immunosuppressive treatment and his evolution after starting treatment with monoclonal antibodies.

Conclusions: Monoclonal antibodies are advanced and novel therapies that have demonstrated efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis. In this article we present a case of a patient with switch of treatment, who had improvement in his evolution and quality of life, demonstrating an adequate response according to the dermatitis scoring index (SCORAD) after treatment with Abrocitinib.

Keywords: Atopic dermatitis; Monoclonal antibodies; Dupilumab; Abrocitinib; Immunosuppressants.

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea heterogénea, inflamatoria y crónica.¹ Con disfunción de la barrera cutánea, disregulación inmunológica y factores

ambientales. Con interacción de factores genéticos y ambientales.² Caracterizada por presentar prurito intenso y lesiones eccematosas. Lo que condiciona disminución en la calidad de vida.³

La incidencia se estima en 15-20% de niños en países desarrollados y 1-3% de adultos en el mundo.⁴

El objetivo del tratamiento para la dermatitis atópica es reducir la gravedad y frecuencia de los síntomas, así como mejorar la calidad de vida del paciente.⁵

Entre las opciones de tratamiento se encuentran la terapia tópica, fototerapia y terapias sistémicas.⁵

En el caso de dermatitis atópica grave están aprobados tratamientos inmunosupresores sistémicos como metotrexato, azatioprina, ciclosporina y micofenolato mofetilo, aunque su uso se ha asociado con toxicidad en órganos diana.⁶

Actualmente se encuentran aprobados para el tratamiento de dermatitis atópica moderada a grave, anticuerpos monoclonales como Dupilumab, un inhibidor del receptor de interleucina (IL) IL-4α e IL-13, autorizado para uso en mayores de 6 meses, Tralokinumab, un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 humanizado que se une específicamente a la interleucina 13, aprobado en pacientes mayores de 12 años, Lebrikinumab y nemolizumab, inhibidores de IL-13, aún no disponibles en México, y los inhibidores de JAK Kinasas como Abrocitinib, Baricitinib y Upadacitinib.⁷

Dupilumab ha demostrado alta eficacia y seguridad en el manejo de la dermatitis atópica moderada-grave, sin embargo, sólo el 40% de pacientes ha logrado mantener la piel sin lesiones o casi sin lesiones y lograr el retiro de tratamiento base con corticoesteroides tópicos.⁴

Los medicamentos inhibidores de la Janus Kinasa (JAK) han revolucionado el tratamiento de la dermatitis atópica.⁶ Abrocitinib y Upadacitinib son inhibidores de Janus kinasa 1 selectivos. Estos se encargan de unirse a moléculas intracelulares de JAK1 y modular citocinas; incluidas IL-4, 13, 22, 31, TSLP e IFN-γ. El uso de Abrocitinib en dosis de 200 mg diarios, ha demostrado adecuada eficacia en mejoría de la sintomatología.^{8,9}

Los inhibidores de JAK presentan un mecanismo de acción amplio por lo que también se asocia con un riesgo aumentado de infecciones y potenciales eventos cardiovasculares, cáncer y trombosis.⁹ Inclusive ha demostrado ser más efectivo que la ciclosporina logrando una reducción en el índice de Área y Severidad del Eccema.¹⁰

En un estudio de fase 3 doble ciego y controlado con placebo, se examinó la eficacia y seguridad de Abrocitinib entre pacientes que recibieron previamente Dupilumab. Se encontró una mejoría >75% en el área de eccema y mejoría en el índice de gravedad en el 93.5% en los que habían recibido previamente Dupilumab, tras 12 semanas con Abrocitinib, así como mejoría de >4 puntos en la escala numérica de calificación del prurito y entre los que no habían respondido adecuadamente con Dupilumab se logró una mejoría >75% en el área de eccema y 80% de mejoría del índice de gravedad. Demostrando el perfil de eficacia y seguridad de Abrocitinib como tratamiento en dermatitis atópica moderada a grave independientemente del estado de respuesta previo a Dupilumab.¹¹

En un total de 92 pacientes, en los que se valoró el uso de Tralokinumab después del fracaso o efectos secundarios durante el tratamiento con Dupilumab, se mostró la

reducción del índice de severidad del área del eccema (EASI) y en la puntuación del SCORAD, demostrando eficacia en pacientes resistentes a Dupilumab con diferentes fenotipos de dermatitis atópica.¹²

En este artículo presentamos nuestra experiencia en el caso de un paciente con dermatitis atópica grave con intento fallido de manejo con Dupilumab y que requirió manejo con inhibidor selectivo de JAK1 para poder lograr un control adecuado de la enfermedad y mejoría en su calidad de vida.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años, originario de Toluca y residente del Estado de México, estudiante de Licenciatura. Con carga genética paterna para dermatitis atópica, sin otros antecedentes heredofamiliares de importancia.

Presentando dermatitis atópica grave desde la infancia, sin otras comorbilidades. Cuenta con antecedente de hospitalización por DA grave en 2 ocasiones. A los 16 años, presenta su primera hospitalización con un SCORAD 98.9 con estancia hospitalaria de 7 días y una segunda hospitalización secundaria a impetiginización de las lesiones con manejo antibiótico. Durante el seguimiento por el servicio de alergia, presenta múltiples exacerbaciones y evolución tórpida posterior a diferentes manejos con terapias sistémicas dentro de las cuales se incluyeron metotrexato, azatioprina, ciclosporina, esteroide tópico de alta potencia y corticoesteroide sistémico.

Previo al inicio de tratamiento con anticuerpos monoclonales, presenta SCORAD de 62.5 y su índice de calidad de vida cDLQI de 13 puntos. Después de varios años de evolución tórpida con diferentes tratamientos, en el 2023 se inicia manejo con inhibidor de IL-4 e IL-13 (Dupilumab dosis inicial de 600 mg, seguida de 300 mg cada 2 semanas) logrando disminuir las dosis de inmunosupresores. Durante el inicio disminuye su SCORAD 33.2 presentando mejoría en su calidad de vida y reducción de inmunosupresores hasta retirar por completo el manejo con Ciclosporina y esteroides (**Figura 1**). Sin embargo, a los 5 meses del tratamiento presenta 2 exacerbaciones de la dermatitis requiriendo reiniciar el manejo con inmunosupresor y esteroide sistémico, aumentando el SCORAD a 63.8. A partir de ese momento, presenta mala evolución sin recuperar el control adecuado de los síntomas. Después de un año con Dupilumab, se decide realizar el cambio de tratamiento monoclonal con un inhibidor selectivo y reversible de JAK1 (Abrocitinib 200mg diarios),



Figura 1. Línea cronológica del tratamiento.

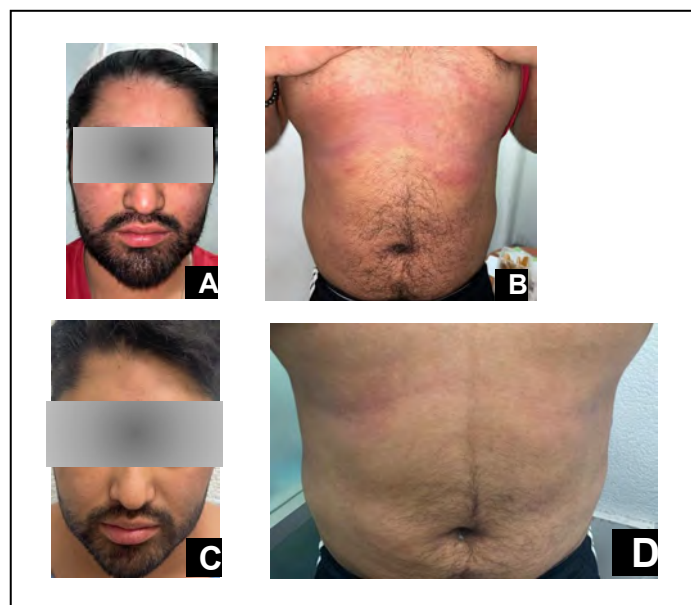


Figura 2. A y B. Paciente con un año en tratamiento con dupilumab. C y D. Evolución luego de tres meses de tratamiento con abrocitinib.

observando una mejoría inmediata a los 2 meses de tratamiento. Actualmente no ha presentado nuevas exacerbaciones y persiste su mejoría en la calidad de vida con un SCORAD de 19.9. **Figura 2**

DISCUSIÓN

La dermatitis atópica grave requiere de terapias sistémicas y el uso de tratamientos novedosos como los biotecnológicos y entre estos el Dupilumab, el cual cuenta con estudios que han demostrado su eficacia y seguridad, siendo la conjuntivitis el efecto adverso más común.

