

Dermatitis de contacto: horizontes en pruebas con parches cosméticos

Artículo original

Mimetismo molecular entre el principal alérgeno del ciempiés (*Scolopendra subspinipes*) Sco M 5 y proteínas de fuentes alergénicas. Análisis *in silico*

Andrés Sánchez, Giovanni Díaz, José Dussan, Marlon Múnera, Jorge Mario Sánchez Caraballo

Caso Clínico

Reacción adversa a medicamentos en una paciente con enfermedad autoinmunitaria: reporte de caso

María Camila Castanier-Dávila, Paúl Leonardo Wilches-Coronel

Enfoque y Alcance

Revista Alergia México (RAM) **Organo oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia desde 1953**, tiene como objetivos difundir el conocimiento producto de la investigación original en alergia e inmunología clínica, que se realiza principalmente, aunque no en forma exclusiva, en los países de habla hispana, las tendencias, metodologías y técnicas que se utilizan en estos campos del conocimiento y promover la enseñanza, la educación médica continua, el control de la calidad y excelencia de la especialidad.

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

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

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

Comité editorial

Editor en jefe

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 Margarita Olivares Gómez

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

Orcid ID 0000-0002-7982-8366

Inmunología básica

Dr. 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

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. 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

Editor Invitado para suplementos especiales

Dr. Luis Felipe Ensina

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

Orcid ID 0000-0001-8652-3619

Editor de ética editorial

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Profesor Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)/Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Orcid ID 0000-0002-6620-6322

Comité editorial Internacional

Jonathan A Bernstein

University of Cincinnati, USA

Orcid ID 0000-0002-3476-1196

Yoon-Seok Chang

Seoul National University, Korea

Orcid ID 0000-0003-3157-0447

Fulvio Braidó

Professor of Respiratory Medicine, Professor (Associate) at University of Genoa

Orcid ID 0000-0003-2460-4709

Dirceu Solé

Professor, Federal University of São Paulo, Brazil

Orcid ID 0000-0002-3579-0861

Asistente Editorial

MVZ Víctor Eduardo Aguirre Alanís

Coordinación editorial y gestión de la plataforma OJS

Lic. Diana Gabriela Salazar Rodríguez

Diseño gráfico de Revista Alergia México

Revista Alergia México es una publicación trimestral, órgano oficial del **Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.** y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Editor responsable: Guillermo Guidos Fogelbach. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. **ISSN versión electrónica: 2448-9190** por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México. **Publicación editada por el Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C.** Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanís.

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

Presidenta
Dra. María Antonia Rivera Gómez

Vicepresidenta

Dra. Angélica Iturburu B.

Secretario

Dr. Fernando Iduñate P.

Secretario suplente

Dr. Diego Betancourt S.

Tesorera

Dra. María Dolores Mogica M.

Tesorero suplente

Dr. Roberto G. Torres Arcos

Comisaria

Dra. Gabriela Escobar G.

Comité académico

Dra. Rosa Elena Huerta H.

Dra. Rosalaura V Villarreal G

Dr. César Fireth Pozo Beltrán

Medios

Dr. Benjamín López Velázquez

Dra. Claudia Gallego

Síguenos en:





–ACERCA DE LA PORTADA–

La dermatitis de contacto es una alteración inflamatoria común. Una de sus características importantes es que puede ser prevenible, lo que significa que la identificación del agente causal y la eliminación del contacto representan la curación del eccema. Se clasifica en dermatitis irritativa o dermatitis alérgica de contacto, en la que existe un mecanismo de hipersensibilidad tardía implicado. La prueba de parche es el método de referencia para establecer el diagnóstico de la sensibilidad en los casos de alergia de contacto. Se percibe en la práctica clínica que la sospecha de hipersensibilidad a los ingredientes de productos de uso personal, especialmente los cosméticos, es el motivo más frecuente para llevar a cabo las pruebas de contacto. Por lo tanto, la actualización de una serie de cosméticos es importante, puesto que la industria que elabora estos productos permanece en continua modificación. Cabe resaltar que algunos cosméticos no pretenden sustituir la serie base de determinada región, pues la mayor parte de los componentes de los cosméticos tienen una prevalencia tan significativa ($> 1\%$) que justifican su presencia en la serie base correspondiente. Así, la serie de cosméticos debe complementar otra serie base cuando sea indicada por el especialista. El artículo publicado en este número de **Revista Alergia México** expone una propuesta. Se evaluaron diferentes artículos científicos de reciente casuística de centros de referencia mundiales y se agregó una investigación de la prevalencia de haptenos en productos comerciales en bases de datos internacionalmente reconocidas. Esta revisión puede impulsar el debate entre los alergólogos, con la finalidad de lograr un enfoque cada vez mejor para los pacientes.

Breve descripción de la portada: Dr. Paulo Eduardo Silva Belluco
Agradecimiento especial por la obtención (Dr. José Carlos Mori)
y edición la portada: DG. Diana Gabriela Salazar Rodríguez.

Contenido

Contents

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 86 **Inmunodeficiencia secundaria en niños con VIH: características clínico-epidemiológicas y factores asociados con inmunosupresión**
María del Rocío Hernández-Morales, Juvenal Salgado-Valencia, Eleazar Mancilla-Hernández, Ana María Espinosa-Taxis, Elizabeth Papaqui-Limón, Estefanía Alavez-López, Ana Karen Castellanos-Guerrero
- 93 **Prevalencia de sensibilización a epitelios de perro y gato en pacientes preescolares de zonas urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador**
María Cristina Neira-Moscoso, Juan Marcelo Rojas-Sánchez, Claudia Rodas-Espinoza, Diana Morillo, Susana Andrade, Cristina Ochoa, María José Molina, Mayra Parra, Angélica Ochoa
- 99 **Mimetismo molecular entre el principal alérgeno del ciempiés (*Scolopendra subspinipes*) Sco M 5 y proteínas de fuentes alérgicas. Análisis *in silico***
Andrés Sánchez, Giovanni Díaz, José Dussan, Marlon Múnera, Jorge Mario Sánchez-Caraballo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 107 **Nueva serie de pruebas de parches cosméticos: propuesta**
Paulo Eduardo Silva Belluco, Marjorie Uber, Franciane de Paula da Silva, Júlia Eduarda Feijó Belluco, Kerstin Taniguchi Abagge, Rosana Zabulon Feijó Belluco, José Carlos Mori
- 119 **Dieta baja en pseudoalérgenos e histamina: un enfoque terapéutico en pacientes con urticaria crónica espontánea**
Edwin Daniel Maldonado-Domínguez, Víctor Fernando Muñoz-Estrada, Jaime Picazo-Luna

CASOS CLÍNICOS

- 131 **Esofagitis eosinofílica en un paciente pediátrico resistente al tratamiento: reporte de un caso**
Isamar De Agrela-Mendes, Margarita Tomás-Perez
- 136 **Reacción adversa a medicamentos en una paciente con enfermedad autoinmunitaria: reporte de caso**
María Camila Castanier-Dávila, Paúl Leonardo Wilches-Coronel
- 142 **Anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo: utilidad de la Gliadina Omega-5 en dos casos clínicos de Lima, Perú**
Liz Veramendi-Espinoza, César Galván, Rafael Durán

CARTA AL EDITOR

- 147 **Carta al editor relacionada con "Aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente con diabetes mellitus como único factor de riesgo"**
Amnuay Kleebayoon, Viroj Wiwanitkit

ORIGINAL ARTICLES

- 86 **Secondary immunodeficiency of children with HIV: Clinical-epidemiological characteristics and factors associated with immunosuppression.**
María del Rocío Hernández-Morales, Juvenal Salgado-Valencia, Eleazar Mancilla-Hernández, Ana María Espinosa-Taxis, Elizabeth Papaqui-Limón, Estefanía Alavez-López, Ana Karen Castellanos-Guerrero
- 93 **Prevalence of sensitization to dog and cat epithelia in preschool patients from urban areas of Cuenca, Ecuador.**
María Cristina Neira-Moscoso, Juan Marcelo Rojas-Sánchez, Claudia Rodas-Espinoza, Diana Morillo, Susana Andrade, Cristina Ochoa, María José Molina, Mayra Parra, Angélica Ochoa
- 99 **Molecular mimicry between the major allergen of the centipede (*Scolopendra subspinipes*) Sco M 5 and proteins from allergenic sources. *In silico* analysis.**
Andrés Sánchez, Giovanni Díaz, José Dussan, Marlon Múnera, Jorge Mario Sánchez-Caraballo

REVIEW ARTICLES

- 107 **New cosmetics patch test series: A proposal.**
Paulo Eduardo Silva Belluco, Marjorie Uber, Franciane de Paula da Silva, Júlia Eduarda Feijó Belluco, Kerstin Taniguchi Abagge, Rosana Zabulon Feijó Belluco, José Carlos Mori
- 119 **Low pseudoallergen and histamine diet: a therapeutic approach in patients with chronic spontaneous urticaria.**
Edwin Daniel Maldonado-Domínguez, Víctor Fernando Muñoz-Estrada, Jaime Picazo-Luna

CLINICAL CASES

- 131 **Eosinophilic esophagitis with refractory response in a pediatric patient: A case report**
Isamar De Agrela-Mendes, Margarita Tomás-Perez
- 136 **Adverse drug reaction in a patient with autoimmune disease: Case report.**
María Camila Castanier-Dávila, Paúl Leonardo Wilches-Coronel
- 142 **Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: The diagnostic utility of Omega-5 Gliadin in two clinical cases from Lima, Peru.**
Liz Veramendi-Espinoza, César Galván, Rafael Durán

LETTER TO EDITOR

- 147 **Letter to the editor regarding "Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with diabetes mellitus as the only risk factor"**
Amnuay Kleebayoon, Viroj Wiwanitkit

Inmunodeficiencia secundaria en niños con VIH: características clínico-epidemiológicas y factores asociados con inmunosupresión



Secondary immunodeficiency of children with HIV: Clinical-epidemiological characteristics and factors associated with immunosuppression.

María del Rocío Hernández-Morales,¹ Juvenal Salgado-Valencia,² Eleazar Mancilla-Hernández,³ Ana María Espinosa-Texis,⁴

Elizabeth Papaqui-Limón,⁴ Estefanía Alavez-López,¹ Ana Karen Castellanos-Guerrero¹

¹ Servicio de Inmunología Clínica y Alergia,

Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. Puebla, México.

² Servicio de Pediatría, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. Puebla, México.

³ Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México.

⁴ UNEME CAPASITS, Puebla, México.

Correspondencia

María del Rocío Hernández Morales

ciaic.puebla@gmail.com

Recibido: 04-10-2024

Aprobado: 02-12-2024

Publicado: 30-06-2025

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1440>

ORCID

0000-0002-5779-138X

0000-0002-4882-9593

0000-0001-9870-8039

0009-0003-2022-5688

0000-0001-8238-1297

0009-0006-7913-5945

0009-0008-0885-4867

Resumen

Objetivo: Determinar las características clínicas, epidemiológicas y factores asociados con inmunosupresión en niños y niñas con VIH.

Métodos: Estudio observacional, analítico y transversal, efectuado en pacientes que ingresaron al Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual del Estado de Puebla. El análisis estadístico incluyó porcentajes, frecuencias, promedios, desviación estándar y medianas; análisis inferencial con χ^2 y regresión logística univariada. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Statistical Package, for the Social Sciences 24.

Resultados: Se registraron 83 pacientes de 0 a 17 años (media de 7 años; DE $\pm$ 6.3), con promedio de edad al diagnóstico de 2.6 años. Se encontró un 90% de transmisión vertical; mujeres 47% y hombres 53%. Las enfermedades más frecuentes fueron: infecciones de repetición, linfadenopatía, diarrea; se informaron 4 casos de tuberculosis, desnutrición 35%. Categoría clínica: N 25%, A 66%. Categoría inmunológica: 1-72%, 2-13%. Los factores asociados con inmunosupresión fueron: transmisión vertical ($p < 0.008$) y concentración de CD4 ($p < 0.007$).

Conclusiones: Conocer las características que describen el VIH/SIDA pediátrico, además de las manifestaciones clínicas y sus limitantes, puede orientar a instalar mejoras en la atención y seguimiento, y por ende el pronóstico de los niños.

Palabras clave: Inmunosupresión; Virus de inmunodeficiencia humana (VIH); Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); Infecciones de repetición; Tuberculosis; Linfadenopatía.

Abstract

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics and factors associated with immunosuppression in children living with HIV.

Methods: Observational, analytical, cross-sectional study of patients treated at the Outpatient Center for the Prevention and Care of AIDS and Sexually Transmitted Infections in the State of Puebla. Statistical analysis: percentages, frequencies, means, standard deviation and medians; Inferential analysis: χ^2 and univariate logistic regression. Statistical Package, for the Social Sciences 24.

Results: A total of 83 patients aged 0 to 17 years (mean 7 years; SD $\pm$ 6.3) were selected, with an average age at diagnosis of 2.6 years. Vertical transmission was found in 90% of cases; women 47% and men 53%. The most frequent diseases were recurrent infections, lymphadenopathy, diarrhea; four cases of tuberculosis were reported, malnutrition 35%. Clinical category: N 25%, A 66%. Immunological category: 1-72%, 2-13%. Factors associated with immunosuppression were vertical transmission ($p < 0.008$) and CD4 level ($p < 0.007$).

Conclusions: Knowing the characteristics that describe pediatric HIV/AIDS, its clinical presentation, and its limitations, may guide to install improvements in care and follow-up, improving the prognosis of children.

Keywords: Immunosuppression; Human immunodeficiency virus (HIV); Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS); Recurrent infections; Tuberculosis; Lymphadenopathy.

ANTECEDENTES

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un problema de salud pública. El VIH pediátrico y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) afectan de forma importante a países en vías de industrialización.

El VIH es un retrovirus que se integra al genoma humano por la transcriptasa inversa, con lo que es capaz de codificar nuevas partículas virales, infecta linfocitos TCD4, monocitos, macrófagos, células de Langerhans, dendríticas y células del sistema nervioso central.¹ De acuerdo con la estadística, existen 1.7 millones de niños con VIH o SIDA en todo el mundo, de los que aproximadamente el 90% vive en África subsahariana. La mayoría de las infecciones en niños se adquieren a través de la transmisión madre-hijo durante el embarazo, parto o lactancia.²

Los datos epidemiológicos en México, según el CEN-SIDA (Centro Nacional para la prevención y control del VIH y del SIDA), reportaron en 2023 un total de 369,626 casos de todas las edades. El estado de Puebla reportó un total de 16,807 y una proporción total en el país de 4.5%, colocando al estado en el sexto lugar a nivel nacional. En el grupo de 0-19 años se reportaron 17,704 casos, en el de menores de 5 años: 3646 y en el de 5-14 años: 1993. En México la supervivencia se reporta 65.12% y la tasa de mortalidad en el 2022 fue de 3.71 por cada 100,000 habitantes. Si bien la principal forma de infección en los niños es la vertical, también puede transmitirse por vía sexual y sanguínea.³ Un estudio realizado en México en 2001 reportó una tasa de transmisión vertical del 77 y 90% de los pacientes diagnosticados en las diferentes etapas del SIDA. En 2024, una investigación emprendida en Latinoamérica informó que la transmisión materna infantil ha disminuido en los últimos años, debido al aumento de los tratamientos antirretrovirales y la cobertura en mujeres embarazadas, aunque esto se aceleró durante la pandemia de COVID-19.⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define: “caso de infección por VIH” a un paciente mayor de 18 meses de edad, con prueba positiva de anticuerpos contra VIH, confirmado por segunda prueba de anticuerpos o estudio virológico positivo para VIH o sus

componentes. En niños menores de 18 meses se diagnostica con una prueba virológica positiva para VIH o sus componentes, confirmado mediante la segunda prueba virológica, obtenida cuatro semanas después del nacimiento, y clasifica el VIH/SIDA pediátrico mediante criterios clínicos o inmunológicos, estadificación clínica en 4 estadios clínicos e inmunológica en relación con el porcentaje de linfocitos CD4.⁵

Las alteraciones relacionadas en los pacientes incluyen: anemia, dermatosis, diarrea, linfadenopatía, desnutrición, otitis, fiebre prolongada e infecciones respiratorias.^{6,7}

Todos los niños infectados deben iniciar tratamiento antirretroviral, sin importar el grupo de edad ni situación clínica o inmunológica. Aunque el inicio del tratamiento antirretroviral no es urgente, incluso en un paciente crítico, no debe demorarse, en especial en los recién nacidos y lactantes, por riesgo elevado de progresión a estadios avanzados de la enfermedad y la capacidad de reducir el reservorio viral. El tratamiento antirretroviral incluye un mínimo de tres fármacos: dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos asociados con un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la integrasa, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos.⁸

La transmisión del VIH en niños menores de 15 años ocurre por una madre que infecta a su hijo en la etapa perinatal y la mortalidad relacionada con VIH/SIDA en este grupo de edad puede ser altamente prevenible.⁹ Actualmente México ha instalado programas de detección temprana y tratamiento antirretroviral gratuito; sin embargo, aún existen pacientes infectados en todo el país y el estado de Puebla ocupa uno de los primeros lugares. Con base en lo anterior, el objetivo de esta investigación fue: determinar las características clínicas, epidemiológicas y factores asociados con inmunosupresión en niños y niñas con VIH.

MÉTODOS

Estudio observacional, analítico y transversal, en el que se incluyeron los registros de pacientes atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual del estado de Puebla, entre los años 2021 a 2023.

Se obtuvieron todos los registros de niños y niñas, de 0 a 17 años, con diagnóstico confirmado de infección por virus de inmunodeficiencia humana, que estuvieran en seguimiento o de reciente diagnóstico. *Criterios de exclusión:* reportes de niños que pertenecieran a otra institución de salud, que se perdieran en el seguimiento o hubieran fallecido. Se identificaron los datos sociodemográficos, la evaluación clínica e inmunológica mediante la clasificación de CDC (Centros para el control y la prevención de las enfermedades), carga viral, estado clínico al momento de la investigación, tipo de tratamiento y evolución.

Análisis estadístico

El cálculo de la muestra se realizó con la fórmula para estudios epidemiológicos para población no finita, con índice de confiabilidad del 95% y margen de error del 5%. Para el análisis de las variables cualitativas se emplearon frecuencias, y para el análisis inferencial se utilizó χ^2 y regresión logística univariada, de acuerdo con la distribución de proporciones. Las variables cuantitativas se analizaron según su distribución; las variables paramétricas se calcularon con medias y desviación estándar, y las no paramétricas con medianas y rangos intercuartiles. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$, con nivel de significación del 95%. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package, for the Social Science) versión 24.

Principios éticos

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital General de Puebla, con el número 07/CEI/AUT/2022. Se ajustó a las normas éticas, el reglamento de la ley General de salud en materia de investigación en salud, y la declaración de Helsinki.¹⁰

RESULTADOS

Se incluyeron 83 registros de pacientes de 0 a 17 años, atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual del estado de Puebla, con una proporción ligeramente mayor de varones; el grupo etario más frecuente fue el de 0-5 años (**Cuadro 1**). La media de edad al inicio de la investigación fue de 7 años ($DE \pm 6.3$) y el promedio al momento del diagnóstico de 2.6 años. El

90% de los casos adquirieron la infección por vía materno-infantil: en la mayoría de los casos ambos padres estaban infectados y al momento del estudio la mayoría de los padres vivían, solo en dos casos ambos padres estaban finados. La mayoría de los pacientes vivía fuera de la ciudad.

Los pacientes con transmisión vertical se diagnosticaron a través de la carga viral, la categoría clínica se realizó con base en la clasificación de los CDC y se estadiaron, principalmente, en A y N. Respecto de la condición inmunológica, predominó la supresión moderada. El resto de la evaluación clínica e inmunológica se muestra el **Cuadro 2**.

La **Figura 1** muestra la frecuencia, de mayor a menor, del tipo de enfermedad al momento del diagnóstico; las infecciones recurrentes, linfadenopatía, diarrea

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con VIH y SIDA

Característica	Frecuencia (n = 83)	Porcentaje (%)
Grupo de Edad		
0-5años	37	44.6
6-11años	18	21.7
12-17años	28	33.7
Género		
Mujer	39	47.0
Hombre	44	53.0
Transmisión		
Vertical	77	92.8
Sexual	6	7.2
Estado de la infección de los padres		
Madre infectada	39	47.0
Ambos infectados	39	47.0
Ninguno	5	6.0
Escolaridad de los padres		
Ninguna	2	2.4
Primaria	25	30.1
Secundaria	27	32.5
Preparatoria	25	30.1
Licenciatura	4	4.8
Residencia		
Ciudad de Puebla	23	27.7
Municipios de Puebla	60	72.3

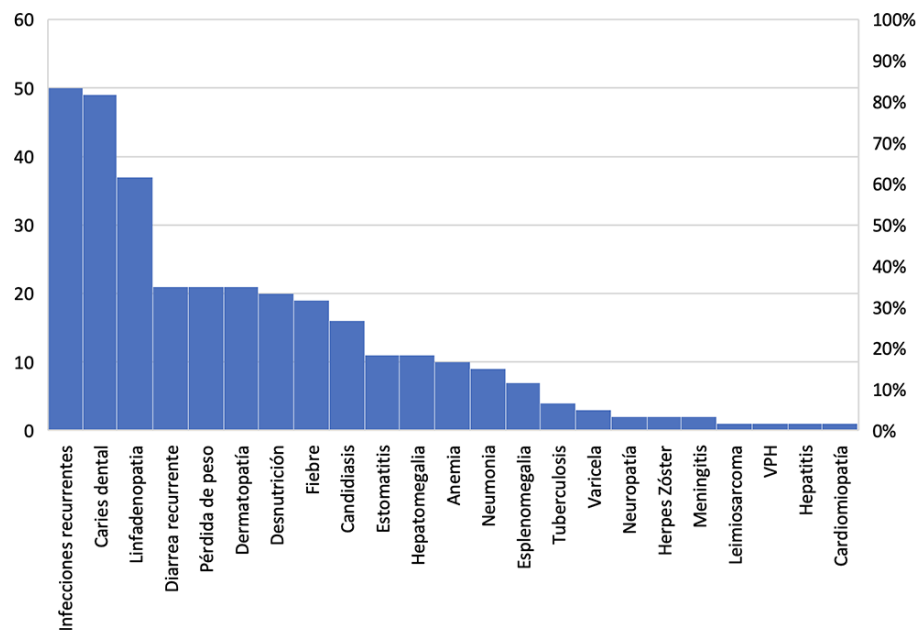


Figura 1. Alteraciones al momento del diagnóstico.

crónica y desnutrición fueron de las más reportadas. Respecto de las infecciones oportunistas, se encontraron 4 pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

El tratamiento prescrito a los pacientes se ofreció desde su captación en el Centro de Atención de VIH. **Figura 2**

Al analizar las características en relación con la inmunosupresión: educación de los padres, estado de la enfermedad, síntomas, vías de transmisión, edad y género se encontró que solo la vía de transmisión vertical y el recuento de CD4 con coeficiente negativo se asociaron con mayor inmunosupresión. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

El VIH afecta a millones de personas en todo el mundo, incluidos miles de niños. En México existen más de 5000 pacientes menores de 15 años infectados. Esta investigación incluyó 83 registros médicos de niños en tratamiento hasta el 2023 en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual del Estado de Puebla. Se encontró que la mayoría de los pacientes fueron varones, y menores de 5 años, similar a lo reportado por Mapeira y colaboradores,¹¹ en su estudio emprendido en la

República Democrática del Congo, quienes reportaron que el grupo de 0-4 años fue el más frecuente y encontraron la misma proporción respecto al género.

La principal vía de transmisión del VIH en los niños es la materno-infantil, y existen tres momentos para que se transmita de una embarazada a su hijo: 1) durante la gestación (5-10% sin TAR), 2) durante el parto (15-20% sin TAR) y 3) en el periodo posnatal, a través de la lactancia materna (16% sin TAR).¹²

En la presente investigación se informó que más del 90% de los pacientes adquirieron la infección a través de esta vía, como se ha indicado en otros estudios.^{11,13,14}

Respecto a la clasificación clínica, según los CDC, la mayoría de los pacientes se encontraron en la categoría A, que describe la dos o más alteraciones: linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis, infección respiratoria recurrente, sinusitis u otitis media.¹⁵ Datos parecidos a los reportados por otros autores.^{14,16}

Al evaluar el estado inmunológico a través del conteo de CD4, se utilizó la categorización de los CDC que establecen la clasificación según la gravedad de inmunosupre-

Cuadro 2. Evaluación clínica e inmunológica de los pacientes con VIH

Característica	Frecuencia (n = 83)	Porcentaje (%)
Método diagnóstico		
ELISA	21	25.3
Western Blot	15	18.1
PCR	1	1.2
Carga viral	46	55.4
Clasificación clínica CDC		
N	21	25.3
A	55	66.3
B	2	2.4
C	5	6.0
Clasificación inmunológica CDC		
Sin supresión	72	86.7
Supresión moderada	11	13.3
Supresión grave	-	-
Carga Viral		
Indetectable	75	90.4
Detectable	8	9.6
Estado actual		
Estable	75	90.4
En falla	8	9.6

Clasificación de la infección por VIH de los CDC: *Clasificación clínica: N-asintomático; A-síntomas leves; B-síntomas moderados; C-síntomas severos.**-Categoría inmunológica; 1-sin supresión CD4 $\geq$ 25%; 2-supresión moderada CD4 15-24%; 3-supresión severa CD4 $<$ 25%.

sión atribuible al VIH, y está, establecida por los valores específicos por edad para el porcentaje de linfocitos CD4.¹⁵ Los 83 pacientes se estadificaron en la categoría 1 y 2, que corresponde al 13% con supresión moderada, con una cuenta de CD4 entre 15-24%, parecido a lo reportado por Biyazin y sus coautores,¹⁶ y diferente a lo publicado en un ensayo de África, donde el estado de supresión inmunológica fue grave.^{11,17} En esta investigación no se encontraron niños con alteraciones inmunológicas demostrables, que se hubieran curado de forma espontánea. En cuanto a la carga viral, se informó que la mayoría de los pacientes tuvieron una carga indetectable.

Las principales alteraciones al momento del diagnóstico fueron: infecciones recurrentes de vías respiratorias, linfadenopatías, diarrea y fiebre, resultado similar al informado en otros estudios.^{13,18,19}

En este estudio no se encontraron malformaciones ni enfermedades raras en la población de estudio. Una

de las características estudiadas en la evolución clínica y en el efecto del tratamiento en pacientes con VIH es la desnutrición, que en países en vías de industrialización o en donde la inseguridad alimentaria prevalecen puede ser un factor determinante.¹⁷ En este estudio se encontró cerca del 35% de pacientes con desnutrición, predominantemente menores de 5 años; sin embargo, aun se encontraban en las clasificaciones inmunológicas 1 y 2.

Otra de las afecciones con elevada repercusión en la mortalidad de pacientes con VIH, tanto en adultos como en niños, es la coinfección con tuberculosis.¹⁸ En este estudio se informaron 4 pacientes con VIH y tuberculosis al momento del diagnóstico, y todos recibieron tratamiento antifímico y antirretroviral.

El tratamiento antirretroviral puede suprimir la replicación del VIH, de modo que los niveles de viremia plasmática disminuyen por debajo de los límites detectables de los ensayos clínicos, y esta supresión puede permanecer por décadas.²⁰

El inicio temprano del tratamiento antirretroviral mejora significativamente los desenlaces clínicos y reduce la mortalidad de los neonatos y pacientes pediátricos con VIH.²¹

En los pacientes de este estudio se inició el tratamiento antirretroviral de forma oportuna, y aunque la pandemia por COVID-19 provocó una crisis para su instauración, se realizaron ajustes a los esquemas para que los pacientes no quedaran sin tratamiento.

Se ha reportado que los factores: nivel de educación de los padres, apego al tratamiento, recuento inicial de CD4, género, desnutrición y coinfecciones pueden influir en la respuesta al tratamiento y el desenlace de los neonatos con VIH.²² Al evaluar algunas de estas características en relación con la inmunosupresión, mediante un modelo de regresión, se encontró que solo la vía de transmisión tuvo significación estadística ($p < 0.05$) y el recuento de CD4 en números absolutos. Este último parámetro reportó un coeficiente negativo, que implica una relación inversa, es decir: a menor recuento de CD4 mayor inmunosupresión. Estos resultados quizá estuvieron influenciados por el tamaño de la muestra, incluso por algunas variables que no se incluyeron en el modelo.

