

Revista

# Alergia

México

Volumen 57  
Número 6  
Noviembre-diciembre 2010



Órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología



El mejor foro de exposición de la Alergia en México, Ahora con la participación de la WAO y el Symposium de GLORIA



## EDITORIAL

- 183 **Reconocimiento y despedida editorial**  
*Martín Becerril Ángeles*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 185 **Sensibilidad a alérgenos de animales en personal de un bioterio**  
*Alejandra Macías Weinmann, Carlos Escamilla Weinmann, Nidia Gary Pazos Salazar, Dora Alicia Valdés Burnes, Sandra Nora González Díaz*
- 190 **Autoanticuerpos GAD65 en adultos mexicanos con diabetes tipos 1 y 2 y en sus familiares**  
*Martín Becerril Ángeles, Sergio Enrique García Lara, David González Bárcena, María Alicia Ibarra Olmos, Pedro Torres Ambriz, Ulises Ángeles Garay*
- 196 **Pruebas cutáneas de punción con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica**  
*Olimpio Rodríguez Santos, Feres Abou Khair, Iván Oswaldo Tinoco Morán, Rodolfo Celio Murillo, Víctor R Meli, Humberto J Barata, Alexis Labrada Rosado*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 202 **Alergia a materiales utilizados en procedimientos dentales**  
*Martha Patricia Valencia Zavala, Manuel Anastacio Sánchez Olivares, Guillermo Velázquez Sámano, Guadalupe Sepúlveda, Iveth Flores, Andrea Velasco, Gloria Bertha Vega Robledo*
- 208 **Factor de transferencia y alergia**  
*Javier Gómez Vera, Raúl Chávez Sánchez, Graciela Flores Sandoval, Modesto Orea Solano, José Jesús López Tiro, AD Santiago Santos, Sara Espinosa Padilla, Francisco Espinosa Rosales, J Huerta, José Antonio Ortega Martell, Renato Berrón Pérez, Alejandro Estrada García, Mayra Pérez Tapia, Azucena Rodríguez Flores, Ernestina Serrano Miranda, Oscar Pineda García, Consuelo Andaluz, Edgar Cervantes Trujano, Abraham Portugués Díaz, Javier Barrientos Zamudio, Laura Cano Ortiz, Jeanet Serafin López, María del Carmen Jiménez Martínez, Gustavo Aguilar Velázquez, Yonathan Garfias Becerra, Concepción Santacruz Valdéz, Daniel Aguilar Ángeles, María Isabel Rojo Gutiérrez, Miguel Aguilar Santelises, Sergio Estrada Parra*



# REVISTA Alergia MEXICO

**Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.**

## Editor en Jefe

DR. MARTÍN BECERRIL ANGELES (E-MAIL: MBECER5@GMAIL.COM)

## Asesor del Editor en Jefe

DR. FRANCISCO ESPINOSA LARRAÑAGA

## Coeditores

DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE, DR. RICARDO LASCURAIN LEDESMA

## Editor Emérito

DR. JESÚS PÉREZ MARTÍN

## Editores Asociados

DR. DANIEL AGUILAR ANGELES  
DR. HUMBERTO ORTEGA GÓMEZ

DR. JUAN ESPINOZA AYALA  
DR. ÁLVARO PEDROZA MELÉNDEZ

DR. JORGE GUILLÉN TOLEDO  
DRA. NELLY RAMÍREZ CHANONA

DR. JOSÉ G. HUERTA LÓPEZ

## Consejo Editorial

DR. VÍCTOR MANUEL ALMEIDA  
DRA. SANDRA GONZÁLEZ DÍAZ  
DR. ARNULFO NAVA ZAVALA

DR. RENATO BERRÓN PÉREZ  
DR. RICARDO L. GUIDO BAYARDO  
DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

DRA. NELLY CISNEROS  
DR. JUAN CARLOS IVANCEVICH  
DR. NOEL RODRÍGUEZ PÉREZ

DR. JOAQUÍN ESQUER FLORES  
DR. GERARDO T. LÓPEZ PÉREZ  
DRA. MARÍA ISABEL ROJO GUTIÉRREZ

## Consejo Editorial Internacional

OSCAR ALDREY  
(CARACAS, VENEZUELA)

JEAN BOUSQUET  
(MONTPELLIER, FRANCIA)

G. WALTER CANONICA  
(GÉNOVA, ITALIA)

ÁLVARO CRUZ  
(SALVADOR, BRASIL)

ROBERT N. HAMBURGER  
(ESTADOS UNIDOS)

RICHARD F. LOCKEY  
(FLORIDA, ESTADOS UNIDOS)

CHARLES K. NASPITZ  
(SAN PABLO, BRASIL)

TODOR POPOV  
(SOFÍA, BULGARIA)

JOSÉ ROSADO PINTO  
(LISBOA, PORTUGAL)

JOAQUÍN SASTRE  
(MADRID, ESPAÑA)

SUSAN TARLO  
(TORONTO, CANADÁ)

PAULO BARRERA PERIGAUULT  
(PANAMÁ, PANAMÁ)

FERNÁN CABALLERO  
(CARACAS, VENEZUELA)

LUIS CARABALLO  
(CARTAGENA, COLOMBIA)

ADNAN CUSTOVIC  
(MANCHESTER, REINO UNIDO)

ALLEN KAPLAN  
(CAROLINA DEL SUR, ESTADOS UNIDOS)

JAVIER MALLOL  
(SANTIAGO, CHILE)

HUGO E. NEFFEN  
(SANTA FE, ARGENTINA)

JORGE QUEL  
(ESTADOS UNIDOS)

NATALIO SALMUN  
(BUENOS AIRES, ARGENTINA)

REVAZ SEPIASHVILI  
(MOSCÚ, RUSIA)

ALKIS TOGIAS  
(MARYLAND, ESTADOS UNIDOS)

ATTILIO BONER  
(VERONA, ITALIA)

ANA LUZ CABALLERO SIBRIÁN  
(SAN SALVADOR, SAN SALVADOR)

CARLOS D. CRISCI  
(ROSARIO, ARGENTINA)

LUIS DELGADO  
(PORTO, PORTUGAL)

CONNIE KATELARI  
(SIDNEY, AUSTRALIA)

RUBÉN MARTÍNEZ PICHARDO  
(MATANZAS, CUBA)

GIANNI PASSALACQUA  
(GÉNOVA, ITALIA)

JOHANNES RING  
(MUNICH, ALEMANIA)

MARIO SÁNCHEZ BORGES  
(CARACAS, VENEZUELA)

HORACIO M. SERRA  
(CÓRDOBA, ARGENTINA)

DANIEL VERVLOET  
(MARSELLA, FRANCIA)

SERGIO BONINI  
(ROMA, ITALIA)

MARIO CALVO GIL  
(VALDIVIA, CHILE)

VÍCTOR H. CROCE  
(CÓRDOBA, ARGENTINA)

EDUARDO EGEA  
(COLOMBIA)

MARK LARCHE  
(LONDRES, REINO UNIDO)

FABIO MORATO CASTRO  
(SAN PABLO, BRASIL)

RUBY PAWANKAR  
(TOKIO, JAPÓN)

CRISTIAN RODRÍGUEZ  
(SANTIAGO, CHILE)

MARÍA LUISA SANZ  
(NAVARRA, ESPAÑA)

DIRCEU SOLÉ  
(SAN PABLO, BRASIL)

SALLY WENZEL  
(COLORADO, ESTADOS UNIDOS)

## Consejo Directivo 2009-2011

DRA. MARÍA ISABEL ROJO GUTIÉRREZ  
*Presidente*

DR. RAÚL HUMBERTO BARNICA ALVARADO  
*Vicepresidente*

DR. MARIO ALBERTO BERMEJO GUEVARA  
*Secretario 1*

DR. MIGUEL ALEJANDRO MEDINA ÁVALOS  
*Tesorero 1*

DRA. ANA LUISA LÓPEZ GONZÁLEZ  
*Secretario 2*

DRA. DÉSRÉE ERLINDA SOPHIA  
LARENAS LINNEMANN  
*Tesorero 2*

DRA. MARÍA ANTONIA RIVERA GÓMEZ  
*Comisario*

DRA. DORIS NEREIDA LÓPEZ LIZÁRRAGA  
*Presidente Coordinador Local*

## Presidentes de Capítulo 2009-2011

*Sureste:* DR. SERGIO DE JESÚS ROMERO TAPIA

*Metropolitano:* DR. JOSÉ CARIÑO VÁZQUEZ

*Noreste:* DR. JUAN ANTONIO MEDINA ADAME

*Centro:* DR. RODOLFO CELIO MURILLO

*Centro Occidente:* DR. CARLOS CORREA SERRANO

*Noroeste:* DR. HÉCTOR STONE AGUILAR

**Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.** Antonio M. Anza núm. 27, Colonia Roma, 06700, México, DF. Tel. 55742435.