Este caso nos brinda información sobre la evolución clínica en un paciente con Dermatitis atópica grave refractaria posterior al cambio de molécula biotecnológica, Dupilumab a Abrocitinib que demostró una mejoría en un 90% de las lesiones a las 6 semanas, con mejoría en su calidad de vida y retornando a sus actividades cotidianas con el uso del inhibidor de Janus Kinasa, datos similares a los observados en el estudio fase 3 por Shi VY y cols 2022.¹¹ quienes reportaron una mejoría del 75% del eccema y 80% de mejoría en la gravedad de los pacientes con abrocitinib, previamente con mala respuesta a Dupilumab.

En la actualidad se ha iniciado el manejo con inhibidores de Janus Kinasa como Abrocitinib, upadacitinib y baricitinib; tratamientos de moléculas pequeñas que ejercen un efecto más amplio en el control de los síntomas de la DA, demostrando una rápida mejoría de los síntomas, sobre todo en el control del prurito, con eficacia potencialmente superior e inicio de acción más rápido; así como reducción del Eczema Area and Severity Index (EASI), bloqueando varias vías de señalización en las citocinas lo que los hace más susceptibles a presentar infecciones, alteraciones bioquímicas, mayor riesgo de trombosis y malignidad.

Una de las limitantes para el uso de nuevas moléculas es el costo y disponibilidad del medicamento. En relación con los costos para la institución en dermatitis atópica grave, Abrocitinib representa una reducción en costos de hasta un

40% aproximadamente, cuando se compara con Dupilumab; sin embargo, al ser una molécula de reciente ingreso, no se tiene disponibilidad en todos los centros hospitalarios.

Perspectiva del paciente

La experiencia de nuestro paciente, tras vivir por más de 20 años con dermatitis atópica ha estado marcada por desafíos físicos, emocionales y sociales. Ha tenido un impacto fuerte en su calidad de vida, presentando prurito intenso, insoportable que incluso interrumpe el sueño, afectando su concentración, causando heridas, infecciones y dolor. A falta de descanso ha presentado falta de energía, insomnio y ha afectado su productividad diaria. En el ámbito emocional, ha sentido vergüenza e inseguridad al presentar una piel enrojecida, eczematosa, con heridas, generando que las personas lo vean diferente. Así como, frustración al haber estado con diferentes tratamientos y no presentar mejoría. Ha presentado efectos adversos al estar por mucho tiempo con ciertas terapias como corticoesteroides sistémicos, tópicos e inmunosupresores. Al ser un hospital que cuenta con anticuerpos monoclonales, manifiesta esperanza ante un nuevo tratamiento, aun sabiendo que estos no han demostrado ser curativos, le han brindado una notable mejoría en su calidad de vida disminuyendo los brotes, mejorando el sueño y dándole una mayor confianza en sí mismo.

CONCLUSIONES

En la actualidad se han aprobado nuevos tratamientos para el manejo de la dermatitis atópica moderada a grave tales como, los anticuerpos monoclonales, los cuales son una opción avanzada en los pacientes que no responden con los tratamientos convencionales, actuando directamente sobre vías inmunológicas alteradas, bloqueando proteínas específicas involucradas en la inflamación y mejorando síntomas como el enrojecimiento, prurito y lesiones cutáneas.

Para su uso es importante individualizar al paciente dado que existen diferentes fenotipos de dermatitis atópica, así como valorar los efectos adversos de cada una de las terapias.

En el caso de nuestro paciente después de 6 meses de tratamiento con Abrocitinib observamos remisión, reducción de los síntomas y mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, se requieren estudios de investigación con una mayor población para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Considerar las limitantes para su uso como son el costo y disponibilidad de estos fármacos lo cual dificulta su adecuada administración; así como los posibles efectos adversos que presentan, por lo que hay que mantener en seguimiento estrecho al paciente.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Permisos e información anónima

Contamos con consentimiento informado firmado por el paciente para la publicación de su información y fotografías, la cuales serán cubiertas para poder mantener el anonimato.

Financiamiento

Los autores declaran que no tienen relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

Referencias clave

1. Simpson EL, Silverberg JI, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial. *Am J Clin Dermatol* 2023; 24 (4): 609-621. doi: 10.1007/s40257-023-00785-5
2. Perche PO, Cook MK, Feldman SR. Abrocitinib: A New FDA-Approved Drug for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Ann Pharmacother* 2023; 57 (1): 86-98. doi: 10.1177/10600280221096713Doi:10.3310/LEXB9006.
3. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (9): 1797-1810. doi: 10.1111/jdv.17351
4. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21 (6): 783-798. doi: 10.1007/s40257-020-00548-6
5. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of Abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022; 35 (9): e15636. doi: 10.1111/dth.15636

Aspectos de bioseguridad

Este estudio no presenta ningún riesgo.

REFERENCIAS

1. Simpson EL, Silverberg JI, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial. *Am J Clin Dermatol* 2023; 24 (4): 609-621. doi: 10.1007/s40257-023-00785-5
2. Perche PO, Cook MK, Feldman SR. Abrocitinib: A New FDA-Approved Drug for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Ann Pharmacother* 2023; 57 (1): 86-98. doi: 10.1177/10600280221096713Doi:10.3310/LEXB9006.
3. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (9): 1797-1810. doi: 10.1111/jdv.17351
4. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21 (6): 783-798. doi: 10.1007/s40257-020-00548-6
5. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of Abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022; 35 (9): e15636. doi: 10.1111/dth.15636
6. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022; 158 (5): 523-532. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0455
7. Tsai YC, Tsai TF. Successful treatment of atopic dermatitis by switching from upadacitinib to Abrocitinib: a case report. *Eur J Dermatol* 2023; 33 (6): 699-701. doi: 10.1684/ejd.2023.4581
8. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2024; 90 (2): e43-e56. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.102
9. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, et al. Abrocitinib versus placebo or Dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384 (12): 1101-12
10. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel, Chu DK, Schneider L, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132 (3): 274-312. doi: 10.1016/j.anai.2023.11.009
11. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, et al. Phase 3 efficacy and safety of Abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from Dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol* 2022; 87 (2): 351-358. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.009
12. Lasheras-Pérez MA, Palacios-Díaz RD, Pozuelo-Ruiz M, Torres-Navarro I, et al. Switching from Dupilumab to tralokinumab in patients with atopic dermatitis due to inefficacy or side effects. *Int J Dermatol* 2024; 63 (1): 105-107.

Infección por *Lophomonas blattarum* en un paciente sin factores de riesgo identificados: Reporte de caso

Lophomonas blattarum infection in a patient without identified risk factors: Case report

Luisa Paulina P. Lozano,^{1*} Juan Valente Mérida-Palacio,²  Pablo Manuel Mérida-Rodríguez³ 

¹Médico general. Universidad Autónoma de Baja California

²Médico Alergólogo Inmunólogo Clínico Pediatra, Doctor en Medicina. Director General del Centro de Investigación de Enfermedades Alérgicas y Respiratorias

³Médico Alergólogo Inmunólogo Clínico Pediatra. Director Médico del Centro de Investigación de Enfermedades Alérgicas y Respiratorias

Recepción: 01/08/2025

Aceptación: 05/09/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Luisa Paulina P. Lozano. ppalomares@uabc.edu.mx

Resumen

Antecedentes: La infección pulmonar por *Lophomonas blattarum* es una infestación poco frecuente en pacientes sanos. En México se ha reportado esta enfermedad solo en pacientes inmunodeprimidos.

Reporte de caso: Paciente masculino de 30 años con síntomas respiratorios crónicos, incluyendo tos húmeda y hemoptisis, que no mejoraron con antibióticos. Tras varios tratamientos fallidos y una broncoscopia, se identificó el protozoo *Lophomonas blattarum*, diagnosticándose lofomoniasis pulmonar. Recibió tratamiento con metronidazol, pero los síntomas persistieron y recurrieron. Una segunda broncoscopia confirmó la reaparición. Meses después, por tos persistente, un alergólogo diagnosticó patrón obstructivo moderado. El paciente finalmente encontró alivio sintomático con un broncodilatador de acción prolongada y corticosteroide inhalado, ajustando su tratamiento tras la remisión.

Conclusiones: La infección por *Lophomoniasis pulmonar* debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con síntomas pulmonares que reciben diversos esquemas de tratamiento y no se obtiene la mejoría esperada, incluso con factores de riesgo: estado de inmunosupresión, hábitat rural, higiene deficiente, síntomas recurrentes, entre otros. También es importante sospechar e identificar alteraciones respiratorias de base, sobre todo en pacientes con asma con deficiente control o que reciben tratamiento con medicamento convencionales.

Palabras clave: *Lophomoniasis pulmonar*; Hemoptisis; Antibióticos; Broncoscopia; Tos persistente; Diagnóstico diferencial; Factores de riesgo; Inmunosupresión; Asma.