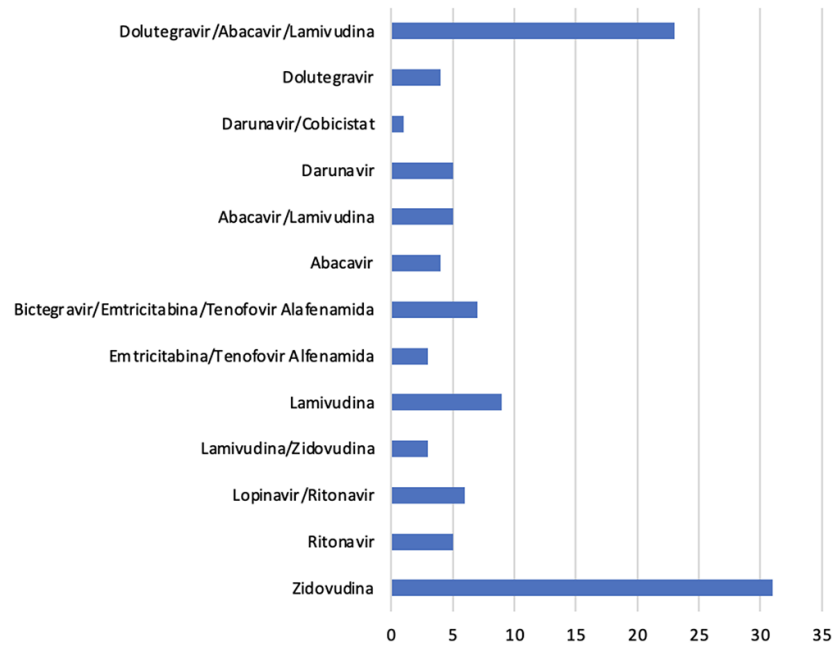


Figura 2. Protocolos de tratamiento prescritos a los pacientes.

Cuadro 3. Factores asociados con inmunosupresión

Característica	Coefficiente B	Sig.*	RM**	IC95%‡	
Vía de transmisión	2.442	0.008	11.5	1.892	69.898
CD4	-0.006	0.007	0.994	0.991	0.998

Sig.*: significación estadística; RM**, EXP (B): Odds ratio; IC95%‡: intervalo de confianza del 95%.

Por último, los programas internacionales de la OMS, ONUSIDA, y las sociedades y organizaciones de los países han instalado políticas y programas para reducir la transmisión materno-infantil, que en comparación años anteriores puede observarse una gran disminución; sin embargo, aun estamos lejos de eliminar esta epidemia. En México, hace dos décadas se diagnosticaba a los pacientes en etapas de SIDA y el tratamiento antirretroviral no se prescribía para todos, lo que generaba una elevada mortalidad.¹⁹ Hoy en día, la mejora en el diagnóstico oportuno y el inicio temprano del tratamiento, además de los esfuerzos para encontrar una vacuna para el VIH, representan una oportunidad esperanzadora para la curación completa de la enfermedad.²³

Fortalezas y limitaciones del estudio

En México existen pocos estudios que describan las características clínicas e inmunológicas, y la evolución de los niños con VIH; la mayor parte de los estudios se han emprendido, principalmente, en adultos y en aquellos que han incluido niños informan una muestra pequeña;

por tanto, se requieren investigaciones locales, con participación de todos los estados, que permitan conocer esta enfermedad en nuestra población, como nación. En Puebla, no existe un estudio previo al respecto.

Las limitaciones de esta investigación fue el tamaño de la muestra y no se incluyeron pacientes que fallecieron por VIH, puesto que la inclusión de los expedientes se realizó durante la pandemia de COVID-19 y no pudo tenerse acceso a esos datos, lo que pudo influir en los resultados.

CONCLUSIONES

Las estrategias dirigidas a disminuir el riesgo infección por VIH en niños está encaminada a proteger a sus madres, desde la detección del virus en las embarazadas, el inicio del tratamiento antirretroviral durante el embarazo y la detección temprana en los neonatos; sin embargo, aún existen casos que se diagnostican en etapas tardías, lo que supone un retraso en el tratamiento y repercute directamente en la evolución de los pacientes.

Es importante conocer las características que los describen, su manifestación y limitantes, para orientar e instalar mejoras en la atención y seguimiento, y de esta forma repercute en el pronóstico de los niños.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiación.

REFERENCIAS

- Martínez MI, Berzosa A, Navarro ML, Fortuny GC. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2023; 2: 387-400.
- ONUSIDA. Hoja informativa -Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. Ginebra: UNAIDS; 2024. <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- CENSIDA. Epidemiología Registro Nacional de casos de VIH y sida. México: CENSIDA; 2024. <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>
- Vallejo BÁ, Lobo AH, García IC, et al. Follow-up for 3 years of a pediatric population diagnosed in 2018 with mother-to-child transmission of HIV in 8 Latin American countries in the PLAN-TAIDS cohort. *BMC Infect Dis* 2024; 24 (1): 222. doi: 10.1186/s12879-024-09091-9
- World Health Organization. (2007). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/43699>
- Dutschke A, Jensen MM, Nanque JP, et al. Clinical presentations and outcomes of HIV-1 and HIV-2 among infected children in Guinea-Bissau: a nationwide study. *Public Health* 2024; 230: 38-44. doi: 10.1016/j.puhe.2024.02.008
- Lala MM. The 'pulmonary diseases spectrum' in HIV infected children. *Indian J Tuberc* 2023; 70 (Suppl 1): S49-S58. doi: 10.1016/j.ijtb.2023.09.002
- CENSIDA. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH-México 2021. México: CENSIDA; 2024. <https://www.gob.mx/censida/documentos/guia-de-manejo-antirretroviral-de-las-personas-con-vih-mexico-2021-297710>
- Palacio-Mejía LS, Hernández-Ávila JE, Molina-Vélez D, et al. Trends in Mortality by HIV/AIDS in Children in Mexico: Towards the Elimination of Mother-To-Child Transmission. *Arch Med Res* 2021; 52 (7): 746-754. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.04.008
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310 (20): 2191-2194. Doi 10.1001/jama.2013.281053
- Mapera E, Fina JP, Mabiala JB, Ngwala LP, Nzaumvila D. Clinico-epidemiological profile of children living with HIV/AIDS managed at Heal Africa Hospital, Goma, Democratic Republic of the Congo. *Afr Health Sci* 2022; 22 (4): 435-442. doi: 10.4314/ahs.v22i4.49
- Cardenas MC, Farnan S, Hamel BL, Mejia-Plazas MC, et al. Prevention of the Vertical Transmission of HIV; A Recap of the Journey so Far. *Viruses* 2023; 15 (4): 849. <https://doi.org/10.3390/v15040849>
- Miguel CV, Henderson SL. Updates in the Approach to Pediatric HIV Care and Prevention *Curr Treat Opt Pediatr* 2023; 9 (4): 165-184. doi: 10.1007/s40746-023-00278-x
- Hernanz-Lobo A, Ruiz Saez B, Carrasco García I, et al. New diagnosis of mother-to-child transmission of HIV in 8 Latin-American countries during 2018. *BMC Infect Dis* 2022; 22 (1): 347. doi: 10.1186/s12879-022-07311-8
- CDC. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. USA: MMWR; 2001. <https://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/00032890.htm>
- Biyazin Y, Wondwossen K, Wubie AB, Getachew M, et al. Survival and predictors of mortality among HIV-positive children on antiretroviral therapy in public hospitals. *J Pharm Policy Pract* 2022; 15 (1): 48. doi: 10.1186/s40545-022-00448-6
- Oumer A, Kubsa ME, Mekonnen BA. Malnutrition as predictor of survival from anti-retroviral treatment among children living with HIV/AIDS in Southwest Ethiopia: survival analysis. *BMC Pediatr* 2019; 19 (1): 474. doi: 10.1186/s12887-019-1823-x
- Gemechu J, Gebremichael B, Tesfaye T, Seyum A, et al. Predictors of mortality among TB-HIV co-infected children attending anti-retroviral therapy clinics of selected public hospitals in southern, Ethiopia: retrospective cohort study. *Arch Public Health* 2022; 80 (1): 11. doi: 10.1186/s13690-021-00713-1
- Figuerola MLP, Xochihua DL, Figuerola DR. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA: informe de 124 pacientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58: 771-779.
- Khetan P, Liu Y, Dhummakupt A, Persaud D. Advances in Pediatric HIV-1 Cure Therapies and Reservoir Assays. *Viruses* 2022; 14 (12): 2608. <https://doi.org/10.3390/v14122608>
- Berendam SJ, Nelson AN, Yagnik B, et al. Challenges and Opportunities of Therapies Targeting Early Life Immunity for Pediatric HIV Cure. *Front Immunol* 2022; 13: 885272. doi: 10.3389/fimmu.2022.885272
- Gwadu AA, Tegegne AS. Determinants of CD4 count and risk for death of HIV infected children under ART. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 6867. doi: 10.1038/s41598-022-10880-y
- Chinunga TT, Chahroudi A, Ribeiro SP. Pediatric immunotherapy and HIV control. *Curr Opin HIV AIDS* 2024; 19 (4): 201-211. doi: 10.1097/COH.0000000000000857.



Prevalencia de sensibilización a epitelios de perro y gato en pacientes preescolares de zonas urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador



Prevalence of sensitization to dog and cat epithelia in preschool patients from urban areas of Cuenca, Ecuador.

María Cristina Neira-Moscoso,¹ Juan Marcelo Rojas-Sánchez,² Claudia Rodas-Espinoza,³ Diana Morillo,⁴ Susana Andrade,⁴ Cristina Ochoa,⁴

María José Molina,⁴ Mayra Parra,⁴ Angélica Ochoa⁴

¹ Universidad de las Américas, Ecuador.

² Clínica Metropolitana de Cuenca, Ecuador.

³ Universidad del Azuay, Ecuador.

⁴ Universidad de Cuenca, Ecuador.

Correspondencia

Juan Marcelo Rojas Sánchez

jmarcelor95@gmail.com

Recibido: 17-12-2024

Aprobado: 20-12-2024

Publicado: 30-06-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1456>

ORCID

María Cristina Neira-Moscoso

0009-0007-8905-8039

Juan Marcelo Rojas-Sánchez

0009-0006-2914-6718

Claudia Rodas-Espinoza

0000-0001-9608-5173

Diana Morillo

0000-0002-8257-2584

Susana Andrade

0000-0001-7069-5125

Cristina Ochoa

0000-0002-9373-3910

María José Molina

0000-0001-7427-3114

Mayra Parra

0000-0002-1543-4739

Angélica Ochoa

0000-0001-7926-3644

Resumen

Objetivo: Establecer la prevalencia de sensibilización a epitelio de perro y gato en una población pediátrica de 3 a 6 años.

Métodos: Estudio de prevalencia, descriptivo y transversal, como parte del estudio *Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city*. La población estudio fueron niños de la ciudad de Cuenca, Ecuador, a quienes se les aplicó la encuesta ISAAC, validada culturalmente, y se les realizaron pruebas cutáneas a inhalantes.

Resultados: Se registraron 600 niños, con una prevalencia de atopia de 33.45% (n = 179), sensibilización al epitelio de perro del 1.76% (n = 10) y al epitelio de gato del 2.12% (n = 12), lo que representó un 5.59% y 6.70% en la población atópica, respectivamente.

Conclusión: La prevalencia de sensibilización al epitelio de gato y perro en niños menores de 6 años es menor de lo que se espera en el escenario clínico. En estudios futuros debe estimarse la muestra en relación con la prevalencia de sensibilización al epitelio de gato y perro.

Palabras clave: Prevalencia; Epitelio de gato y perro; Pacientes pediátricos; Ecuador; Atopia.

Abstract

Objective: To establish the prevalence of sensitization to dog and cat epithelium in a pediatric population aged 3 to 6 years.

Methods: A descriptive, cross-sectional prevalence study was conducted as part of the study "Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city." The study population consisted of children from the city of Cuenca, Ecuador, who were administered the culturally validated ISAAC survey and underwent inhalant skin testing.

Results: A total of 600 children were enrolled, with a prevalence of atopy of 33.45% (n = 179), sensitization to dog epithelium of 1.76% (n = 10), and sensitization to cat epithelium of 2.12% (n = 12), representing 5.59% and 6.70% of the atopic population, respectively.

Conclusion: The prevalence of sensitization to cat and dog epithelium in children under 6 years of age is lower than expected in the clinical setting. Future studies should assess the sample size in relation to the prevalence of sensitization to cat and dog epithelium.

Keywords: Prevalence; Cat and dog epithelium; Pediatric patients; Ecuador; Atopy.

ANTECEDENTES

Los epitelios de animales son aeroalérgenos importantes para la sensibilización mediada por IgE. Esto depende de su presencia, cantidad, dispersión, aérea y transporte pasivo a través de objetos.¹ Existe una fuerte relación entre la sensibilización a epitelios de animales y el padecimiento de enfermedades alérgicas (asma o rinitis alérgica).²

Las enfermedades alérgicas más comunes en todo el mundo son: rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma, con una prevalencia del 8.5-14.6%, 7.3-7.9% y 11.5-14.1% respectivamente.³ En Ecuador, la prevalencia de asma es del 17.8%, rinitis alérgica del 48% y dermatitis atópica del 28%.^{3,4}

Aunque la exposición a los perros y gatos durante el primer año de vida puede ser un factor protector para padecer alergia, existen datos que reportan un riesgo de sensibilización, sobre todo a los felinos.⁵

La prevalencia global de sensibilización al epitelio de perros y gatos varía según la región.⁶ En Europa, en adultos se reporta un 26% al gato y 27% al perro.^{1,7} En Estados Unidos, en la población mayor de 6 años representa un 12.1% al gato y 11.8% al perro.⁸ En la población adolescente de Cuenca, Ecuador, se observa una prevalencia de reactividad a gatos de un 11% y a perros de 6.76%.⁹ En niños es de 2.1 para gatos y 1.5 para perros.⁵

En Ecuador, la descripción de prevalencia de sensibilización y alergia a epitelios de animales es muy escasa. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue: Establecer la prevalencia de sensibilización a epitelio de perro y gato en una población pediátrica de 3 a 6 años.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal, de prevalencia y correlación, llevado a cabo en niños de 3 a 6 años que asistieron a los centros de educación inicial de las áreas urbanas y rurales de Cuenca, Ecuador, con base en el estudio —*Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city*.⁵

El universo representó aproximadamente 28,603 niños, según los datos obtenidos del censo del año 2010.¹⁰ El tamaño de la muestra se estableció en 600 niños, con base en una prevalencia de atopia del 20%,⁴ una precisión del 5%, nivel de confianza del 95%, error del 5% y pérdidas del 10%. Se seleccionaron 30 centros de educación inicial mediante muestreo aleatorio. *Criterios de inclusión*: contar con consentimiento informado, firmado por los padres o representantes legales; niños de 3 a 6 años que asistieran regularmente a los centros de educación inicial. *Criterios de exclusión*: pacientes en tratamiento con antihistamínicos, que no pudieran suspenderse.

Las variables de estudio fueron: sexo; ubicación geográfica del domicilio; establecimiento; contacto con gatos o perros dentro y fuera del hogar; antecedentes personales, maternos o paternos de asma-rinitis alérgica-dermatitis atópica. Todas las variables de estudio se expresaron como cualitativas, dicotómicas y categóricas.

El estudio de sensibilización al gato y al perro se practicó mediante pruebas cutáneas de lectura inmediata o *-skin prick test* (SPT)- con extractos de aeroalérgenos estandarizados. Se utilizó como control positivo histamina y como negativo solución salina al 0.9%. Se consideró positivo el resultado que superó en 3 mm al control negativo.

Los datos recolectados por el cuestionario ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*), validado culturalmente (características sociodemográficas, ambientales, enfermedades alérgicas), fueron ingresados por duplicado por dos digitadores diferentes, utilizando el programa SPSS y Microsoft Excel. Posteriormente se depuraron los errores de ingreso. Para determinar la asociación entre variables se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson, respetando la corrección de Yates en caso de presentar valores esperados menores de 5. Para relacionar los factores de riesgo se utilizó el programa SPSS, y se expresaron mediante razón de momios (*odds ratio*), con sus respectivos intervalos de confianza.

Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación en salud de la Universidad San Francisco de Quito, Ecuador. Los investigadores firmaron un acuerdo de confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Se registraron 278 niñas y 322 niños. Se aplicaron 599 cuestionarios y 568 pruebas cutáneas. El contacto con perros, definido por encuesta, fue de 71.17% y con gato de 29.67%. La población estudiada fue mayoritariamente urbana. **Cuadro 1**

Según la encuesta ISAAC, los participantes reportaron antecedentes de asma-bronquitis en un 25.50%, seguido de rinitis alérgica con 23.67% y dermatitis atópica con 13.67%. Los resultados de las pruebas cutáneas informaron una prevalencia de atopia del 33.45% ($n = 179$), sensibilización al epitelio de perro del 1.76% ($n = 10$) y al de gato del 2.12% ($n = 12$), que representó en la población atópica un 5.59% y un 6.70%, respectivamente (**Figura 1**). El género masculino representó la mayor cantidad de casos con sensibilización al epitelio de gato con 91.67%, y el sexo informó el 70% de los casos de sensibilización a epitelio de perro. La asociación entre las características de la población estudiada mostró mayor sensibilización al epitelio de gato en varones, con un valor estadísticamente significativo de 7,234 ($p = 0.0072$).

Respecto de la procedencia, la mayor parte de pacientes sensibilizados al epitelio de gato fueron los niños de procedencia urbana; sin diferencia respecto a rural, con una $p = 0.05$.

La mayoría de los niños positivos al epitelio de gato no tuvieron contacto con el animal en ambiente interior o exterior. El contacto dentro y fuera de casa con gatos no reportó datos concluyentes [(RM: 0.30 (0.02 a 5.08) y 1.11 (0.28 a 4.37)], respectivamente. La sensibilización al epitelio de perro no mostró relación con

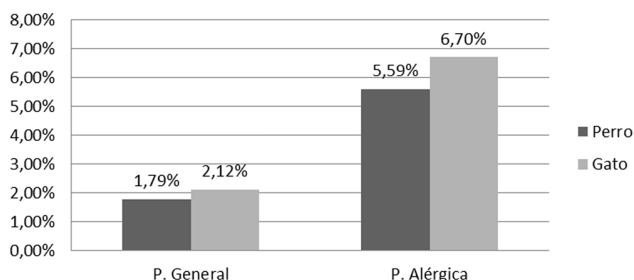


Figura 1. Prevalencia de sensibilización al epitelio de perro y gato.

Cuadro 1. Características de la población

Género		
Femenino	Masculino	Total
278 (46.33%)	322 (53.67%)	600 (100%)
Establecimiento		
Fiscal	Privado	Total
329 (54.83%)	271 (45.15%)	600 (100%)
Ubicación de la vivienda		
Parroquia Urbano	Parroquia Rural	Total
478 (79.67%)	122 (20.33%)	600 (100%)
Gato		
Contacto	Sin contacto	Total
178 (29.67%)	422 (70.33%)	600 (100%)
Perro		
Contacto	Sin contacto	Total
427 (71.17%)	173 (28.83%)	600 (100%)

contacto previo con este alérgeno dentro y fuera de la casa [(RM: 0.56 (0.12 a 2.66) y (RM: 0.46 (0.13 a 162)], respectivamente. **Cuadro 2**

Los antecedentes personales de enfermedades alérgicas no informaron relación estadísticamente significativa respecto de la sensibilización al epitelios de gato y perro. **Cuadro 3**

El antecedente paterno de asma se relacionó positivamente con sensibilización al epitelio de gato ($p = 0.0115$) *versus* perro ($p = 0.1589$) en los niños. No se observó relación estadísticamente significativa con respecto a los antecedentes maternos. **Cuadro 4**

DISCUSIÓN

La prevalencia de atopia fue del 33.45% en preescolares de la ciudad de Cuenca, Ecuador, similar a los reportes a nivel mundial del 30-40%.¹¹

Los datos obtenidos reflejan una prevalencia baja de sensibilización al epitelio de perro y gato, lo que difiere de los valores encontrados en Europa y Estados Unidos, que son superiores al 10%,^{1,7,12,13} quizá debido a situaciones culturales acerca de la tenencia de animales.¹⁴ En Latinoamérica, al igual que lo reportado en otras regiones, la prevalencia de sensibilización al epitelio de gato y perro varía de acuerdo con la ubicación y el país. El estudio de Soto y colaboradores, quienes

Cuadro 2. Riesgo según el contacto con perro-gato para sensibilización a perro-gato

Contacto con gato	Prueba cutánea positiva (Gato)		Prueba cutánea positiva (Perro)	
	Odds Ratio (IC)	p	Odds Ratio (IC)	p
1) General	OR: 0.80 (0.21-2.99)	p = 0.7393	OR: 0.60 (0.13-2.84)	p = 0.5177
2) Dentro de casa	OR: 0.30 (0.02-5.08)	p = 0.6170	OR: 1.94 (0.40-9.34)	p = 0.4012
3) Fuera de casa	OR: 1.11 (0.28-4.37)	p = 0.7093	OR: 0.64 (0.14-3.07)	p = 0.5811

Contacto con perro	Prueba cutánea positiva (Gato)		Prueba cutánea positiva (Perro)	
	Odds Ratio (IC)	p	Odds Ratio (IC)	p
1) General	OR: 0.56 (0.17-1.79)	p = 0.115	OR: 0.40 (0.11-1.39)	p = 0.1485
2) Dentro de casa	OR: 0.20 (0.03-1.56)	p = 0.1250	OR: 0.56 (0.12-2.66)	p = 0.4637
3) Fuera de casa	OR: 1.10 (0.28-4.31)	p = 0.8897	OR: 0.46 (0.13-1.62)	p = 0.2298

Cuadro 3. Asociación de antecedentes personales de atopía con sensibilización al epitelio de gato-perro

	Prueba cutánea positiva (Gato)		Prueba cutánea positiva (Perro)	
	χ^2	p	χ^2	p
1) Asma	0.0665	p = 0.7965	0.4351	p = 0.3142
2) Rinitis alérgica	0.0976	p = 0.7548	0.584	p = 0.4448
3) Dermatitis atópica	0.4174	p = 0.5182	3.5268	p = 0.0604

Cuadro 4. Riesgo según los antecedentes materno-paterno para sensibilización al epitelio de perro-gato

Antecedente materno	Test cutáneo positivo (Gato)		Test cutáneo positivo (Perro)	
	Odds Ratio (IC)	p	Odds Ratio (IC)	p
1) Asma	OR: 2.06 (0.25 a 16.64)	p = 0.4980	OR: 1.02 (0.06 a 17.84)	p = 0.9916
2) Rinitis alérgica	OR: 1.36 (0.40 a 4.60)	p = 0.6170	OR: 2.20 (0.58 a 8.30)	p = 0.2452
3) Dermatitis atópica	OR: 1.34 (0.29 a 6.25)	p = 0.7093	OR: 1.93 (0.39 a 9.47)	p = 0.4192

Antecedente paterno	Test cutáneo positivo (Gato)		Test cutáneo positivo (Perro)	
	Odds Ratio (IC)	p	Odds Ratio (IC)	p
1) Asma	OR: 8.10 (1.60 a 41.03)	p = 0.0115	OR: 4.69 (0.55 a 40.31)	p = 0.1589
2) Rinitis alérgica	OR: 2.37 (0.74 a 7.60)	p = 0.1480	OR: 1.96 (0.46 a 8.34)	p = 0.3608
3) Dermatitis atópica	OR: 2.24 (0.47 a 10.57)	p = 0.3099	OR: 1.37 (0.18 a 11.22)	p = 0.7700

realizaron pruebas cutáneas a 1205 niños menores a 18 años, evidenció que la sensibilización al epitelio de gato fue del 8.4%, y al epitelio de perro del 2.9%¹⁵. Otro estudio en Puebla, México, emprendido en pacientes de 2 a 64 años, informó datos similares a los nuestros: 0.58 vs 1,16% de sensibilización al epitelio de gato y perro, respectivamente.¹⁶

La sensibilización al epitelio de animales fue más notoria en niños con antecedentes de atopía, tal como se infor-

ma en la bibliografía Latinoamericana, probablemente debido a las similitudes genéticas y culturales.¹⁷⁻²¹

Contrario a la creencia popular: los aeroalérgenos de gato y perro no son los más sensibilizantes. Los datos previos muestran que los ácaros y pólenes de gramíneas son alérgenos más reportados en nuestro medio.⁵ Este hallazgo es importante para evitar restricciones de contacto con mascotas en la población general y alérgica sin un estudio previo.

No se encontró relación significativa entre la sensibilización al epitelio de gato y perro con los antecedentes de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Esto puede explicar, quizá porque la mayoría de los pacientes con estas enfermedades se asocian con mayor sensibilización a ácaros y pólenes.^{3,5,9}

El 91.67% de los niños sensibilizados al epitelio de gato fueron de los varones, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0072$; $gl: 1$).²² Esta información coincide con algunos reportes que indican que el género masculino representa un factor de riesgo para padecer enfermedades alérgicas.^{23,24}

En el área urbana se encontró mayor sensibilización al epitelio de perro y gato. Un estudio efectuado en Ecuador concluyó que las enfermedades atópicas son más frecuentes en sujetos que viven en zonas urbanas.²⁵ Los estudios en países de Asia y África también muestran esta realidad.^{26,27}

En nuestro estudio, el contacto con mascotas dentro o fuera de casa no mostró asociación con sensibilización al epitelio de perro y gato. Por ahora se atribuye este hallazgo a la forma en que se calculó la muestra, con base a la prevalencia de atopía. Los reportes previos al respecto varían según la región o el país. Se ha descrito que la estancia de perros dentro del hogar constituye un factor de riesgo de sensibilización, asma o rinitis alérgica en zonas urbanas,^{5,28} en cambio otros reportes señalan que puede ser un factor protector en zonas rurales.²⁸ Otros estudios acerca del contacto en edades tempranas con mascotas sugiere que puede ser un factor protector o de riesgo para sensibilización al epitelio de animales o enfermedades alérgicas.^{29,30}

Este es el primer estudio en Cuenca, Ecuador, en la población pediátrica general, que determinó la prevalencia de sensibilización mediante pruebas cutáneas al epitelio de perro y gato y sus factores asociados.

Los resultados obtenidos en este estudio son útiles para recalcar la búsqueda de otros aeroalérgenos implicados con el origen de otras enfermedades alérgicas, debido a la baja sensibilización al epitelio de gato y perro que reporta. Sin embargo, dentro de las limitantes se observó que la muestra de estudio se calculó para prevalencia de atopía en general y la población rural no estuvo bien

representada, por lo que es importante efectuar estudios adicionales, para obtener conclusiones definitivas.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de sensibilización al epitelio de gato y perro en niños menores a 6 años es menor de lo que se espera en el escenario clínico. No se observó relación entre el contacto con mascotas y la sensibilización al epitelio. Aunque la población rural no estuvo bien representada, no se encontraron diferencias significativas entre población rural o urbana. Es importante emprender estudios para estimar la muestra en relación con la prevalencia de sensibilización al epitelio de gato y perro, y representar la población rural para aclarar los datos que no fueron concluyentes.

Agradecimientos

A la Corporación Ecuatoriana para el Desarrollo de la Investigación y Academia (CEDIA); Universidad del Azuay (UDA); Universidad de Cuenca; Universidad Indoamérica, por el financiamiento y oportunidad de participar en este proyecto de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores de este estudio declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Corporación Ecuatoriana para el Desarrollo de la Investigación y Academia (CEDIA); Universidad del Azuay (UDA); Universidad de Cuenca; Universidad Indoamérica.

REFERENCIAS

1. Liccardi G, Calzetta L, Baldi G, Berra A, et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy* 2018; 16 (3).
2. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* 2013; 43 (2): 233-241. doi: 10.1111/cea.12050
3. The ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol* 2013; 41 (3).