E-mail: miriamrodriguez74@hotmail.com. Consulte el contenido completo en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)



## CONTENIDO

## CONTENTS

## EDITORIAL

- 183 Reconocimiento y despedida editorial**  
*Martín Becerril Ángeles*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 185 Sensibilidad a alérgenos de animales en personal de un bioterio**  
*Alejandra Macías Weinmann, Carlos Escamilla Weinmann, Nidia Gary Pazos Salazar, Dora Alicia Valdés Burnes, Sandra Nora González Díaz*
- 190 Autoanticuerpos GAD65 en adultos mexicanos con diabetes tipos 1 y 2 y en sus familiares**  
*Martín Becerril Ángeles, Sergio Enrique García Lara, David González Bárcena, María Alicia Ibarra Olmos, Pedro Torres Ambriz, Ulises Ángeles Garay*
- 196 Pruebas cutáneas de punción con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica**  
*Olimpio Rodríguez Santos, Feres Abou Khair, Iván Oswaldo Tinoco Morán, Rodolfo Celio Murillo, Víctor R Meli, Humberto J Barata, Alexis Labrada Rosado*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 202 Alergia a materiales utilizados en procedimientos dentales**  
*Martha Patricia Valencia Zavala, Manuel Anastacio Sánchez Olivas, Guillermo Velázquez Sámano, Guadalupe Sepúlveda, Iveth Flores, Andrea Velazco, Gloria Bertha Vega Robledo*
- 208 Factor de transferencia y alergia**  
*Javier Gómez Vera, Raúl Chávez Sánchez, Graciela Flores Sandoval, Modesto Orea Solano, José Jesús López Tiro, AD Santiago Santos, Sara Espinosa Padilla, Francisco Espinosa Rosales, J Huerta, José Antonio Ortega Martell, Renato Berrón Pérez, Alejandro Estrada García, Mayra Pérez Tapia, Azucena Rodríguez Flores, Ernestina Serrano Miranda, Oscar Pineda García, Consuelo Andaluz, Edgar Cervantes Trujano, Abraham Portugués Díaz, Javier Barrientos Zamudio, Laura Cano Ortiz, Jeanet Serafin López, María del Carmen Jiménez Martínez, Gustavo Aguilar Velázquez, Yonathan Garfías Becerra, Concepción Santacruz Valdéz, Daniel Aguilar Ángeles, María Isabel Rojo Gutiérrez, Miguel Aguilar Santelises, Sergio Estrada Parra*

**Revista Alergia México** es una publicación bimestral, órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Editor responsable: Enrique Nieto R. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de los autores y no necesariamente refleja el punto de vista de los patrocinadores. Los derechos autorales de los trabajos científicos son propiedad exclusiva del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC, por lo que para cualquier tipo de reproducción, total o parcial por cualquier medio, impreso o electrónico, se requerirá la autorización escrita del editor. © 2002 Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC. Número de Certificado de Licitud de Título: 12350 y de Contenido: 9913. Número de Reserva de Título en Derechos de Autor: 04-2008-011713154800-102. Autorizada como publicación periódica por Sepomex, núm. de registro: PP09-1500. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina). Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA DE CV**. Domicilio de la publicación: José Martí 55, colonia Escandón, 11800, México, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5678-4947. Correo electrónico: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx) Impresa en: Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF.

## EDITORIAL

- 183 Recognition and editorial farewell**  
*Martín Becerril Ángeles*

## ORIGINAL ARTICLES

- 185 Sensitivity to animals' allergens in people working with animals**  
*Alejandra Macías Weinmann, Carlos Escamilla Weinmann, Nidia Gary Pazos Salazar, Dora Alicia Valdés Burnes, Sandra Nora González Díaz*
- 190 Autoantibodies in GAD65 in Mexican adults with diabetes types 1 and 2 and their siblings**  
*Martín Becerril Ángeles, Sergio Enrique García Lara, David González Bárcena, María Alicia Ibarra Olmos, Pedro Torres Ambriz, Ulises Ángeles Garay*
- 196 Skin prick tests with standardized extracts of mites of different precedence in patients with asthma and allergic rhinitis**  
*Olimpio Rodríguez Santos, Feres Abou Khair, Iván Oswaldo Tinoco Morán, Rodolfo Celio Murillo, Víctor R Meli, Humberto J Barata, Alexis Labrada Rosado*

## REVIEW ARTICLES

- 202 Allergy to materials used in dental procedures**  
*Martha Patricia Valencia Zavala, Manuel Anastacio Sánchez Olivas, Guillermo Velázquez Sámano, Guadalupe Sepúlveda, Iveth Flores, Andrea Velazco, Gloria Bertha Vega Robledo*
- 208 Transfer factor and allergy**  
*Javier Gómez Vera, Raúl Chávez Sánchez, Graciela Flores Sandoval, Modesto Orea Solano, José Jesús López Tiro, AD Santiago Santos, Sara Espinosa Padilla, Francisco Espinosa Rosales, J Huerta, José Antonio Ortega Martell, Renato Berrón Pérez, Alejandro Estrada García, Mayra Pérez Tapia, Azucena Rodríguez Flores, Ernestina Serrano Miranda, Oscar Pineda García, Consuelo Andaluz, Edgar Cervantes Trujano, Abraham Portugués Díaz, Javier Barrientos Zamudio, Laura Cano Ortiz, Jeanet Serafin López, María del Carmen Jiménez Martínez, Gustavo Aguilar Velázquez, Yonathan Garfías Becerra, Concepción Santacruz Valdéz, Daniel Aguilar Ángeles, María Isabel Rojo Gutiérrez, Miguel Aguilar Santelises, Sergio Estrada Parra*



## Reconocimiento y despedida editorial

**E**n 1970 el Dr. Enrique Nieto acudió por ayuda a un hospital debido a una reacción anafiláctica por un medicamento. En ese momento, el médico alergólogo Jesús Pérez Martín, que se encontraba en el hospital, lo atendió y resolvió la grave urgencia médica. Este hecho fortuito trascendió a una amistad personal basada en el agradecimiento y la vocación de servicio. El doctor Nieto que era un joven pero ya experimentado editor, ofreció generosamente a la Sociedad Mexicana de Alergia, sin el rigor de los contratos legales, su naciente empresa para editar la *Revista Alergia México*. Desde entonces, y de manera ininterrumpida, se ha publicado hasta el día de hoy la revista. En estos 40 años de trabajo editorial, la revista ha vivido momentos de incertidumbre, en su mayoría por dificultades económicas, que se resolvieron con la contribución personal una vez del doctor Pérez Martín, y otras del doctor Nieto. En el curso del tiempo Nieto Editores ha cuidado que la revista se adapte a la evolución editorial, en su formato y contenido, en

las sucesivas modernizaciones de las portadas y en la versión digitalizada de los últimos años. Otro logro de la perseverancia editorial ha sido la continuidad de la revista durante varias décadas, lo que le ha permitido ser una de las pocas revistas médicas mexicanas indizadas.

Como toda actividad humana, hay periodos que llegan a un término, y ahora, tras el reciente retiro del Dr. Jesús Pérez Martín, el Dr. Enrique Nieto, apasionado editor de 15 revistas médicas mexicanas ha decidido concluir, en los mejores términos, su colaboración como editor de *Revista Alergia México*. Quienes continuamos trabajando en esta revista, y hemos apreciado la silente pero entregada y ética labor editorial del doctor Enrique Nieto y su empresa, a manera del más breve pero afectuoso reconocimiento les manifestamos nuestra gratitud por siempre.

**Dr. Martín Becerril Ángeles**  
*Editor*

# Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.  
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. Las gráficas y dibujos deben elaborarse profesionalmente. Las ilustraciones (fotografías) deben entregarse en diapositivas o en un CD en formato TIF y con al menos 300 dpi de resolución (el material le será devuelto una vez que el artículo se publique).
7. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. Resumen. La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. Texto. Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) Introducción. Exprese brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los

experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.

- e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

12. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.
13. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

*Revista Alergia México* se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: mbecer5@gmail.com





## Sensibilidad a alérgenos de animales en personal de un bioterio

Alejandra Macías Weinmann,\* Carlos Escamilla Weinmann,\*\* Nidia Gary Pazos Salazar,\*\*,\*\*\*  
Dora Alicia Valdés Burnes,\* Sandra Nora González Díaz\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** los animales con pelo o plumas pueden inducir reacciones mediadas por IgE. De 10 a 30% de las personas que trabajan con animales de laboratorio experimentan síntomas alérgicos por sensibilización a los animales.

**Objetivo:** identificar, en trabajadores del laboratorio del bioterio de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, la frecuencia de sensibilización a diferentes alérgenos de animales.

**Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo en el que se estudió a 29 sujetos con actividades profesionales relacionadas con animales. Se les realizó un historial clínico estandarizado y se les aplicaron, mediante pruebas cutáneas de Prick, extractos alérgenos comerciales de rata, ratón, cobayo, conejo, hámster, perro, gato, ganado vacuno, cabra, plumas de ave y caballo.

**Resultados:** la edad promedio de los sujetos estudiados fue de 32.3 años, el género predominante fue el masculino (82.8%) y la antigüedad laboral fue de 6.3 años. En el historial clínico la exposición laboral al perro fue la exposición con más frecuencia (82.8%). En 51.7% ocurrió alguna manifestación clínica durante el trabajo y en 62.1% hubo, por lo menos, una prueba cutánea positiva a un extracto alérgico de animal. En términos estadísticos la asociación entre los antecedentes de atopía, la antigüedad laboral, las manifestaciones clínicas y las pruebas cutáneas positivas a algún extracto alérgico no fue relevante ni significativa.