Abstract

Background: Pulmonary infection with *Lophomonas blattarum* is a rare infestation in healthy individuals. In Mexico, this disease has only been reported in immunocompromised patients.

Case report: A 30-year-old male patient presented with chronic respiratory symptoms, including a productive cough and hemoptysis, which did not improve with antibiotics. After several unsuccessful treatments and a bronchoscopy, the protozoan *Lophomonas blattarum* was identified, leading to a diagnosis of pulmonary lofomoniasis. He received treatment with metronidazole, but the symptoms persisted and recurred. A second bronchoscopy confirmed the recurrence. Months later, due to persistent cough, an allergist diagnosed a moderate obstructive pattern. The patient finally found symptomatic relief with a long-acting bronchodilator and an inhaled corticosteroid, adjusting his treatment after remission.

Conclusions: Pulmonary lofomoniasis infection should be considered in the differential diagnosis of patients with pulmonary symptoms who are receiving various treatment regimens without achieving the expected improvement, even with risk factors such as immunosuppression, rural living, poor hygiene, and recurrent symptoms. It is also important to suspect and identify underlying respiratory conditions, especially in patients with poorly controlled asthma or those receiving conventional medications.

Keywords: *Pulmonary lofomoniasis*; Hemoptysis; Antibiotics; Bronchoscopy; Persistent cough; Differential diagnosis; Risk factors; Immunosuppression; Asthma.

ANTECEDENTES

Lophomona spp es un protozoario, familia *Excavata*, clase *Parabasalia*, subespecie *blattarum*,¹ es la única con capacidad de infestar al humano.² Morfológicamente se presenta como trofozoito de forma piriforme, mide 20-60 micras de largo; en la parte anterior se insertan los flagelos cortos y abundantes, irregulares y proporcionan la movilidad, y en su forma quística que es circular u ovoidal, cuenta con abundantes membranas.^{3,4} Se alberga en el aparato digestivo de sus comensales, termitas y cucarachas.^{1,2,5,6} Se elimina en heces del portador, y entran en contacto con los humanos infectando la vía respiratoria por inhalación en forma de polvo. El primer caso fue reportado en China en 1993, y desde entonces se han reportado 307 casos a nivel mundial; el 75% de estos han sido en China y el resto en otros países, en México sólo se ha reportado 1 caso.^{7,8,9}

Los síntomas mayormente descritos son: tos crónica con expectoración hemoptoica y fiebre.¹⁰ La similitud clínica que tiene con otras patologías respiratorias, como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), contribuye con el retraso diagnóstico y por ende su tratamiento. Los diagnósticos diferenciales son asma, neumonía y abscesos pulmonares.¹² En pacientes con asma, existe mayor riesgo de infección por *Lophomonas blattarum*, una de las hipótesis es el uso de esteroides inhalados que mantiene en inmunosupresión al paciente.¹¹ Según

Mizzazadeh F, et al,¹¹ las proteasas producidas por el protozoario generan daño al epitelio bronquial y consecuentemente la sintomatología.

Infesta principalmente pacientes inmunosuprimidos, sin embargo, puede infestar pacientes sanos, como lo reportó Tyagi y cols en India y Bakshae y cols en Irán.^{12,13}

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 30 años de edad, sin antecedentes personales patológicos, que presenta padecimiento de 6 meses de evolución con tos húmeda en accesos, expectoración hemoptoica y disfonía, se le indicó antibioticoterapia sin mejoría clínica. Se agrega a la sintomatología fiebre de 40°C, y acude con médico neumólogo quien reporta en la exploración física estertores crepitantes anteriores en hemitórax derecho. Los estudios de laboratorio solicitados fueron cultivo bacteriano, cultivo para hongos con desarrollo abundante de *Cándida spp*, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* y baciloscopia seriada; en estudios de gabinete se reportó en la radiografía de tórax opacidad parahiliar derecha y en la tomografía axial computarizada (TAC) cavitación en lóbulo superior derecho, llenado perilesional y en lóbulo medio nódulos en árbol de gemación bilateral de predominio derecho (el **Cuadro 1** muestra los resultados de laboratorios y la **Figura 1** los estudios de gabinete).

Cuadro 1. Estudios de laboratorio del paciente. Cultivos de bacterias y hongos, PCR contra *Mycobacterium tuberculosis* y BAAR seriado: 22 de junio de 2023. Resto de los laboratorios solicitados en julio de 2023.

Cultivos de expectoración (en esputo)	
Bacteriológico	Microorganismos aislados: a) <i>Streptococcus parasanguinis</i> b) <i>Streptococcus parabasalis</i> c) <i>Staphylococcus aureus</i> Desarrollo escaso.
Hongos	Filamentosos: sin desarrollo. Levaduriformes: desarrollo abundante de <i>Cándida albicans</i> .
Detección de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> por PCR (expectoración)	Sin observación
BAAR (baciloscopia, 3 muestras)	Sin observación de bacilos ácido alcohol resistentes. Células polimorfonucleares abundantes. Levaduras/hifas escasas.
Biometría hemática	
Hemoglobina	13.2 g/dL
Hematocrito	41.3%
Plaquetas	264.00 mcL
Leucocitos	11,600 mcL
Neutrófilos	68% (7,900 mcL)
Linfocitos	23.5% (2700 mcL)
Eosinófilos	0.5% (70 mcL)

...continuación cuadro 1.

Química sanguínea	
Glucosa	100 mg/dL
Urea	38.5 mg/dl
Creatinina	1.09 mg/dL
Tiempos de coagulación	
Tiempos de protrombina	10.4 seg
INR	0.94
Tiempo parcial de tromboplastina	22.5 seg
Quantiferón TB Gold	
Quantiferón TB Gold	Negativo
AG TB1	0.0 UI/mL
AG TB2	0.02 UI/mL
Mitógeno	>10 UI/mL
NIL	0.08 UI/mL
Anticuerpos anti-Aspergillus	
IgE específica <i>Aspergillus niger</i>	Negativo
IgG <i>Aspergillus fumigatus</i>	Negativo

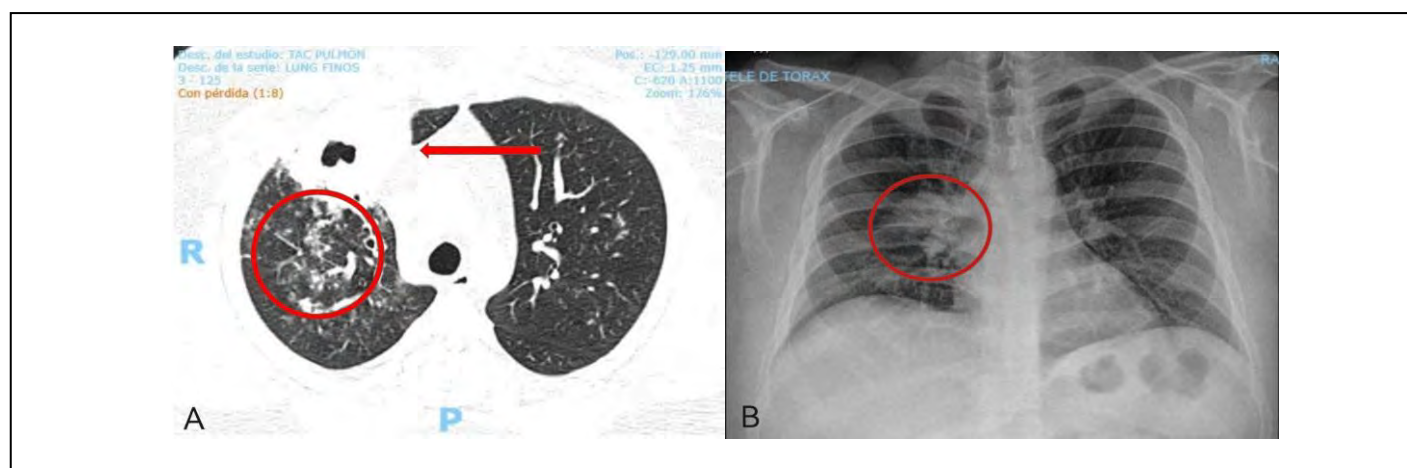


Figura 1. A) Tomografía Computarizada de tórax en donde se aprecia la cavitación en el lóbulo superior derecho con espesor de pared de 9 mm, así como medida transversal y de altura de 36 x 60 x 36 mm y media de 8 x 14 mm (flecha roja). Nódulos en árbol de gemación (círculo rojo). **B)** Radiografía de tórax con opacidad parahiliar derecha de morfología ovalada, con diámetro máximo de 4 cm (Círculo rojo).