4. Cooper PJ, Chico ME, Rodríguez LC, Strachan DP, et al. Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 845-852.
5. Ochoa-Avilés C, Morillo D, Rodríguez A, Cooper PJ, et al. Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city. *PLoS One* 2020; 15 (7): e0235635.
6. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy* 2018; 73 (6): 1206-1222.
7. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, et al. GA2LEN skin test study I: GA2LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009; 64 (1): 149-156.
8. Konradsen JR, Fujisawa T, Van Hage M, Hedlin G, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (3): 616-625.
9. Álvarez R, Bermeo M. Prevalencia de atopia y determinación de los alérgenos inhalantes más comunes entre los adolescentes de Octavo y Noveno de Básica en Cuenca-Ecuador, durante el año lectivo 2013-2014 [tesis de grado]. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca; 2015.
10. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Resultados provinciales de Azuay. Instituto Nacional de Estadística y Censos website. <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/wp-content/descargas/Manual-lateral/Resultados-provinciales/azuay.pdf>. Published 2010. Accessed February 13, 2019.
11. Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, eds. WAO White Book on Allergy. World Allergy Organization; 2013.
12. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy* 2018; 73 (6): 1206-1222. doi: 10.1111/all.13433
13. Konradsen JR, Fujisawa T, Van Hage M, Hedlin G, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (3): 616-625. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.016
14. Krop EJ, Jacobs JH, Sander I, Raulf-Heimsoth M, et al. Allergens and β -Glucans in Dutch homes and schools: Characterizing airborne levels. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88871. doi: 10.1371/journal.pone.0088871
15. Soto-Angulo S, Partida-Gaytán A, Romero-Pérez MS, Martínez-Viveros A, et al. Análisis descriptivo de la sensibilización a alérgenos en una población pediátrica. *Alergia Asma Inmunol Pediatr* 2015; 24 (2): 60-67.
16. Rojas-Méndez IC, Arana-Muñoz O, López-García AI, Rivero-Yeverino D, et al. Frecuencia de reactividad cutánea hacia antígenos inhalables en pacientes con cuadro clínico de enfermedad alérgica. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 (1): 20-25.
17. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Torres J, Ansotegui-Zubeldia IJ, et al. Diagnosis of allergic sensitization in patients with allergic rhinitis and asthma in a tropical environment. *Rev Alerg Mex* 2019; 66 (1): 35-42.
18. Vásquez LM, Olaya M, Cleves D, Ramírez-Zuluaga LF, DSC. Caracterización de los niños menores de cinco años con sospecha de enfermedades alérgicas. *Rev Alerg Mex* 2018; 65 (1): 13-20.
19. Mallol J, Raby P, Cambiazo D, Peñaloza C, et al. Prevalencia y perfil de sensibilización a aeroalérgenos en 1.199 niños asmáticos: serie consecutiva de casos. *Rev Med Chil* 2014; 142 (4): 458-464. doi: 10.4067/S0034-98872014000400002
20. Grau M, Mardones P, Donoso G, Aguilera RE, et al. Principales aeroalérgenos en rinoconjuntivitis alérgica en la ciudad de Temuco, Chile. *Rev Med Chil* 2018; 146 (8): 920-927. doi: 10.4067/s0034-98872018000800920
21. García-Gomero D, López-Talledo M, Galván-Calle C, Muñoz-León R, et al. Sensibilización a aeroalérgenos en una población pediátrica peruana con enfermedades alérgicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2020; 37 (1): 32-38.
22. Ohn J, Paik SH, Doh EJ, Park HS, et al. Allergen Sensitization Pattern by Sex: A Cluster Analysis in Korea. *Ann Dermatol* 2017; 29 (6): 735-742. doi: 10.5021/ad.2017.29.6.735
23. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2007; 62 (8): 857-860. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x
24. Matheson MC, Dharmage SC, Abramson MJ, et al. Early-life risk factors and incidence of rhinitis: Results from the European Community Respiratory Health Study—an international population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (4): 816-823.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.039
25. Rodríguez A, Vaca M, Oviedo G, Erazo S, Chico ME, Teles C, et al. Urbanisation is associated with prevalence of childhood asthma in diverse, small rural communities in Ecuador. *Thorax* 2011; 66 (9): 804-810. doi: 10.1136/thx.2010.156687
26. Trikamjee T, Basera W, Botha M, Facey-Thomas HE, et al. Associations between Environmental dust composition and Atopic Dermatitis in urban and rural settings. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (5): 1013-1021. doi: 10.1111/pai.13476
27. Park BW, Park JY, Cho EB, Park EJ, et al. Increasing Prevalence of the Sensitization to Cat/Dog Allergens in Korea. *Ann Dermatol* 2018; 30 (6): 755-762. doi: 10.5021/ad.2018.30.6.755
28. Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Piekarska B, Raciborski F, et al. Extent of protective or allergy-inducing effects in cats and dogs. *Ann Agric Environ Med* 2018; 25 (2): 314-319. doi: 10.26444/aaem/81074
29. Pyrhönen K, Näyhä S, Läärä E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26 (4): 307-314. doi: 10.1111/pai.12399
30. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell A, Adlerberth I, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One* 2018; 13 (12): e0208472. Doi: 10.1371/journal.pone.0208472

Mimetismo molecular entre el principal alérgeno del ciempiés (*Scolopendra subspinipes*) Sco M 5 y proteínas de fuentes alérgicas. Análisis *in silico*



Molecular mimicry between the major allergen of the centipede (*Scolopendra subspinipes*) Sco M 5 and proteins from allergenic sources. *In silico* analysis.

Andrés Sánchez,^{1,3,4} Giovanni Díaz,² José Dussan,² Marlon Múnera,¹ Jorge Mario Sánchez-Caraballo⁴

¹ Grupo de Investigación Nuñista de Medicina (GINUMED) Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

² Grupo de investigación de Toxicología, Salud y Ambiente (TOXSA), Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

³ Grupo de Tecnología farmacéutica, cosmética y de Alimentos (GITFCA), Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

⁴ Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Hospital Alma Mater de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia

Andrés Sánchez
andres.sanchez@curnvirtual.edu.co

Recibido: 20-01-2025

Aprobado: 16-03-2025

Publicado: 30-06-2025

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1460>

ORCID

Andrés Sánchez

0000-0001-7460-3427

Jorge Sánchez

0000-0001-6341-783X

Marlon Múnera

0000-0003-3428-0541

Giovanni Díaz

0000-0003-4396-2886

José Dussan

0000-0002-5751-4825

Resumen

Objetivo: Evaluar la reactividad cruzada entre Sco m 5 y proteínas de artrópodos mediante análisis *in silico* e identificar posibles epítopes de unión a IgE.

Métodos: La homología de Sco m 5 y 15 alérgenos de artrópodos (*Vespula*, *Polistes*, *Polybia*, *Solenopsis*, *Brachyponera*, *Phoneutria* y *Dermatophagoides*) se evaluó con el servidor ALLERMATCH y PRALINE para alineamientos pareados y múltiples, respectivamente. Los árboles filogenéticos se realizaron a través del programa *Molecular Evolutionary Genetics Analysis* (MEGA). La predicción de epítopes se efectuó con el servidor Ellipro. La visualización de las proteínas se llevó a cabo con Pymol.

Resultados: El alineamiento múltiple arrojó una identidad del 50% y los alineamientos pareados entre Sco m 5 y las proteínas de artrópodos mostraron homología diversa. Dos epítopes lineales y uno conformacional se identificaron en Sco m 5, muy conservados en las proteínas de artrópodos estudiadas, como las abejas, avispas y hormigas.

Conclusión: La alta homología entre Sco m 5 y los alérgenos de otros artrópodos facilita la posible reactividad cruzada. La identificación de potenciales epítopes en regiones conservadas sustenta esta idea y sugieren puntos importantes para blancos terapéuticos en las alergias desencadenadas por venenos de artrópodos, especialmente *Scolopendra spp.* Es necesario emprender estudios *in vitro* e *in vivo* para demostrar estos hallazgos.

Palabras clave: Proteínas de artrópodos; IgE; Epítopes; Alérgenos de artrópodos; *Vespula*; *Polistes*; *Polybia*; *Solenopsis*; *Brachyponera*; *Phoneutria*; *Dermatophagoides*; Proteína de veneno con alta concentración de cisteína; alergia; Análisis *in silico*.

Abstract

Objective: To evaluate, through *in silico* analysis, the cross-reactivity between Sco m 5 and arthropod proteins and to identify potential IgE-binding epitopes.

Methods: The homology between Sco m 5 and 15 arthropod allergens (*Vespula*, *Polistes*, *Polybia*, *Solenopsis*, *Brachyponera*, *Phoneutria*, and *Dermatophagoides*) was assessed using the ALLERMATCH server for pairwise alignments and PRALINE for multiple alignments. Phylogenetic trees were constructed using Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA). Epitope prediction was performed with the Ellipro server. Protein visualization was carried out through PyMOL.

Results: The multiple alignment showed 50% identity, and the pairwise alignments between Sco m 5 and arthropod proteins revealed diverse homology. Two linear epitopes and one conformational epitope were identified in Sco m 5, which were highly conserved in the studied arthropod proteins, such as bees, wasps, and ants.

Conclusion: The high homology between Sco m 5 and allergens from other arthropods supports the potential for cross-reactivity. The identification of potential epitopes in conserved regions reinforces this idea and could serve as important targets for therapeutic interventions in allergies triggered by arthropod venoms, especially *Scolopendra spp.* Further *in vitro* and *in vivo* studies are needed to confirm these findings.

Keywords: Arthropod proteins; IgE; Epitopes; Arthropod allergens; *Vespula*; *Polistes*; *Polybia*; *Solenopsis*; *Brachyponera*; *Phoneutria*; *Dermatophagoides*; High-cysteine venom protein; Allergy; *In silico* analysis.

ANTECEDENTES

La prevalencia de alergias se ha incrementado vertiginosamente en todo el mundo, convirtiéndose en un problema de salud pública.¹ Cada año, la descripción de nuevos alérgenos permite el diagnóstico certero y la implementación de medidas específicas, además de evitar el contacto con alérgeno o el uso de tratamientos moduladores, como la inmunoterapia alérgeno-específica.²

Las alergias a artrópodos son respuestas que tienden a ser graves y van desde reacciones cutáneas locales hasta reacciones sistémicas potencialmente mortales, como la anafilaxia, sobre todo las reacciones a venenos de especies del género *Hymenoptera*.³ Sin embargo, otros artrópodos también poseen componentes capaces de desencadenar alergias. Un ejemplo notable es el género *Scolopendra* que contiene, entre otras especies, el popularmente conocido “ciempiés”, que se encuentran distribuidos en zonas tropicales y subtropicales, y cuyas picaduras pueden causar dolor intenso y manifestaciones cutáneas locales: eritema, vesículas hemorrágicas, ampollas, pústulas y necrosis.^{4,5} Sin embargo, la evidencia de alergias al género *Scolopendra* es escasa, lo que plantea un desafío para el diagnóstico y tratamiento de estas reacciones. La identificación de nuevas fuentes y alérgenos, además de diversos factores asociados facilita la comprensión y el tratamiento en pacientes con tipo de enfermedades diversas.

En el 2019 se describió un nuevo alérgeno, Sco m 5, una proteína de veneno con alto contenido de cisteína (CAP) en el veneno de *Scolopendra subspinipes*, con capacidad de unión a la IgE y reacción cutánea demostrada por pruebas intraepidérmicas.⁶ En 2021, la IUIS enumera 106 nuevos alérgenos de diversas fuentes, incluido el Sco m 5. Se conoce que todos los escolopendromorfos son venenosos y los componentes moleculares son muy parecidos entre las diferentes especies del género.⁷ Además, otras especies de artrópodos, incluidos los himenópteros, tienen en común proteínas secretoras ricas en cisteínas (CAPs por sus siglas en inglés) en sus venenos, por lo que la determinación de la identidad de estas moléculas es relevante para entender su relevancia como desencadenante de alergias. Por lo tanto, es probable que, debido al alto

grado de homología entre las CAPs, se plantea la posibilidad de reactividad cruzada a través del mimetismo molecular. Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: Evaluar la reactividad cruzada entre Sco m 5 y proteínas de artrópodos mediante análisis *in silico* e identificar posibles epítopes de unión a IgE.

MÉTODOS

La metodología del análisis *in silico* se describe en la Figura 1.

Selección de proteínas y alineación

Para la selección de proteínas se realizó el análisis de comparación de la secuencia del alérgeno Sco m 5, obtenida de Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) con secuencias de proteínas existentes con el programa de la web Allermatch (<https://allermatch.org/>). Se seleccionaron las secuencias con valores de identidad mínima del 39%. El conglomerado de secuencias se obtuvo de la base de datos Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) y NCBI, por sus siglas en inglés (National Center



Figura 1. Diagrama de flujo para el análisis *in silico* de mimetismo molecular de Sco m 5 y alérgenos. La selección de secuencias se efectuó con UniProt; el análisis filogenético con MEGA; el alineamiento de secuencias con Allermatch; y el modelado estructural 3D se genera mediante SWISS-MODEL y AlphaFold. La predicción de epítopes con IEDB. El análisis de mimetismo molecular se apoya en herramientas de modelado estructural y superposición molecular. Finalmente, los resultados obtenidos se interpretan para evaluar la posible reactividad cruzada entre los alérgenos.

for Biotechnology Information). Debido a la variedad de origen y longitud de aminoácidos entre las moléculas estudiadas, se utilizaron de cobertura e identidad para establecer el grado de relación entre ellas. Los valores de identidad y cobertura entre las moléculas se determinaron con EMBOSS Needle (https://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/), especializado para realizar alineamientos pareados y el servidor web de Praline (<http://www.ibi.vu.nl/>), que permite construir alineamientos pareados y múltiples. Al momento de realizar el alineamiento se consideró que las secuencias son diferentes y provienen de fuentes diferentes, por lo tanto, los parámetros para realizar el alineamiento se configuraron para BLOSUM62 (que evalúa principalmente la divergencia evolutiva) como matriz de intercambio y un ajuste de la matriz de puntuación condicional.

Análisis filogenético

La construcción del árbol filogenético se efectuó mediante el programa “Molecular Evolutionary Genetic Analysis” (MEGA) versión 11, utilizando el método de reconstrucción “Neighbor-Joining” soportado por Bootstrap con 100 repeticiones como medida de confiabilidad y robustez y las distancias evolutivas se calcularon con el método de corrección de Poisson. El modelo utiliza una matriz de comparación para encontrar similitudes entre secuencias. La matriz se construyó con todas las secuencias de aminoácidos de las proteínas seleccionadas. Todos los espacios vacíos se eliminaron (supresiones completas). A partir de la comparación global y de las homologías se presentó la suma de longitud de las ramas (SBL), que determina la cantidad y posición de nodos, incluidos los “clusters” de las secuencias evolutivamente más cercanas.⁸

Modelos 3D de las proteínas

Los modelos de las proteínas evaluadas se adquirieron por Protein Data Bank y AlphaFold. Por su parte, las proteínas sin estructura 3D definida se modelaron por homología con el servidor Swiss Model (<https://swissmodel.expasy.org/>), tomando en cuenta para la selección de estos parámetros como: GMQE (Global Model Quality Estimate), QMEAN score, porcentaje de identidad y gráfico de Ramachandran; y se refinaron

en ModRefiner (<https://zhanggroup.org/ModRefiner/>), un algoritmo para el refinamiento de la estructura de proteínas de alta resolución a nivel atómico.

Predicción de epítopes

Los modelos se emplearon para identificar los residuos expuestos en la superficie con Ellipro (<http://tools.iedb.org/ellipro/>), con la intención de predecir epítomos lineales y discontinuos en la Sco m 5 de y las moléculas encontradas. Los epítomos potenciales fueron seleccionados con el criterio de score ≥ 7 , porque este valor evalúa qué tan expuesto se encuentra el residuo y la capacidad de unión del epítomo con el paratope.

RESULTADOS

Alergenos obtenidos y análisis de los alineamientos múltiples

Un total de 180 proteínas provenientes de 16 fuentes alergénicas tuvieron homología con Sco m 5. De estas, 15 mostraron identidades superiores al 30%, incluidas las especies de abejas, avispa, hormigas, ácaros y arácnidos (**Cuadro 1**). Estas proteínas se reportan como alérgenos de veneno tipo 5 (VA5) y/o Proteínas Venenosas Ricas en Cisteína (CRVP), excepto los alérgenos Der f 16, Sol s 2 y Sol i 4, que corresponden a la actividad proteasa de serina y alérgeno de veneno tipo IV, respectivamente, y para Sol i 4 aún no se conoce su actividad biológica.

La longitud de aminoácidos de las secuencias seleccionadas fue heterogénea; las longitudes más cortas fueron las de *Solenopsis saevissima* (Sol s 2) y *Solenopsis invicta* (Sol i 4) con 137 aminoácidos cada una, y el alérgeno Der f 6 del ácaro *Dermatophagoides farinae* tuvo la secuencia más larga con 279 aminoácidos. Las proteínas de las hormigas: *Solenopsis invicta* y *Solenopsis saevissima* resultaron con iguales valores de identidad y similitud de 69.2 y 84.6%, respectivamente, y mostraron la conservación más alta de las secuencias primarias, lo que sugiere una notable similitud estructural y funcional respecto a Sco m 5.

En cuanto a las especies del género *Vespula* (*V. flavopilosa*, *V. vulgaris*, *V. maculifrons*, *V. germanica*, *V. pennsylvanica* y *V. vidua*), el grado de conservación fue

Cuadro 1. Secuencias de proteínas seleccionadas por Allermatch comparadas con Sco m 5

Organismos	Nombre del alérgeno	Uniprot o NCBI entrada	Uniprot, Alphafold, PDB (estructura 3D)	Aminoácidos	Identidad	Similitud
1 <i>Scolopendra subspinipes</i>	Sco m 5	A0A5B8TW80	AF-A0A5B8TW80-F1	210	N/A	N/A
2 <i>Vespula flavopilosa</i>	Ves f 5	P35783	AF-P35783-F1	204	41.3%	62.5%
3 <i>Vespula vulgaris</i> YJ	Ves v 5	Q05110	1QNX X-ray AF-Q05110-F1	227	41.8%	63%
4 <i>Vespula maculifrons</i>	Ves m 5	P35760	AF-P35760-F1	204	42%	63.8%
5 <i>Vespula germanica</i>	Ves g 5	P35784	AF-P35784-F1	204	42%	63.8%
6 <i>Vespula pensylvanica</i>	Ves p 5	P35785	AF-P35785-F1	204	39.9%	61.2%
7 <i>Vespula vidua</i>	Ves vi 5	P35787	AF-P35787-F1	206	39%	61%
8 <i>Polybia scutellaris</i>	Pol s 5	Q7Z156	AF-Q7Z156-F1	207	39.2%	65.9%
9 <i>Polybia paulista</i>	Poly p 5	D4P2Y4	AF-D4P2Y4-F1	206	39.4%	64.6%
10 <i>Polistes gallicus</i>	Pol g 5	P83377	AF-P83377-F1	206	39.8%	65.2%
11 <i>Polistes dominula</i>	Pol d 5	P81656	AF-P81656-F1	227	39.8%	65.7%
12 <i>Brachyponera chinensis</i>	Pac c 3	C0ITL3	AF-C0ITL3-F1	199	39.7%	64.4%
13 <i>Solenopsis invicta</i>	Sol i 4	P35777	AF-P35777-F1	137	69.2%	84.6%
14 <i>Solenopsis saevissima</i>	No Allergen Name	D4P8F3	AF-D4P8F3-F1	137	69.2%	84.6%
15 <i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 6	P49276	AF-P49276-F1	279	48.1%	63%
16 <i>Phoneutria keyserlingi</i>	VA_PHOKE	P85860	AF-P85860-F1	147	40.2%	56.1%

Alérgenos con identidad mayor del 30% en relación con *Scolopendra subspinipes*. Los alérgenos con identidad mayor del 50% se resaltan en color morado. N/A: no aplica, porque es la secuencia de referencia.

más moderado, cuya identidad varió del 39 al 42% y las similitudes del 61 al 64%. Dentro de este grupo, *Vespula maculifrons* y *Vespula germanica* tuvieron mayores similitudes, con un 63,8%, lo que indica que aunque sus secuencias primarias no muestran una alta identidad, con Sco m 5, aún mantienen una estructura funcional considerablemente conservada. Respecto de las especies de *Polybia* y *Polistes*, se observó una tendencia similar a la de las especies pertenecientes al género *Vespula*, con valores de identidad en torno al 39% y similitudes un poco más elevadas, del 64 al 66%.

El alérgeno de *Dermatophagoides farinae* (Der f 6), con una identidad del 48.1% y similitud del 63%, y el alérgeno de la araña *Phoneutria keyserlingi* con una identidad del 40.2% y similitud del 56.1%, reportó el menor grado de conservación con Sco m 5. Esto refleja una mayor divergencia evolutiva, por lo que, aunque pueda compartir ciertos elementos funcionales básicos, la estructura general del alérgeno es significativamente diferente comparada con Sco m 5.

Resultados de árbol filogenético

El árbol filogenético de las secuencias proteicas alergénicas de cada especie se realizó teniendo en cuenta el vecino más cercano y no en relación con el ancestro común. La distancia de las ramas del árbol filogenético fue de 0.2 (divergencia baja) y se utilizó como referencia para agrupar las especies más cercanas en tres clados: A, B y C. Por su cercanía en el clado A (6 secuencias) se agruparon todas las especies de *Vespulas*, en el clado B (5 secuencias) todas las especies de *Polistes*, *Polybia*, y *Brachyponera*, y en el clado C (3 secuencias) las especies de *Solenopsis* y *Dermatophagoides*. La secuencia de la especie *Phoneutria Keyserlingi* y Sco m 5 fueron las más distantes y no se agruparon en ninguno de los tres clados. **Figura 2**

Se realizaron siete alineamientos múltiples, un primer alineamiento de las 15 secuencias alergénicas seleccionadas con Sco m 5, los otros seis de los clados, 3 de ellos para las secuencias de cada clado y los otros tres

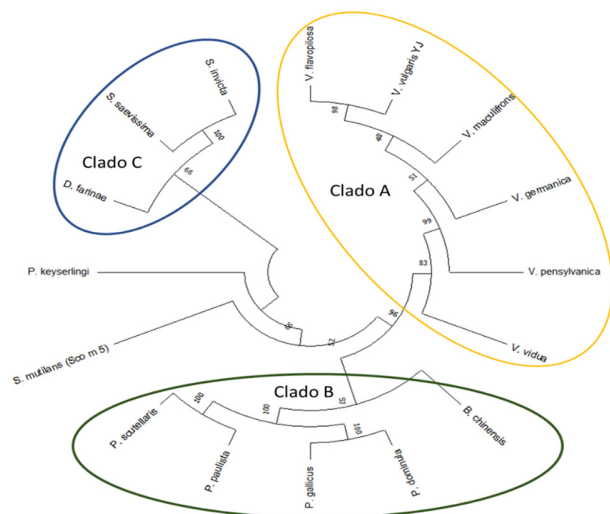


Figura 2. Árbol filogenético de las secuencias alergénicas, llevado a cabo con el método del vecino más cercano. Se obtuvieron tres clados designados con las letras A, B y C.

para las secuencias de cada clado con Sco m 5. El alineamiento múltiple de la comparación de Sco m 5 con los 15 homólogos alergénicos arrojó una identidad de 50%, con regiones que mostraron un grado mediano de conservación entre las proteínas estudiadas. **Figura 3**

Los alineamientos de los clados A, B, y C arrojó valores de identidad del 88, 72 y 50% respectivamente, con un alto grado de identidad entre las secuencias de los clados A y B. **Figura 4, A, B, C**

El alineamiento múltiple de Sco m 5 con los alérgenos de los clados A, B y C reportó valores de identidad del 77, 64 y 33%, respectivamente. Se observaron regiones conservadas (en rojo y naranja) entre las proteínas comparadas, predominando estas regiones en los clados A y B, donde se encontró mayor similitud con Sco m 5. **Figura 5 A, B, C**

Predicción de epitopes

En la predicción de epitopes se identificaron un total de 16 posibles epitopes de unión a IgE en el alérgeno Sco m 5, de los que siete fueron lineales y nueve conformacionales. De acuerdo con el puntaje, la ubicación y exposición de estos epitopes, solo 2 lineales y 1 conformacional cumplieron con los criterios para incluirse en el estudio. **Figura 6 A y B**

De los tres epitopes obtenidos, dos se encontraron en regiones conservadas entre los alérgenos estudiados de los clados A y B. Esto refuerza la hipótesis de reactividad cruzada por mimetismo molecular, en particular con los componentes proteicos del veneno de *Vespula*, *Polistes*, *Polybia* y *Brachyponera*.

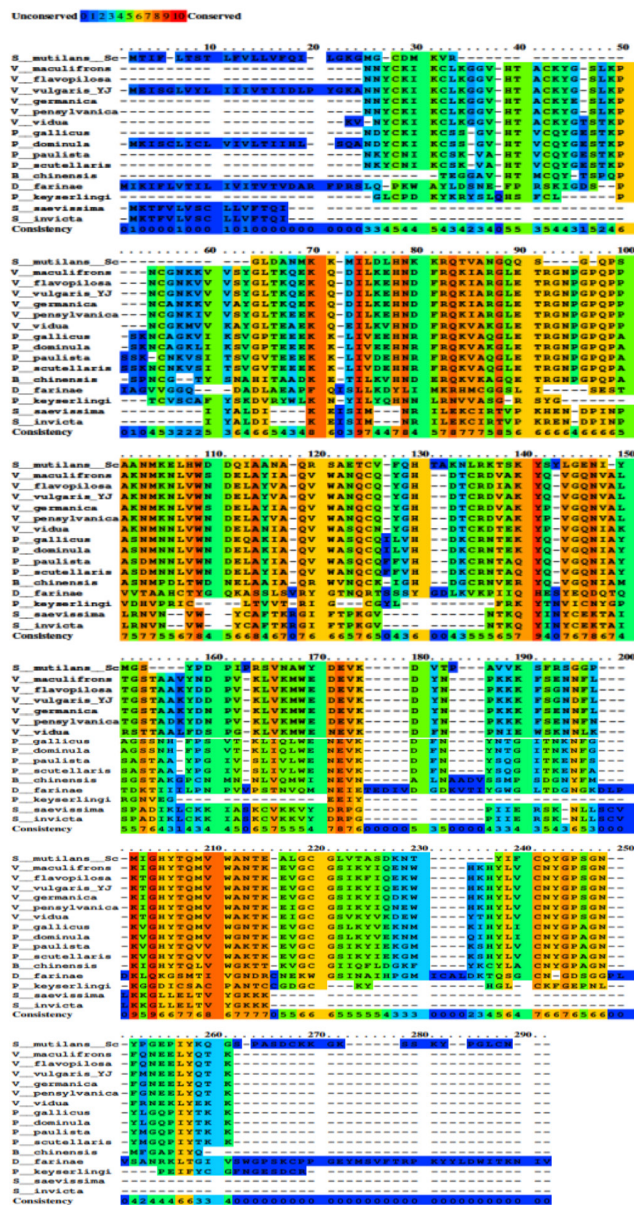


Figura 3. Alineamiento múltiple de secuencias alergénicas. El alineamiento de las secuencias alergénicas se realizó con el programa Praliné (<http://www.ibi.vu.nl/>). Los colores representan el grado de conservación: el azul indica el menor conservado y el rojo el de mayor conservación.