**Conclusiones:** la sensibilidad a los diferentes alérgenos de animales fue de 62.1%. Como no fue estadísticamente relevante ni significativa la asociación entre las manifestaciones clínicas, la sensibilidad a algún extracto alérgico de animal, la antigüedad laboral y los antecedentes atópicos, sólo recomendamos vigilar a los sujetos sensibilizados y ofrecer alternativas de tratamiento.

**Palabras clave:** sensibilización, animales, pruebas cutáneas, alérgenos.

### ABSTRACT

**Background:** Animals with fur or feathers can induce IgE-mediated reactions. From 10 to 30% of workers in laboratory animals may develop allergic symptoms by exposing to them.

**Objective:** To determine the frequency of sensitization to animal allergens extracts in workers of the Bioterio of the Autonomous University of Puebla.

**Material and methods:** It is an observational, transversal and descriptive study, 29 subjects with animal-related professional activities were included. We performed a standardized clinical history and applied skin prick tests with allergen extracts of rat, mouse, guinea pig, rabbit, hamster, dog, cat, cattle, goat and horse hair.

**Results:** Twenty-nine subjects were included in the study, mean age 32.3 years, male predominance (82.8%) and years of work 6.3. Laboratory animal workers were exposed mostly to dogs (83%). Nearly half of the workers reported clinical manifestations at work. Sixty two percent of them had at least one positive skin test to animal allergen extracts. No statistically significant association between history of atopy, seniority, clinical manifestations and positive skin tests to any allergen extract was found.

**Conclusions:** The majority of animal laboratory workers was found allergic to animal allergens. No statistically significant association was present between the clinical manifestations, hypersensitivity to any animal allergen extract, seniority and history of atopy. Therefore, we recommend monitoring of animal allergy for an early detection and proper treatment in laboratory animal workers.

**Key words:** sensitization, animals, skin tests, allergen.

Todos los animales con pelo o plumas son capaces de inducir reacciones mediadas por IgE.<sup>1</sup> De 10 a 30% de los profesionales que trabajan con animales de laboratorio padecen síntomas alérgicos por sensibilización a los animales.<sup>1-3</sup> El primer caso reportado por síntomas alérgicos ocasionados por animales de laboratorio ocurrió en la década de 1950.<sup>4</sup>

El síndrome de alergia a animales de laboratorio se define como un trastorno alérgico que se distingue por conjuntivitis, rinitis, urticaria y asma. La mayoría de los trabajadores con alergia a animales de laboratorio

experimenta una combinación de estos síntomas y casi todos sienten, por lo menos, uno de estos síntomas.<sup>2</sup> La reacción puede ocurrir porque haya contacto con la piel o por inhalar los alérgenos del animal.<sup>5</sup> Los factores genéticos, los alérgenos no relacionados con el trabajo (ácaros en el polvo de la casa, pólenes u hongos) y posiblemente el tabaquismo pueden generar una respuesta alérgica.<sup>1,6,7</sup>

Se sabe que los alérgenos de animales de laboratorio más comunes son los alérgenos de roedores, y esto se debe a que los roedores se utilizan con más frecuencia y no a que sean más alérgicos que otros animales.<sup>8</sup>

El diagnóstico de alergia a animales de laboratorio se establece por medio de cuestionarios estandarizados y con base en un completo y detallado historial clínico ocupacional.<sup>9,10</sup> Es importante reconocer el inicio y la severidad de los síntomas, así como su relación con la exposición a animales de laboratorio.<sup>11</sup> Por lo general, los síntomas aparecen en el trabajo y desaparecen después de salir del trabajo.<sup>7</sup> Sin embargo, cuando se complican los síntomas, los pacientes no mejoran fuera de su trabajo debido a que sus tejidos sufren una inflamación crónica ocasionada por la exposición persistente a los alérgenos. Además, el diagnóstico de alergia a animales

de laboratorio suele pasarse por alto debido a una falta de correlación entre los síntomas y la exposición laboral. Por medio de pruebas cutáneas o ensayos *in vitro* se confirma la existencia de anticuerpos de inmunoglobulina E, que interactúan con los alérgenos de animales de laboratorio y que confirman el diagnóstico.<sup>12</sup>

El objetivo de este estudio es identificar la sensibilidad que a diferentes alérgenos de animales tienen las personas que laboran en el bioterio de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y que, por tanto, están expuestas a animales de laboratorio.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo en el que se estudió—entre médicos veterinarios zootecnistas, químicos farmacobiólogos e investigadores— a 29 sujetos que por laborar en el bioterio de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla tienen actividades profesionales relacionadas con animales.

Se usaron extractos alérgicos comerciales Aller Stand<sup>®</sup> de rata, ratón, cobayo, conejo, hámster, perro, gato, ganado vacuno, cabra, plumas de ave y caballo y se utilizaron todos en una dilución 1:20.

A todos los sujetos se les realizó, previa firma del consentimiento informado, un historial clínico estandarizado y se les aplicó solución de histamina (10 mg/mL) como testigo positivo, solución glicerizada como testigo negativo y la prueba de sensibilidad a los diferentes alérgenos mediante la técnica de punción Duotip<sup>®</sup>; los diámetros de la pápula y del eritema se registraron en milímetros y la prueba se consideró positiva cuando el diámetro midió, por lo menos, 3 mm más que el diámetro del testigo negativo.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS, versión 16.0 para Windows<sup>®</sup>, y con las pruebas exacta de Fisher, de la ji al cuadrado y de normalidad de las poblaciones encontradas y las medidas que se calcularon fueron medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

## RESULTADOS

La edad promedio de los 29 sujetos fue de 32.3 años, el género predominante fue el masculino (82.8%) y la

\* Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.  
\*\* Laboratorio de Control de Calidad del Bioterio Claude Bernard.  
\*\*\* Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y Elegibilidad del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dra. Alejandra Macías Weinmann. Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.  
Correo electrónico: amaciasweinmann@yahoo.com.mx  
Recibido: septiembre, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Macías-Weinmann A, Escamilla-Weinmann C, Pazos-Salazar NG, Valdés-Burnes DA, González-Díaz SN. Sensibilidad a alérgenos de animales en personal de un bioterio. Rev Alerg Mex 2010;57(6):185-189.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

antigüedad laboral fue de 6.3 años. En el historial clínico realizado la exposición laboral a animales fue: perros 82.8% (24), gatos 69% (20), rata 55.2% (16), ratón 41.4% (12), cobayo 41.4% (12), hámster 37.9% (11), aves 37.9% (11) y conejos 31% (9). En 62.1% (18) de los sujetos estudiados hubo, por lo menos, una prueba positiva. Entre los sujetos hubo más sensibilidad a los alérgenos de gato y caballo, cada uno con cinco casos (17.2%) [Cuadro 1]. De los cuatro pacientes que fueron positivos a ratón, dos de ellos también fueron sensibles a rata ( $p = 0.024$ ).

De los 29 sujetos, 15 (51.7%) tuvieron, por lo menos, un síntoma clínico durante el trabajo (Cuadro 2). De los 18 sujetos con prueba cutánea positiva, cuatro de ellos tenían una antigüedad laboral menor de tres años.

La asociación entre los antecedentes hereditarios de alergia y las pruebas cutáneas positivas a algún animal no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.794$ ). Tampoco se encontró una asociación significativa entre las manifestaciones clínicas y las pruebas cutáneas positivas ( $p = 0.300$ ). El antecedente de tabaquismo no se asoció con una mayor sensibilización a animales ( $p = 0.794$ ) [Cuadro 3].

## DISCUSIÓN

El personal del bioterio de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla padeció, por exposición a animales de laboratorio, sensibilización y manifestaciones clínicas en 62.1 y 51.7%, respectivamente, lo cual es similar a lo reportado en la bibliografía mundial.<sup>12-18</sup> La alergia a animales de laboratorio (manifestaciones clínicas y confirmación de la alergia con pruebas de sensibilidad mediada por IgE) induce una importante variabilidad en la prevalencia e incidencia reportadas. La exposición a los alérgenos de animales de laboratorio es el principal factor de riesgo para que un individuo experimente alergia por animales de laboratorio.<sup>19</sup> La mayor parte de los estudios sugiere que los antecedentes personales de atopia son un factor de riesgo importante.<sup>20</sup> Por el contrario, Heederik y col. encontraron que la atopia solamente es un factor de riesgo cuando los individuos están expuestos a niveles bajos de alérgenos.<sup>21</sup> En nuestro estudio no encontramos asociación significativa entre los antecedentes hereditarios de atopia y las pruebas cutáneas positivas a algún animal. En varios estudios la relación atopia-aparición de alergia por animales de la-

**Cuadro 1.** Pruebas cutáneas positivas a extractos alérgenos de animales

	Sujetos con pruebas cutáneas positivas																		Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Gato						X	X		X						X			X	5
Caballo	X			X		X	X						X						5
Ratón			X							X						X	X		4
Rata		X					X									X	X		4
Ganado			X	X	X							X							4
Cobayo		X	X											X					3
Conejo				X					X										2
Perro				X		X													2
Ave											X								1