Es diagnosticado con neumonía adquirida en la comunidad e inicia antibioticoterapia, sin mejoría clínica, no se considera de importancia el inicio de antifúngico por médico tratante. Se inicia tratamiento con glucocorticoide inhalado (GCI), prednisona, acetilcisteína, broncodilatador de acción corta (BDAC) nebulizado y fisioterapia pulmonar, con mejoría parcial. Se detectó en la exploración física hipoventilación difusa en hemitórax derecho con presencia de estertores gruesos. Se realiza broncoscopia con lavado

bronquial del lóbulo superior derecho y se encuentra mucosa edematosa, eritematosa, friable, con abundante secreción bronquial no purulenta. Se envían muestras para cultivo de bacterias y hongos y observación en fresco con tinción de lugol y azul de metileno y se identifica al protozooario *Lophomonas blattarum*, por lo que se diagnóstica lofomoniasis pulmonar. Inicia tratamiento con metronidazol tabletas de 500 mg durante 1 mes, persiste la tos húmeda. 6 meses después presenta expectoración

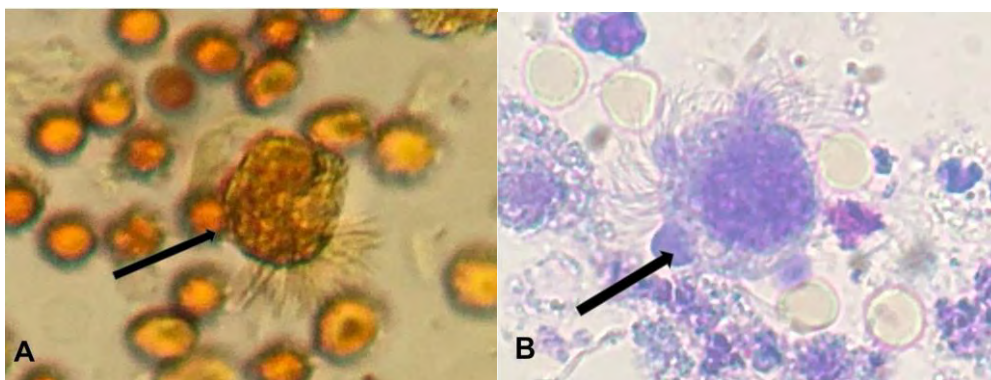


Figura 2. Identificación de *Lophomonas blattarum* en material de lavado bronquial. A.Tinción de Lugol B.Tinción de azul de metileno. (Señalado con flechas negras).

hemoptoica y se repite la broncoscopia con lavado bronquial, que evidencia *Lophomonas blattarum* y repite tratamiento con metronidazol durante 1 mes con mejoría clínica. 7 meses después acude con médico alergólogo por persistencia de la tos, ahora seca e intermitente. La exploración física es normal. Se realiza espirometría que mostró patrón obstructivo moderado, la prueba de reversibilidad con salbutamol fue significativa. Es tratado con corticosteroide oral y BDAC por 10 días. Acude a su cita de control refiriendo remisión de la sintomatología y se ajusta el tratamiento a broncodilatador de acción prolongada con GCI (fumarato de formoterol/dipropionato de beclometasona 6 mcg/100 mcg). Al mes, persiste asintomático con mismo esquema de tratamiento. Un año después acude a consulta de seguimiento sin sintomatología y se realizan pruebas de control basadas en

espirometría, que se reporta normal sin broncodilatación significativa; pruebas cutáneas a aeroalergenos positivas para alfalfa (+4), salsola kali (+3), mezcla de 6 gramíneas (+3); Fracción Exhalada de Óxido Nítrico (FeNO) con resultado de 17 ppm (NIOX-vero). Se cita anualmente a consulta para evaluación de su evolución.

Hallazgos clínicos clave

Broncoscopia con lavado bronquial: el material obtenido se estudió con microscopía simple con tinción de lugol y azul de metileno identificándose el protozooario *Lophomonas blattarum*.

Espirometría: reportando patrón obstructivo moderado. **Figuras 3 y 4**

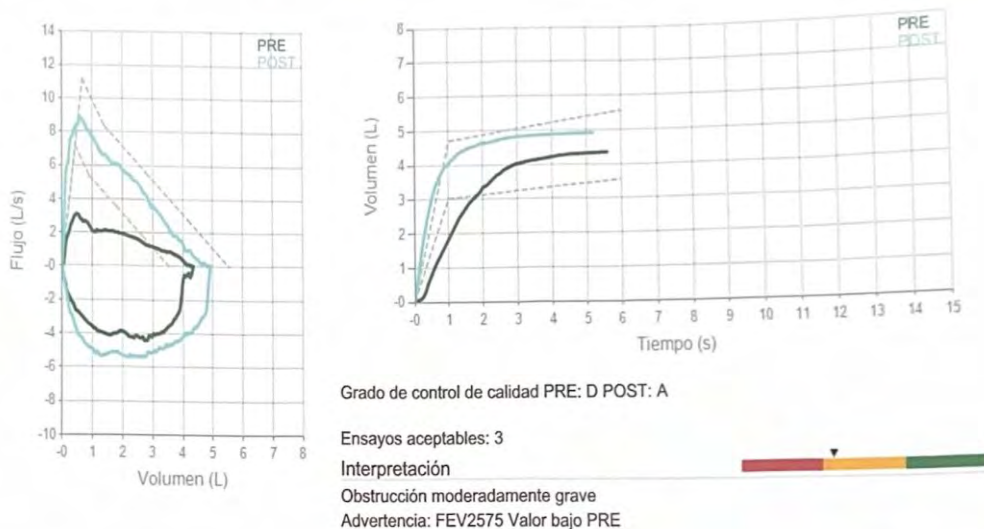


Figura 3. Espirometría de julio de 2024. CVF: Pre 4.54 lts (100%) post 4.91 lts, (108%); VEF1: Pre 2.31, (60%), post 4.09 lts, 106%; VEF1/CVF Pre 50.88, 62%, post 83.30 102%; FEP: Pre 3.13 l/s, 34%, post 9.21 l/s, 100%; FEF25-75: Pre 1.65 l/s, 35%, post 4.18 l/s, 90%.

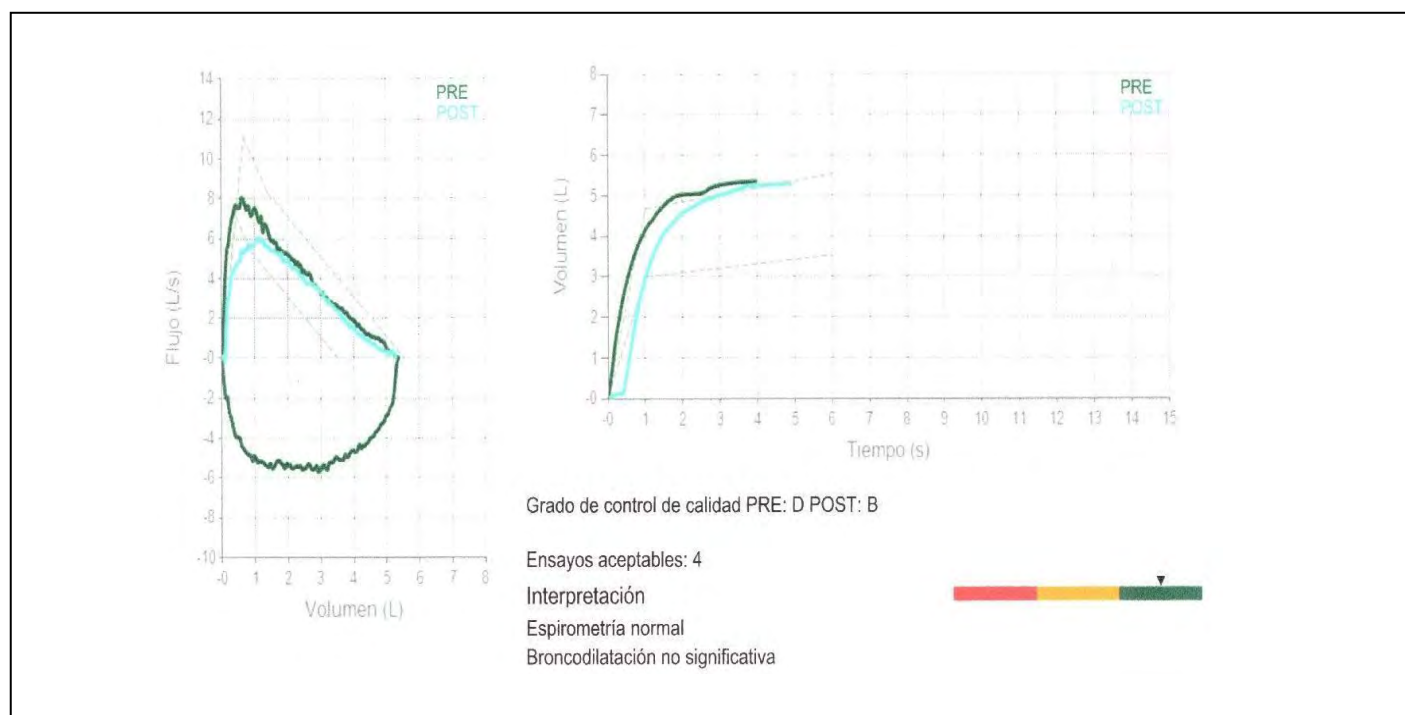


Figura 4. Espirometría de control, mayo de 2025. CVF: Pre 5.55 lts, (122%), post 5.54 lts 122%; VEF1: Pre 4.17, 109%, post 4.04 lts, 105%; VEF1/CVF: Pre 75.14%, 92%, post 72.92%. Reversibilidad con salbutamol no tuvo significancia.