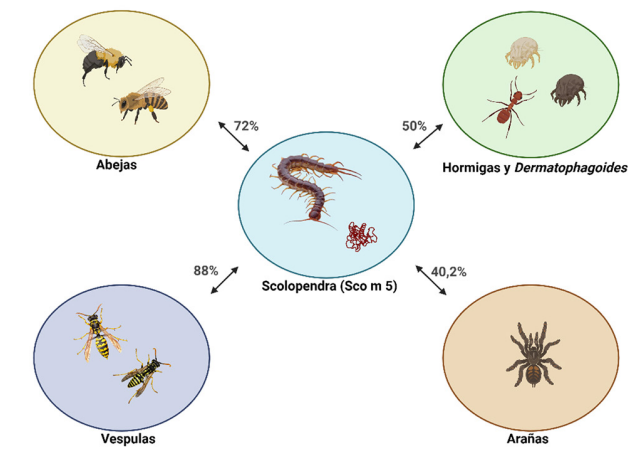
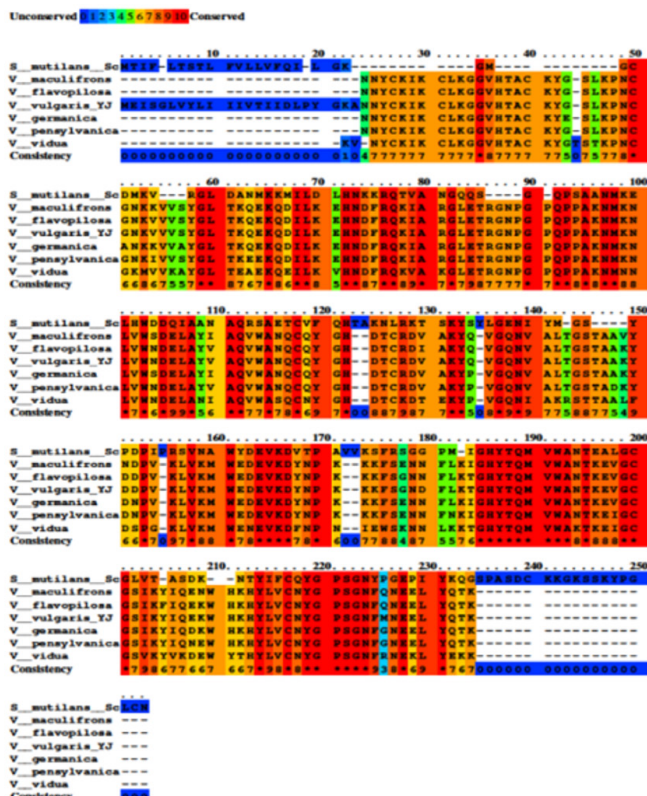


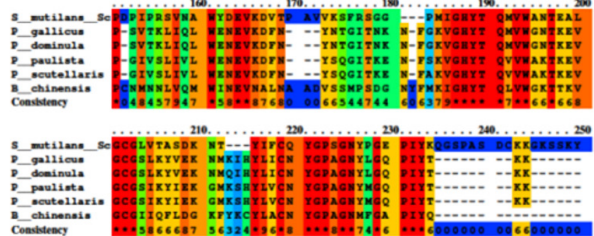
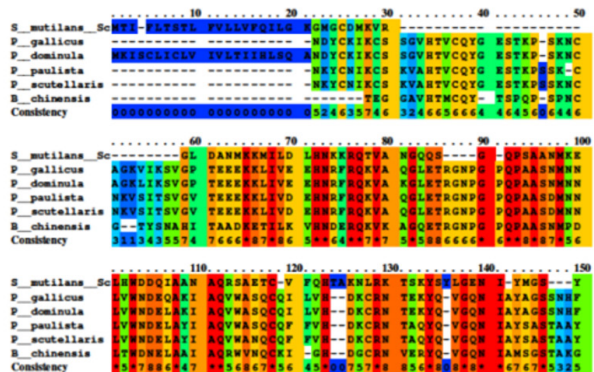
Figura 4. Alineamientos múltiples de los clados A, B, C y el alérgeno Sco m 5. Identidad entre el alérgeno rico en cisteína Sco m 5 de *Scolopendra subspinipes* y proteínas alergénicas de distintos grupos de artrópodos, incluidas abejas (72%), avispas (88%), hormigas y ácaros (50%), y arañas (40.2%).

Clado A



Clado B

Unconserved 12345678910 Conserved



Clado C

Unconserved 12345678910 Conserved

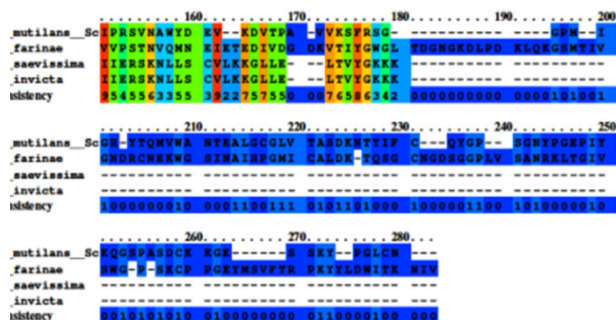
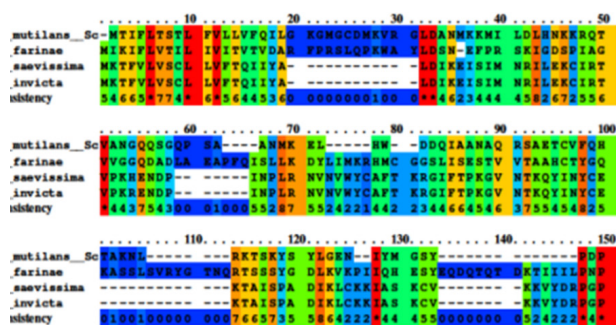


Figura 5. Alineamientos múltiples de los clados A, B y C, y el alérgeno Sco m 5. Alineamientos según los clados. El color azul representa menor conservación y el rojo conservados.

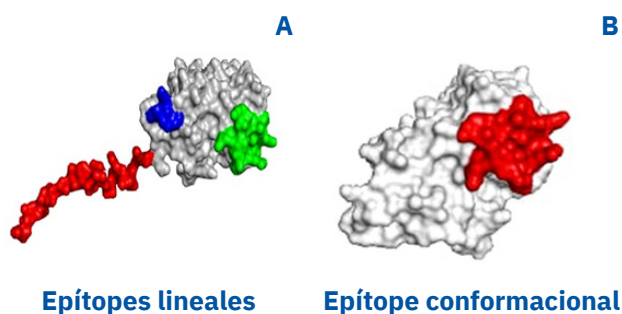


Figura 6. Epítopes lineales y conformacionales en la superficie de Sco m 5. Los modelos de superficie representan la posición por los epítopes predichos en Sco m 5. Todos los epítopes se indican en color, según el nivel de confianza (de mayor a menor; rojo, verde y azul) en los patrones de la superficie.

DISCUSIÓN

Las picaduras de insectos contienen una compleja mezcla de proteínas y péptidos tóxicos que pueden reconocerse por la IgE y desencadenar una respuesta alérgica. Dentro de las principales fuentes de sensibilización se encuentran las especies pertenecientes al género *Hymenoptera*, y su principal componente de sensibilización son las fosfolipasas.³ Otros artrópodos, como los miriápodos, también contienen venenos con componentes capaces de desencadenar alergia, como es el caso del ciempiés del género *Scolopendra sp.*⁹

El veneno del ciempiés está compuesto por diversas sustancias bioactivas que afectan a diferentes sistemas en el humano.⁹ Algunos componentes del veneno tienen capacidad antimicrobiana, toxicidad hematológica y enzimas (metalopeptidasas, serinas peptidasas, γ -glutamyl transpeptidasa, fosfolipasa A2, hidrolasas glucosídicas, quitinasa, lisozima y hialuronidasa). Los componentes moleculares son similares entre el veneno de las diferentes especies del género. Por lo tanto, es probable que, debido al alto grado de identidad con componentes del veneno de otras especies exista reactividad cruzada por mimetismo molecular. Esta hipótesis se respalda por los resultados de nuestro estudio, en donde describimos por primera vez un total de 16 alérgenos que mostraron identidades superiores al 30% con Sco m 5.

Las proteínas de veneno ricas en cisteínas (CAPs) son un componente importante del veneno de diversas especies, por ejemplo: el alérgeno principal de *Scolopendra sp* (Sco m 5), que representa una proteína altamente conservada. A diferencia de la fosfolipasa, no se han realizado evaluaciones extensivas de una posible reactividad cruzada con otras proteínas de la misma familia, perteneciente a otras fuentes alérgicas. A la fecha, este es el primer trabajo que evalúa a través de diversas herramientas bioinformáticas la posible reactividad cruzada entre Sco m 5 y proteínas de diversas fuentes alérgicas y la identificación de posibles epítopes de unión con IgE. Los accidentes de inoculación de venenos por *Scolopendra sp* reportan efectos menores: dolor moderado a grave, asociado con inflamación local,¹⁰ incluso se han reportado casos esporádicos de anafilaxia,⁴ confundiendo la posible reacción alérgica con las reacciones adversas por envenenamiento. El género *Scolopendra* es cosmopolita y de acuerdo con nuestros resultados, los individuos expuestos al veneno pueden desencadenar respuestas alérgicas con diferentes fuentes de veneno provenientes de otras especies, como abejas y avispas, por reactividad cruzada.⁶

Los análisis filogenéticos mostraron distancias evolutivas muy cortas, con alta conservación entre las diferentes secuencias y apoyan la posibilidad de reactividad cruzada por mimetismo molecular. El mimetismo molecular juega un papel fundamental en la reactividad cruzada entre alérgenos de artrópodos, debido a la alta similitud estructural y secuencial que muestran ciertas proteínas en diferentes especies. Este fenómeno se origina cuando los epítopes de alérgenos en una especie, como los ácaros del polvo o ciertos insectos, comparten estructuras similares con alérgenos de otras especies de artrópodos, lo que provoca respuestas inmunológicas cruzadas en individuos sensibilizados. En estudios previos se ha informado el alto grado de conservación entre las fosfolipasas de diferentes especies uno de los componentes más representativos en el veneno de los artrópodos (incluidas las especies de abejas, avispas, hormigas, arañas y escorpiones), con identidades en las secuencias superiores al 79% y, además, caracterizando posibles epítopes que explican la reactividad cruzada.^{3,11} Respecto a las CAPs, la identidad entre la Sco m 5 y los 15 alérgenos fue menor a lo reportado con las fosfolipasas, pero al formar los clados, el A mostró identidades del 77%,

lo que sugiere una mayor identidad entre las CAPs de *vespulas* y *Scolopendra*, y evidencia que estas proteínas pueden tener regiones funcionales comunes y, en consecuencia, reactividad cruzada. En el clado C, las fuentes alergénicas del ácaro *Dermatophagoides* y hormigas no reportaron alta identidad (33%). Esto coincide con los resultados de las fosfolipasas, donde la proteína de la hormiga tiene identidades cercanas al 37% con las avispas y abejas, y baja probabilidad de reactividad cruzada.¹²

Dentro de las limitantes de este estudio se encuentran: existe poca información acerca de este alérgeno, y la evaluación del papel de este alérgeno en pacientes alérgicos a los artrópodos, a la fecha, es limitada. También, es importante considerar que las aproximaciones de los resultados *in silico* deben evaluarse con estudios *in vivo* e *in vitro* para confirmar los hallazgos obtenidos. Sin embargo, los análisis *in silico* son herramientas robustas que permiten establecer el curso de investigaciones futuras para disminuir costos y tiempo.

CONCLUSIÓN

Existe elevada probabilidad de reactividad cruzada entre Sco m 5 y proteínas de otros artrópodos, especialmente himenópteros. La identificación de potenciales epítopes en regiones conservadas sustenta esta idea y pueden ser puntos importantes para blancos terapéuticos en las alergias desencadenadas por venenos de artrópodos, especialmente en los poco estudiados (especies del género *Scolopendra spp*).

REFERENCIA

1. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Exposición y sensibilización a insectos en pacientes alérgicos en el trópico. *Biomédica* 2018; 38 (Sup. 2): 80-6. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3801>
2. Sánchez J, Cardona R, Caraballo L, Serrano C, et al. Inmunoterapia con alérgenos: mecanismos de acción, impacto terapéutico y socioeconómico Consenso de la Asociación Colombiana de Alergias, Asma e Inmunología. *Biomédica* (Bogotá) 2016; 463-74. <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3183>
3. Emiliani Y, Sánchez A, Munera M, Sánchez J, et al. In silico analysis of cross reactivity among phospholipases from Hymenoptera species. *F1000Res* 2021; 10: 2. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27089.2>
4. Washio K, Masaki T, Fujii S, Hatakeyama M, et al. Anaphylaxis caused by a centipede bite: A "true" type-I allergic reaction. *Allergol Int* 2018; 67 (3): 419-20. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.005>
5. Ross EJ, Jamal Z, Yee J. Centipede Envenomation. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542312/>
6. Lan XQ, Zhao F, Wang QQ, Li JH, et al. Isolation and characterization of the major centipede allergen Sco m 5 from *Scolopendra subspinipes mutilans*. *Allergol Int* 2021; 70 (1): 121-8. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.06.003>
7. Sudharson S, Kalic T, Hafner C, Breiteneder H. Newly defined allergens in the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database during 01/2019-03/2021. *Allergy* 2021; 76 (11): 3359-73. <https://doi.org/10.1111/all.15021>
8. Sánchez A, Cardona R, Munera M, Sánchez J. Identification of antigenic epitopes of thyroperoxidase, thyroglobulin and interleukin-24. Exploration of cross-reactivity with environmental allergens and possible role in urticaria and hypothyroidism. *Immunol letters* 2020; 220: 71-78
9. Han Y, Kamau PM, Lai R, Luo L. Bioactive Peptides and Proteins from Centipede Venoms. *Molecules* 2022; 27 (14): 4423. <https://doi.org/10.3390/molecules27144423>
10. Balit CR, Harvey MS, Waldoek JM, Isbister GK. Prospective study of centipede bites in Australia. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (1): 41-8. <https://doi.org/10.1081/clt-120028743>
11. Perez-Riverol A, Lasa AM, Dos Santos-Pinto JRA, Palma MS. Insect venom phospholipases A1 and A2: Roles in the envenoming process and allergy. *Insect Biochem Mol Biol* 2019; 105: 10-24. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2018.12.011>
12. Hoffman DR, Sakell RH, Schmidt M. Sol i 1, the phospholipase allergen of imported fire ant venom. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (3): 611-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.020>

New cosmetics patch test series: A proposal



Nueva serie de pruebas de parches cosméticos: propuesta.

Paulo Eduardo Silva Belluco,¹ Marjorie Uber,² Franciane de Paula da Silva,³ Júlia Eduarda Feijó Belluco,⁴ Kerstin Taniguchi Abagge,⁵ Rosana Zabulon Feijó Belluco,¹ José Carlos Mori⁶

¹ Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS – Brasília/DF – Brasil.

² Clínica Neoconcept – Curitiba/PR – Brasil.

³ Hospital da Criança de Brasília – HCB – Brasília/DF – Brasil.

⁴ Unieuro Centro Universitário – Brasília/DF – Brasil.

⁵ Universidade Federal do Paraná – Curitiba/PR – Brasil.

⁶ Afya Educação Médica – São Paulo/SP – Brasil.
ESCS – Escola Superior de Ciências da Saúde.
Unidade I – SMHN Quadra 03, Conjunto A, Bloco 1 – Edifício FEPECS. Asa Norte – Brasília / DF, Brasil.

Correspondence:

Paulo Eduardo Silva Belluco
belluco@outlook.com

Recibido: 24-09-2024

Aprobado: 29-10-2024

Publicado: 30-06-2025

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1437>

ORCID

0000-0002-5964-1107

0000-0003-2397-8047

0009-0003-8649-2615

0000-0002-3381-3097

0000-0002-9824-2459

0000-0003-2224-4690

0009-0009-3641-4874

Abstract

Contact dermatitis to cosmetic products is a common condition. It is likely the most frequent reason for performing patch tests because many substances used in cosmetics are potent allergens. Cosmetic contact dermatitis most frequently affects the face. Patch test series need to be continuously revised to identify outdated and emerging allergens. The aim of this study is to propose a reformulation of the patch test series for cosmetics. The list of European Surveillance System on Contact Allergies was initially used to select the allergens. Publications in PubMed from the last 10 years were sought, showing the frequency of positive reactions to cosmetic allergens that were tested as part of a baseline series or cosmetics series. Subsequently, large international databases evaluating retail products were consulted to verify if these substances were present in cosmetics, because the relevance would be their presence in commercially sold cosmetics. It was adopted a threshold of 0.3% positive patch test reactions for including a substance in cosmetics series. It was deleted those present in the baseline series (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia), fragrances, and allergens limited to hair products. It is believed that choosing too few allergens may result in the non-identification of relevant allergens and treatable cases. On the other hand, testing a series with many allergens is time-consuming and more costly. Therefore, it seems appropriate to create cosmetics series with 20 elements.

Keyword: Contact dermatitis; Patch test; Cosmetic contact dermatitis; Allergens; Fragrances.

Resumen

La dermatitis de contacto, provocada por productos cosméticos, es una afección frecuente. Suele ser el motivo más frecuente para realizar pruebas epicutáneas, porque muchas sustancias utilizadas en los cosméticos son potentes alérgenos. La dermatitis cosmética de contacto afecta con mayor frecuencia la cara. Es necesario revisar continuamente series de pruebas epicutáneas para identificar alérgenos obsoletos y emergentes. El objetivo de este estudio es proponer una reformulación de las series de pruebas epicutáneas para cosméticos. Para seleccionar los alérgenos se utilizó inicialmente la lista del European Surveillance System on Contact Allergies. Se buscaron publicaciones en PubMed de los últimos 10 años que mostraran reacciones positivas frecuentes a alérgenos cosméticos, que se habían probado como parte de serie base o de serie de cosméticos. Posteriormente, se consultaron grandes bases de datos internacionales que evaluaban productos de venta para comprobar si estas sustancias estaban presentes en los cosméticos, y su relevancia en cosméticos de venta comercial. Se adoptó un umbral del 0.3% de reacciones positivas en pruebas epicutáneas para incluir una sustancia en series de cosméticos. Se suprimieron las presentes en la serie base (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia), fragancias y alérgenos limitados a los productos capilares. Es probable que la elección reducida de alérgenos se asocie con deficiente o nula identificación de los mismos y de casos tratables. Probar una serie con gran cantidad de alérgenos lleva mucho tiempo y es costoso. Por lo tanto, es importante emprender series de cosméticos con 20 elementos.

Palabras clave: Dermatitis por contacto; Pruebas de parche; Dermatitis de contacto por cosméticos; Alérgenos; Fragancias.

INTRODUCTION

Cosmetic is broadly defined, according to European Union regulations, as “any preparation intended to be applied, spread, or sprayed or otherwise introduced into any part of the human body for the purpose of cleansing, beautifying, promoting attractiveness or altering the physical appearance of the individual”.¹

Contact dermatitis to cosmetic products is quite common, a very frequent reason for performing patch tests.² This occurs because many substances used in cosmetics are potent contact allergens, specially preservatives and fragrances.^{3,4} It should be emphasized that before considering an allergy test, the diagnosis of cosmetic-related dermatitis should initially be suspected based on a thorough clinical history and the distribution of skin lesions.² On the other hand, the patch test is an essential tool for etiological elucidation of allergic.⁵

Cosmetic contact dermatitis most frequently affects the face.⁶ Conversely, when patients present with facial eczema, cosmetics are the most common suspected cause, leading them to seek specialized patch testing.⁴ In a more specific evaluation of facial lesions, the eyelids are particularly affected by many products, such as shampoos/conditioners, eyeshadows, mascara, nail polishes, artificial nails, or other products transferred by hands (ectopic dermatitis).² Another common form is the so-called lateral facial dermatitis, in a rinse-off pattern, caused by shampoos or conditioners running laterally on the face. There is also central facial dermatitis, triggered by foundations, moisturizers, anti-wrinkle products, and other makeup. In this pattern, the lateral areas are spared, as patients tend to use the products more in the central area of the face. Finally, there is a generalized pattern, usually triggered by airborne, but which can also be due to the use of makeup removers, foundations or moisturizers.²

In Brazil, there has been commercially available for many years a manipulated cosmetics series for patch test. It is composed of 10 elements - a number apparently below what is necessary, given the range of products launched by the beauty industry. Moreover, patch test series need to be continuously revised to identify outdated, relevant, and emerging allergens.⁶ The cho-

sen series needs its components to have concentrations and vehicles based on important international reference publications, strictly following the CAS number of each element. Therefore, it is necessary to update and expand cosmetics patch test series, observing the frequency of positivity and relevance of these allergens, thus bringing a modernization of this important diagnostic tool.

METHODOLOGY

The primary objective of this work is to propose a new patch test series for cosmetics. To achieve the objective, publications in PubMed from the last 10 years were sought, showing the frequency of positive reactions to cosmetic allergens that were tested as part of a baseline series or cosmetics series. Subsequently, large international databases that evaluate commercial products were searched to observe if these substances can be found in cosmetics. Finally, new searches were carried out in PubMed for the selected allergens to determine the current scientific importance of these substances.

Initial Screening

The European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) requested from its participating centers a list of allergens that are routinely used when attempting to identify contact allergy to cosmetics.¹ This list was adapted and initially used to select the allergens:

Preservative – benzyl alcohol, chloroacetamide, disodium EDTA, di-t- butylhydroquinone, ethylhexylglycerin, formaldehyde, bronopol, DMDM hydantoin, diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, quaternium 15, iodopropynyl butylcarbamate, methylidibromoglutaronitrile, methylisothiazolinone, sodium metabisulfite, paraben mix, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, phenoxyethanol, potassium sorbate, sodium benzoate, sorbic acid and p-chloro-m-cresol.

Antimicrobial - benzalkonium chloride, chloroxylenol, chlorhexidine diacetate and chlorhexidine digluconate.

Antioxidant – BHA (Butylated hydroxyanisole), BHT (butylated hydroxytoluene), caprylyl gallate and propyl gallate.

Emollient - lanolin alcohols, amerchol L101, cetearyl alcohol and panthenol (Dexpanthenol).

Emulsifier / Surfactants - polysorbate 80, sorbitan sesquiolate, cocamide DEA, cocamidopropyl betaine, dimethylaminopropylamine, monoethanolamina, oleamidopropyl dimethylamine, triethanolamine, caprylyl glucoside, cetearyl glucoside, coco-glucoside, decyl glucoside and lauryl glucoside.

Solvent / vehicle - propylene glycol.

Face, eye & lip – colophonium, abitol, retinyl palmitate and shellac.

Nail - tosylamide/ formaldehyde resin, adipic acid/neopentyl glycol/trimellitic anhydride copolymer, phthalic anhydride/trimellitic anhydride/glycols copolymer, 2-hydroxyethyl methacrylate and hydroquinone.

Relationship between baseline series and cosmetics series

Allergens contained in a baseline series, which should contain the main substances causing contact dermatitis, typically produce a frequency of at least 0.5 – 1% of positive reactions in those individuals tested. This series already includes several allergens related to cosmetics that do not need to be retested. However, they need to be considered when changes occur in this reference series, as finding a lower prevalence in a certain substance may suggest the need for its change from a baseline series to a cosmetics series.¹ Following this reasoning, when investigating cosmetic allergies, the cosmetics series should be used in conjunction with the baseline series, as many cosmetic components are already included in the standard series.

Selection criteria

Allergens already present in the baseline series of the *Associação Brasileira de Alergia e Imunologia* (ASBAI) were initially excluded from our selection, as these are routinely tested as part of the standard protocol. This preliminary exclusion encompassed

18 allergens: formaldehyde, bronopol, diazolidinyl urea, quaternium-15, methylchloroisothiazolinone/methyli-

sothiazolinone, methylisothiazolinone, sodium metabisulfite, paraben mix, propyl gallate, lanolin alcohol, amerchol L-101, propolis, cocamidopropyl betaine, decyl glucoside, propylene glycol, colophony, tosylamide/ formaldehyde resin, 2-hydroxyethyl methacrylate.

To minimize the risk of omitting relevant cosmetic allergens, European researchers established a threshold of 0.3% positive patch test reactions for including a substance in their cosmetics series.³ We adopted this value as a minimum reference for our proposal. However, we enhanced our selection criteria by also considering studies from other regions of the world, thereby broadening the scope of our analysis.

Fragrances, despite being considered important components of cosmetics, were not included in the analysis.³ The primary reason is to prevent the proposed series from becoming excessively extensive. In the Brazilian baseline series (ASBAI series), fragrance allergy is already assessed through fragrance mix I and II, Lyrall®, and balsam of Peru tests. Additionally, specific fragrance series exist for these cases.⁷ Therefore, when the patient's history suggests sensitivity to perfumes, testing with the baseline series and/or the detailed fragrance series is recommended. The fragrance series proposed by the European Society of Contact Dermatitis comprises 47 substances.⁸ In Brazil, the fragrance series from IPI ASAC® contains 29 elements, which align with national legislation requirements for product labeling.⁹

Substances used in hair products frequently cause facial contact allergy, with greater relevancy in the context of occupational eczema among hairdressers. Such situations are evaluated through specific hair series.³ While preservatives used in shampoos are also present in makeup, allergens primarily limited to hair products should be included in the related series. A classic example is ammonium thioglycolate, which should preferably be reallocated to the hair series.¹⁰

Special considerations

Testing with the patient's own potentially implicated products may be necessary and should be encouraged.^{3,5,11} The possibility of false-negative reactions due to low allergen concentration in commercial prod-

ucts should be considered.³ It is important to note that leave-on cosmetics are safe for use in patch tests under occlusion. Rinse-off products, however, need to be diluted to avoid irritant reactions.¹²

Evaluation of the frequency of positive reactions in series

Studies from centers and internationally recognized groups were selected to evaluate the incidence of contact sensitivity to previously selected allergens. **Table 1**

The North American Contact Dermatitis Group (NACDG) conducts extensive surveys of patch tests performed in 13 centers using a series of 80 substances, many of which could be included in cosmetics series (survey with 4,121 patients).¹³

The Mayo Clinic, a world-renowned reference center, periodically publishes data on patch tests performed (survey with 2,667 patients).¹⁴

ESSCA, a working group of the European Society of Contact Dermatitis (ESCD), evaluated cosmetics series used in its 26 centers.³

The British Society for Cutaneous Allergy (BSCA) published data on patch tests with facial series from its 12 centers in the United Kingdom (survey with 4,224 patients).⁶

Determination of Relevance for Allergens

At an individual level, a patch test result can be clinically relevant depending on past or current exposure to the substance found positive in the exam. Past relevance occurs when a patch test is positive, but the exposure may have been long ago and no longer exists.¹⁵ A classic example is thimerosal, a substance with high positivity prevalence due to exposure that typically no longer occurs.¹⁶ A search in the Environmental Working Group's Skin-Deep Cosmetic Database[®] revealed no commercial products containing this allergen. Therefore, including such substances in a new series is not justified.

Thus, the relevance of substances chosen for inclusion in the series in question would be their presence in commercially sold cosmetics. To this end, we searched

large databases to ratify the choice by frequency data or replace substances if not properly found.

Databases

We evaluated the substances previously selected in frequency studies using the Consumer Product Information Database[®] (CPID) (<https://www.whatsinproducts.com>),

a widely used database that shows products through component searches. This publicly accessible source contains approximately 8,000 products.¹⁷ As the database includes several classes of non-cosmetic products, we used it for initial screening. **Table 2**

Three substances were excluded due to the absence of retail products containing them: caprylyl gallate, oleamidopropyl dimethylamine and abitol.

Caprylyl gallate, an antioxidant, was also not found in other databases. Allergy to gallates is frequently reported in the literature.⁶ Therefore, we decided to use, instead, another allergen from the same group: dodecyl gallate (lauryl gallate), pointed by some authors as one of the main allergens for cosmetic consumers.⁵ Although its presence in products is low, we believe it represents the entire family of gallates, explaining its inclusion.

The allergen oleamidopropyl dimethylamine was excluded for the same reason. In other databases, the number of products containing this substance was minimal (SkinSAFE: 1; EWG: 1). It is a surfactant from the same betaine group as cocamidopropyl betaine, already in the baseline series, and cocamide diethanolamine, in this cosmetics series proposal. Instead, another quaternary ammonium surfactant was selected - benzalkonium chloride, which is used in various topical and household products, besides cosmetics.¹⁸

Abitol (hydroabietyl alcohol) also yielded negative results in the CPID platform, as in other databases (SkinSAFE: 0; EWG: 1). Therefore, its replacement with another substance was justified. Following the specific series from Chemotechnique[®], peppermint oil was selected.⁸ This essential oil has been implicated in at least 45 published cases of contact dermatitis, with menthol appearing to be the primary allergen.¹⁹

Table 1. Cosmetic allergens with their respective relative frequencies of positive reactions (%) according to different published surveys.