**Cuadro 2.** Manifestaciones clínicas durante el trabajo

	Pacientes con manifestaciones clínicas															Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Síntomas cutáneos	X	X	X	X	X	X	X									7
Síntomas respiratorios						X	X	X	X	X	X	X	X			8
Síntomas oculares	X	X									X	X	X	X	X	8



**Cuadro 3.** Asociación entre la prueba cutánea positiva a algún extracto alérgico de animal, los antecedentes heredofamiliares de atopía, la antigüedad laboral, las manifestaciones clínicas y el tabaquismo

<i>Pacientes con prueba cutánea positiva</i>	<i>Antecedentes heredofamiliares de atopía</i>	<i>Antigüedad laboral</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Tabaquismo</i>
1	No	< 3 años	Sí	Sí
2	Sí	> 3 años	Sí	No
3	Sí	> 3 años	Sí	No
4	No	> 3 años	No	No
5	No	> 3 años	No	No
6	No	> 3 años	No	No
7	No	> 3 años	Sí	No
8	No	> 3 años	No	Sí
9	No	> 3 años	No	Sí
10	Sí	> 3 años	Sí	Sí
11	Sí	> 3 años	Sí	No
12	No	> 3 años	No	No
13	No	< 3 años	Sí	No
14	No	< 3 años	Sí	No
15	No	> 3 años	Sí	No
16	No	> 3 años	Sí	No
17	No	< 3 años	No	No
18	No	> 3 años	No	No

Un valor de  $p$  mayor que 0.05 no es estadísticamente significativo.

laboratorio sugiere que existe una predisposición genética para sintetizar anticuerpos de IgE.<sup>22</sup> El defecto genético exacto aún no se identifica.

Los síntomas de alergia a animales de laboratorio resultan de la liberación de mediadores bioquímicos y de la inflamación de los tejidos, las cuales son inducidas por la respuesta de IgE.<sup>2</sup> La naturaleza e intensidad de los síntomas que experimenta el individuo dependen del tipo y grado de exposición a los alérgenos de animales de laboratorio. Los síntomas pueden variar de reacciones cutáneas leves a reacciones cutáneas severas, como el asma, y los más frecuentes son rinitis y conjuntivitis alérgica.<sup>21</sup> Hasta 80% de los trabajadores con alergia a animales de laboratorio experimenta síntomas nasales.<sup>23</sup> En nuestro estudio 51.7% de los sujetos tuvo, por lo menos, un síntoma clínico durante el trabajo, ya sea cutáneo, respiratorio u ocular. Las manifestaciones oculares y respiratorias durante el trabajo fueron un poco más frecuentes que las manifestaciones cutáneas.

El tiempo entre el inicio de la exposición y la aparición de los síntomas es variable; sin embargo, los síntomas generalmente se manifiestan a menos de tres años del inicio de la exposición. Aproximadamente un tercio de las personas experimenta síntomas en el primer año, y 70%, a los tres años.<sup>24</sup> En nuestro estudio cuatro de los sujetos con prueba cutánea positiva tenían una antigüedad laboral menor de tres años y no encontramos una asociación significativa entre la antigüedad y las manifestaciones clínicas ni entre las manifestaciones clínicas y las pruebas positivas.

El tabaquismo se asoció como factor de riesgo para experimentar alergia por animales de laboratorio. Venables y col., así como Fuortes y col. reportaron una asociación positiva entre el tabaquismo y la aparición de alergia por animales de laboratorio.<sup>17,25</sup> Por el contrario, Agrup y col., así como Heederik y col. no encontraron ningún efecto.<sup>21,26</sup> Por tanto, esta asociación sigue en controversia. En nuestro estudio el antecedente de tabaquismo no se asoció con una mayor sensibilización a animales ( $p = 0.794$ ).

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio la frecuencia de sensibilización a los alérgenos de animales fue de 62.1%. Como no se encontró asociación entre los antecedentes de atopia, la antigüedad laboral, las manifestaciones clínicas y las pruebas positivas a algún animal, sólo se recomienda vigilar a los sujetos sensibilizados y ofrecer alternativas de tratamiento.

## REFERENCIAS

- Bush RK, Stave GM. Laboratory animal allergy: an update. *ILAR J* 2003;44:28-51.
- Aoyama K, Ueda A, Manda F, Matsushita T, et al. Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. *Br J Ind Med* 1992;49:41-47.
- Gordon S. Occupational sensitization to laboratory animals. *Clin Exp Allergy* 1997;27:603-605.
- Sorrell AH, Gottesman J. Mouse allergy: case report. *Ann Allergy* 1957;15:662-663.
- Bush RK. Mechanism and epidemiology of laboratory animal allergy. *ILAR J* 2001;42:4-11.
- Oxelius VA, Sjöstedt L, Willers S, Löw B. Development of allergy to laboratory animals is associated with particular Gm and HLA genes. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:73-78.
- Jeal H, Draper A, Jones M, Harris J, et al. HLA associations with occupational sensitization to rat lipocalin allergens: a model for other animal allergies? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:795-799.
- Wood RA. Laboratory animal allergens. *ILAR J* 2001;42:12-16.
- Seward JP. Medical surveillance of allergy in laboratory animal handlers. *ILAR J* 2001;42:47-54.
- Bernstein DI. Clinical assessment and management of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993:103-123.
- Bush RK. Assessment and treatment of laboratory animal allergy. *ILAR J* 2001;42:55-64.
- Gross NJ. Allergy to laboratory animals: epidemiologic, chronological and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:158-165.
- Cockcroft A, Edwards J, McCarthy P, Andersson N. Allergy in laboratory animal workers. *Lancet* 1981;317:827-830.
- Schumacher MJ, Tait BD, Holmes MC. Allergy to murine antigens in a biological research institute. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:310-318.
- Slovak AJ, Hill RN. Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med* 1981;38:38-41.
- Beeson MF, Dewdney JM, Edwards RG, Lee D, Orr RG. Prevalence and diagnosis of laboratory animal allergy. *Clin Allergy* 1983;13:433-442.
- Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, Tee RD, et al. Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med* 1988;45:667-671.
- Bryant D, Boscato LM, Mboloi PN, Stuart MC. Allergy to laboratory animals among animal handlers. *Med J Aust* 1995;163:415-418.
- Harrison DJ. Controlling exposure to laboratory animal allergens. *ILAR J* 2001;42:17-36.
- Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999;13:1139-1143.
- Heederik D, Venables KM, Malmberg P, Hollander A, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:678-684.
- Renström A, Malmberg P, Larsson K, Sundblad B-M, Larsson PH. Prospective study of laboratory-animal allergy: factors predisposing to sensitization and development of allergic symptoms. *Allergy* 1994;49:548-552.
- Bush RK, Wood RA, Eggleston PA. Laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:99-112.
- Seward JP. Occupational allergy to animals. *Occup Med* 1999;14:285-304.
- Fuortes LJ, Weih L, Jones ML, Burmeister LF, et al. Epidemiologic assessment of laboratory animal allergy among university employees. *Am J Ind Med* 1996;29:67-74.
- Agrup G, Belin L, Sjöstedt L, Skerfving S. Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. *Br J Ind Med* 1986;43:192-198.



## Autoanticuerpos GAD65 en adultos mexicanos con diabetes tipos 1 y 2 y en sus familiares

Martín Becerril Ángeles,\* Sergio Enrique García Lara,\* David González Bárcena,\*\* María Alicia Ibarra Olmos,\*\* Pedro Torres Ambriz,\*\* Ulises Ángeles Garay\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la destrucción de las células pancreáticas que origina la diabetes tipo 1 se asocia con diversos autoanticuerpos. Se han encontrado anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD65) en diabéticos tipos 1 y 2. Se desconoce la existencia de anti-GAD65 en familiares de primer grado de pacientes diabéticos.

**Objetivo:** determinar la existencia de anti-GAD65 en pacientes diabéticos y en sus familiares.

**Participantes y método:** se incluyeron 68 sujetos, que se distribuyeron en cuatro grupos: grupo 1: diabéticos tipo 1, grupo 2: diabéticos tipo 2, grupos 3 y 4: familiares sanos de los pacientes de los grupos 1 y 2. Se determinaron anti-GAD65, péptido C, glucemia, colesterol total y triglicéridos. Se midieron el índice de masa corporal y la relación cintura-cadera.

**Resultados:** se encontraron anticuerpos anti-GAD65 positivos en: 23% de los diabéticos tipo 1, 14% de los diabéticos tipo 2 y 7.7 y 9.5% de los familiares de los pacientes de los grupos 1 y 2, respectivamente. Se obtuvo un valor de  $p$  igual a 0.022 después de aplicar la prueba U de Mann-Whitney a los datos de las concentraciones de anti-GAD65 de los diabéticos tipos 1 y 2, de los diabéticos tipo 1 y de sus familiares, así como de los diabéticos tipo 2 y de sus familiares. No hubo significado estadístico. El péptido C estuvo bajo en los casos de los diabéticos tipos 1 y 2, con anti-GAD65 positivo; en los casos con anti-GAD65 negativo el péptido C fue normal.