DISCUSIÓN

En este reporte de caso se presenta la infestación pulmonar por *Lophomona blattarum* en paciente sano y las complicaciones que causa en el epitelio respiratorio. En pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes, como el asma, la característica son las exacerbaciones por el daño ya existente, los mecanismos que explican su mayor susceptibilidad aún no se esclarecen completamente.¹¹ La fisiopatología del asma, con la liberación de distintas alarminas como TSLP (Linfopoyetina del estroma tímico), IL-25 e IL-33, que conlleva a una cascada de citocinas proinflamatorias, son las responsables de la aparición de los síntomas como la obstrucción del flujo aéreo por el aumento de la secreción de las glándulas mucosas, tos e hiperreactividad bronquial, todas ellas presentes en la lofomoniasis pulmonar.^{14,15} Van Woerden y cols.¹⁶ se han planteado que la inmunosupresión causada por GCI aumenta la susceptibilidad a las infecciones, sin embargo, esto no ha podido corroborarse.¹⁶

El diagnóstico se hace con la visualización directa del parásito por medio de microscopio de luz, teñido con diferentes técnicas; en nuestro paciente la confirmación diagnóstica se realizó utilizando las técnicas de lugol y azul de metileno.¹⁷ Otras tinciones que pueden utilizarse son la tricrómica de Weathley, de Papanicolau, y de Giemsa.¹⁸ La identificación del parásito puede prestarse a confusión ya que posee características morfológicas que son similares a células del epitelio respiratorio, pudiendo esto retrasar el inicio oportuno del tratamiento; si bien la mayoría de los pacientes evoluciona favorablemente con el tratamiento antiparasitario, en ciertos casos puede asociarse con desenlaces fatales.^{4,19,20,21} Alam-Eldin y cols, muestran en

forma de cuadro comparativo las características de ambos para ayudar a diferenciarlas (**Cuadro 2**)¹⁸ Se ha reportado en la literatura aumento de los eosinófilos en la citometría hemática de los paciente con el padecimiento, se plantea la hipótesis de que aumentan con las infecciones parasitarias, encontrándose en pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes.^{9,22,23,24,25}

Para explicar la fisiopatología del daño al epitelio respiratorio ocasionado por *Lophomona blattarum* se manejan dos hipótesis. La primera está basada en el mecanismo de daño mayormente estudiado en *Acanthamoeba* spp, centrándose en los receptores activados por proteasa (PAR's, por sus siglas en inglés Protease-activated receptors) y culmina con la liberación de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-8) que provocan el daño.²⁶ La segunda hipótesis se enfoca en la barrera epitelial respiratoria con una alteración preexistente que conlleva a una descamación y denudación de las células, finalizado con la activación de la cascada inflamatoria y perpetúa el daño epitelial.^{26,27} Martínez-Girón y cols,²⁶ refieren que existe una relación con la activación de los receptores PAR y el asma, específicamente los PAR-2, que se activan no sólo por la actividad de la *Lophomona blattarum*, sino que se encuentran activos previamente por el mecanismo inflamatorio del asma, amplificando la permeabilidad vascular, el reclutamiento de leucocitos y culminan en hiperreactividad bronquial aumentada. A su vez, el aumento de la producción de IL-8 y cisteínas contribuyen al daño epitelial, perpetuando la activación de citocinas inflamatorias.²⁶

El fármaco indicado es metronidazol en dosis de 500 mg vía oral cada 8 horas durante 20-30 días en pacientes de más de 40 kilogramos de peso.²⁸ Dependiendo de la grave-

Cuadro 2. Descripción de las características de *Lophomona blattarum* y las células ciliadas del epitelio respiratorio. Alam-Eldin Y y cols.¹⁸ (Cuadro modificado).

Características	<i>Lophomonas b.</i>	Células bronquiales
Tamaño	20-35 micras	Mayor a 20 micras
Forma	Piriforme, redondeada u oval.	Columnar
Citoplasma	Gránulos citoplasmáticos y vacuolas.	Transparente
Núcleo	Vesicular, no visible fácilmente.	Núcleo localizado a nivel basal, con cromatina granular fina.
Flagelo/cilios	Larga Ondulada Varía en tamaño. No hay presencia de barra terminal En alguno de los extremos del protozoario. Movimiento en ondas que realiza la función de movimiento activo del parásito a la apreciación en microscopio.	Corto Recto Tamaño uniforme. Barra terminal gruesa. En el borde luminal de la célula. Movimientos coordinados y sincrónicos que no realizan movimiento activo en las células a la apreciación en microscopio.

dad se puede administrar vía intravenosa con dosis inicial de 15 mg/kg/hr y de mantenimiento 7.5 mg/kg cada 6 horas, como se reporta en el caso por Tyagi y cols.^{12,29} En un estudio publicado en Irán por Nasser y cols.³⁰ reporta que los pacientes podrían beneficiarse del uso de tinidazol, sin embargo sus efectos adversos son frecuentes debido a las dosis altas que se requiere.³⁰ En nuestro caso, la erradicación de *Lophomonas blattarum* fue exitosa en la segunda administración del tratamiento con metronidazol, sin embargo, requirió manejo con GCI para los síntomas bronquiales debido al daño epitelial producido por el protozoario, lográndose la mejoría del paciente. Si bien el tratamiento con los imidazoles erradica la infestación pulmonar, no evita el daño epitelial. Por lo que es de importancia el control clínico del paciente.

CONCLUSIÓN

Se presenta en este reporte de caso, un paciente sin factores de riesgo identificados con infección pulmonar por *Lophomonas blattarum*, constituyendo el primer caso en paciente aparentemente sano en reportarse en México. Aunque no es una enfermedad común, debe de considerarse como diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas pulmonares sometidos a diversos esquemas de tratamiento y que no se obtiene la mejoría esperada y que tengan factores de riesgo como el estado de inmunosupresión, hábitat rural, higiene deficiente, síntomas recurrentes, entre otros. Así mismo es importante sospechar e identificar patologías respiratorias de base, como lo es el paciente asmático con pobre control a esquemas de medicamento convencionales. Por lo anterior el seguimiento de los pacientes no debe de limitarse a la erradicación del protozoario, sino identificar una afección pulmonar coexistente, y en caso de que existiera, administrar un tratamiento pertinente. El control de la evolución debe incluir pruebas de función pulmonar y estudios de gabinete como radiografía de tórax, TAC de tórax, y cultivo de esputo para detectar un posible daño en el parénquima pulmonar.

DECLARACIONES

Agradecimientos

Se agradece a los médicos neumólogos Dr. Cecilio Omar Ceballos Zúñiga y Dr. Jesús Eduardo Villaman Santacruz por la disposición para proporcionar información clínica relevante para la realización de este reporte de caso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para la realización de este artículo.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

1. Chaudhury A, Parija S. *Lophomonas blattarum*: A New flagellate causing respiratory tract infections. Trop parasitol 2020; 10 (1): 7-11. DOI: 10. 4103/tp. TP 81 19.
2. Morales G, Ceferino Y, Cárdenas J, et al. Lophomoniasis pulmonar. Col. Mex. Med. Crít. 2019; 33 (3): 150-154. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092019000300150&lng=es
3. Li R, Gao ZC. *Lophomonas blattarum* infection or Just the Movement of Ciliated Epithelial Cells? Chin Med J 2016; 129 (6): 739-742. DOI: 10.4103/0366-6999-178025.
4. Martínez-Girón R, Doganci L. *Lophomonas blattarum*: A Bronchopulmonary Pathogen. Acta Cytol 2010; 54 (59): 1050-1.