Cosmetic allergens	ESSCA	NACDG	MAYO	BSCA
Preservative				
Benzyl alcohol	0.32	0.4	0.8	0.35
Chloroacetamide	0.4	NT	NT	0.07
Disodium EDTA	0.07	NT	NT	0.23
TBHQ (tert-butylhydroquinone)	1.91	NT	NT	0.62
DMDM hydantoin	0.51	NT	0.7	0.19
Imidazolidinyl urea	0.47	0.7	0.8	NT
Iodopropynyl butylcarbamate	1.5	2.4	1.4	0.17
Phenoxyethanol	0.39	0.1	0.1	NT
Sodium benzoate	0.33	0.5	2.5	>0.3
Sorbic acid	0.52	NT	NT	0.07
Antioxidants				
BHA (butylated hydroxyanisole)	0.36	NT	NT	NT
BHT (butylated hydroxytoluene)	0.13	NT	0.1	NT
Caprylyl gallate	1.89	NT	NT	NT
Dodecyl gallate*	NT	NT	NT	2.15
Tocopheryl acetate	0.02	NT	0.4	0.83
Antimicrobial				
Methenamine	0.45	NT	NT	>0.3
p-chloro-m-cresol	0.21	NT	NT	NT
Chlorhexidine digluconate	0.35	0.6	NT	NT
Triclosan	0.38	NT	NT	0.17
Emollients				
Cetearyl alcohol	0.79	NT	NT	NT
Stearyl alcohol	0.25	NT	0.2	NT
Cetyl alcohol	0	NT	0	NT
Panthenol (Dexpanthenol)	0.19	0.1	NT	0.47
Emulsifier / Surfactants				
Polysorbate 80	0	NT	NT	NT
Sorbitan sesquioleate	1.44	NT	0.3	0.52
Cocamide DEA	0.61	0.7	0.5	0.24
Oleamidopropyl dimethylamine	0.71	2.8	4.2	0.6
Benzalkonium chloride*	NT	0.5	6.1	3.96
Triethanolamine	0.11	NT	0.2	0.24
Lauryl glucoside	0.81	1.4	0.9	0.43
Coco-glucoside*	NT	1.4	NT	NT
Special Functions				
Abitol	1.52	NT	NT	1.16
Mentha piperita oil*	NT	0.7	NT	>0.3
Shellac	1.2	NT	NT	>0.3
Sunscreen Allergens				
Benzophenone-3	NT	0.6	0.8	0.17
Benzophenone-4	NT	1.4	4	0.79
Octocrylene	NT	NT	NT	NT
Butyl methoxydibenzoylmethane	NT	NT	NT	0.07

NT: not tested.

*Allergen added to replace excluded allergen.

Table 2. Presence of products containing selected substances in the CPID® database (accessed 2024 Sep 4).

Allergen	Number of Products
Benzyl alcohol	920
TBHQ (tert-butylhydroquinone)	12
DMDM hydantoin	808
Imidazolidinyl urea	54
Iodopropynyl butylcarbamate	388
Sodium benzoate	912
BHA (butylated hydroxyanisole)	58
Caprylyl gallate	0
Tocopheryl acetate	905
Methenamine	15
Chlorhexidine digluconate	17
Cetearyl alcohol	763
Sorbitan sesquioleate	30
Cocamide diethanolamine	63
Oleamidopropil dimetilamina	0
Lauryl glucoside	71
Abitol®	0
Shellac	6
Benzophenone-3	77
Benzophenone-4	124

Thereafter, it was decided to exclude one more substance. Methenamine, an antiseptic, was also excluded. Although found in the CPID platform, many of these products were not cosmetics. In other databases, the occurrence of products was low (SkinSAFE: 3; EWG: 1). Moreover, a PubMed search revealed no specific publications emphasizing the current testing of this substance. Consequently, it was replaced with coco glucoside. The current perspective suggests that all possible alkyl glucosides should be tested when suspecting cosmetic allergy.²⁰

Subsequently, the allergens were evaluated using SkinSAFE (<https://www.skinsafeproducts.com>), a platform developed by Mayo Clinic to identify suitable products for sensitive individuals. It contains approximately 43,000 products and allows ingredient searches, categorizing beauty products into various cosmetic subgroups.¹⁷ **Table 3**

Next, we examined the allergens in the Environmental Working Group's Skin-Deep Cosmetic Database® (Washington, District of Columbia), a free online database. This platform allows ingredient searches among over 107,000 personal care products (<https://www.ewg.org/skindeep>).²¹ We grouped the substances by categories such as lip products, hair products, men's products, etc. **Table 4**

The American Contact Dermatitis Society (ACDS) has developed a tool called the Contact Allergy Management Program (CAMP) to assist specialists in recommending topical products free of contact allergens.¹⁷ This database contains approximately 5,000 retail products,¹⁷ categorized into eye care, hair care, household products, makeup, medications, nail products, skin care, and oral care.²² The selected substances were evaluated in the context of the makeup and skin care categories, with emphasis on explicating the type of cosmetic in which they are frequently found. **Table 5**

The **Table 6** presents the complete selection with concentration, vehicle, and respective CAS number of the 20 components of this new proposed cosmetic series.

CONCLUSIONS

We believe that a reformulation of the cosmetics series is necessary. Here, we have made an initial proposal to be discussed and improved. A cosmetics series with 10 allergens seems quite limited. We agree that choosing too few allergens may result in the non-identification of relevant allergens and treatable cases of contact dermatitis to cosmetics.⁶

In this reasoning, doubling the number of allergens to create a series with 20 elements seems appropriate. On the other hand, testing a series with many allergens is time-consuming, more costly, and theoretically may increase the risk of active sensitization.⁶

Given this, following the recommendation of Europeans and British to admit the need for a frequency cut-off plan of 0.3% seems very sensible.^{3,6} However, we added that we should consult more references in globally accepted scientific works, as the values found can be variable, as we indeed observed. Furthermore, we

Table 3. Total number of products, beauty products, and beauty product subgroups in the SkinSAFE® database (accessed 2024 Sep 4).

Ingredients	Number of products	Beauty products	Where is it found in these products
Benzyl Alcohol	13532	12166	Body and bath products: 857 Fragrances: 408 Hair care: 5104 Makeup: 1260 Skin care: 4561
Tert Butylhydroquinone	71	67	Body and bath products: 2 Fragrances: 1 Hair care: 20 Makeup: 32 Skin care: 12
DMDM Hydantoin	2851	2660	Body and bath products: 340 Fragrances: 6 Hair care: 1359 Makeup: 70 Skin care: 883 Manicure and pedicure: 4
Imidazolidinyl Urea	622	548	Body and bath products: 22 Hair care: 150 Makeup: 105 Skin care: 265 Manicure and pedicure: 6
Iodopropynyl Butylcarbamate	2358	2135	Body and bath products: 240 Hair care: 946 Makeup: 215 Skin care: 728 Manicure and pedicure: 4
Sodium Benzoate	19916	17445	Body and bath products: 1814 Fragrances: 23 Hair care: 6989 Makeup: 1509 Skin care: 7082 Manicure and pedicure: 70
BHA Butylated Hydroxyanisole	242	187	Body and bath products: 2 Hair care: 19 Makeup: 58 Skin care: 89 Manicure and pedicure: 18
Tocopheryl Acetate	25284	21839	Body and bath products: 900 Fragrances: 34 Hair care: 2691 Makeup: 7813 Skin care: 10094 Manicure and pedicure: 374
Chlorhexidine Digluconate	705	672	Body and bath products: 3 Hair care: 308 Makeup: 143 Skin care: 218
Cetearyl Alcohol	16963	15351	Body and bath products: 141 Fragrances: 4 Hair care: 6715 Makeup: 641 Skin care: 7839 Manicure and pedicure: 39

Sorbitan Sesquioleate	1444	1304	Body and bath products: 1 Hair care: 9 Makeup: 1069 Skin care: 218 Manicure and pedicure: 7
Cocamide DEA	214	196	Body and bath products: 38 Hair care: 87 Skin care: 77 Manicure and pedicure: 1
Lauryl Glucoside	2424	1750	Body and bath products: 247 Hair care: 655 Makeup: 73 Skin care: 779 Manicure and pedicure: 1
Shellac	40	39	Hair care: 1 Makeup: 33 Skin care: 3 Manicure and pedicure: 2
Benzophenone-3	1162	669	Body and bath products: 21 Fragrances: 46 Hair care: 103 Makeup: 77 Skin care: 3688 Manicure and pedicure: 54
Benzophenone-4	2169	2006	Body and bath products: 143 Fragrances: 5 Hair care: 988 Makeup: 16 Skin care: 844 Manicure and pedicure: 10
Dodecil Gallate	3	3	Makeup: 1 Skin care: 2
Benzalkonium Chloride	1128	690	Body and bath products: 54 Hair care: 97 Makeup: 92 Skin care: 479 Manicure and pedicure: 1
Mentha Piperita	2377	1748	Body and bath products: 141 Fragrances: 7 Hair care: 750 Makeup: 131 Skin care: 734 Manicure and pedicure: 8
Coco Glucoside	2058	1628	Body and bath products: 324 Fragrances: 1 Hair care: 568 Makeup: 64 Skin care: 678

Table 4. Number of products in the Environmental Working Group's Skin Deep Cosmetic Database* and its cosmetic subgroups (accessed 2024 Sep 4).

	Hair care	Eyes	Lip	Face	Oral hygiene	Children's products	Men's Products	Body	Others	Total
Benzyl Alcohol	3679	373	777	2108	103	140	230	1905	1157	10472
Tert Butylhydroquinone	34	44	2	4	0	0	2	11	3	100
DMDM Hydantoin	1169	25	0	396	1	3	30	211	169	2004
Imidazolidinyl Urea	131	44	0	132	0	0	1	54	19	381
Iodopropynyl Butylcarbamate	894	160	8	338	0	39	28	372	76	1915
Sodium Benzoate	5036	831	112	2625	427	728	197	3429	1220	14605
BHA Butylated Hydroxyanisole	29	64	100	2	0	6	8	13	69	317
Tocopheryl Acetate	3377	2026	5229	6630	14	3583	490	4746	1776	27871
Chlorhexidine Digluconate	153	54	1	125	0	0	4	27	1	365
Cetearyl Alcohol	5789	257	148	1869	8	38	149	2599	765	11622
Sorbitan Sesquioleate	54	520	133	738	0	51	1	190	14	1701
Cocamide DEA	40	0	0	12	0	0	0	21	29	102
Lauryl Glucoside	1215	15	0	301	49	140	10	479	34	2243
Shellac	1	35	1	1	0	0	0	3	0	41
Benzophenone-3	84	12	37	108	0	8	68	126	98	541
Benzophenone-4	542	3	9	100	0	4	13	316	313	1300
Benzalkonium Chloride	42	22	1	60	0	7	29	53	252	466
Mentha Piperita	12	0	1	0	3	0	0	6	0	22
Dodecil Gallate	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Coco Glucoside	568	102	0	448	2	261	57	758	199	2395

Hair care: conditioner, hair relaxer, shampoo, styling gel/lotion, hair fixers, demister, hair mask, gel, hair coloring and bleaching, hair relaxer, spray, hair treatment/serum, dry shampoo, styling mousse/foam, leave-in and oil.

Eyes: concealer, mascara, eye cream, eye makeup remover, eyeliner, eyebrow liner, eyeshadow.

Lip: lipstick, lip balm, lip gloss, lip balm with SPF, lip dye, filler and eyeliner

Face: moisturizer, facial whitener, makeup remover, anti-aging, facial hydration mask, blush, foundation, facial cleanser, toners/astringents, CC Cream, BB cream, sunscreen, bronzer/highlighter, powder, makeup primer, powder/spray fixing, after sun care, facial cleansing water

Oral Hygiene: toothpaste, mouthwash, teeth whitening.

Children's products: barrier cream, baby wipes, sunscreen, bubble bath, lotion, shampoo, toothpaste, soap and oil.

Men's products: shaving cream, antiperspirant/deodorant, fragrance, beard cleanser, beard care, beard oil, soap, aftershave.

Body: body firming lotion, moisturizer, after-sun product, liquid soap, artificial tanning, exfoliant, tanning oil, bath oil/salts/immersion, body spray, oil, body foam, body powder, bar soap, sunscreen, highlighter body, after sun, depilatory wax, wet tissue.

Others: women's fragrances, muscle/joint pain cream, hand cream, nail polish, foot moisturizer, serums and essences, liquid hand soap, muscle/joint pain patches, antiperspirant/deodorant (female), hand sanitizer, nail treatment, foot cleaning, cuticle treatment, nail polish remover, nail glue, talcum powder, foot deodorant, hand and foot scrub, nail polish, lubricants, moisturizing foot socks.



Table 5. Products in the Contact Allergy Management Program® (CAMP) database and its cosmetic subgroups (accessed 2024 Sep 4).

Allergen	Makeup (n = 1316)	Emphasis	Skin care (n = 3120)	Emphasis
Tocopheryl	57.44%	Foundation 68.53% (98/143)	47%	Sunscreens 75.85% (311/410)
Sorbitan sesquioleate	36.01%	Mascara 47.77% (75/157)	36.95%	Moisturizers 40.58% (289/712)
Sodium benzoate	15.72%	Foundation 24.47% (35/143)	36.53%	Soaps\Cleansers 43.13% (248/575)
Benzyl alcohol	12.84%	Foundation 18.88% (27/143)	24.8%	Moisturizers 28.37% (202/712)
Mentha piperita	5.77%	Lip; Balm 35.84% (19/53)	5.6%	Shaving 19.25% (26/135)
Coco-glucoside	4.33%	Remover 21.91% (16/73)	18.26%	Soaps\Cleansers 22.95% (132/575)
Lauryl glucoside	4.33%	Remover 21.91% (16/73)	15.54%	Soaps\Cleansers 22.78% (131/575)
DMDM hydantoin	2.65%	Mascara 5% (8/157)	5.67%	Soaps\Cleansers 8.52% (49/575)
Imidazolidinyl urea	2.65%	Mascara 5% (8/157)	5.67%	Soaps\Cleansers 8.52% (49/575)
Cetearyl alcohol	2.58%	Remover 8.21% (6/73)	20.54%	Moisturizers 35.67% (254/712)
Benzophenone-3	1.67%	Remover 5.47% (4/73)	3.14%	Facial Moisturizers with SPF 11.57% (14/121)
Dodecyl gallate / lauryl gallate	1.51%	Lipstick 7.5% (6/80)	1.95%	Anti-Aging\ Skin Firming 3.59% (13/362)
Iodopropynyl butylcarbamate	1.44%	Remover 9.58% (7/73)	5.16%	Soaps\Cleansers 9.73% (56/575)
Benzalkonium chloride	1.21%	Remover 8.21% (6/73)	3.42%	Hand Soap/ Sanitizer 25.4% (30/118)
Benzophenone-4	0.75%	Remover 4.1% (3/73)	1.85%	Toners\Astringents 13.79% (8/58)
Chlorhexidine digluconate	0.68%	Lipstick 3.75% (3/80)	2%	Eye Creams 11.36% (15/132)
Shellac	0.68%	Lipstick 3.75% (3/80)	1.25%	Sunscreens 2.19% (9/410)
Butylated hydroxyanisole (BHA)	0.53%	Lipstick 3.75% (3/80)	1.44%	Sunscreens 2.19% (9/410)
Cocamide DEA	0.45%	Lipstick 3.75% (3/80)	1.34%	Soaps\Cleansers 1.91% (11/575)
TBHQ (tert-butylhydroquinone)	0.45%	Lipstick 3.75% (3/80)	1.31%	Soaps\Cleansers 1.73% (10/575)

Table 6. Proposed cosmetics series.

Number	Allergen	Concentration (%)	Vehicle	CAS number
1	Tocopheryl acetate	10	Pet	7695-91-2
2	Benzyl alcohol	10	Softisan	100-51-6
3	Cetearyl alcohol	20	Pet	67762-27-0
4	Sodium benzoate	5	Pet	532-32-1
5	Benzophenone-3	10	Pet	131-57-7
6	Benzophenone-4	10	Pet	4065-45-6
7	Butylated hydroxyanisole (BHA)	2	Pet	121-00-6
8	Benzalkonium chloride	0.1	Aqua	63449-41-2
9	Coco-glucoside	5	Pet	68424-94-2
10	Cocamide diethanolamine	0.5	Pet	68603-42-9
11	Chlorhexidine digluconate	1	Aqua	18472-51-0
12	DMDM hydantoin	2	Aqua	6440-58-0
13	Dodecyl gallate / lauryl gallate	0.25	Pet	1166-52-5
14	Shellac	20	Alc	9000-59-3
15	Imidazolidinyl urea	2	Pet	39236-46-9
16	Iodopropynyl butylcarbamate	0.2	Pet	55406-53-6
17	Lauryl glucoside	3	Pet	110615-47-9
18	Mentha piperita	2	Pet	8006-90-4
19	Sorbitan sesquioleate	20	Pet	8007-43-0
20	TBHQ (tert-butylhydroquinone)	1	Pet	1948-33-0

assessed the relevance of substances by finding them in large databases. This provided support for the positivity case series.

The study was limited by consulting international databases. We know that large multinationals produce cosmetics worldwide; so many national products have similar compositions to those produced in other countries. However, this does not consider the national industry, including regional products. We would like this work to be the impetus for related specialty societies to create Latin American databases, with free access for patients and specialists, which would certainly greatly help in addressing contact dermatitis.

In summary, continuous revision and updating of the patch test series is crucial for accurately diagnosing cosmetic-related contact dermatitis and keeping pace with the evolving beauty industry.

Conflict of interest

There was no conflict of interest.

Financial support

There was no financial support.

REFERENCES

- Horton E, Wilkinson M, Aalto-Korte K, Pesonen M, Bauer A, Chowdhury MMU, et al. A survey of members of the European Surveillance System on Contact Allergy and the EU project "StanDerm" to identify allergens tested in cosmetic series across Europe. *Cont Derm* 2020; 82 (3): 195-200. doi: 10.1111/cod.13437
- Zirwas MJ. Contact Dermatitis to Cosmetics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56 (1): 119-128. doi: 10.1007/s12016-018-8717-9
- Horton E, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, et al. Developing a cosmetic series: Results from the ESSCA network, 2009-2018. *Cont Derm* 2021; 84 (2): 82-94. doi: 10.1111/cod.13690
- Bruusgaard-Mouritsen MA, Garvey LH, Johansen JD. Facial contact dermatitis caused by cosmetic-relevant allergens. *Cont Derm* 2021; 85 (6): 650-659. doi: 10.1111/cod.13966
- Qin O, Cheng Y, Hu W, Zhou H, et al. Patch test in Chinese in Shanghai with cosmetic allergy to cosmetic series and products. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19 (8): 2086-2092. doi: 10.1111/jocd.13249

6. Rolls S, Owen E, Bertram CG, Bourke JF, et al. What is in? What is out? Updating the British Society for Cutaneous Allergy facial series*. *Br J Dermatol* 2021; 184 (1): 151-155. doi: 10.1111/bjd.19127
7. Sukakul T, Bruze M, Svedman C. Fragrance Contact Allergy – A Review Focusing on Patch Testing. *Acta Derm Venereol* 2024; 104 (3): adv40332. doi: 10.2340/actadv.v104.40332
8. Chemotechnique Diagnostics. Patch Test Products & Reference Manual. Published online 2024.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC No 530, de 04 de Agosto de 2021.
10. Alajaji AN. Hair Product Allergy: A Review of Epidemiology and Management. *Cureus* 2024; 16 (4): 1-9. doi: 10.7759/cureus.58054
11. Goossens A. Contact Dermatitis Due to Cosmetics. In: *Clinical Contact Dermatitis*. Springer International Publishing; 2021: 291-302. doi: 10.1007/978-3-030-49332-5_14
12. Latheef F, Wilkinson M. Adverse Skin Reactions to Cosmetics and Skin Care Products. In: *Contact Dermatitis*. Springer International Publishing; 2021: 913-932. doi: 10.1007/978-3-030-36335-2_83
13. DeKoven JG, Warshaw EM, Reeder MJ, Atwater AR, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2019–2020. *Dermatitis* 2023; 34 (2): 90-104. doi: 10.1089/derm.2022.29017.jdk
14. Zawawi S, Yang YW, Cantwell HM, Drage LA, et al. Trends in Patch Testing With the Mayo Clinic Standard Series, 2017–2021. *Dermatitis* 2023; 34 (5): 405-412. doi: 10.1089/derm.2023.0063
15. Fonacier L, Noor I. Contact dermatitis and patch testing for the allergist. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2018; 120 (6): 592-598. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.003
16. Belluco PES, Giavina-Bianchi P, Belluco RZF, Novaes MRCG, Reis CMS. Prospective study of consecutive patch testing in patients with contact dermatitis using an adapted Latin American baseline series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2023; 55 (05): 235. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.250
17. Comstock JR, Reeder MJ. Accuracy of Product Ingredient Labeling: Comparing Drugstore Products With Online Databases and Online Retailers. *Dermatitis* 2020; 31 (2): 106-111. doi: 10.1097/DER.0000000000000553
18. Weinhammer AP, Scheman A, Reeder MJ. Prevalence of Surfactant in the Contact Allergen Management Program. *Dermatitis* 2019; 30 (6): 358-362. doi: 10.1097/DER.0000000000000511
19. de Groot A, Schmidt E. Essential Oils, Part V: Peppermint Oil, Lavender Oil, and Lemongrass Oil. *Dermatitis* 2016; 27 (6): 325-332. doi: 10.1097/DER.0000000000000218
20. Severin RK, Belsito D V. Patch Testing with Decyl and Lauryl Glucoside: How Well Does One Screen for Contact Allergic Reactions to the Other? *Dermatitis* 2017; 28 (6): 342-345. doi: 10.1097/DER.0000000000000327
21. Brar KK. A review of contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126 (1): 32-39. doi: 10.1016/j.anai.2020.10.003
22. Beene KM, Scheman A, Severson D, Reeder MJ. Prevalence of Preservatives Across All Product Types in the Contact Allergen Management Program. *Dermatitis* 2017; 28 (1): 81-87. doi: 10.1097/DER.0000000000000259

Dieta baja en pseudoalérgenos e histamina: un enfoque terapéutico en pacientes con urticaria crónica espontánea



Low pseudoallergen and histamine diet: a therapeutic approach in patients with chronic spontaneous urticaria.

Edwin Daniel Maldonado-Domínguez,¹ Víctor Fernando Muñoz-Estrada,² Jaime Picazo-Luna³

¹ Servicio de Inmunología Clínica y Alergia.

² Jefe del Departamento de Dermatología y Micología.

³ Médico residente de Dermatología, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México.

Correspondencia

Edwin Daniel Maldonado Domínguez
daniel_lindash@hotmail.com

Recibido: 29-11-2024

Aprobado: 30-12-2024

Publicado: 30-06-2025

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1452>

ORCID

Edwin Daniel Maldonado Domínguez

0000-0002-1916-342X

Víctor Fernando Muñoz Estrada

0000-0001-6410-3912

Jaime Picazo Luna

0009-0009-2080-8668

Resumen

Este artículo analiza los efectos de la dieta restringida en histamina y pseudoalérgenos, como estrategia adicional en el tratamiento de pacientes con urticaria crónica espontánea. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la bibliografía en PubMed y Google Scholar, utilizando términos MeSH y no MeSH vinculados con urticaria, histamina y dieta. La revisión incluyó 78 artículos publicados entre 2014 y 2024. La urticaria crónica espontánea es una enfermedad persistente, en la que una cantidad considerable de pacientes no responde al tratamiento de manera óptima. Incluso un tercio de ellos podría beneficiarse al reducir el consumo de pseudoalérgenos y alimentos con alta cantidad de histamina. Las aminas bioactivas, presentes en varios alimentos, aumentan los síntomas de la urticaria crónica espontánea, al promover la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios. La restricción de histamina en la dieta y el fortalecimiento de la función de la enzima diamino-oxidasa parecen aliviar los síntomas, aunque la variabilidad en las concentraciones de histamina reportados en diferentes estudios complica la formulación de guías estandarizadas. Se concluye que la dieta baja en histamina y pseudoalérgenos es una opción prometedora para reducir los síntomas en pacientes con urticaria crónica espontánea, particularmente en quienes no logran un control adecuado con antihistamínicos. Se recomienda evaluar la eficacia de esta dieta en un periodo de tres a cuatro semanas para observar posibles beneficios. Aun así, se requieren estudios adicionales y mayor estandarización para definir las concentraciones seguras de histamina en los alimentos y mejorar las recomendaciones terapéuticas.

Palabras clave: Histamina; Dieta; Urticaria crónica espontánea; Diamino-oxidasa; Amina; Antihistamínicos.

Abstract

This article analyzes the effects of a histamine- and pseudoallergen-restricted diet as an additional strategy in the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU). A comprehensive review of the literature was conducted using PubMed and Google Scholar, employing both MeSH and non-MeSH terms related to urticaria, histamine, and diet. The review included 78 selected articles published between 2014 and 2024. CSU is a persistent disease in which a considerable number of patients do not respond optimally to standard treatments. Up to one-third of these patients may benefit from reducing the intake of pseudoallergens and histamine-rich foods. Bioactive amines present in various foods tend to exacerbate CSU symptoms by promoting the release of histamine and other inflammatory mediators. The restriction of dietary histamine and the enhancement of diamine oxidase (DAO) enzyme function appear to alleviate symptoms, although variability in reported histamine levels across studies complicates the development of standardized guidelines. It is concluded that a low-histamine and pseudoallergen diet is a promising option for reducing symptoms in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU), particularly those who do not achieve adequate control with antihistamines. Evaluating the effectiveness of this diet over a period of three to four weeks is recommended to observe potential benefits. Nevertheless, additional studies and further standardization are necessary to define safe histamine levels in foods and improve therapeutic recommendations.

Keywords: Histamine; Diet; Chronic spontaneous urticaria; Diamine-oxidase; Amines; Antihistamines.

ANTECEDENTES

La urticaria se caracteriza por la manifestación de ronchas o habones. Se clasifica en aguda o crónica, según su duración (menor o mayor a 6 semanas), y las causas son diversas.¹ La mayoría de los casos de urticaria aguda se curan de manera completa; sin embargo, menos del 8% evoluciona a urticaria crónica.² Entre el 80 y 90% de los pacientes no se puede identificar el desencadenante específico, por ejemplo: estímulos físicos, alimentos, alérgenos o fármacos, y esta variante se denomina urticaria crónica espontánea.³

La urticaria se origina por la activación de los mastocitos. Los mastocitos activados liberan histamina y posteriormente mediadores como leucotrienos, factor activador de plaquetas, y las prostaglandinas inducen vasodilatación, extravasación de plasma y activación de los nervios sensoriales.⁴ El estímulo exacto para la activación del mastocito sigue sin esclarecerse; sin embargo, se han sugerido varios desencadenantes posibles: hipersensibilidad tipo I mediada por inmunoglobulina E (IgE), autoinmunidad y estimulación del receptor X2 acoplado a proteína G relacionado con Mas (MRGPRX2), que se encuentra en los mastocitos y puede estimularse por neuropéptidos liberados por el estrés, defensinas, pseudoalérgenos y varios medicamentos.^{5,6}

Incluso un tercio de los pacientes con urticaria crónica espontánea se benefician de la dieta baja en pseudoalérgenos. Además, a menudo se comenta que la reducción del consumo de histamina por sí sola disminuye los síntomas clínicos y la calidad de vida en estos pacientes.⁷ Los pseudoalérgenos son sustancias que inducen reacciones de hipersensibilidad o intolerancia, similares a las reacciones alérgicas verdaderas.⁸ Estos incluyen: conservantes, colorantes, salicilatos, compuestos aromáticos, edulcorantes e incrementadores del sabor, y pueden encontrarse en alimentos naturales (ajo, alcachofa, tomates, frutas y ruibarbo) o procesados (edulcorantes artificiales y carnes procesadas).^{9,10} Las pseudoalergias se distinguen de las alergias verdaderas porque los anticuerpos IgE contra los alérgenos están ausentes, las pruebas de punción cutánea suelen ser negativas y la exposición a los agentes provocadores no produce síntomas clínicos positivos reproducibles.^{11,12}

Las aminas bioactivas son bases orgánicas de bajo peso molecular, generadas a partir del metabolismo de plantas, animales y microorganismos. Tienen características vasoactivas, psicoactivas y toxicológicas.¹³ Estas se dividen en monoaminas (tiramina, serotonina, feniletilamina, dopamina, epinefrina y norepinefrina) y diaminas (histamina, cadaverina y putrescina). Las reacciones adversas a los alimentos se notifican con mayor frecuencia con el vino tinto y los quesos añejos que contienen altas concentraciones de tiramina e histamina.¹⁴⁻¹⁶

La intolerancia a la histamina resulta del desequilibrio entre la histamina acumulada y su incapacidad de degradación. Superar el grado de tolerancia a la histamina de un individuo provoca síntomas mediados por la histamina dependientes de la concentración, como aumento de la secreción de ácido gástrico y de la frecuencia cardíaca (1~2 ng/mL), taquicardia, cefalea, rubor, urticaria, prurito (3~5 ng/mL), disminución de la presión arterial (6~8 ng/mL), broncoespasmo (7~12 ng/mL) y paro cardíaco (>100 ng/mL), que pueden ocurrir cuando los pacientes consumen alimentos con altas concentraciones de histamina o su degradación se encuentra alterada, de acuerdo con la actividad reducida de diamino-oxidasa (DAO): principal enzima que cataboliza la histamina en el intestino.¹⁷ La intolerancia a la histamina es frecuente en pacientes con actividad de diamino-oxidasa < 3 U/mL, probable en pacientes con actividad < 10 U/mL e improbable en pacientes con actividad > 10 U/mL.¹⁸

Según las guías de práctica clínica, se recomiendan antihistamínicos de segunda generación (incluido un régimen de aumento de dosis), omalizumab, antagonistas de leucotrienos o ciclosporina A en pacientes con urticaria crónica espontánea.^{19,20} Debido al costo del omalizumab y los efectos adversos de la ciclosporina, la mayoría de los pacientes con urticaria crónica espontánea eligen los antihistamínicos de segunda generación como único tratamiento;¹⁸ sin embargo, el 50% de estos no responde al tratamiento con antihistamínicos.²¹

Durante los últimos años se ha discutido que la dieta baja en histamina puede ser suficiente para reducir los síntomas de la urticaria y que el beneficio de la dieta baja en pseudoalérgenos se debe, principalmente, a la reducción del consumo de histamina.²²

El objetivo de este estudio fue revisar el efecto de la dieta libre de pseudoalérgenos e histamina en el control de los pacientes con urticaria crónica espontánea.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía en PubMed y Google scholar con los términos MeSH “urticaria”, “histamina”, y “dieta” así como términos no MeSH “urticaria crónica espontánea”, “dieta baja de histamina” y “pseudoalérgenos”. La búsqueda inicial arrojó 156 artículos, de los que se emplearon 78. Se seleccionaron artículos del 2014 al 2024, aunque se incluyeron algunos de mayor antigüedad, debido a su relevancia para esta revisión.