**Conclusiones:** los anticuerpos anti-GAD65 son más frecuentes en diabéticos tipo 1. No observamos, entre los pacientes y sus familiares, diferencias significativas de anti-GAD65.

**Palabras clave:** diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, anti-GAD65.

### ABSTRACT

**Background:** Pancreatic cell destruction causing type 1 diabetes is associated to diverse autoantibodies. Antibodies against glutamic acid decarboxylase have been found in type 1 (DM1) and type 2 diabetic patients (DM2). Their presence in siblings is unknown.

**Objective:** To determine the presence of anti-GAD65 autoantibodies in diabetic patients and their siblings.

**Participants and method:** Sixty-eight individuals were included and distributed in four groups: group 1 DM1, group 2 DM2, group 3 and 4 healthy siblings of patients from groups 1 and 2. Anti-GAD65, peptide C, serum glucose, total cholesterol and triglycerides were obtained. Body mass index and hip-waist ratio were measured.

**Results:** Anti-GAD65 antibodies were positive in 23% of DM1, in 14% of DM2, and in 7.7% and 9.5% in siblings of both groups, respectively. Using Mann-Whitney's U the mean of anti-GAD65 in diabetic type 1 and 2 patients was  $p = 0.022$ ; between DM1 and their siblings and between DM2 and their siblings there was no statistical significance. C peptide was low in cases of positive anti-GAD65 of DM1 and DM2; and it was normal in patients with negative anti-GAD65.

**Conclusions:** Anti-GAD65 autoantibodies are more frequent in type 1 diabetic patients. There were no meaningful differences regarding the presence of anti-GAD65 in patients and their siblings.

**Key words:** type 1 diabetes, type 2 diabetes, anti-GAD65.

\* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

\*\* Servicio de Endocrinología.

\*\*\* División de Epidemiología.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correo electrónico: mbecer5@gmail.com

Recibido: noviembre, 2010. Aceptado: diciembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Becerril-Ángeles M, García-Lara SE, González-Bárcena D, Ibarra-Olmos MA y col. Autoanticuerpos GAD65 en adultos mexicanos con diabetes tipos 1 y 2 y en sus familiares. Rev Alerg Mex 2010;57(6):190-195.

Correspondencia: Dr. Martín Becerril Ángeles. Alondra 42, colonia El Rosedal, CP 04330, México, DF.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La destrucción inmunológica de las células beta pancreáticas que causa diabetes mellitus 1 se ha asociado con la existencia de autoanticuerpos contra componentes de los islotes de Langerhans: contra insulina, proteínas tipo tirosina fosfatasa IA-2 e IA-2B y la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).<sup>1,2</sup> Otros autores han descrito la actividad de linfocitos T específicos contra células beta pancreáticas.<sup>3</sup> La prevalencia de anticuerpos contra insulina y proteínas IA-2 muestra una relación inversa con la edad de inicio de la diabetes. Los anticuerpos anti-GAD65 se encuentran –en niños y adultos– hasta en 80% de los casos, pero el grupo más afectado es el que tiene de 20 a 35 años. Las actuales líneas de investigación se enfocan principalmente a la descarboxilasa del ácido glutámico, que constituye el autoantígeno primario de la diabetes mellitus 1, porque cuando se pierde la tolerancia hacia la descarboxilasa del ácido glutámico, se generan respuestas autoinmunitarias contra otros componentes del páncreas (carboxipeptidasa H, insulina y proteína de choque térmico) que conducen a la aparición de insulinitis, que es mediada directamente por la acción de linfocitos TH1, los cuales sintetizan IFN- $\gamma$  en concentraciones elevadas y tienen una respuesta excesiva ante la expresión de L-selectina.<sup>4-6</sup> En relación con el péptido C, que enlaza las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la insulina y que es un indicador sérico de la síntesis de insulina, no se han descrito autoanticuerpos.<sup>1</sup>

Los anticuerpos anti-GAD65 se encontraron originalmente en 1990 en pacientes con diabetes mellitus 1 de reciente inicio o en estado de “prediabetes”. Sin embargo, la existencia de los anticuerpos anti-GAD65 no es exclusiva de los diabéticos tipo 1, ya que también dichos anticuerpos se han encontrado en diabéticos tipo 2. Los anticuerpos anti-GAD65 se observan en 10 a 20% de los casos de diabetes mellitus 2; su importancia radica en que permiten identificar sujetos con alto riesgo de experimentar –a corto plazo– dependencia a la insulina, lo que se conoce como “diabetes tipo 1 lentamente progresiva” o “diabetes autoinmunitaria latente del adulto” (en inglés, LADA).<sup>7</sup> Los pacientes de este grupo son mayores de 35 años y tienen peso bajo, anticuerpos anti-GAD65, péptido C sérico bajo, indicadores de autoinmunidad (anticuerpos antitiroideos) y frecuencia elevada de HLA-DR3, DR4 y otros haplotipos.<sup>8</sup> Debido a su alta

sensibilidad en el diagnóstico de diabetes autoinmunitaria latente del adulto, los anticuerpos anti-GAD65 se utilizan para identificar pacientes con diabetes mellitus 2 con alto riesgo para iniciar tratamiento con insulina; también se relacionan con la evolución de la enfermedad y su existencia refuerza la hipótesis de que son parte de un proceso crónico específico; asimismo, se consideran un marcador con alta sensibilidad para la autoinmunidad crónica contra los islotes pancreáticos.<sup>1,8,9</sup>

## PARTICIPANTES Y MÉTODO

En 2002 se incluyeron 68 participantes del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret (Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social), los cuales se distribuyeron en cuatro grupos: grupo 1: 13 pacientes con diabetes mellitus 1, grupo 2: 21 pacientes con diabetes mellitus 2, grupo 3: 13 familiares sanos de pacientes con diabetes mellitus 1, grupo 4: 21 familiares sanos de pacientes con diabetes mellitus 2. Otros criterios de inclusión fueron: cualquier edad y sexo, grupo étnico mestizo y parentesco de primer grado con los integrantes de los grupos 1 y 2; los criterios de no inclusión fueron: otras enfermedades por autoinmunidad, uso de inmunosupresores u otras con afecciones que alteran la función del sistema inmunitario.

Los participantes en el estudio aceptaron firmar una carta de consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Ética (núm. 2001-690-0136).

### Procesamiento de muestras

Las muestras sanguíneas para los estudios se tomaron en ayuno.

Se determinaron los anticuerpos anti-GAD65 mediante la técnica de radioinmunoanálisis Kronus (normal 0.0-1.45 U/mL), péptido C [Immunotech] (normal 0.64-2.83 ng/mL), glucosa sérica (normal < 110 mg/dL), diagnóstico de diabetes mellitus (normal  $\geq$  126 mg/dL), colesterol total (normal < 200 mg/dL), triglicéridos (normal < 160 mg/dL). De acuerdo con el índice de masa corporal (IMC), se consideró obeso a quien tuviera un índice de masa corporal mayor o igual a 30. El tipo de obesidad androide o troncal se estableció con base en

la relación cintura-cadera y la obesidad se consideró positiva si en hombres era mayor de 0.93 y si en mujeres era mayor de 0.84.

### Análisis estadístico

Se hizo una descripción de frecuencias y porcentajes de las variables del estudio. Las variables continuas se analizaron con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Para evaluar las diferencias de las medianas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Con la prueba exacta de Fisher se evaluaron las variables categóricas. En las variables ordinales se aplicó la correlación de Spearman. Se calculó la razón de momios con intervalo de confianza de 95%. La significancia se asignó a un valor de  $p$  menor o igual a 0.05.

## RESULTADOS

Participaron 21 hombres y 47 mujeres. Los límites de edad fueron 11 y 70 años, con una media de 30. De cada uno de los grupos se incluyó un número pareado de participantes para realizar el análisis.

La evolución de la enfermedad, desde su diagnóstico, tuvo un promedio de 10 años (0-19) para la diabetes mellitus 1 y de 8.24 años (0-25) para la diabetes mellitus 2.

Los pacientes con diabetes mellitus 1 tuvieron, en promedio, una glucemia mayor que los pacientes con diabetes mellitus 2. El colesterol en los grupos 1 y 2 fue, en promedio, similar. Los triglicéridos, el índice de masa corporal y la obesidad tuvieron un valor mayor en los pacientes con diabetes mellitus 2 que en los pacientes con diabetes mellitus 1. En familiares de los pacientes con diabetes mellitus 1 o 2 la glucemia y el colesterol tuvieron un valor promedio normal, pero los triglicéridos y el índice de masa corporal fueron elevados (Cuadro 1).

Entre los familiares de los pacientes con diabetes mellitus 1 se detectó un caso con hiperglucemia y péptido C normal; en 12 casos hubo normoglucemia y en dos casos estuvo bajo el péptido C. En todos los familiares de los pacientes con diabetes mellitus 2 el péptido C estuvo normal y en cinco de ellos se detectó hiperglucemia (Cuadro 2).

El péptido C estuvo bajo en tres casos de diabetes mellitus 1 con anti-GAD65 positivo y en ocho casos de diabetes mellitus 1 con anti-GAD65 negativo.