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Chaudhury A, Parija S. *Lophomonas blattarum*: A New flagellate causing respiratory tract infections. Trop parasitol 2020; 10 (1): 7-11. DOI: 10. 4103/tp. TP 81 19.
2. Morales G, Ceferino Y, Cárdenas J, et al. Lophomoniasis pulmonar. Col. Mex. Med. Crít. 2019; 33 (3): 150-154. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092019000300150&lng=es
3. Li R, Gao ZC. *Lophomonas blattarum* infection or Just the Movement of Ciliated Epithelial Cells? Chin Med J 2016; 129 (6): 739-742. DOI: 10.4103/0366-6999-178025.
4. Martínez-Girón R, Doganci L. *Lophomonas blattarum*: A Bronchopulmonary Pathogen. Acta Cytol 2010; 54 (59): 1050-1.
5. Mewara A, Gile G, Mathinson B, et al. *Lophomonas* as respiratory pathogen-jumping the gun. J Clín Microbiol 2023; 62 (1): e00845-23. DOI: 10. 1128/jcm.00845-23.
6. Van Woerden H, Martínez-Girón R, Martínez-Torres C. Protozoan Cysts in fecal Pellets of German Cockroaches (*Blattella germanica*), with Particular Emphasis on *Lophomonas blattarum*. Acta Parasitol 2020; 65: 831-836. DOI: 10.2478/s11686-020-00213-2.
7. Xue J, Li Y, Yu X, et al. Bronchopulmonary infection of *Lophomonas blattarum*: A Case and Literature Review. Korean J Parasitol 2014; 52 (5): 521-525. DOI: 10.3347/kjp.2014.52.5.521.
8. Camargo F, Máttar S, González M. *Lophomonas blattarum* parásito de cucarachas que causa neumonías infrecuentes en humanos. Rev MVZ Córdoba 2020; 25 (1). DOI: 0. 21897/mvz.1948
9. González N, Otero F, Rivas F, et al. Bronchopulmonary infection by *Lophomonas blattarum* in a pediatric patient after hematopoietic progenitor cell transplantation: first report in Mexico. J Thorac Dis 2017; 9 (10): E899-E902. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.19
10. Ding Q, Shen K. Pulmonary Infection with *Lophomonas blattarum*. Indian J Pediatr 2021; 88 (1) 23-27. DOI: 10.1007/s12098-020-03311-1
11. Mizzazadeh F, Berenji F, Amini M, et al. *Lophomonas blattarum* in Asthmatic Patients and Control Group. J Res Med Dent Sci 2017; 5 (5): 1-5. DOI: 10.24896/jrmds.2017551
12. Tyagi R, Bala K, Teple K, et al. *Lophomonas blattarum* infection in immunocompetent patient. Lung India 2016; 33 (6): 667-668. DOI: 10. 4103/0970-2113.192867.
13. Bakshae M, Teimouri Y, Azad F, et al. Detection of *Lophomonas blattarum* (Order: Hypermastigida) from Iranian Patients with Allergic Rhinitis. Irán J Parasitol 2022; 17 (4): 583-588. DOI: 10. 18502/jipa.v17i4.11286.
14. Mérida J, Mérida P. Asma grave. En: Rojo M., Moncayo C., et al. Todo de asma. 1era ed. Ciudad de México. Letra G. (2023) 181-203.
15. Alobid I, Álvarez C, Bercedo S, et al. Guía Española para el Manejo del Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax 2024; 23-37.
16. Van Woerden H, Ratier-Cruz A, Aleshinloyz O, et al. Association between protozoa in sputum and asthma: A case-control study. Respir Med 2011; 105 (6): 877-884. DOI: 10.1016/j.rmed.2010
17. Martínez-Girón R, Van Woerden HC. *Lophomonas blattarum* and Bronchopulmonary disease. J Med Microbiol 2013; 62: 1641-1648. DOI: 10.1099/jmm.0.059311-0
18. Alam-Eldin Y, Abdulaziz A. Identification criteria of the Rare Multi-flagellate *Lophomonas blattarum*: comparison of diferente Staining techniques. Parasitol Res 2015; 114 (9): 3309-3314.
19. Fakhar M, Nakhaei M, Sharifpour A, et al. First Molecular Diagnosis of Lophomoniasis: the End of a Controversia Story. Acta Parasitol 2016; 64 (2): 390-393. DOI: 10. 2478/s11686-019-00084-2.
20. Lee M, Hwang S, Park J, et al. *Lophomonas blattarum*-like organism in bronchoalveolar lavage from pneumonia patient: current diagnostic scheme and polymerase chain reaction can lead to false-positive results. Parasite Hosts Dis 2023; 61 (2): 202-209. DOI: 10. 3347/PDH.22107.
21. Vásquez-Revilla H, Revilla-Rodríguez E, Millán-Villavicencio I. Identificación de *Lophomonas blattarum* en secreción bronquial de un paciente con COVID-19. Reporte de un caso y revisión de literatura. Col Mex Med Crít 2022; 36 (3). DOI: 10.35366/105386.
22. Meng S, Dai ZF, Wang HC, et al. Authenticity of pulmonary *Lophomonas blattarum* infection. A case report. World J Clín Cases 2019; 7 (1): 95-101. DOI: 10.12998/wjcc.v/.i1.95
23. Moya-Salazar J, Salazar-Hernández R, López-Hinostraza M, et al. *Lophomonas* isolation in sputum sample at Perú. Lung India 2021; 38(4). 359-361. DOI: 10.4103/lungindia_696_20
24. Mavoor PP, George S, Chetambath R, et al. A Rare Parasitic Infection from the Common Cockroach: A Case of *Lophomonas blattarum* from a Tertiary Center in Kerala. Indian J Nephrol 2024; 34 (4): 387-9. DOI: 10.25259/ijn-520_23
25. Zhang X, Xu L, Wang LL, et al. Bronchopulmonary Infection with *Lophomonas blattarum*: a Case Report and Literature Review. Korean J Parasitol 2014; 52 (5): 521-525. DOI: 10.3344/kjp.2014.52.5.521
26. Martínez-Girón R, van Woerden H. *Bronchopulmonary lophomoniasis*: emerging disease or unsubstantiated legend? Parasit Vectors 2014; 7: 284. DOI: 10. 1186/1756-3305-7-284.
27. Hurac E. Prevalencia de *Lophomonas* sp. en pacientes de un hospital general referencia de Callao, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina. (2020)
28. Pinos N, Ordoñez R, Agreda S. Infección pulmonar por *Lophomonas blattarum*. Arch Bronconeumología 2021; 57 (9): 594-596. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.12.005
29. Wahid W, Ahmad N, Mohad A, et al. Bronchopulmonary lophomoniasis: A rare cause of pneumonia in an immunosuppressed host. Respir Med Case Rep 2019. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100937
30. Nasser Z, Mirsdraee M, Varkiani M, et al. Effective Treatment of Chronic Cough with Tinidazol as the Newest Antiprotozoa against *Lophomonas blattarum*. J Parasitol Res 2022. DOI: 10.1155/2022/2413941

Epidermodisplasia verruciforme: error innato de la inmunidad poco sospechado

Epidermodysplasia verruciformis: a little-suspected inborn error of immunity

Iris Guendaranashii García-Acevedo,^{1*} Alan Gil-Ruíz,² Alan David Rodríguez-Moreno,² Alejandra Flores-Montiel,² Lizeth Garfías-Zavala,² Mariana Guadalupe Jiménez-Fonseca,² Patricia María O'Farrill-Romanillos,³ Diana Andrea Herrera-Sánchez,⁴ Alicia Lemini-López⁵

¹Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica

²Residente de primer año de Alergia e Inmunología Clínica

³Profesora adjunta de Alergia e Inmunología Clínica

⁴Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica

⁵Médica adscrita al servicio de Dermatología

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Recepción: 07/07/2025

Aceptación: 09/07/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Iris Guendaranashii García Acevedo. garciaacevedoiris@hotmail.com

La epidermodisplasia verruciforme es un defecto de la inmunidad intrínseca e innata, autosómico recesivo, raro, caracterizado por lesiones verrugosas en la piel por serotipos ubicuos y no patógenos del virus del papiloma humano (grupo beta 1).

El 75% se asocia con la deficiencia de TMC6/8, que codifica para EVER1/2, con inicio antes de los 23 años. Forman complejos con CIB1 en los queratinocitos e interactúan con otros serotipos cutáneos a través de proteínas E5 Y E8 para evitar su transcripción, no sintetizadas por grupo beta. El otro 25% posee defectos de linfocitos T, con expresión clínica diversa. Un tercio de los pacientes, después de los 24 años de la dermatosis inicial, puede padecer cáncer.

Se atendió una paciente femenina, quien desde los 2 años de edad tuvo con verrugas vulgares (**Figura 1**), generalizadas, recurrentes. Recibió tratamiento tópico y quirúrgico sin respuesta. A los 18 años fue enviada al servicio de Dermatología, en donde se obtuvo una biopsia de las verrugas comunes; se evidenciaron sobreinfecciones, por lo que se inició profilaxis con moxifloxacino y claritromicina. Fue enviada al servicio de Alergia e Inmunología Clínica. El estudio de subpoblaciones linfocitarias no reportó alteraciones. Hasta el momento se mantiene pendiente del estudio genético, y se ha dado de alta con probabilidad de defecto en EVER1/2.