Función de la dieta en pacientes con urticaria crónica espontánea

Aunque la urticaria aguda puede ser una manifestación de alguna reacción de hipersensibilidad mediada por IgE a alimentos, los componentes alimentarios no alérgenos, incluidos los aditivos alimentarios y las sustancias naturales como las aminas biógenas y los compuestos aromáticos, conocidos como pseudoalérgenos, son los desencadenantes más frecuentes de exacerbaciones de urticaria crónica espontánea.²³ Los síntomas relacionados con los alimentos se clasifican en dos categorías: 1) alergia alimentaria e 2) intolerancia alimentaria, esta última suele ser la más común en los pacientes.²⁴

- Las alergias alimentarias suelen estar mediadas por IgE y se ha descrito en solo el 1.2% de los pacientes con urticaria crónica espontánea.²⁵ Los principales alimentos responsables son: leche de vaca, huevos de gallina y frutos secos.²⁶ Clínicamente se caracteriza por síntomas respiratorios (estornudos, sibilancias, disnea) y/o cutáneos (urticaria). Otro rasgo distintivo es la necesidad de un episodio previo de sensibilización. Los síntomas suelen aparecer entre los primeros minutos a 2 horas después del consumo del alimento.²⁷
- Las intolerancias alimentarias son reacciones adversas a los alimentos que no involucran al sistema inmunológico.²⁸ El mecanismo exacto sigue siendo difícil de determinar, y estas reacciones no inmunológicas a los alimentos se denominan

pseudoalergia. Las intolerancias alimentarias se han descrito con mayor frecuencia en pacientes con urticaria crónica espontánea que las alergias alimentarias. Entre los pseudoalérgenos más conocidos se encuentran los alimentos con altas concentraciones en histamina o que activan los mastocitos.²⁴ La intolerancia alimentaria suele sospecharse cuando los síntomas clínicos disminuyen después de tres semanas de la dieta de eliminación estricta, o si las pruebas de provocación oral con sustancias o elementos implicados agravan los síntomas.²⁹

Pseudoalérgenos y urticaria aguda

Aunque el 63% de los pacientes con urticaria aguda atribuyen los episodios a un alimento,³⁰ la alergia alimentaria es una causa poco frecuente de urticaria aguda en adultos.³¹ En la infancia, la hipersensibilidad tipo I parece tener mayor importancia, con una tasa del 15% notificada en el grupo de edad de 6 meses a 16 años.³²

En ninguno de los estudios se reportaron reacciones pseudoalérgicas contra alimentos, pero se ha informado que las reacciones pseudoalérgicas contra AINE's son la segunda causa más frecuente, responsable del 9% de los casos.³³

Histamina y efectos biológicos

La histamina es un neurotransmisor y mediador del sistema neuroinmunoendocrino que influye en las funciones fisiológicas de diversos tejidos y células. En el organismo, su síntesis está asegurada por la descarboxilación del aminoácido L-histidina por la enzima L-histidina descarboxilasa.¹⁵ La histamina es sintetizada y liberada por diferentes células humanas, especialmente basófilos, mastocitos, plaquetas, neuronas histaminérgicas, linfocitos y células enterocromafines. Se almacena en vesículas o gránulos que se liberan al ser estimulados.³⁴

La histamina ejerce sus efectos biológicos al unirse a cuatro diferentes receptores acoplados a la proteína G (H1, H2, H3 y H4) para activarlos

- El receptor H1 se encuentra en los vasos sanguíneos y nervios sensoriales, y su activación incrementa la permeabilidad vascular, estimula los

nervios sensoriales de las vías respiratorias y promueve la quimiotaxis de los eosinófilos.

- El receptor H2 es el principal responsable de la secreción del ácido gástrico. Sin embargo, también se encuentra en el lecho vascular y las glándulas submucosas, por lo que su estimulación incrementa las secreciones glandulares e incrementa la permeabilidad vascular.
- El receptor H3 se expresa en los nervios presinápticos del sistema simpático adrenérgico periférico y también en las glándulas submucosas nasales. Su estimulación provoca la supresión de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas presinápticas y estimula la secreción de las glándulas submucosas.
- El receptor H4 se localiza en eosinófilos, mastocitos, basófilos, neutrófilos y nervios. Su activación aumenta la quimiotaxis de los mastocitos y eosinófilos.^{35,36}

Metabolismo de la histamina

El metabolismo de la histamina se produce, principalmente, a través de dos vías enzimáticas: 1) vía de la histamina N-metiltransferasa (que se encuentra en sistema nervioso central, músculo liso intestinal, mucosa del intestino delgado, hígado y riñones) y 2) vía diamino-oxidasa (DAO) o histaminasa (ubicada en la mucosa intestinal, hígado, riñones, eosinófilos, placenta y piel). El principal producto metabólico es el ácido N-metilimidazol acético.³⁵

La menor actividad de la DAO, ya sea por predisposición genética o enfermedades gastrointestinales, aumenta las concentraciones de histamina en sangre y conducen a intolerancia a la histamina, que causa diversos síntomas que imitan una reacción alérgica, incluso después de la ingestión de pequeñas cantidades de histamina toleradas por individuos sanos.¹³ La actividad de la diamino-oxidasa o la liberación de histamina también pueden verse influenciadas por una serie de medicamentos de consumo común: cloroquina y ácido clavulánico (inhibición >90% de la DAO), cimetidina y verapamilo (inhibición del 50%), isoniazida, metamizol, acetil cisteína y amitriptilina (inhibición del

20%) y diclofenaco, metoclopramida, suxametonio y tiamina (inhibición <20%).³⁷ **Cuadro 1**

Histamina y alimentos

La histamina se encuentra en diferentes alimentos, en concentraciones variables, y representan la principal fuente exógena de este compuesto.³⁸ La formación de aminas biógenas en los alimentos requiere la disponibilidad de aminoácidos libres, además de la coexistencia de microorganismos descarboxilasa positivos y condiciones que permitan el crecimiento bacteriano y la actividad descarboxilasa. Numerosas bacterias y algunas levaduras muestran elevada actividad de histidina descarboxilasa y, por lo tanto, tienen la capacidad de formar histamina.^{38,39} La mayoría de los pacientes con urticaria crónica señala que sus síntomas empeoran después de consumir alimentos con alta cantidad de histamina, como el vino tinto o el queso curado. Aunque muchos alimentos ricos en histamina se consideran pseudoalérgicos, no todos contienen gran cantidad de la misma.⁹ Los alimentos que potencialmente contienen elevadas concentraciones de histamina son: a) los microbiológicamente alterados (pescado, carne, o productos derivados que pudieran ser conservados o procesados en condiciones higiénicas inadecuadas); y b) los productos fermentados, en los que las bacterias responsables del proceso de fermentación también pueden tener capacidad aminogénica.⁴⁰ Otros alimentos con gran cantidad de histamina comunes son la col fermentada, los cítricos y los cacahuates.⁹ **Cuadro 1**

La dieta libre de histamina durante tres semanas puede disminuir los síntomas en algunos pacientes. Esto se correlaciona con disminución de las concentraciones plasmáticas de histamina. Los valores de diamino-oxidasa se mantienen estables, excepto en los pacientes con puntuaciones más altas de actividad de urticaria al inicio.³³

Aditivos alimentarios

Los aditivos alimentarios son agentes naturales o sintéticos (colorantes, conservantes y edulcorantes artificiales) que pueden actuar como potentes pseudoalérgicos,¹⁰ y desencadenar o agravar la urticaria a través de mecanismos no dependientes de IgE. Algunos ejemplos son: metabisulfito de sodio, benzoa-

to de sodio, glutamato monosódico, nitrato de sodio, tartrazina, eritrosina, ácido sórbico e hidroxianisol butilado.⁴¹ Se ha demostrado que la azorrubina y el rojo cochinilla (de origen natural) son los aditivos alimentarios con mayor sensibilidad.⁴² La mayor parte de los

aditivos alimentarios se excluyen de las dietas libres de pseudoalérgenos. Un ensayo doble ciego controlado con placebo demostró mejoría clínica después de la exclusión de aditivos alimentarios en la dieta en el 13.8% de los pacientes.⁴³

Cuadro 1. Alimentos y fármacos con posibles efectos en el metabolismo y la distribución de histamina en el organismo, que incluyen la disminución de la actividad diamino-oxidasa.^{8,15,37,39,62,77}

Alimentos que bloquean la diamino-oxidasa

Alcohol	Vinos y licores
---------	-----------------

Alimentos con alto contenido de histamina

Pescado	Caballa, arenque, sardina, atún
Queso	Gouda, Camembert, Cheddar, Emmental, Suizo, Parmesano
Carnes	Embutidos fermentados, salami, jamón fermentado
Vegetales	Chucrut, espinacas, berenjenas, salsa de tomate, alcachofas, guisantes, champiñones, ruibarbo, aceitunas, pimientos
Otros	Aditivos alimentarios (E100-E1518, conservantes o colorantes artificiales, potenciadores del sabor, edulcorantes), regaliz, especias

Alimentos con capacidad de liberar histamina

Derivados de plantas	Cítricos, papaya, fresas, piña, plátano, nueces, cacahuates, tomates, espinacas, chocolate
Derivados de animales	Pescado, crustáceos, puerco, clara de huevo

Medicamentos comerciales que interfieren con la actividad de la diamino-oxidasa

Expectorantes y mucolíticos	Ambroxol, N-acetilcisteína
Antiinflamatorios no esteroideos	Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno

Medicamentos que interfieren con el metabolismo o la distribución de la histamina

Procinéticos	Metoclopramida
Antiinfecciosos	Ácido clavulánico, isoniazida, cefuroxima, cefotiam, pentamidina, cloroquina, doxiciclina, neomicina B, acriflavina, D-cicloserina
Broncodilatadores	Aminofilina, teofilina
Diuréticos	Amilorida, furosemida
Antidepresivos	Amitriptilina, inhibidores de la monoaminooxidasa 1
Ansiolíticos	Diazepam, barbitúricos
Antipsicóticos	Haloperidol
Citostáticos	Ciclofosfamida
Antihipertensivos	Verapamilo, dihidrazina, alprenolol
Cardiotónicos	Dobutamina, dopamina
Opioides	Petidina, morfina, codeína
Analgésicos	Metamizol
Anestésicos locales	Lidocaína, prilocaína, marcaína, procaína
Anestésicos generales	Tiopental
Relajantes musculares	Pancuronio, alcuronio, D-tubocurarina
Antiarrítmicos	Propafenona, verapamilo, quinidina

Otras sustancias que interfieren con el metabolismo de la histamina

Agentes de radiocontraste	Que contienen yodo
---------------------------	--------------------

En el estudio de Henz y colaboradores, las pruebas de provocación con colorantes y conservantes alimentarios fueron positivas tan solo en el 18% de los pacientes con urticaria crónica espontánea, aunque el 73% respondieron a la dieta libre de pseudoalérgenos.⁴⁴

Alcohol

El alcohol se ha relacionado con diversas reacciones de hipersensibilidad, y es una causa reportada de urticaria.^{16,45} Se ha identificado como desencadenante de urticaria crónica espontánea en el 4-9% de los pacientes.⁴⁶ El ácido acético, un metabolito del etanol, indujo una prueba de Prick positiva en un paciente con urticaria recurrente después de la ingestión de alcohol. La patogenia implica un metabolismo alterado de las prostaglandinas, liberación de IgE inducida por acetaldehído y la liberación anafiláctica de histamina no mediada por IgE.⁴⁷

Exclusión de otras enfermedades en el diagnóstico diferencial

Es importante conocer o diferenciar cuando la urticaria se origina por alguna manifestación de cierta alergia alimentaria, que se define como una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un antígeno (en la mayoría de los casos de naturaleza proteica) ingerido en los alimentos, y se acompaña de mecanismos inmunológicos mediados o no por IgE (celulares). Su prevalencia acumulada es del 3-6%, afecta frecuentemente a los niños, y suele manifestarse en los primeros minutos del consumo del alimento.⁴⁸ En estos casos debe eliminarse el alimento en cuestión y no indicar la dieta baja en histamina ni libre de pseudoalérgenos.

La intolerancia alimentaria es una respuesta no inmunológica anormal del organismo a la ingestión de alimentos o sus componentes en una dosis normalmente tolerada.⁴⁹ Algunos pacientes pueden tener intolerancia a la histamina, que afecta al 1% de la población y suele aparecer con mayor frecuencia en personas de mediana edad.⁵⁰ La intolerancia a la histamina es una alteración causada por el desequilibrio entre la histamina liberada por los alimentos y la capacidad del organismo para degradar dicha cantidad. Se acompaña de disminución de la actividad de la enzima diamino-oxidasa, lo que conduce al aumento de la concentración de histamina

en plasma y la aparición de reacciones adversas.⁴⁹ Incluso el 34% de los pacientes con urticaria crónica espontánea pueden tener antecedente de intolerancia a la histamina.^{50,51} Las manifestaciones más frecuentes son las cutáneas: rubor facial, prurito y urticaria; y las gastrointestinales: diarrea, vómito, estreñimiento y dolor abdominal.¹⁵ El 97% de los casos informa tres o más síntomas que afectan diferentes órganos, lo que subraya la complejidad del cuadro clínico de la intolerancia a la histamina.⁵² Actualmente, las estrategias más recomendadas para prevenir la aparición de los síntomas incluyen la dieta baja en histamina y suplementación de diamino-oxidasa exógena para potenciar la degradación intestinal de la histamina.⁵³

Es necesario distinguir la intolerancia a la histamina de la intoxicación por histamina, designada como síndrome escrombroide, escombroidosis o intoxicación por histamina. La escombroidosis ocurre después de consumir pescado mal conservado, por lo regular de la familia *Scombridae*, que incluye peces de agua profunda (atún, bonito y caballa).⁵⁴ Los síntomas generalmente aparecen en la primera hora posterior a la ingesta del pescado. Los más frecuentes son: sabor metálico, cefalea, diaforesis, palpitaciones, mareo, náusea, vómito, eritema súbito, urticaria y edema facial.⁵⁵ El diagnóstico es principalmente clínico, y se establece con la adecuada historia clínica, sobre todo conocer qué y cuándo consumió el alimento; las manifestaciones clínicas y su aparición, así como informar o conocer los síntomas similares en familiares o personas que consumieron el mismo tipo de pescado. Esta última pregunta puede parecer trivial, pero suele ser de decisiva para distinguir la escombroidosis de la alergia alimentaria.⁵⁶

Dieta en el paciente con urticaria crónica

En 1995, Zuberbier y colaboradores realizaron el primer estudio prospectivo en pacientes con urticaria crónica espontánea.⁵⁷ Aunque el 73% de los participantes se beneficiaron de la dieta baja en pseudoalérgenos (baja en aditivos alimentarios, aminas biógenas y otros alimentos desencadenantes descritos a menudo, como tomates, hierbas, alcohol y similares), las provocaciones alimentarias doble ciego controladas con placebo con aditivos alimentarios provocaron síntomas solo en el 19% de los casos. Siete años después se demostró que los

componentes aromáticos naturales de los alimentos eran los principales desencadenantes.⁵⁸ Los estudios posteriores evidencian el beneficio de la dieta baja en pseudoalérgenos, con remisión parcial en pacientes con urticaria crónica espontánea.^{8,59,60}

Se ha demostrado que la dieta baja en histamina es efectiva en algunos pacientes con urticaria crónica espontánea.^{7,17,61} El principio de la dieta baja en histamina consiste en la selección de alimentos, principalmente con una cantidad no excesiva de histamina; sin embargo, la elección apropiada suele ser difícil por diferentes motivos,⁶² uno de estos es la falta de consenso sobre la concentración de histamina por debajo de la que se piensa que un alimento es bajo en histamina. Así, se han señalado como posibles umbrales diferentes valores de histamina en alimentos, que varían de 5-50 mg/kg, mientras que otros autores son más exigentes y consideran alimentos con bajas concentraciones de histamina los que contienen cantidades inferiores a 1 mg/kg.^{13,63} Puesto que la exposición a la histamina existe más allá de la dieta, no es posible evitarla por completo. Además, es importante limitar la ingesta de sustancias que provocan directamente o estimulan la liberación endógena de histamina e inhiben la actividad de diamino-oxidasa, por ejemplo algunos medicamentos.⁶² El Cuadro 1 expone algunos alimentos y fármacos con efecto en el metabolismo y/o distribución de la histamina.

Existen determinados alimentos que, *a priori*, no contienen histamina, pero los pacientes los asocian con la aparición de síntomas. Para estos alimentos existe mucha más variabilidad a la hora de excluirlos de las dietas bajas en histamina. La exclusión de alimentos puede basarse en su contenido en otras aminas biógenas, como la putrescina y cadaverina, que funcionan como sustratos competitivos para la diamino-oxidasa y, por tanto, pueden inhibir la degradación intestinal de la histamina si están presentes en cantidades significativas. Así, la aparición de síntomas por el consumo de cítricos, setas, soja, plátanos y frutos secos puede deberse a concentraciones elevadas de otras aminas, especialmente putrescina.⁶⁴

La dieta baja en histamina debe ofrecerse de forma temporal. El paciente requiere saber que después de cierto tiempo algunos alimentos eliminados pueden

volver introducirse en la dieta.¹⁵ En el **Cuadro 2** se enlistan los estudios que apoyan la dieta libre de pseudoalérgenos y/o baja en histamina, para el tratamiento de pacientes con urticaria, que demuestran tasas de respuesta del 22-75% cuando se llevan a cabo durante 2 a 6 semanas. Cabe destacar que en la mayor parte de los estudios mencionados anteriormente se utilizó un grupo de control y a la mayoría de los pacientes se les permitió consumir antihistamínicos. Por lo tanto, es difícil comparar estas mejoras con las esperadas mediante la curación espontánea. A pesar de esto, los resultados son prometedores.

La **Figura 1** muestra una lista de alimentos que deben evitarse, según la revisión bibliográfica y el recuento de las dietas bajas en histamina que excluyen cada alimento.^{7,17,63,65-72}

Una dieta que garantice la eliminación completa de la histamina es inalcanzable; sin embargo, existen alimentos que, en cantidades habituales, se consideran seguros por su poco contenido de histamina¹⁵ y pueden indicarse a pacientes con urticaria (**Cuadro 3**). También puede administrarse suplementos con zinc, cobre, vitamina C y vitamina B₆, que funcionan como cofactores de la diamino-oxidasa para mejorar su función.⁶²

Se ha demostrado que las dietas bajas en pseudoalérgenos y en histamina han curado de forma total o parcial a un subgrupo de pacientes con urticaria crónica espontánea. Estas dietas pueden ofrecerse a ciertos pacientes con urticaria crónica espontánea, pero deben seguirse durante un periodo mínimo de tres semanas, con la intención de determinar su respuesta y debe considerarse el riesgo de deficiencias nutricionales.⁷³ Al momento de indicar la dieta baja en histamina, los alimentos excluidos son, en la mayor parte de los casos, diferentes según la dieta considerada en diversos estudios. Solo los alimentos fermentados suelen excluirse por unanimidad. La coexistencia de putrescina, que puede interferir con la degradación de histamina por la diamino-oxidasa intestinal, podría explicar en parte la razón por la que ciertos alimentos (cítricos y plátano) también se reportan en dietas bajas de histamina.⁷²

Aunque los parámetros de práctica de Estados Unidos no recomiendan la eliminación de pseudoalérgenos, debido al bajo nivel de evidencia,⁷⁴ la guía de la EAACI

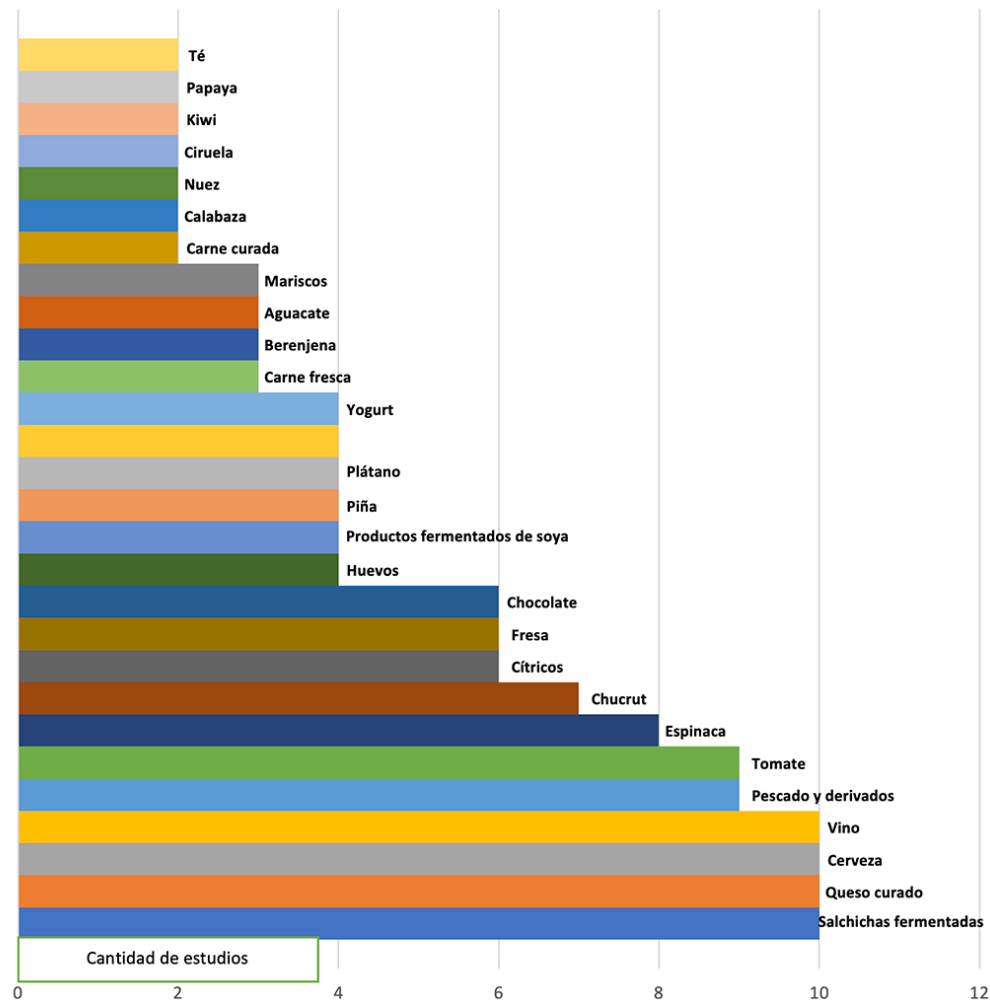


Figura 1. Alimentos que deben evitarse, según la revisión bibliográfica y el recuento de las dietas bajas en histamina que excluyen cada alimento.

sugiere determinar la respuesta dos a tres semanas después. En caso de no haber cambios durante este tiempo, debe alentarse al paciente a suspender la dieta e informarle que es poco probable que el alimento esté exacerbando la urticaria.⁷⁵

Por último, se ha demostrado que el cambio en los hábitos alimentarios modifica los parámetros metabólicos, afecta a la composición y diversidad de la microbiota, incluso a las características asociadas con la inflamación. Cualquiera de estos puntos finales puede afectar la actividad de la urticaria, que es una enfermedad inflamatoria crónica.⁷⁶⁻⁷⁸

CONCLUSIÓN

Las modificaciones en la dieta (eliminación de alimentos con alta cantidad de histamina o evitar los pseudoalérgenos) son efectivas para reducir los síntomas en pacientes con urticaria crónica. La dieta libre de pseudoalérgenos durante tres a cuatro semanas es una estrategia segura y efectiva en pacientes con urticaria crónica espontánea que no responden al tratamiento de referencia. Aunque se requieren mayor cantidad de estudios en pacientes con urticaria aguda, estos pueden beneficiarse de una dieta libre de pseudoalérgenos durante el periodo que manifiestan los

Cuadro 2. Estudios que apoyan la dieta libre de pseudoalérgenos y/o baja cantidad de histamina en pacientes con urticaria.

Autor y año	Diagnóstico	Pacientes (n)	Tiempo de administración de la dieta libre de pseudoalérgenos	Respuesta
Zuberbier, et al. (1995) ⁷⁸	Urticaria crónica espontánea	64	2 semanas	73%
King W, et al. (2000) ⁶⁸	Urticaria crónica espontánea y angioedema	19	6 semanas	22% en el grupo de casos
Guida B, et al. (2000) ⁶¹	Urticaria crónica espontánea	10	3 semanas	Completa: 30% Parcial: 30%
Bunselmeyer B, et al. (2009) ⁵⁹	Urticaria crónica espontánea	153	5 semanas	Completa: 17% Parcial: 51%
Magerl M, et al. (2010) ⁸	Urticaria crónica espontánea	140	3 semanas	34%
Akoglu G, et al. (2012) ⁶⁰	Urticaria crónica espontánea	34	4 semanas	41.2%
Siebenhaar F, et al. (2016) ⁵¹	Urticaria crónica espontánea	157	20 días	46%
Wagner N, et al. (2017) ⁷	Urticaria crónica espontánea	56	3 semanas	75%
Cornillier H, et al. (2019) ²⁹	Urticaria crónica espontánea	1734	3-5 semanas	Completa: 4.8% Parcial: 37%
Chiang HL, et al. (2022) ¹⁸	Urticaria crónica espontánea	72	No especificado	70.5%

Cuadro 3. Alimentos con reducida cantidad de histamina consumidos habitualmente.¹⁵

- Agua, café, té, zumos caseros de frutas y verduras permitidas
- Pan, bollería, papas, arroz, pasta, cereales, mijo, trigo sarraceno, maíz
- Yogur, queso fresco blando
- Lechuga, coliflor, brócoli, achicoria, zanahoria, ajo, cebolla, pepino, calabaza, calabacín, pimiento, rábano, alcachofa, espárragos
- Manzana, pera, cereza, durazno, albaricoque, sandía, arándanos
- Especies, hierbas
- Aceite vegetal, vinagre
- Carne fresca/inmediatamente congelada: aves, ternera, res, cordero, cerdo
- Pescado fresco/congelado inmediatamente: bacalao, abadejo, trucha, lucioperca, fletán
- Jamón (fresco, cocido y de alta calidad), huevos (cocidos)
- Mermelada elaborada con frutas permitidas, miel, mantequilla, margarina

síntomas. Sin embargo, la dieta libre de pseudoalérgenos elimina temporalmente la mayor parte de las frutas y verduras y, por lo tanto, en algunos aspectos es poco nutritiva y no sería saludable si se mantuviera durante periodos prolongados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiación.