Ningún familiar de pacientes con diabetes mellitus 1 y anti-GAD65 positivo tuvo péptido C bajo; sin embargo, un péptido C bajo sí se observó en dos casos con anti-GAD65 negativo. El péptido C también fue bajo en uno de los tres casos de diabetes mellitus 2 con anti-GAD65 positivo, y en este grupo los 18 pacientes con anti-GAD65 negativo tuvieron péptido C normal. Ningún familiar de pacientes con diabetes mellitus 2 tuvo péptido C bajo (Cuadro 3).

Los anticuerpos anti-GAD65 fueron positivos en 9 (13.2%) de los 68 sujetos, en tres pacientes con diabetes mellitus 1, en tres con diabetes mellitus 2, en un familiar sano de los pacientes con diabetes mellitus 1 y en dos familiares sanos de los pacientes con diabetes mellitus 2 (Cuadro 4).

Después de analizar conjuntamente a los pacientes con diabetes mellitus 1 y a sus familiares, así como a los pacientes con diabetes mellitus 2 y a sus familiares, 15 y 11.9% tuvieron anticuerpos anti-GAD65 positivos, respectivamente ( $p = 0.4$ ).

La diferencia de las medianas y la prueba U de Mann-Whitney fueron significativas entre los grupos de diabéticos tipos 1 y 2 con anti-GAD65 positivo ( $p = 0.022$ ); en contraste, no fueron significativas entre los sujetos con diabetes mellitus 1 y sus familiares ( $p = 0.101$ ) ni entre los sujetos con diabetes mellitus 2 y sus familiares ( $p = 0.35$ ).

La razón de momios entre los grupos 1 y 4 con anti-GAD65 fue de 2.85, con un IC de 0.31-30.2,  $p = 0.27$ ; la razón de momios entre los grupos 1 y 3 fue de 3.6, con un IC de 0.25-106,  $p = 0.29$ ; la razón de momios entre los grupos 1 y 2 fue de 1.8, con un IC de 0.23-14,  $p = 0.41$ .

## DISCUSIÓN

En todos los participantes de este estudio la prevalencia de anticuerpos anti-GAD fue de 13.2%, en los diabéticos tipo 1 la prevalencia fue más elevada (23.1%) y en los diabéticos tipo 1 de reciente diagnóstico la prevalencia fue, según otros autores, hasta de 80%.<sup>10</sup>

A la existencia de anticuerpos anti-GAD se le ha conferido utilidad predictiva en sujetos con edades entre 20 y 40 años y con diabetes mellitus 1 de inicio reciente, en parte porque las manifestaciones clínicas frecuentemente son insidiosas. Los isotipos IgG1, IgG2



**Cuadro 1.** Valores de glucemia, colesterol, índice de masa corporal y obesidad entre los grupos de estudio ( $n = 68$ )

Grupo	Glucemia (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Índice de masa corporal	Prevalencia de obesidad
1	215 (162-268)	208 (178-239)	182 (93-271)	24.66	15.4%
2	179 (147-211)	204 (183-226)	245 (173-316)	32.11	88.2%
3	81 (67-96)	171 (151-190)	187 (105-257)	27.33	50%
4	96 (91-102)	187 (169-206)	173 (134-211)	28.98	70%

Grupo 1: diabetes mellitus 1; grupo 2: diabetes mellitus 2; grupo 3: familiares de los pacientes con diabetes mellitus 1; grupo 4: familiares de los pacientes con diabetes mellitus 2.

**Cuadro 2.** Correlación entre la glucemia y las concentraciones bajas o normales del péptido C en familiares de los pacientes con diabetes mellitus 1 y en familiares de los pacientes con diabetes mellitus 2

Grupo	Glucemia	Péptido C bajo (%)	Péptido C normal (%)	<i>p</i>
3	Normoglucemia	2 (16.7)	10 (83.3)	0.046
	Hiperoglucemia	0 (0)	1 (100)	
4	Normoglucemia	0 (0)	16 (100)	ND
	Hiperoglucemia	0 (0)	5 (100)	

ND: no se calculó.

**Cuadro 3.** Relación entre anti-GAD65 y las concentraciones del péptido C

Grupo	Anti-GAD65	Péptido C bajo (%)	Péptido C normal (%)	<i>p</i>
1	Negativo	8 (80)	2 (20)	0.47
	Positivo	3 (100)	0 (0)	
2	Negativo	0 (0)	18 (100)	0.09
	Positivo	1 (33.3)	2 (66.7)	
3	Negativo	2 (16.7)	10 (83.3)	0.58
	Positivo	0 (0)	1 (100)	
4	Negativo	0 (0)	19 (100)	ND
	Positivo	0 (0)	2 (100)	
	Total	14	54	

ND: no se calculó.

**Cuadro 4.** Anticuerpos anti-GAD65 en los grupos estudiados ( $n = 68$ )

Grupo	Anti-GAD negativo (%)	Anti-GAD positivo (%)
1	10 (76.9)	3 (23.1)
2	18 (85.7)	3 (14.3)
3	12 (92.3)	1 (7.7)
4	19 (86.8)	2 (9.5)

e IgM dirigidos contra las porciones media y carboxilo-terminal de GAD65 se han asociado con la aparición de diabetes mellitus 1 en hermanos de niños con diabetes mellitus tipo 1 ya diagnosticada.<sup>11</sup>

En tres de nuestros casos con diabetes mellitus 1, dos hombres con evolución de 2 y 13 años y en tratamiento con insulina, no hubo complicaciones crónicas; el tercer

caso se trataba de una mujer de 29 años de edad y con 16 años de evolución, quien tenía una hermana con anticuerpos anti-GAD positivos y péptido C normal. En personas con diabetes autoinmunitaria latente del adulto las concentraciones de anticuerpos anti-GAD pueden permanecer sin cambios, aun cuando dichas personas progresen clínicamente a diabetes mellitus 1.<sup>12</sup> En esos casos, con base en lo publicado, encontramos concentraciones altas de anticuerpos anti-GAD, a pesar del tiempo de evolución, lo que sugiere que algunas células beta podrían actuar como un estímulo antigénico autoinmunitario persistente pero sin actividad funcional para la síntesis de insulina debido a las concentraciones muy bajas del péptido C.

En pacientes con diabetes mellitus 2 observamos diferentes patrones de presentación clínica. En dos mujeres de 27 y 67 años y con 8 y 17 años de diagnóstico encontramos, en el primer caso, una paciente eutrófica que recibía insulina desde su diagnóstico y que tenía péptido C bajo, lo que correspondía típicamente a diabetes autoinmunitaria latente del adulto. En el segundo caso la paciente evolucionó a nefropatía diabética y suspendió los fármacos antidiabéticos orales por encontrarse en fase de autocontrol, con péptido C normal.

Dos familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus 2 tuvieron anti-GAD positivo: un hombre de 28 años con índice de masa corporal de 28.5 y una mujer eutrófica de 30 años con hipertrigliceridemia. Encontramos una elevada prevalencia de obesidad entre los pacientes con diabetes mellitus 1 y sus familiares, lo que puede relacionarse con una inadecuada administración de insulina y con una mala alimentación familiar.

La población aquí estudiada comprende pacientes adultos con diabetes mellitus de larga evolución y con anticuerpos anti-GAD positivos en un número bajo de ellos, lo que se relaciona con las observaciones previas de disminución natural de la concentración de anticuerpos, que inicialmente era elevada.<sup>13</sup>

Consideramos que los anticuerpos anti-GAD pueden asociarse con la curva de tolerancia de la glucosa, un parámetro de detección temprana de diabetes, en sujetos con factores de riesgo para experimentar diabetes mellitus por herencia, sobrepeso, obesidad, sedentarismo, hipertensión o dislipidemia, así como en mujeres con hijos con peso menor de 2.5 o mayor de 4 kg al nacer.

Es necesario hacer estudios de cohorte en una muestra mayor para valorar en nuestra población la utilidad predictiva de anticuerpos anti-GAD.

La heterogeneidad de nuestros hallazgos nos permite comprender parcialmente la compleja interrelación entre los factores de autoinmunidad y la diabetes mellitus.

## CONCLUSIONES

Los anticuerpos anti-GAD65 están presentes con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. En nuestra muestra no encontramos diferencias significativas de anticuerpos anti-GAD65 positivos entre los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 y sus familiares.