El diagnóstico de este tipo de alteraciones es clínico y genético. Merece el abordaje mediante la identificación de

cualquier error innato de la inmunidad, con un manejo multidisciplinario, además de revisiones frecuentes para identificación oportuna de malignidad y tratamiento de las lesiones cutáneas, lo que repercute positivamente en la calidad y esperanza de vida los pacientes.



Figura 1. Dermatosis local en la cara externa de la pierna izquierda, caracterizada por múltiples lesiones elevadas, rugosas, de superficie irregular, algunas forman placas.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores declaran que no tienen relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ragotte RJ, Turvey SE. EVER1 and EVER2 Mutations in Epidermodysplasia Verruciformis. Springer Ebooks 2017; 1-6. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9209-2_50-1
2. Frecha C, Chevalier SA, Uden P, van Rubio I, Maha-Siouda DS, et al. Expression of the Epidermodysplasia Verruciformis-Associated Genes EVER1 and EVER2 Is Activated by Exogenous DNA and Inhibited by LMP1 Oncoprotein from Epstein-Barr Virus. J Virol 2014; 89 (2): 1461-1467. <https://doi.org/10.1128/jvi.02936-14>
3. Epidermodisplasia verruciforme asociada a linfopenia idiopática de CD4+. Rev Colombiana Reumatol 2023. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-resumen-epidermodisplasia-verruciforme-asociada-linfopenia-idiopatica-S0121812317300889>
4. Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell JJ, Marquina-Vila A. Detección del virus del papiloma humano en muestras de cáncer cutáneo no melanoma y piel sana perilesional en pacientes trasplantados renales y pacientes inmunocompetentes. Actas Dermo-Sifiliográficas 2013; 105 (3): 286-294. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.10.011>
5. López-Ramírez S, Santillán-Hernández Y, Carrasco-Gerard E, Rodas-Serrano A, et al. Next-Generation Sequencing Identifies a Homozygous Nonsense p.Tyr370* Mutation of the TMC6 Gene in a Mexican Pedigree with Epidermodysplasia Verruciformis. Rev Invest Clin 2020; 73 (3). <https://doi.org/10.24875/ric.20000415>
6. Akgül B, Köse O, Safali M, Purdie K, et al. A distinct variant of Epidermodysplasia verruciformis in a Turkish family lacking EVER1 and EVER2 mutations. J Dermatol Sci 2007; 46 (3): 214-216. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.01.002>
7. Poli M, Aksentijevich I, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. <https://wp-iuis.s3.eu-west-1.amazonaws.com/app/uploads/2025/01/08170257/IEI-Final-Update-of-2024-Report-Jan-2025.pdf>
8. Wang Z, Wu Q, Fang F, Bu W, et al. Successful treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and surgery. Photodiagn Photodynam Ther 2023; 45: 103918-103918. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103918>
9. Micali G, Nasca MR, Dall'Oglio F, Musumeci ML. Cimetidine therapy for epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Dermatol 2023; 48 (2): S9-S10. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.111>

Prevalence and factors associated with sensitivity to methylisothiazolinone in individuals with suspected allergic contact dermatitis: Comment

Prevalencia y factores asociados con la sensibilidad a la metilisotiazolinona en individuos con sospecha de dermatitis alérgica por contacto: un estudio transversal: Comentario

Hinpetch Daungsupawong,^{1*}  Viroj Wiwanitkit² 

¹Private Academic Consultant, Phonhong, Lao People's Democratic Republic

²Department of Research Analytics, Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences Saveetha University, Chennai, India

Reception: 01/04/2025

Acceptance: 01/07/2025

Publication: 12/31/2025

*Correspondence: Hinpetch Daungsupawong. hinpethcduang@gmail.com, wviroj@yahoo.com

Dear Editor, we would like to comment on the publication on "Prevalence and factors associated with sensitivity to methylisothiazolinone in individuals with suspected allergic contact dermatitis: A cross-sectional study¹." This study sheds light on the amount of methylisothiazolinone (MI) sensitization in a cohort of probable allergic contact dermatitis (ACD) patients from Brasilia, Brazil. The findings revealed that 13.6% of participants were prone to MI, with women having a greater prevalence (71.8%) and an average age of 43.7 years. The study also discovered that household activities were a significant risk factor, raising the chance of MI by 4.2 times. Furthermore, in this investigation, the most prevalent sites of dermatitis were the hands (76.9%) and extremities (33.3%), both of which are expected to be regularly exposed to MI-containing household goods. It is hypothesized that these results add to the expanding corpus of research on the rising incidence of MI-related sensitization, particularly in areas with high usage of MI-containing items. Some areas of this study, meanwhile, require more research.

First, while the study methodology was useful in determining the prevalence of MI sensitization, it was cross-sectional, which limited causal inferences. Longitudinal investigations could provide a better understanding of how MI sensitization and exposure patterns evolve over time. Furthermore, the study did not distinguish between the many types of goods that may lead to MI sensitization, despite the fact

that home exposures have been identified as a substantial risk factor. However, the individual products (e.g., cosmetics, cleaning products, and personal care products) have not been thoroughly researched. Understanding the risk of exposure to these products allows for more targeted prevention and education initiatives. Furthermore, this study did not evaluate whether participants with MI sensitization behaved differently depending on the amount or length of exposure, which could help improve risk assessment.

The focus on home exposures distinguishes this study from others. This has not been consistently emphasized in earlier research. The findings show that household members may be at a higher risk due to regular exposure to MI-containing items. Future research could expand on this by investigating specific home goods and potential cross-sensitivity to other prevalent allergens. Furthermore, more specific demographic data, such as work, lifestyle characteristics, and geographic variances, could aid in the identification of subgroups at risk for more targeted preventative actions.

In conclusion, this study offers critical baseline data on the prevalence of MI sensitization and its associated characteristics, which could have ramifications for public health policy and consumer product regulation. However, the exact sources of MI exposure and the long-term consequences of such sensitization warrant more exploration. Future cohort studies, paired with more comprehensive exposure data, could help us comprehend this emerging public health risk.

DECLARATIONS

Declaration of conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

The authors declare that they received no external funding for this study.

Ethical responsibilities

No experimental procedures will be performed in this study, nor will personal data be disclosed. The patient authorized, through informed consent, the taking of images and the description of the clinical case for publication for academic and research purposes.

Authors' contributions

HP 50% ideas, writing, analyzing, approval.

VW 50% ideas, supervision, approval.

Declaration of human and animal rights

This article does not contain any studies involving human or animal subjects conducted by any of the authors.

Reference key

1. Belluco PES, Birolim MM, Ferreira MD, Belluco JEF, et al. Prevalence and factors associated with sensitivity to methylisothiazolinone in individuals with suspected allergic contact dermatitis: A cross-sectional study. *Rev Alerg Mex.* 2024 Dec 23;71(4):234-241.

Permissions

All figures and tables are original.

REFERENCE

1. Belluco PES, Birolim MM, Ferreira MD, Belluco JEF, et al. Prevalence and factors associated with sensitivity to methylisothiazolinone in individuals with suspected allergic contact dermatitis: A cross-sectional study. *Rev Alerg Mex.* 2024; 71(4): 234-241.

Urticaria colinérgica en pacientes con lupus eritematoso sistémico ¿Coincidencia o conexión inmunológica?

Cholinergic urticaria in patients with systemic lupus erythematosus: Coincidence or immunological connection?

Cindy Karolina Moreno-Almeida,^{1*} Lucero de María Moran-Luna,² Luis Angel Camacho-Cruz,² Wendy Alejandra Castañeda-Salazar,² Georgina Alejandra Martínez-Morales,² Salvador Antonio Almanza-Luna²

¹Departamento de Alergia e inmunología clínica ISSSTE Valentin Gomez Farías Zapopan, Jalisco

²Servicio de Medicina interna, Hospital Universitario Dr. Joaquín del Valle Sánchez, Torreón, Coahuila

Recepción: 07/07/2025

Aceptación: 09/07/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Moreno Almeida Cindy Karolina. dra.karolinamorenoal@gmail.com

ANTECEDENTES

La urticaria colinérgica (UC) es una enfermedad que afecta 1.5% de la población en América Latina. Se ha demostrado que aquellos pacientes con UC tienen 5 veces mayor riesgo de lupus eritematoso sistémico (LES).