REFERENCIAS

1. Grumach AS, Staubach-Renz P, Villa RC, Diez-Zuluaga S, et al. Triggers of Exacerbation in Chronic Urticaria and Recurrent Angioedema-Prevalence and Relevance. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (6): 2160-2168.

2. Eun SJ, Lee JY, Kim DY, Yoon HS. Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int* 2019; 68 (1): 52-58.
3. Saini SS, Kaplan, AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1097-1106.
4. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, & Maurer M. Urticaria. *Nature reviews. Disease primers.* (2022); 8(1), 61.
5. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 56.
6. Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Kolkhir P, Kocatürk E, et al. Chronic urticaria and the pathogenic role of mast cells. *Allergol Int* 2023; 72 (3): 359-368.
7. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction?. *J Eurn Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (4): 650-655.
8. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65 (1): 78-83.
9. Shao K, Feng H. Nutrition and urticaria. *Clin Dermatol* 2022; 40 (2): 150-155.
10. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ* 2016; 188 (15): 1087-1093.
11. Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacol* 2018; 101 (1-2): 104-110.
12. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol* 2016; 44 (5): 475-483.
13. Vlieg-Boerstra BJ, Van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, et al. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence?. *Netherlands J Med* 2005; 63 (7): 244-249.
14. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol* 2018; 30 (2): 164-172.
15. Chiang HL, Chen CH, Koo M, Tsai TY, et al. Predictors of Response to Oral Medications and Low-Histamine Diet in Patients with Chronic Urticaria. *J Immunol Res* 2022; 2022: 5243825.
16. Zuberbier T, 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): 734-766.
17. Zuberbier T, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Grattan C, et al. Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment. *Lancet (London, England).* (2024); 404 (10450): 393-404.
18. Pathania YS. Treatment options in refractory chronic spontaneous urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2024; 24 (5): 416-418.
19. Götz M. Pseudoallergien sind Histaminintoleranzen [Pseudo-allergies are due to histamine intolerance. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1996;146 (15): 426-430.
20. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *Anais Brasil Dermatol* 2015; 90 (1): 74-89.
21. Podder I, Jaiswal S, Das A. Dietary strategies for chronic spontaneous urticaria: an evidence-based review. *Int J Dermatol* 2023; 62 (2): 143-153.
22. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Dietary Habits in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Evaluation of Food as Trigger of Symptoms Exacerbation. *Dermatol Res Pract* 2018; 2018: 6703052.
23. Aydoğan M, Topal E, Uysal P, Acar HC, et al. Proven Food-Induced Acute Urticaria and Predictive Factors for Definitive Diagnosis in Childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182 (7): 607-614.
24. Iglesia EGA, Kwan M, Virkud YV, Iweala OI. Management of Food Allergies and Food-Related Anaphylaxis. *JAMA* 2024; 331 (6): 510-521.
25. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (1): 3-25.
26. Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, Munck S, et al. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Acta Dermato Venereol* 2019; 99 (2): 127-132.
27. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76 (4): 295-297.
28. Kulthanan K, Chiawisirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2008; 26 (1): 1-9.
29. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki, H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up. *Allergy* 1984; 39 (6): 469-472.
30. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6 (2): 132-134.
31. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2228.
32. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado F. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *Anais Brasil Dermatol* 2010; 85 (2): 195-210.
33. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106 (2 Suppl): S2-S5.
34. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol* 2018; 9: 1873.

35. Leitner R, Zoernpfenning E, Missbichler A. Evaluation of the inhibitory effect of various drugs / active ingredients on the activity of human diamine oxidase in vitro. *Clin Translat Allergy* 2014; 4 (Suppl 3): P23.
36. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, et al. Histamine Intolerance: *Curr State Art Biomol* 2020; 10 (8): 1181.
37. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (5): 1185-1196.
38. Naila A, Flint S, Fletcher G, Bremer P, et al. Control of biogenic amines in food--existing and emerging approaches. *J Food Science* 2010; 75 (7): 139-150.
39. Feketea G, Tsabouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality?. *Food Chem* 2017; 230: 578-588.
40. Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (3): 531-532.
41. Ozceker D, Dilek F, Yucel E, Tamay Z, et al. Can allergy patch tests with food additives help to diagnose the cause in childhood chronic spontaneous urticaria?. *Postepy Dermatol Alergol* 2020; 37 (3): 384-389.
42. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138 (3): 235-242.
43. Henz BM, Zuberbier T. Most chronic urticaria is food-dependent, and not idiopathic. *Exp Dermatol* 1998; 7 (4): 139-142.
44. Nakagawa Y, Sumikawa Y, Nakamura T, Itami S, et al. Urticarial reaction caused by ethanol. *Allergol Int* 2006; 55 (4): 411-414.
45. Hadjieconomou S, Mughal A. Segmental urticaria triggered by alcohol consumption. *JAAD Case Rep* 2020; 6 (2): 144-145.
46. Adams KE, & Rans TS. Adverse reactions to alcohol and alcoholic beverages. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111 (6): 439-445.
47. Linneberg A, Petersen J, Nielsen NH, Madsen F, et al. The relationship of alcohol consumption to total immunoglobulin E and the development of immunoglobulin E sensitization: the Copenhagen Allergy Study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33 (2): 192-198.
48. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3): 594-602.
49. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, et al. Histamine Intolerance. *Curr State Art Biomol* 2020; 10 (8): 1181.
50. Kohn JB. Is there a diet for histamine intolerance?. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114 (11): 1860.
51. Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, Zuberbier T, et al. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (10): 1774-1777.
52. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res* 2019; 17 (3): 427-433.
53. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, et al. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine. *Nutrients* 2021; 13 (5): 1395.
54. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, Bernardi C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Science Nutr* 2018; 58 (7): 1131-1151.
55. Álvarez-Rivero V, Cervantes-Zorrilla R, Cárdenas-Hernández ML, González-Chávez MA. Escombroidosis. *Acta Méd Grupo Ángeles* 2018; 16 (1): 63-65.
56. Ridolo E, Martignago I, Senna G, Ricci G. Scombroid syndrome: it seems to be fish allergy but... it isn't. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16 (5): 516-521.
57. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, & Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Dermatol Venereol* 1995; 75 (6).
58. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (2): 343-348.
59. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, et al. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (1): 116-126.
60. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, Kalayci O, et al. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012; 304 (4): 257-262.
61. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (2): 155-158.
62. Kovacova-Hanusova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol* 2015; 43 (5): 498-506.
63. Joneja J, Carmona-Silva Cabrini. Outcome of a Histamine-restricted Diet Based on Chart Audit. *J Nutr Environment Med* 2009; 11: 249-262.
64. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, et al. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets?. *Foods (Basel, Switzerland)* 2018; 7 (12): 205.
65. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, et al. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Digest* 2013; 105 (4): 201-206.

66. Mušič E, Korošec P, Šilar M, Adamič K, et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wiener klinische Wochenschrift* 2013; 125 (9-10): 239-243.
67. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (12): 982-985.
68. King W, McCargar L, Joneja JM, Barr SI. Benefits of a Histamine-Reducing Diet for Some Patients with Chronic Urticaria and Angioedema. *Can J Diet Pract Res* 2000; 61 (1): 24-26.
69. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, et al. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (5): 1106-1112.
70. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (5): 634-641.
71. Lefèvre S, Astier C, Kanny G. Intolérance à l'histamine ou fausses allergies alimentaires de mécanisme histaminique. *Rev Fr Allergol* 2016; 5270 (1): 1-54.
72. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, et al. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine. *Nutrients* 2021; 13 (5): 1395.
73. Jaros J, Shi VY, Katta R. Diet and Chronic Urticaria: Dietary Modification as a Treatment Strategy. *Dermatol Pract Concept* 2019; 10 (1): e2020004.
74. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (5): 1270-1277.
75. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73 (7): 1393-1414.
76. Daschner A. Changing Assessment of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria. *Acta Dermatol Venereol* 2020; 100 (6): adv00076.
77. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (6): 1053.e1-1053.e16.
78. Hausteil UF. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76 (6): 498-499.



Eosinophilic esophagitis with refractory response in a pediatric patient: A case report

Esofagitis eosinofílica en un paciente pediátrico resistente al tratamiento: reporte de un caso

Isamar De Agrela-Mendes,¹ Margarita Tomás-Pérez^{1,2}

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

² Instituto de Investigación (IDiPAZ), Madrid, Spain.

Correspondence

Isamar De Agrela Mendes

Isamardeagrela@gmail.com

Received: 23-10-2024

Approved: 09-12-2024

Published: 30-06-2025

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1444>

ORCID

0009-0007-9580-3138

0000-0002-6816-3880

Resumen

Antecedentes: El tratamiento de pacientes con esofagitis eosinofílica consiste en dieta o fármacos, y cualquiera de ambas opciones puede considerarse de primera línea. Los inhibidores de la bomba de protones o los corticosteroides tópicos deglutidos se indican de forma convencional, y recientemente se ha descrito la prescripción de dupilumab como opción terapéutica.

Reporte de caso: Paciente pediátrico, con esofagitis eosinofílica de difícil control, diagnosticada antes de los 2 años, en quien fue necesario la prescripción de un esquema triple de tratamiento (dupilumab, inhibidores de la bomba de protones y corticosteroides tópicos deglutidos) para el control histológico de la enfermedad.

Conclusión: El caso aquí expuesto resulta interesante, puesto que en las guías actuales no se recomienda ni se describe por completo el tratamiento farmacológico combinado. No obstante, dupilumab fue efectivo, aunque no cumple con los criterios de indicación de la ficha farmacológica, en cuanto a edad y peso.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica; Pacientes pediátricos; Inhibidores de la bomba de protones; Corticosteroides; Dupilumab; Dieta.

Abstract

Background: The treatment of eosinophilic esophagitis (EoE) is based on diets or drugs, with either being the first choice. Proton pump inhibitor (PPI) or swallowed topical corticosteroids (STC) are classically used, and more recently the use of dupilumab has been described as a therapeutic option.

Case report: A pediatric patient with difficult-to-manage eosinophilic esophagitis, diagnosed before the age of 2 years, in which the simultaneous use of triple pharmacological therapy (Dupilumab, PPI and STC) has been necessary for the histological control of the disease.

Conclusions: It is a case of interest since in current guidelines the use of combined pharmacological therapies is not recommended or fully described. In addition, it is a case in which a good response to treatment with dupilumab is observed despite not meeting the indication criteria of the pharmacological label, in terms of age and weight.

Keywords: Eosinophilic esophagitis; Pediatric patients; Proton pump inhibitor; Corticosteroids; Dupilumab; Diet.

INTRODUCTION

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory disease of the esophagus characterized by symptoms of esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation.¹⁻³ The treatment recommended by the guidelines includes diets or drugs, with either being the first choice.¹⁻⁶ As a second-line treatment, the only biological agent approved by the United States Food and Drug Administration for the treatment of EoE is dupilumab.⁷ The management guidelines recommend the use of any of the therapies and replace them with another line in case of therapeutic failure, which is insufficient for some patients. We present the case of a pediatric patient with EoE, in whom simultaneous multidrug management was necessary for disease control. Therapeutic decisions were made between the digestive and allergology departments and supervised by the Hospital Universitario La Paz in Madrid, Spain. Informed consent was signed by the parents for review of the medical history and publication.

CASE REPORT

An 18-month-old male was referred to allergy consultations in June 2013. He was fed exclusively with breast milk until the first month of age, changing by recommendations of his pediatrician to hydrolyzed milk formula due to poor growth, decrease from the 50th to 3rd percentile, associated lack of appetite and vomiting. At six months, with the introduction of complementary feeding, he had multiple reactions. Upon introducing eggs and lentils, he immediately developed generalized urticaria, cough, and vomiting, requiring emergency care. From 11 months old, he had daily vomiting immediately after meals.

His personal history included mild to moderate atopic dermatitis. From the first months of life he had eczematous, erythematous and itchy lesions on the face and extremities, for which he underwent treatment with emollient creams and topical corticosteroids in the outbreaks, with good control of the disease.

An allergology study was carried out with skin tests using commercial extracts for milk, eggs and legumes, considering as positive a welt greater than 3x3mm.

Testing positive for cow's milk, alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin, goat's milk, egg white, egg yolk, ovalbumin, ovomucoid and lentils. In addition, the study was completed with total and specific IgE. The results were: total IgE 39.6kU/L, cow's milk 1.84kU/L, sheep's milk 0.54kU/L, ALA 0.00 kU/L, BLG 0.33 kU/L, casein 1.17 kU/L, egg white 0.37kU/L, OVA 0.20kU/L, OVM 0.00kU/L, lentils 0.20kU/L. Following referral to the pediatric gastroenterology service, an endoscopy with sedation and biopsy was performed, revealing macroscopic mucosal furrows and trachealization, with more than 25 eosinophils/HPF in the biopsy pathology.

After the anamnesis and the result of complementary tests, this 18-month-old infant was diagnosed with eosinophilic esophagitis, allergy to cow's milk, egg and lentils as well as mild atopic dermatitis.

The management of this patient for symptomatic and histological control of EoE was a challenge. **Table 1** shows the different treatments performed and the results of the biopsies.

Two diets were carried out. The first in 2013 was based on the result of allergy skin tests, without success. The second diet was implemented during a hospital admission in 2014, initiating an elemental diet with amino acids through a nasogastric tube, without clinical or histological control. After the failure of the diet, it was reassessed in our allergology consultations in 2015, the study with skin prick-test and total and specific IgE was repeated. Absence of sensitization was observed to cow's milk, egg and lentils and oral food challenge tests were carried out with the foods involved, achieving the reintroduction of all foods.

In 2016, after the reintroduction of food, the patient had good clinical control and improvement in weight gain, performing treatment with PPI and STC (viscous budesonide 1mg every 12 hours and omeprazole 15mg every 12 hours) but control endoscopy was not performed until 2017.

In the following years between 2017 and 2020, an attempt was made to achieve the minimum effective dose. Multiple strategies were tried, but reducing or suspending the treatment with PPI or STC consistently resulted in clinical and histological relapses.

Table 1. Pathology results according to age, weight and treatment.

Endoscopy	Age (years, months)	Weight (Kg)	Treatment (dose)	Interval under treatment	Pathological anatomy	Symptoms
June 2013	1 year, 8 months	8.2	No treatment		25 Eos HPF	Difficulty gaining weight. Lack of appetite. Vomiting
November 2013	2 years	9.0	Food-free diet due to ST	5 months (June 2013-November 2013)	40 Eos HPF	Difficulty gaining weight. Lack of appetite. Vomiting
June 2014	2 years, 7 months	12.0	Elemental diet with NT	3 months (April 2014 – June 2014)	12-50 Eos HPF	Repeated vomiting.
August 2014	2 years, 9 months	12.4	Elemental diet STC (0.5 mg/12 h) PPI (Omeprazole 12 mg/24 h)	2 months (July 2014-August 2014)	40-60 Eos HPF	Repeated vomiting.
June 2016	4 years, 7 months	13.10	STC (0.5 mg/24 h)	4 months (March 2016-June 2016)	Severe eosinophilia with micro-abscesses	Repeated vomiting. Abdominal pain. Dysphagia
September 2017	5 years, 10 months	15.2	STC (1 mg/12 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/12 h)	3 months (July 2017- September2017)	0 Eos HPF	Asymptomatic
November 2017	6 years	15.3	PPI (Lansoprazole 15 mg/12 h)	2 months (October 2017-November 2017)	30-100 Eos HPF	Dysphagia with solid and liquid foods. Food impactions.
March 2018	6 years, 4 months	16.5	STC (1 mg/12 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/24 h)	4 months (December 2017-March 2018)	0 Eos HPF	Asymptomatic
January 2019	7 years, 10 months	16.9	STC (1mg/12h) PPI (Lansoprazole 15 mg/24 h)	13 months (December 2017-January 2019)	0 Eos HPF	Asymptomatic
September 2019	7 years, 10 months	18.3	STC (1 mg/12 h) PPI (Lansoprazole 7.5 mg/24 h)	8 months (February 2019-September 2019)	0 Eos HPF	Asymptomatic
January 2020	8 years, 2 months	20	STC (0.5 mg/12 h)	2 months (October 2019-January 2020)	0 Eos HPF	Asymptomatic
June 2020	8 years, 7 months	20.7	STC (0.5 mg/24 h)	5 months (February 2020-June 2020)	60-100 Eos HPF	Dysphagia with solid and liquid foods. Severe abdominal pain.
December 2020	9 years, 1 months	21	STC (1 mg/12 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/12 h)	6 months (July 2020-December 2020)	0 Eos HPF	Asymptomatic
April 2022	10 years, 5 months	21.8	STC (1 mg/24 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/24 h)	15 months (January 2021- April 2022)	1 Eos HPF	Asymptomatic
November 2022	11 years	23.5	STC (1 mg/24 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/12 h)	6 months (June 2022- November2022)	40-150 Eos HPF	Refusal to eat food Food impactions. Severe abdominal pain.
January 2023	11 years, 2 months	25.6	Dupilumab 300mg/week STC DTC (1 mg/12 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/12 h)	2 months (December 2022-January 2023)	0 Eos HPF	Asymptomatic
February 2023	11 years, 3 months	26	Dupilumab 300 mg/2 week STC (1 mg/12 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/24 h)	1 month (February 2023)	4-6 Eos HPF	mild dysphagia to solids
May 2023	11 years, 6 months	27	Dupilumab 300 mg/2 week PPI (Lansoprazole 15 mg/12 h)	3 months (March 2023-May 2023)	24-77 Eos HPF	Abdominal pain Food impactions. Nausea. Vomiting
September 2023	11 years, 10 months	30.5	Dupilumab 300 mg/2 week STC (1 mg/24 h) PPI (Lansoprazole 15 mg/24 h)	4 months (June 2023-September 2023)	0 Eos HPF	Asymptomatic

Eos: eosinophils; NT: nasogastric tube; PPI: proton pump inhibitor; ST: Skin test; STC: swallowed topical corticosteroids.

In November 2022, he had clinical worsening, presenting intense abdominal pain, as well as repetitive food impactions, despite the double therapy (viscous budesonide 1mg every 24 hours and omeprazole 15 mg every 12 hours). The patient required hospital admission after presenting food impaction in which an urgent endoscopy was performed, showed 150 eosinophils/HPF. In view of the poor clinical and histological control, it was decided to start treatment with dupilumab 200 mg subcutaneously (SC) weekly for compassionate use, as its indication for EoE was not approved at that time, and he did not meet age or weight criteria (age: 11 years, weight: 23.5kg).

Two months later, clinical and histological remission was achieved with the use of triple therapy (dupilumab 200 mg SC weekly, viscous budesonide 1 mg every 12 hours, and omeprazole 15 mg every 12 hours). A new attempt was made to achieve the minimum effective dose, leading to spacing dupilumab to 200 mg every 2 weeks and discontinue viscous budesonide, but again biopsy revealed histological relapse with 77 eosinophils/HPF. In this scenario, the reintroduction of swallowed corticosteroids was necessary. Currently, he maintains treatment with triple therapy (dupilumab 300mg every 14 days, viscous budesonide 1mg every 24 hours, and omeprazole 15mg every 24 hours), with clinical and histological control.

In relation to the evolution of other atopic comorbidities, atopic dermatitis remained well controlled in general even before the initiation of Dupilumab, with the use of topical corticosteroids being very sporadic. On the other hand, during 2018 and 2019 between the months of January and May, the patient began with rhinoconjunctival symptoms of moderate intensity without associating bronchial symptoms. He was treated with oral antihistamines and eye drops as well as nasal spray with mometasone. For this reason, in 2020 subcutaneous immunotherapy was started on a monthly regimen with a polymerized extract for *Cupressaceae* and grass pollens after verifying their sensitization through skin tests. He is currently continuing with immunotherapy and maintains a favorable evolution. Regarding food allergies, the patient currently follows a varied diet without restrictions and has not developed allergies to other foods.

We want to emphasize that during the follow-up, good adherence to treatment was always verified, Treatment with PPI, STC and Dupilumab was always well tolerated, with no notable adverse effects. Complementary diagnostic tests were carried out to rule out other diagnoses such as pHmetry, manometry and abdominal ultrasounds.

DISCUSSION

Controlling EoE can be challenging. Following the recommendations of the therapeutic algorithm of EoE published in 2017 by Lucendo et al,¹ elimination diet, STC or PPI therapy, are the first lines of treatment without preferences of one line over the other and it is recommended in the scenario of therapeutic failure to switch therapeutic lines, trying elemental diets or experimental drugs. But there is no reference to the possible use of combination therapies.

In our patient, the elimination diets based on the results of the skin tests were not effective. At the present time, it is known that their effectiveness is limited (response of around 45%). In our case, the elemental diet was not effective either, despite a 90.8% success rate is described.⁴

The use of pharmacological therapy with PPI and STC was temporarily successful only when their use was combined, until April 2022. Was histologically demonstrated on several occasions that the use in monotherapy was not sufficient for this patient. Later, the use of dual therapy was ineffective, so it was necessary to add a third drug to the treatment.

If we follow the proposed therapeutic algorithm by Lucendo et al,¹ the next step would be the use of experimental drugs such as Dupilumab. In our patient, the use of dupilumab was effective only if, again, it remained associated with the other treatments.

The use of combination therapy is discreetly suggested in the algorithm proposed by the British Society of Gastroenterology,² but is not developed within the manuscript. On the other hand, the American Gastroenterological Association⁵ comments on the lack of evidence regarding combined therapies, highlighting it as an important field to be investigated.

In this clinical case, it is well reflected that the combined use of pharmacological therapies is an option that is not clearly proposed in clinical guidelines and can be the solution to the poor clinical control of our patients with EoE.

The use of dupilumab alone in adolescents and children has been presented by other authors,⁸ but to our knowledge, no data have been presented on its effectiveness in combination with other treatments in patients under 12 years of age.

We believe it is important to emphasize the importance of updating the EoE management guidelines and including management with combination therapies before labeling them as refractory or non-responder.

CONCLUSION

The management of eosinophilic esophagitis presents significant therapeutic challenges. We report a complex case of EoE diagnosed in infancy, with concomitant multiple allergic comorbidities. Clinical and histological remission was achieved through a tailored triple therapy approach combining off-label Dupilumab, swallowed topical corticosteroids, and proton pump inhibitors. In this patient, there was no response to the treatment recommended by current management guidelines. Both dietary interventions and standard pharmacological treatments, including proton pump inhibitors and swallowed corticosteroids, failed when used individually or as dual therapy. The associated comorbidities, including atopic dermatitis, allergic rhino-conjunctivitis, and food allergy, demonstrated a favorable clinical course

Conflicts of interest

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to research, authorship or publication of this article.

Financial sources statement

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

REFERENCES

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5 (3): 335-358. doi: 10.1177/2050640616689525
2. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022; 71 (8): 1459-1487. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326
3. Votto M, De Filippo M, Caimmi S, et al. A Practical Update on Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Children (Basel)* 2023; 10 (10): 1620. doi: 10.3390/children10101620
4. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146 (7): 1639-1648. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.006
5. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158 (6): 1776-1786. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.038
6. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158 (4): 840-851. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052
7. Al-Horani RA, Chiles R. First Therapeutic Approval for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Insights*. 2022; 13 (3): 238-244. doi: 10.3390/gastroent13030024
8. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2022; 387 (25): 2317-2330. doi: 10.1056/NEJMoa2205982

Reacción adversa a medicamentos en una paciente con enfermedad autoinmunitaria: reporte de caso



Adverse drug reaction in a patient with autoimmune disease: Case report.

María Camila Castanier-Dávila,¹ Paúl Leonardo Wilches-Coronel²

¹ Médica General.

² Alergólogo e Inmunólogo.

Unidad de Asma y Alergia, Cuenca, Ecuador.

Correspondencia

Camila Castanier Dávila

camicastanier@hotmail.com

Recibido: 29-10-2024

Aprobado: 25-12-2024

Publicado: 30-06-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1446>

ORCID

<https://orcid.org/0009-0007-3959-8117>

<https://orcid.org/0009-0004-1062-157X>

Resumen

Antecedentes: La reacción adversa a medicamentos es un evento nocivo e involuntario, relacionado con el consumo de fármacos. El Síndrome de Stevens-Johnson es una reacción adversa a medicamentos grave que puede evolucionar a necrólisis epidérmica tóxica, relacionada con ciertos fármacos, incluso puede desencadenarse por infecciones y factores genéticos.

Reporte de caso: Paciente femenina de 62 años, con hipertensión arterial, que manifestó lesiones cutáneas severas luego de automedicarse con paracetamol e ibuprofeno. Después de varios tratamientos e ingresos a la Unidad de cuidados intensivos evolucionó favorablemente.

Conclusiones: Es importante identificar de forma oportuna los factores desencadenantes de la reacción adversa a medicamentos, con la intención de intervenir adecuadamente. La administración de corticoides e inmunoglobulina IV sigue discutiéndose. Se requiere atención inmediata para mejorar los resultados clínicos y el tratamiento integral y de esta manera optimizar el desenlace final.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson; Reacción adversa a medicamentos; Necrólisis epidérmica tóxica; Lesiones cutáneas; Paracetamol; Ibuprofeno; Costicosteroides; Inmunoglobulina IV.

Abstract

Background: Adverse drug reactions are harmful and unintentional events related to medication use. Stevens-Johnson Syndrome is a serious adverse drug reaction that can progress to toxic epidermal necrolysis and is related to certain medications. It can even be triggered by infections and genetic factors.

Case report: A 62-year-old female patient with high blood pressure developed severe skin lesions after self-medicating with paracetamol and ibuprofen. She recovered favorably after several treatments and admissions to the Intensive Care Unit.

Conclusions: It is important to promptly identify the triggering factors of adverse drug reactions in order to intervene appropriately. The administration of corticosteroids and IV immunoglobulin is still under discussion. Immediate attention is required to improve clinical outcomes and comprehensive treatment, thus optimizing the outcome.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome; Adverse drug reactions; Toxic epidermal necrolysis; Skin lesions; Paracetamol; Ibuprofen; Corticoids; IV immunoglobulin.

ANTECEDENTES

La reacción adversa a medicamentos es un evento no-civo e involuntario relacionado con el consumo de fármacos, con una incidencia del 15-20%.¹

El Síndrome de Stevens-Johnson es una reacción adversa a medicamentos excepcional, grave, caracterizada por un proceso inflamatorio agudo mucocutáneo (afecta más del 10% de la piel), que puede evolucionar a necrosis y desprendimiento epidérmico, con subsiguiente necrólisis epidérmica tóxica (afecta más del 30% de la piel).²

La reacción se produce por hipersensibilidad retardada al fármaco, donde interactúan el antígeno leucocitario humano (HLA) y el receptor de células T (TCR), causando la activación descontrolada de células T citotóxicas (CD8+). Esto resulta en la liberación de proteínas citotóxicas y, eventualmente, en necrólisis epidérmica tóxica.³ La diversidad de alelos HLA ha evolucionado por presión selectiva de patógenos, y su polimorfismo se relaciona con susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y reacciones adversas a medicamentos.⁴ En los fluidos de las ampollas, provocadas por necrólisis epidérmica tóxica, se encuentran proteínas citotóxicas, células asesinas naturales (NK) y células T auxiliares tipo 17 (Th17). La muerte de los queratinocitos y el desprendimiento epidérmico marcan la etapa final de la fisiopatología de necrólisis epidérmica tóxica.³

Las causas más frecuentes del síndrome se asocian con el consumo de fármacos en un 60% de los casos, por ejemplo: antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, anticonvulsivos y ciertos antibióticos. Existe elevada incidencia en pacientes con enfermedades autoinmunes, especialmente en el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Still del adulto. Estas enfermedades autoinmunes y la reacción adversa a medicamentos pueden relacionarse a través de las “trampas extracelulares de neutrófilos” (NET); estructuras que exponen autoantígenos, desencadenando respuestas inmunes anormales que subyacen tanto en enfermedades autoinmunes como en reacciones a medicamentos.⁵

La clínica de esta enfermedad se caracteriza por un periodo prodrómico, que suele durar 7-9 días aproximadamente. La manifestación de las lesiones cutá-

neas puede iniciar con erupción exantemática, de distribución simétrica; sin embargo, pueden evolucionar en máculas violáceas y ampollas flácidas, llegando a causar desprendimiento epidérmico de zonas extensas del cuerpo, incluso podría evidenciarse el signo de Nikolsky positivo (zonas con erosiones, que al presionar suavemente pueden extender el área de desprendimiento).⁶ Estas lesiones cicatrizan luego de 21 días.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 62 años, con antecedentes de hipertensión, quien padeció dolor abdominal luego de consumir diversos alimentos. Se automedicó con paracetamol e ibuprofeno, con los que disminuyó el dolor, pero a las 24 horas manifestó lesiones cutáneas eritemato-maculo-papulares, angioedema labial y fiebre. A pesar de recibir tratamiento médico, las lesiones empeoran, por lo que asistió al servicio de Alergología (**Figura 1**), donde le administraron metilprednisolona, difenhidramina, omeprazol y se sugirió hospitalizarla de urgencia; no obstante la paciente no aceptó.