## Declaración de conflictos de intereses

Como autores, declaramos no tener conflictos de intereses relacionados con este trabajo. Tampoco recibimos financiación de empresas privadas para hacer este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Hampe C, Orqvist E, Rolandsson O, Landin-Olsson M, et al. Species-specific autoantibodies in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):643-648.
2. Ellis T, Schatz D, Ottendorfer E, Lan MS, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes* 1998;47:566-569.
3. Ott PA, Dittrich MT, Herzog BA, Guerkov R, et al. T cells recognize multiple GAD65 and proinsulin epitopes in human type 1 diabetes, suggesting determinant spreading. *J Clin Immunol* 2004;24:327-339.
4. Kaufman D, Clare-Salzler M, Tian J, Forsthuber T, et al. Spontaneous loss of T cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin dependent diabetes. *Nature* 1993;366:70-72.
5. Tisch R, Yang XD, Singer S, Liblau RS, et al. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature* 1993;366:72-75.
6. Yang X, Michie S, Mebius R, Tisch R, et al. The role of cell adhesion molecules in the development of IDDM. Implications for pathogenesis and therapy. *Diabetes* 1996;45:705-710.
7. Vandewalle C, Falorni A, Svanholm S, Lernmark A, et al. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:846-851.
8. Rolandsson O, Hagg E, Janer M, Rutledge E, et al. High GAD65 autoantibody levels in nondiabetic adults are asso-

- ciated with HLA but not with CTLA-4 or INS VNTR. *J Intern Med* 2003; 253:447-453.
9. Falorni A, Gambelunghe G, Forini F, Kassi G, et al. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:309-316.
  10. Tuomi T, Groop L, Zimmet P, Rowley MJ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359-362.
  11. Seissler J, Hatzigelaki E, Scherbaum WA. Modern concepts for the prediction of type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:S304-S316.
  12. Hoppu S, Ronkainen MS, Kulmala P, Akerblom HK, et al. GAD65 antibody isotypes and epitope recognition during the prediabetic process in siblings of children with type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2004;136:120-128.
  13. Maruyama T, Oak S, Shimada A, Hampe CS. GAD65 autoantibody responses in Japanese latent autoimmune diabetes in adult patients. *Diabetes Care* 2008;31:1602-1607.



## Pruebas cutáneas de punción con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica

Olimpio Rodríguez Santos,\* Feres Abou Khair,\*\* Iván Oswaldo Tinoco Morán,\*\*\* Rodolfo Celio Murillo,\*\*\*\* Víctor R Meli,<sup>1</sup> Humberto J Barata,<sup>1</sup> Alexis Labrada Rosado<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** los ácaros domésticos juegan un papel importante como aeroalergenos en todo el mundo y en particular en el ambiente tropical.

**Objetivo:** identificar la sensibilización a diferentes especies de ácaros domésticos en pacientes alérgicos de la ciudad de Camagüey, Cuba, y comparar extractos alérgicos estandarizados de diversas procedencias mediante pruebas cutáneas por punción.

**Pacientes y método:** se realizó una prueba por punción cutánea a 60 pacientes con asma, rinitis (o ambas), y a 60 voluntarios sanos de 2 a 76 años de edad. En ambos grupos se utilizaron lancetas Diater-Prick y extractos alérgicos Valergen (Biocen, Cuba) de 20,000 UB/mL y Diater (Argentina) de 50,000 UBE/PNU/mL.

**Resultados:** se observó que con los extractos de los laboratorios Diater la mayor prevalencia de sensibilización fue para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df) y *Blomia tropicalis* (Bt), tanto en los enfermos como en los controles sanos. Los valores de sensibilidad diagnóstica fueron: Dp, 79%; Df, 84%; Bt, 84% y *B. kulagini*, 83%. La especificidad varió entre 72 y 85%. Con los extractos alérgicos de Biocen, se encontraron valores de positividad más altos con *Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. siboney* (Ds). Los valores de sensibilidad fueron de 78% para Dp, de 78% para Ds y de 82% para Bt. Los valores de especificidad se ubicaron entre 79 y 82%.

**Conclusión:** los extractos alérgicos estandarizados de los laboratorios evaluados indujeron valores similares de sensibilidad y especificidad.

**Palabras clave:** ácaros, prueba de hipersensibilidad inmediata, asma, rinitis, sensibilización, sensibilidad, especificidad.

### ABSTRACT

**Background:** House dust mites are important airborne allergens worldwide, particularly in the tropical environment.

**Objective:** To assess sensitization of allergic patients to different mite species in the Cuban city of Camaguey; as well as to compare standardized allergen extracts from different sources by skin prick tests.

**Patients and method:** Skin prick tests were performed in 60 patients with asthma and/or allergic rhinitis and in 60 non-allergic volunteers, ranging from 2 to 76 years old. In both groups, Diater-Prick lancets were used, together with Valergen extracts (Biocen, Cuba) at 20,000 BU/mL and Diater extracts (Argentina) at 50,000 UBE/PNU/mL.

**Results:** The highest values of sensitization prevalence using Diater extracts were seen in *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df), and *Blomia tropicalis* (Bt) in allergic patients and in non-allergic controls. Diagnostic sensitivity values were: Dp, 79%; Df, 84%; Bt, 84% and *B. kulagini*, 83%. Specificity varied from 72 to 85%. On the other hand, with Biocen extracts, the highest positivity was noted in Dp and *D. siboney* (Ds). Sensitivity values were 78% (Dp); 78% (Ds) and 82% (BT). Specificity values ranged from 79 to 82%.

**Conclusions:** The standardized allergen extracts from the assessed laboratories induced similar values of sensitivity and specificity.

**Key words:** mites, immediate hypersensitivity test, asthma, rhinitis, sensitization, sensitivity, specificity.

\* Especialista de segundo grado en Alergología, Policlínico Universitario Docente José Martí, Camagüey, Cuba.

\*\* Médico alergólogo, Clínica Santa Rosa el Tigre, Anzoátegui, Venezuela.

\*\*\* Departamento de Alergología Clínica, Torre Médica para la Familia, ciudad de Machala, provincia del Oro, Ecuador.

\*\*\*\* Especialista en Pediatría y Alergología, Tehuacán, Puebla, México.

<sup>1</sup> Diater Laboratorios, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Centro Nacional de Biopreparados (Biocen), La Habana, Cuba.

Camagüey, Cuba.

Correo electrónico: olimpiors@finlay.cmw.sld.cu

Recibido: noviembre, 2010. Aceptado: diciembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Santos O, Abou-Khair F, Tinoco-Morán IO, Celio-Murillo R y col. Pruebas cutáneas de punción con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica. Rev Alerg Mex 2010;57(6):196-201.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Correspondencia: Dr. Olimpio Rodríguez Santos. Calle Heredia, edificio D, apartamento 2, Bembeta y Lugareño, Reparto Boves,

La fuente más importante de alérgenos del polvo doméstico proviene de los ácaros; sin embargo, no se han podido demostrar los beneficios clínicos de las medidas diseñadas para disminuir la exposición a ellos en asmáticos sensibles.<sup>1</sup>

Esta evidencia apunta hacia la continuidad de los estudios encaminados a conocer la sensibilización a múltiples ácaros y su posible reactividad cruzada con otros alérgenos, lo cual podría contribuir a mejorar la eficacia del tratamiento preventivo en un grupo considerable de individuos que padecen enfermedades alérgicas.<sup>2</sup>

En la rinitis alérgica y en el asma, la gravedad de los síntomas se ha vinculado con una mayor intensidad de la respuesta cutánea a los ácaros del polvo doméstico;<sup>3</sup> en consecuencia, resulta ineludible determinar, para cada paciente, los ácaros a los que se ha sensibilizado y la intensidad de dicha reacción.

En algunos países, los alérgenos más comunes para los humanos son *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*,<sup>4,5</sup> mientras que en otras naciones se observó una mayor prevalencia de sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Blomia tropicalis*.<sup>6</sup> En Cuba, *Dermatophagoides siboney*<sup>7</sup> comparte una alta reactividad cruzada con *Dermatophagoides pteronyssinus*, y particularmente con *D. farinae*,<sup>8</sup> especie ausente en la isla mayor del Caribe. Varios estudios llevados a cabo en Cuba, aunque limitados a la región de La Habana, confirman la elevada sensibilización de enfermos con alergia respiratoria a los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* y *Dermatophagoides siboney*.<sup>9-13</sup>

En Camagüey, desde hace casi dos décadas, se vienen realizando ensayos clínicos con alérgenos de los ácaros domésticos. En una publicación reciente se destacó que *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* continúan siendo los ácaros a los que se sensibilizan con mayor frecuencia los pacientes alérgicos.<sup>14</sup>

La estandarización de los extractos alérgicos es un proceso tecnológico y regulatorio dirigido a lograr que estos productos alcancen resultados reproducibles en el diagnóstico y en la inmunoterapia no sólo entre lotes de un mismo fabricante, sino también, a la larga, entre

productos de diferentes fabricantes. Con ese propósito se han introducido unidades de actividad biológica, aunque no se han logrado armonizar internacionalmente.

Dada la elevada prevalencia de sensibilización a los ácaros, el objetivo de esta investigación fue comparar la sensibilidad y la especificidad diagnósticas de la prueba de punción cutánea en pacientes con alergias respiratorias, usando extractos alérgicos estandarizados preparados nacionalmente a partir de los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*), *D. siboney* (*Ds*) y *Blomia tropicalis* (*Bt*), del laboratorio Biocen de Cuba, y extractos alérgicos importados de una región geográficamente distante (Diater, Argentina), en particular de los ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*), *Dermatophagoides farinae* (*Df*), *Acarus siro* (*As*), *Lepidoglyphus destructor* (*Ld*), *Tyrophagus putrescentiae* (*Tp*), *Glycyphagus domesticus* (*Gd*), *Chortoglyphus arcuatus* (*Ca*), *Blomia tropicalis* (*Bt*) y *Blomia kulagini* (*Bk*).