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 22 años, con antecedente de urticaria colinérgica en tratamiento con inmunoterapia sin mejoría y mejoría parcial con el uso de antihistamínicos. Hace 6 meses presentó cefalea, malestar general, piel seca, habones persistentes y artralgias en falanges distales y rodillas. Se solicitaron los siguientes paraclínicos: Anti CCP, anti-DNA, B2 glicoproteínas negativo, antinucleares positivo 1:90 patrón nuclear homogéneo, anticardiolipinas IgG 34, complemento C3-C4 bajo, se diagnosticó con LES ya que cumplía con 16 puntos de los criterios EULAR, actualmente en tratamiento con cloroquina y prednisona con mejoría en los síntomas. **Figura 1**

DISCUSIÓN

Existen dos teorías que pueden explicar la asociación entre ambas enfermedades, la primera es la inmunopatogénesis compartida, se demostró que los pacientes con UC tienen niveles elevados de anti-dsDNA y anti C1q, ambos marcadores específicos para LES. Además el aumento de IgG contra la subunidad α de IgE desempeña un papel importante en la activación de mastocitos en la urticaria colinérgica y es así como desencadena autoinmunidad sistémica y progresa a LES más adelante en la vida. Existe un riesgo compartido por HLA-DRB1*04 que se asocia a la presencia tanto de LES como de urticaria colinérgica.

CONCLUSIONES

Existe poca información en cuanto a la asociación de estas enfermedades, no se ha determinado un porcentaje de incidencia, sin embargo, se ha demostrado que los pacientes con UC tienen un riesgo significativamente mayor de LES.



Figura 1. Lesiones compatibles con LES.

DECLARACIONES

Contribución de los autores

Cindy Karolina Moreno-Almeida: Realizó la conceptualización del caso, recopilación de la información clínica primaria, redacción inicial del manuscrito y revisión crítica del contenido. Coordinó la correspondencia y el proceso editorial.

Lucero de María Moran-Luna: Participó en la revisión bibliográfica, estructuración del marco teórico, actualización de evidencia sobre urticaria colinérgica y lupus eritematoso sistémico, así como en la edición del manuscrito.

Luis Ángel Camacho-Cruz: Colaboró en la búsqueda y análisis de literatura, integración de los criterios diagnósticos EULAR y contribuyó a la discusión inmunológica del caso.

Wendy Alejandra Castañeda-Salazar: Apoyó en la complementación del análisis de literatura, información, complementos, y contribuyó a la revisión final del documento.

Georgina Alejandra Martínez-Morales: Participó en la documentación fotográfica, elaboración de la figura clínica y apoyó en la síntesis del apartado de antecedentes y discusión.

Salvador Antonio Almanza-Luna: Supervisó el proceso, realizó la revisión crítica final, aportó comentarios metodológicos y validó la versión definitiva del manuscrito.

Financiamiento

Los autores declaran que no tienen relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

1. Amaya D, Sánchez A, Sánchez J. Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura. *Biomédica* 2016; 36 (1): 10-21.
2. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res* 2018; 28 (1): 103-113.
3. Fonseca L, Rodrigues C, Lemos A. Cholinergic Urticaria: A Case Report. *Cureus* 2022; 14 (10): e30869.
4. Zonana-Nacach A, R-G. L.-B.-C.-d. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. 2002. <http://www.insp.mx/salud/index.html>
5. Palapun-Waitayangkoon1 NC. Increased Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mediterranean J Rheumatol* 2023.
6. Chien-Hung L. Clinically diagnosed urticaria and risk of systemic lupus erythematosus in children: A nationwide population-based case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29 (7): 32-739. doi: 10.1111/pai.12962
7. Sánchez-Borges M. Características epidemiológicas en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos. 2015. <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/130/254>
8. Coronado-Bianca OI. Frecuencia y caracterización clínica de la urticaria crónica en un hospital de tercer nivel. 2021. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902021000200094

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Amaya D, Sánchez A, Sánchez J. Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura. *Biomédica* 2016; 36 (1): 10-21.
2. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new

- categorization, and management. Clin Auton Res 2018; 28 (1): 103-113.
3. Fonseca L, Rodrigues C, Lemos A. Cholinergic Urticaria: A Case Report. Cureus 2022; 14 (10): e30869.
4. Zonana-Nacach A, R.-G. L.-B.-C.-d. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. 2002. <http://www.insp.mx/salud/index.html>
5. Palapun-Waitayangkoon1 NC. Increased Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-analysis. Mediterranean J Rheumatol 2023.
6. Chien-Hung L. Clinically diagnosed urticaria and risk of systemic lupus erythematosus in children: A nationwide population-based case-control study. Pediatr Allergy Immunol 2018; 29 (7): 32-739. doi: 10.1111/pai.12962
7. Sánchez-Borges M. Características epidemiológicas en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos. 2015. <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/130/254>
8. Coronado-Bianca OI. Frecuencia y caracterización clínica de la urticaria crónica en un hospital de tercer nivel. 2021. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902021000200094

Microclima en centros preescolares públicos del cantón Cuenca y su relación con rinitis alérgica, 2021

Microclimate in public preschools in the Cuenca canton and its relationship with allergic rhinitis, 2021

Paola Belén Delgado-Palacios,^{1*} Angelica Ochoa-Avilés,² María José Molina,³ Andrea Parra-Ullauri,⁴ Vivian Alejandra Neira-Molina,⁵ Claudia Rosana Rodas-Espinoza⁶

¹Universidad del Azuay, Ecuador

²Investigadora de la Universidad de Cuenca. International Society of Behavioral Nutrition and Physical Activity. Ghent University, Cuenca Canton, Azuay, Ecuador

³Técnico de Investigación en Universidad de Cuenca

⁴Arquitecta con maestría en Tecnología de Edificación Sostenible por la Universidad de Nottingham, Reino Unido

⁵Especialista en Genética Humana, Docente e investigadora de la Universidad del Azuay, Ecuador

⁶Especialista en Inmunología y Alergia

*Correspondencia:

Paola Belén Delgado Palacios
belendelgadopal@gmail.com

Rev Alerg Mex 2025; 72 (4): 395

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i3.1571>

Resumen

Antecedentes: La RA se define como la inflamación crónica de la mucosa nasal IgE mediada. Este estudio permite una mayor comprensión de la influencia de los factores de microclima de humedad y temperatura relativa en el desarrollo de RA en preescolares de centros de educación inicial públicos del cantón Cuenca.

Objetivo: Describir la asociación entre factores de microclima de aulas de instituciones preescolares públicas del cantón Cuenca y rinitis alérgica en sus estudiantes. Metodología: estudio analítico retrospectivo de tipo casos y controles. El Universo de estudio está constituido por todos los niños de 3 a 5 años que asistieron a centros de educación inicial pública (INEC 2010) de la zona periurbana y urbana de Cuenca durante el periodo del estudio. La muestra correspondió a 351 niños de instituciones públicas, cuyos padres firmaron el consentimiento informado y resolvieron el cuestionario ISAAC. Los datos obtenidos corresponden a valores de temperatura, y humedad relativa registrados en las aulas de clase; junto con la prevalencia de RA obtenida en la encuesta ISAAC. Mediante el método estadístico de Odds ratio, se señala si existe asociación entre RA y la exposición a valores de no confortabilidad de las variables estudiadas.

Resultados: Se descarta la presencia de asociación existente entre humedad relativa y temperatura no confortables con la presentación de RA en la población estudiada.

Conclusiones: Dado que no se determina una asociación estadística entre RA y las variables de estudio, se concluye que las mismas no influyen en la presentación de la enfermedad bajo las condiciones analizadas.

Palabras clave: Rinitis alérgica; Factores de riesgo; microclima; Cambio climático; Rinitis; Alergia.

Abstract

Background: RA is defined as a chronic Ig E-mediated inflammation of nasal mucosa. This study would favor a better understanding of humidity and temperature factors influence in the development of AR in preschool children of public initial education centers of Cuenca city.

Objective: To describe the association between microclimate factors in classrooms of public preschool institutions of Cuenca city and allergic rhinitis in students. Methodology: Retrospective analytical study of case-control designs. The universe of study is made up of all children from 3 to 5 years old who attended public initial education centers (INEC 2010) in the peri-urban and urban area of Cuenca during the period of the study. The sample corresponded to 351 children from 16 public institutions, whose parents signed an informed consent and solved the ISAAC questionnaire. The data included climatic measurements of temperature, and relative humidity recorded in classrooms; together with the prevalence of AR obtained in the ISAAC survey. Therefore, by using an statistical method of odds ratio, it is indicated the presence or absence of association between AR and exposure to non-comfort ranges of variables studied.

Results: After conducting the chi-square test, the presence of statistical association between relative humidity and temperature out of comfort, with the presence of AR in preschool children is absent.

Conclusions: Since a statistical association between RA and the variables studied is not determined, it is concluded that they do not influence the presentation of the disease under the conditions analyzed.

Keywords: Allergic rhinitis; Risk factors; Microclimate; Climate change; Rhinitis; Allergy.