En el servicio de Alergia se evidenció lo siguiente: conjuntivitis y lesiones en la mucosa oral, acompañadas de costras serosas-purulentas. En la piel: lesiones maculo-papulares-eritemato-violáceas, pruriginosas diseminadas.

Regresó al servicio de Urgencias con deterioro hemodinámico, por lo que decidió ingresarla a la Unidad de cuidados intensivos, donde se observó desprendimiento epidérmico y signo de Nikolsky positivo. **Figura 2**

Los exámenes complementarios informaron: leucopenia, plaquetopenia y anticuerpos asociados con lupus eritematoso. **Cuadro 1**

En la Unidad de cuidados intensivos se inició reanimación hídrica y se administraron múltiples tratamientos, incluidos metilprednisolona e inmunoglobulina IV. Luego de un mes de estancia en la unidad de cuidados intensivos, la paciente tuvo evolución favorable.

DISCUSIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son alteraciones mucocutáneas poco frecuentes, que pueden evolucionar rápidamente y cau-



Figura 1. A y B) lesiones mucocutáneas en los labios, C) lesiones maculo-papulares-eritemato-violáceas diseminadas.



Figura 2. A) Desprendimiento epidérmico en el rostro, tórax y abdomen; B) desprendimiento epidérmico generalizado.

sar graves complicaciones si no se tratan a tiempo. Su etiología suele asociarse con una respuesta descontrolada del sistema inmunitario por ciertos fármacos. La mayoría de los casos se originan por medicamentos; no obstante, se han informado algunos eventos provocados por infecciones y factores genéticos.³

Incluso se ha informado que existe relación con alelos HLA de clase I, asociados con la etnicidad, por lo que pueden predecirse diversas reacciones adversas gra-

ves a medicamentos.³ Un estudio realizado hace varios años reportó que los pacientes de raza negra y asiáticos muestran tasas más altas de incidencia comparados con la población de Latinoamérica.⁷

El diagnóstico diferencial con lupus eritematoso cutáneo es importante, pues los pacientes con enfermedades del tejido conectivo tienen mayor riesgo de padecer el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica; sin embargo, las manifestaciones

Cuadro 1. Estudios complementarios

Examen de laboratorio	Abril			Mayo	
Sangre	2	15	28	2	16
WBC	3.94	2.96	5.83	7.23	6.01
RBC	5.19	4.31	3.40	3.09	3.17
LIN	16%	32.4%	30.4%	23.8%	32.60%
EO	9%	-	3.9%	2.4%	1.2%
MONO	3%	11.10%	5.30%	5%	8.80%
SEG%	58%	54.8%	55.60%	60.9%	56.90%
HGB	13.9	11.6	9.10	8.60	10
HCT	38.8	26.9	27.90	26	28.6
PLT	140	62	157	233	368
TP	12.50				
TPT	39.10				
Proteinograma y otros exámenes					
PROT	7.05	5.13			
ALB	3.66	2.41			
Globulina	3.39	2.72			
Urea	88	113.5	87.4	56.4	35.4
Creatinina	1.16	0.64	0.33	0.38	0.36
PRO BNP	1887.0				
Na	134	153	142	150	135
K	4.10	5.30	3.30	3	3.50
Cl	110	125	123	123	107
Ca	8.03				
Mg	2.75				
Ácido láctico	3.80	4.30			
AST	214.50	119.8			
ALT	151.80	81.50			
LDH	1496.0	481.0			
FA	267.00	298.0			
GGT	3301.0	436.0			
AL	46.50				
C3	65.00				
ANTI LA	200.00				
ANTI RO	199.00				
ANAS	5.44				
ANCAS	negativo				

del lupus eritematoso pueden simular clínicamente a la necrólisis epidérmica. Los pacientes con lupus manifiestan lesiones cutáneas distribuidas de manera uniforme y erupción facial localizada (erupción en mariposa), y es poco frecuente la afectación de la mucosa genital y ocular.⁸ La paciente del caso aquí expuesto tuvo erupción generalizada y afectación de la mucosa oral y ocular, sin antecedentes que sugirieran lupus eritematoso sistémico; por tanto, fue un hallazgo fortuito, pero clave, para establecer el diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico debe establecerse con la historia clínica exhaustiva; sospechar alguna reacción adversa cutánea grave en cualquier paciente con lesiones mucocutáneas dolorosas repentinas y antecedentes de exposición reciente a medicamentos.⁹ Es importante observar ciertas características, por ejemplo: edema facial y pústulas, para descartar otros diagnósticos diferenciales.

La granulicina es un marcador diagnóstico importante, producida por las células NK. Chen y colaboradores observaron que las concentraciones de granulicina en líquidos de ampollas fueron significativamente más altos que en el plasma, lo que sugiere su relevancia en la patología.¹⁰

Las pruebas de parche e intradérmicas pueden identificar el fármaco responsable; sin embargo, tienen baja sensibilidad para el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica. Un estudio *in vivo* y *ex vivo* evidenció que estas pruebas carecen de sensibilidad: 9 - 24% para SSJ/NET.¹¹

El tratamiento en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica consiste en el cuidados de las lesiones, corrección y control de los trastornos electrolíticos y desequilibrio ácido-base, apoyo nutricional, control de signos vitales, y la prevención y tratamiento de las infecciones.¹²

Si existe alguna infección subyacente deben administrarse antibióticos, realizando el cultivo respectivo. Es importante suspender la medicación sospechosa que causó el cuadro. En la paciente de este caso se tomaron las medidas recientemente descritas.

Un metaanálisis acerca de la repercusión de las intervenciones médicas, mortalidad y reepitelización en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica evidenció que los sujetos con mortalidad baja recibieron tratamiento con etanercept (bloquea el factor de necrosis tumoral (TNF)), comparados con quienes recibieron inmunoglobulina IV, que tuvieron una tasa de mortalidad más alta. El tiempo promedio de reepitelización fue de 13 días, más rápido en el grupo tratado con ciclosporina y más lento en el grupo tratado con corticosteroides. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados y controlados de alta calidad para obtener evidencia más sólida del tratamiento óptimo en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.¹³

Un aspecto crítico es el “sesgo protopático”, donde se asocian erróneamente los medicamentos administrados para aliviar los síntomas iniciales con la reacción presentada. Es decisivo evaluar la cronología de la exposición a los fármacos, porque los síntomas suelen aparecer entre 4 días y 4 semanas después de la exposición.

CONCLUSIONES

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica SSJ son reacciones adversas graves que requieren reconocimiento temprano y tratamiento adecuado para prevenir las complicaciones graves y la mortalidad. La mayoría de los casos se originan por fármacos; no obstante, se han informado infecciones y factores genéticos como posibles desencadenantes. La identificación de los fármacos implicados es decisiva para evitar la reexposición. La mortalidad varía según la extensión de la afectación cutánea, edad y comorbilidades del paciente. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del medicamento sospechoso, tratamiento de soporte, reanimación hídrica y control del desequilibrio ácido-base. Se requieren investigaciones adicionales para entender mejor la relación entre el perfil genético y la susceptibilidad de estas enfermedades, incluso para definir protocolos de tratamiento más efectivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiación.

REFERENCIAS

1. Bergmann KC, Ring J. History of Allergy. primera ed. KARGER; 2014.
2. Orellana-Cobos DF, Delgado-Andrade PG, Orellana-Cobos AB, Quituisaca-Vishñay BF. Síndrome de Stevens-Johnson por consumo de fármacos: reporte de caso. Rev Fac Ciencias Méd 2022; 09: 40 (3).
3. Gibson A, Deshpande P, Campbell C, Krantz M, et al. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. J Allergy Clin Immunol 2023; 151 (2): 289-300.
4. Frantz R, Huang S, Are A, Motoparthi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. Medicina (Kaunas) 2021; 57 (9): 895.
5. Duong T, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28476287/>
6. Hsu D, Brieva J, Silverberg N, Silverberg J. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. J Invest Dermatol 2016; 136 (7): 1387-97.
7. Marti-Marti D, Morgado-Carrasco C, Carrera F, Alamon-Reig L, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-like cutaneous lupus erythematosus. A case series with long-term follow-up. J Eur Acad Dermatol Venerol 2021; 36 (2): 135-9.
8. Falconí Chávez DS, Jami Carrera JE. Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica toxica: revisión bibliográfica actualizada. Ciencia Latina Rev Cient Multidisc 2022; 6 (5): 643-61.
9. Chen CB, Kuo KL, Wang CW, Lu CW, et al. Detecting Lesional Granulysin Levels for Rapid Diagnosis of Cytotoxic T lymphocyte-Mediated Bullous Skin Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9 (3): 1327-1337.
10. Copaescu A, Mouthouris E, Vogrin S, James F, et al. The Role of In Vivo and Ex Vivo Diagnostic Tools in Severe Delayed Immune-Mediated Adverse Antibiotic Drug Reactions. J Allergy Clin Immunol 2021; 9 (5): 2010-2025.
11. Brüggem M, Le S, Walsh S, Toussi A, et al. Supportive care in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus. Br J Dermatol 2021; 185 (3): 616-26.
12. Krajewski A, Maciejewska-Markiewicz D, Jakubczyk K, Markowska M, et al. Impact of multiple medical interventions on mortality, length of hospital stay and reepithelialization time in

Toxic Epidermal Necrolysis, Steven-Johnsons Syndrome, and TEN/SJS Overlap - Metanalysis and metaregression of observational studies. *Burns* 2022; 48 (2): 163-80.

13. Haur Yueh L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Up-

ToDate 2025. https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=stevens%20johnson%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H.



Anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo: utilidad de la Gliadina Omega-5 en dos casos clínicos de Lima, Perú

Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: The diagnostic utility of Omega-5 Gliadin in two clinical cases from Lima, Peru.

Liz Veramendi-Espinoza,¹ César Galván,¹ Rafael Durán¹

¹ Emedic Salud, Lima, Perú.

Correspondencia

Rafael Durán
rafaeldurangaldo@gmail.com

Recibido: 11-12-2024

Aprobado: 29-01-2025

Publicado: 30-06-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1455>

ORCID

0000-0002-6998-9529

0000-0003-3517-3051

0000-0001-7693-836X

Resumen

Antecedentes: La anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo es una alteración excepcional, potencialmente mortal, desencadenada por el consumo de trigo después de realizar alguna actividad física.

Reporte de caso: Se informan dos casos de pacientes adolescentes de Lima, Perú, diagnosticados con anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo mediante pruebas de punción cutánea y el microarray Allergy Explorer 2 (ALEX-2), donde se identificó gliadina omega-5 (Tri a 19) como alérgeno principal. Aunque ambos pacientes tuvieron episodios de anafilaxia, solo uno requirió la administración de adrenalina.

Conclusión: Es importante establecer el diagnóstico de anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo mediante pruebas moleculares para confirmar la enfermedad y llevar a cabo estrategias preventivas (evitar el consumo de trigo antes de cualquier actividad física) y planes de emergencia. Los casos expuesto en este artículo subrayan la necesidad de tener mayor conciencia clínica y mejor acceso a intervenciones para salvar vidas en regiones con recursos y accesos limitados.

Palabras clave: Anafilaxia; Hipersensibilidad al trigo; Alergias inducidas por actividad física; Perú; Gliadina omega-5; Alérgeno; Diagnóstico por métodos moleculares; Adrenalina.

Abstract

Background: Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA) is a rare, potentially life-threatening condition triggered by wheat ingestion followed by physical activity.

Casereport: This report describes two cases of young individuals in Lima, Peru, diagnosed with WDEIA. The diagnosis was confirmed through skin prick testing and the Allergy Explorer 2 (ALEX-2) microarray, identifying omega-5 gliadin (Tri a 19) as the main allergen. Both patients experienced episodes of anaphylaxis, one of which required adrenaline administration.

Conclusion: The importance of molecular diagnostics to confirm WDEIA is highlighted, and preventive strategies such as avoiding wheat before exercise and emergency plans are discussed. These cases underscore the need for greater clinical awareness and improved access to life-saving interventions in resource-limited regions.

Keywords: Anaphylaxis; Wheat hypersensitivity; Exercise-induced allergies; Peru; Omega-5-gliadine; Allergen; Molecular diagnostics; Adrenaline.

ANTECEDENTES

La anafilaxia es una urgencia médica grave que requiere intervención inmediata. En la mayoría de los casos puede desencadenarse por el consumo de alimentos o medicamentos, picaduras de insectos, consumo de alcohol, prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), y actividad física o ejercicio. Cuando el ejercicio funciona como cofactor, se denomina anafilaxia inducida por el ejercicio. En algunos pacientes la anafilaxia depende del consumo de ciertos alimentos: mariscos, frutos secos o trigo.¹

La anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del consumo de trigo (WDEIA, por sus siglas en inglés: *Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*) es una forma específica de reacción alérgica mediada por IgE, en la que el trigo funciona como desencadenante, en combinación con cofactores, como la actividad física. Este tipo de anafilaxia puede provocar reacciones graves debido al aumento de la permeabilidad intestinal y elevación de las concentraciones de gliadina en sangre.²

Si bien el diagnóstico de anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de trigo puede establecerse mediante la combinación de antecedentes clínicos detallados, pruebas cutáneas y análisis específicos de laboratorio, las técnicas de diagnóstico molecular, según los componentes, son una alternativa que permite identificar los alérgenos responsables en diversas enfermedades alérgicas, incluida la WDEIA, donde la gliadina omega-5 juega un papel importante.³ Las micromatrices de alérgenos (microarrays) permiten cuantificar la reactividad alérgica a diferentes componentes en una sola prueba, y esto permite establecer el tratamiento clínico e implementar estrategias preventivas.⁴

En Latinoamérica, donde la documentación de casos de anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo es limitada, cobra especial relevancia la información relacionada con la manifestación de síntomas de los pacientes para la comunidad médica regional, particularmente considerando la existencia de preparaciones alimentarias únicas y características de la región que utilizan el trigo como ingrediente base.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Paciente de 28 años, sin antecedentes médicos significativos, quien durante dos años tuvo episodios de urticaria recurrente, náuseas, vómito y afección cardiovascular, acompañada de pérdida transitoria de conciencia. Los episodios ocurrieron consistentemente después del consumo de alimentos que contenían trigo: sándwich de pollo, adobo de cerdo y un tamal, seguido de actividad física moderada, como bailar. Durante este tiempo, el paciente recibió cetirizina, en dosis de 10 mg, como medida preventiva antes acudir a eventos sociales, lo que controló sus síntomas en la mayor parte de las ocasiones, excepto en el último episodio antes de su evaluación.

Caso 2

Paciente de 25 años, con antecedentes médicos de reacción adversa a nifuroxazida y rinitis alérgica, quien inicialmente tuvo episodios de habones y prurito luego de consumir diversos alimentos y cuyos síntomas disminuían después de recibir cetirizina. Cuatro días antes de acudir a consulta experimentó un episodio grave, luego de consumir una hamburguesa, un "burrito" y bebidas alcohólicas (margarita y chilcano). El cuadro inició con urticaria y disnea, por lo que se indicó cetirizina y dexametasona, y posteriormente manifestó: visión borrosa, náuseas, angioedema de párpados y labios, vómito y pérdida de la conciencia, con lo que se estableció el diagnóstico de choque anafiláctico. Requirió la administración de adrenalina por vía intramuscular en el servicio de Urgencias, con reacción satisfactoria. Se dio de alta con prescripción de clorfenamina y dexametasona. Posteriormente padeció un episodio de habones en los miembros inferiores luego de correr, que disminuyó con el mismo protocolo de medicamentos.

Durante la evaluación clínica, ambos pacientes se encontraban asintomáticos y sin manifestaciones de urticaria. Las pruebas diagnósticas incluyeron: punción cutánea con un reactivo de trigo (Alerquim®, México), que resultaron positivas en ambos casos, con las siguientes mediciones: el primer paciente tuvo un ha-

bón de 4 mm (control negativo 0 mm, control positivo 3 mm) y el segundo de 5 mm (control negativo 0 mm, control positivo 4 mm) (**Cuadro 1**). La evaluación molecular, mediante micromatrices de alérgenos (ALEX-2), considerando positivos los valores superiores a 0.3 kUA/L, identificó a Tri a 19 (gliadina omega-5) como el alérgeno principal, con concentraciones de sensibilización de 42.2 kUA/L en el primer paciente y 5.28 kUA/L en el segundo. El análisis de otros alérgenos de trigo, incluido Tri a aA_TI (Inhibidor de Alfa-Amilasa Tripsina) y Tri a 14 (proteína transportadora de lípidos no específica, nsLTP) mostró valores negativos o en el límite de sensibilización (≤ 0.10 kUA/L) en ambos casos (**Cuadro 2**). No se realizaron pruebas de provocación controladas debido al riesgo de anafilaxia grave, considerando los antecedentes de choque anafiláctico.

El tratamiento posterior al diagnóstico incluyó indicaciones específicas ambos pacientes: evitar el consumo de trigo antes de realizar ejercicio, educación acerca del reconocimiento de signos tempranos de anafilaxia, y desarrollo de un plan de acción para la administración de adrenalina en caso de urgencia médica. Debido a la falta de disponibilidad de autoinyectores de adrenalina en Perú, se gestionó su importación, logrando el segundo paciente obtenerla desde Argentina. Se recalcó la importancia de evitar factores agravantes:

consumo de alcohol y AINE's. Al momento del envío de este reporte, ambos pacientes han permanecido asintomáticos durante 12 meses desde el diagnóstico.

DISCUSIÓN

Los casos expuestos en este informe representan desafíos diagnósticos y terapéuticos de la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente del trigo. Ambos experimentaron episodios de anafilaxia luego de la ingesta de trigo combinada con ejercicio o actividad física, y resultaron positivos en las pruebas cutáneas con el reactivo de trigo (Alerquim®, México) y análisis moleculares que identificaron, específicamente, el alérgeno Tri a 19. El papel de los cofactores como el alcohol y los AINE's fue particularmente relevante en el segundo caso. La evidencia actual demuestra que estos cofactores disminuyen significativamente el umbral de reactividad y aumentan la gravedad de las reacciones. Los estudios recientes informan que en los pacientes diagnosticados con anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del consumo de trigo, la ingesta de alcohol puede reducir el umbral de tolerancia incluso en un 36%, mientras que quienes consumen AINE's, específicamente ácido acetilsalicílico, pueden incrementar las reacciones positivas en aproximadamente un 50% durante las pruebas de provocación.¹

Cuadro 1. Resultados comparativos de la prueba de punción cutánea con trigo

Paciente	Prueba de punción cutánea	Resultado de la prueba con trigo (mm)	Control negativo (mm)	control positivo (mm)
Caso 1	Reactivo de trigo (Alerquim®, México)	4 mm	0 mm	3 mm
Caso 2	Reactivo de trigo (Alerquim®, México)	5 mm	0 mm	4 mm

Cuadro 2. Resultados de la prueba de componentes moleculares para sensibilización a alérgenos del trigo

Componentes	Case 1		Case 2	
	IgE (kUA/L)	Nivel de Sensibilización	IgE (kUA/L)	Nivel de Sensibilización
IgE Total	2500 kU/L	-	178 kU/L	-
Cereales				
Tri a 19 (gliadina omega-5)	42.2	Muy alto	5.28	Alto
Tri a aA_TI (inhibidor de alfa-amilasa tripsina)	≤ 0.10	Negativo-límite	≤ 0.10	Negativo-límite
Tri a 14 (nsLTP)	≤ 0.10	Negativo-límite	≤ 0.10	Negativo-límite

La anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del consumo de trigo mediada por IgE contra proteínas del trigo (Tri a 19), puede manifestarse con urticaria, pérdida de la conciencia, angioedema y anafilaxia.⁵ El diagnóstico suele retrasarse, en parte debido a la prescripción de medicamentos que enmascaran los síntomas,⁶ como ocurrió en los pacientes de este estudio, cuyos diagnósticos se demoraron siete meses en el segundo caso y dos años en el primero. En este contexto, las pruebas moleculares avanzadas, particularmente los microarrays, han emergido como métodos fundamentales para el establecer el diagnóstico preciso, permitiendo la identificación específica de componentes alergénicos, como Tri a 19,⁷ y facilitando las decisiones del tratamiento clínico.

En América Latina existe una limitación importante para el tratamiento de la anafilaxia en general: solo Brasil y Argentina disponen de autoinyectores de adrenalina. Esto obliga a muchos pacientes a importarlos o, alternativamente, aplicar ampollas de adrenalina,⁸ opción que resulta riesgosa por la exposición a punzocortantes, sin el entrenamiento adecuado para los pacientes y cuidadores. El tratamiento óptimo requiere, primero, establecer el diagnóstico preciso, y segundo, educación continua de la prevención y reconocimiento temprano de síntomas de la enfermedad.⁹

Este estudio muestra limitaciones que deben considerarse al interpretar sus hallazgos. No fue posible realizar pruebas de provocación alimentaria y ejercicio debido a las restricciones de infraestructura en los servicios de Alergia locales, lo que se considera el protocolo de referencia para el diagnóstico definitivo. La falta de acceso a autoinyectores de adrenalina en Perú representó un desafío significativo para el tratamiento óptimo de los pacientes, requiriendo estrategias alternativas como la importación desde países vecinos. Adicionalmente, la ausencia de datos epidemiológicos acerca de la anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del consumo de trigo en Latinoamérica dificulta la contextualización adecuada de estos casos en relación con la prevalencia regional y los patrones de presentación específicos de la zona.

CONCLUSIÓN

Los casos expuesto en este artículo subrayan la necesidad de tener mayor conciencia clínica y mejor acceso a intervenciones para salvar vidas en regiones con recursos y accesos limitados, como Lima, Perú, donde los recursos restringidos repercuten significativamente en el tratamiento de los pacientes. La experiencia obtenida resalta tres aspectos fundamentales: 1) la importancia del diagnóstico temprano, según los criterios clínicos establecidos, 2) el valor de las pruebas moleculares para la identificación precisa de sensibilizaciones específicas, y 3) la necesidad crítica de implementar estrategias preventivas efectivas. Estos elementos son decisivos para prevenir episodios graves de anafilaxia y optimizar el control de la anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del consumo de trigo. Adicionalmente, estos casos recalcan la urgencia de mejorar el acceso a autoinyectores de adrenalina en regiones con recursos limitados, que suponen un método fundamental para el tratamiento de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Srisuwatchari W, Kanchanaphoomi K, Nawiboonwong J, Thongngarm T, et al. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: A Distinct Form of Food Allergy-An Updated Review of Diagnostic Approaches and Treatments. *Foods* 2023; 12 (20). doi: 10.3390/foods12203768
2. Faihs V, Kugler C, Schmalhofer V, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: subtypes, diagnosis, and management. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2023; 21 (10): 1131-1135. doi: 10.1111/ddg.15162
3. Kennard L, Thomas I, Rutkowski K, et al. A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (6): 1892-1897. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.013
4. Keshavarz B, Platts-Mills TAE, Wilson JM. The use of microarray and other multiplex technologies in the diagnosis of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2021; 127 (1): 10-18. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.003

5. Takahashi H, Matsuo H, Chinuki Y, et al. Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2012; 42 (8): 1293-1298. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04039.x
6. Kulumbegov B, Gotua M. Case report-wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in a patient with chronic spontaneous urticaria: A diagnostic challenge. *SAGE Open Med Case Rep* 2023; 11: 2050313X231175851. doi: 10.1177/2050313X231175851
7. Preda M, Popescu FD, Vassilopoulou E, Smolinska S. Allergic Biomarkers in the Molecular Diagnosis of IgE-Mediated Wheat Allergy. *Int J Mol Sci* 2024; 25 (15): 8210. doi: 10.3390/ijms25158210
8. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui-Zubeldia I, et al. [Clinical Practice Guide for Anaphylaxis in Latin America (Galaxia-Latam)]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443138/>
9. Plagova A, Nykamp D. Recognition and Management of Anaphylaxis in Older Adults. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm* 2017; 32 (7): 398-405. doi: 10.4140/TCP.n.2017.398

Letter to the editor regarding “Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with diabetes mellitus as the only risk factor”



Carta al editor relacionada con “Aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente con diabetes mellitus como único factor de riesgo”

Amnuay Kleebayoon,¹ Viroj Wiwanitkit²

¹ PhD, Private Academic Consultant, Samraong, Cambodia.

² MD, University Centre for Research and Development Department of Pharmaceutical Sciences, Chandigarh University Gharuan, Mohali, Punjab, India.

Correspondence

Amnuay Kleebayoon
dramnuaykleebayoon@gmail.com

Received: 05-12-2024

Approved: 09-12-2024

Published: 30-06-2025

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v72i2.1453>

ORCID

0000-0002-1976-2393

0000-0003-1039-3728

Dear Editor:

We hereby comment on the publication on “Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with diabetes mellitus as the only risk factor.¹” This case involves a 42-year-old diabetic male who did not adhere to therapy, developed dyspnea quickly, and suffered from acute hypoxia. A diagnosis of bilateral pneumonia with pleural effusion was made, along with an eosinophilic inflammatory response and laboratory data indicating a probable fungal infection. The patient was treated with supplementary oxygen, prednisone, and itraconazole, which resulted in clinical and radiological improvements. However, some features of this event raise concern that warrant additional research.

One key worry is the patient’s lack of adherence to diabetes management. Chronic hyperglycemia, defined as a HbA1c of 9.4%, can severely damage the immune system, increasing the patient’s risk of infection, including fungal infections like *Aspergillus fumigatus*. Corticosteroids and antifungal drugs significantly improved this patient’s condition, but it raises the question of whether greater diabetic control can prevent the infection from progressing. This emphasizes the significance of comprehensive management, as adhering to both diabetes and infection control can result in improved outcomes. Broader conversations could center on new techniques to improving patient adherence to chronic illness care. Especially in the presence of comorbidities like diabetes,

Another notable finding was a rise in eosinophil count to 3,650 cells/mL. Eosinophilia is frequently related with allergic responses, parasite infections, and some autoimmune disorders. This case demonstrates that pneumonia’s pathogenesis may include an allergic or inflammatory response. The elevated eosinophils, together with the IgE positive for *Aspergillus fumigatus*, indicate that allergic fungal sinusitis or invasive aspergillosis may be contributing to the patient’s symptoms. The involvement of eosinophils in infections, particularly fungal infections, warrants additional exploration, as eosinophils are not typically thought to be a key immunologic effector in fungal infections. Future research will assess how eosinophils contribute to the immune response in such illnesses, as well as whether targeting the eosinophilic pathway has any therapeutic benefits.

Finally, the combination of itraconazole and prednisone in this case calls into doubt the safety and efficacy of immunotherapy in fungal diseases. Corticosteroids are routinely used to treat inflammation, but they can also put patients at risk for developing fungal infections due to a weakened immune system. Balancing the requirement for immunosuppression against the risk of opportunistic infections remains a critical challenge in clinical practice. Future methods may involve considering the proper use of immunosuppressive medications, such as corticosteroids, in patients with fungal infections, especially those with underlying medical problems like diabetes. Furthermore, novel antifungal drugs and combination therapies may offer more effective treatment alternatives while posing less risks.

CONCLUSION

This case demonstrates the difficulty of managing patients with numerous comorbidities and infections, as well as the significance of addressing underlying illnesses like diabetes to lower the risk of catastrophic infections. The involvement of eosinophils in fungal infections, as well as the safety of immunotherapy in immunocompromised patients, has

sparked widespread discussion about its use. More study into these areas is required to improve patient outcomes and treatment options.

Funding

None.

Conflict of interest

No conflict is declared.

Data availability statement

There is no new data generated.

AI declaration

Computational tool is use for language editing in preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. Hernández-Solís A, Velázquez-Sámano G, Apolinar-Juárez V, Mojica Jaimes E, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with diabetes mellitus as the only risk factor. *Rev Alerg Mex* 2024; 71 (3): 212-215. doi: <https://doi.org/10.29262/ram.v71i3.1383>