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó la prueba de hipersensibilidad inmediata tipo I por Prick a 60 pacientes que asistieron, de agosto a noviembre del 2010, a los servicios de alergología de los policlínicos Previsora y Joaquín de Agüero de la ciudad de Camagüey, Cuba. Los casos se obtuvieron por muestreo fortuito, es decir, se reclutaron todos los pacientes con asma y rinitis. Los límites de edad de los sujetos fueron 2 y 76 años, y de acuerdo con ello se dividieron en dos grupos: el de menores de 15 años y el de los mayores de esa edad.

Se emparejaron 60 voluntarios sanos de las mismas áreas de salud, quienes habían dado su consentimiento informado para que les practicaran las pruebas que se habían realizado a los grupos de enfermos. Dichas pruebas se hicieron con alérgenos de ácaros estandarizados fabricados en los laboratorios Biocen y Diater, de Cuba y Argentina, respectivamente.

En ambos grupos se utilizaron lancetas Diater-prick con punta de 1.0 mm, las cuales forman un ángulo agudo de 25°, como recomienda Morrow-Brown.<sup>15</sup>

Previa limpieza de la piel con alcohol de 70°, se aplicaron en el antebrazo izquierdo el control positivo y el negativo, así como los extractos de ácaros de Biocen:



*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. siboney* y *Blomia tropicalis* en concentraciones de 20,000 UB/mL.

En el antebrazo derecho se aplicaron los extractos glicerinados de los laboratorios Diater: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Glycyphagus domesticus*, *Chortoglyphus arcuatus*, *Blomia tropicalis* y *Blomia kulagini* en concentración de 50,000 UBE/PNU/mL.

Para realizar la prueba cutánea de punción, se rotuló en la piel, cada 3 cm, con un bolígrafo fino. Al lado de cada marca se colocó una gota de los extractos y una gota del control positivo y negativo. Una vez colocadas todas las gotas, se practicó una punción en la piel con una lanceta individual, en sentido perpendicular a la epidermis, sin inducir sangrado.

A los cuatro minutos de efectuar las punciones, se retiró el extracto mediante secado con papel absorbente.

La lectura se hizo 20 minutos después de la aplicación. Se midieron los diámetros mayor y perpendicular de la pápula; los resultados se anotaron en la hoja de registro y se determinó la media aritmética de ambos.

Se consideró que la prueba había sido correctamente realizada cuando el control diluyente no provocó reacción y la histamina generó un diámetro medio igual o superior a 3 mm. La reacción a un alérgeno se consideró positiva cuando la media aritmética de los diámetros de la pápula fue mayor o igual a 3 mm.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa Epidat 3.1.

## RESULTADOS

El 48% de la muestra padecía rinitis, 35% asma y el resto asma y rinitis. La edad promedio de los enfermos fue de 31 años, y de los sanos de 29. La moda de los enfermos fue 6 y de los controles sanos, 9.

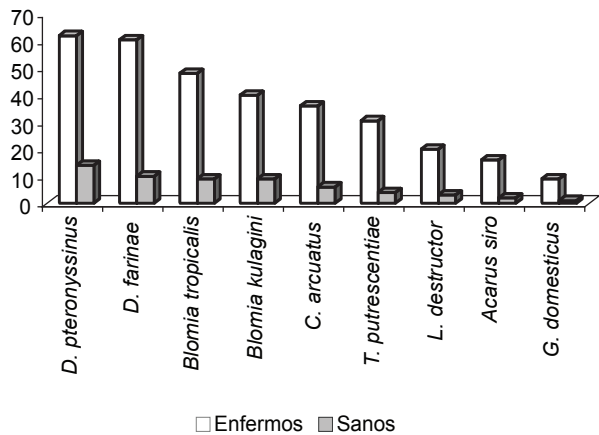
Con respecto a la edad, 34 enfermos tenían menos de 15 años y 26 tenían 15 o más años cumplidos. En los sanos, la cifra fue de 32 y 28, respectivamente.

En cuanto al género, 59% de los enfermos y 61% de los sanos eran mujeres.

La respuesta a los extractos de ácaros no fue significativamente diferente en ninguno de los dos grupos respecto a la prevalencia de sensibilización o el tamaño

del habón. No obstante, un niño de 10 años con asma y rinitis, tras la prueba con *D. siboney*, mostró un habón de 15 mm de diámetro, y una mujer de 73 años, con rinitis, a quien se aplicó *B. tropicalis*, mostró uno de 13 mm. En ambos pacientes se reprodujo el cuadro clínico agudo de rinitis y asma.

En la Figura 1 se observa que hubo mayor sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* y *Blomia kulagini* con los extractos de laboratorios Diater en los enfermos y en los controles sanos.



**Figura 1.** Pruebas de Prick positivas a ácaros con extractos de laboratorios Diater, en pacientes con rinitis y asma y en voluntarios sanos.

Para los ácaros más frecuentes (Cuadro 1), los valores de sensibilidad (S) y especificidad (E) fueron: *D. pteronyssinus*: S, 79, IC de 95%, 68-89 y E: 85, IC de 95%, 76-96. *D. farinae* S: 84, IC de 95%, 74-94 y E: 85, IC de 95%, 75-95. *Blomia tropicalis* S: 84, IC de 95%, 74-96 y E: 81, IC de 95%, 70-91. *Blomia kulagini* S: 83, IC de 95%, 72-95 y E: 72, IC de 95%, 61-83.

De acuerdo con la Figura 2, los mayores valores de sensibilización con los extractos alérgenos de los laboratorios Biocen fueron, en orden decreciente, para: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. siboney*, *Blomia tropicalis*. Los valores positivos para los enfermos fueron mayores con *D. siboney*, y para los controles sanos con *Blomia tropicalis*.

En cuanto a los valores de sensibilidad y especificidad, los extractos alérgenos producidos en Biocen

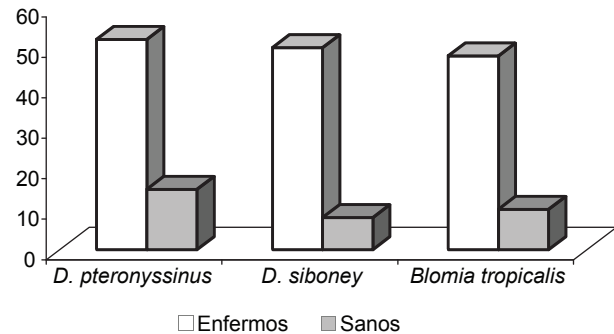
indujeron para *D. pteronyssinus* un valor S de 78 (IC de 95% 67-89) y de E: 87 (IC de 95% 76-98). Para *D. siboney* el valor S fue de 86 (IC de 95% 77-96) y E: 84 (IC de 95% 74-94) y para *Blomia tropicalis* S: 82 (IC de 95% 72-93) y E: 79 (IC de 95% 69 a -90); como se aprecia en el Cuadro 2.

## DISCUSIÓN

Los mayores valores de sensibilización a los ácaros se observaron con *D. pteronyssinus*, y fueron muy similares con los extractos de ambos laboratorios ( $p > 0.05$ ); si bien los productos de Diater permanecieron dos meses bajo condiciones no óptimas de almacenamiento.

El hallazgo de pacientes con respuesta excesiva a la punción cutánea con *D. siboney* y *B. tropicalis*, que sufrieron un cuadro clínico agudo de rinitis y asma, concuerda con reportes de algunos autores que han vinculado la gravedad de la rinitis y el asma con una mayor intensidad de la respuesta cutánea a los ácaros del polvo doméstico.<sup>3</sup>

Con los productos Diater, *D. pteronyssinus*, *D. farinae* y *Blomia tropicalis* fueron los que provocaron mayor sensibilización cutánea; con los extractos de Biocen, fueron *D. pteronyssinus* y *D. siboney*. Resulta interesante



**Figura 2.** Pruebas de Prick positivas con extractos de ácaros de los laboratorios Biocen, en enfermos y controles sanos.

la alta frecuencia de pruebas positivas a *D. farinae*, si se tiene en cuenta que esta especie no está presente en Cuba, lo cual puede explicarse por la alta reactividad cruzada con la especie endémica *D. siboney*,<sup>8</sup> que básicamente es una variante taxonómica de *D. farinae* adaptada al clima tropical. Estudios previos han arrojado resultados muy semejantes, con valores de positividad entre 77<sup>9</sup> y 79%,<sup>10</sup> usando extractos de *D. farinae* de los laboratorios ALK-Abelló originarios de Europa. Algo similar ocurre entre las especies *Blomia kulagini* (ausente en Cuba) y *Blomia tropicalis*.

**Cuadro 1.** Valores de sensibilidad y especificidad con intervalo de confianza (IC) de 95% de los extractos de ácaros de laboratorios Diater

Ácaros	Sensibilidad	IC de 95%	Especificidad	IC de 95%
<i>D. pteronyssinus</i>	78.79	68.17-89.41	85.19	74.78-95.59
<i>D. farinae</i>	83.61	73.50-93.72	84.75	74.72-94.77
<i>Blomia tropicalis</i>	84.21	73.87-94.55	80.95	70.46-91.44
<i>Blomia kulagini</i>	83.33	71.75-94.92	72.22	61.18-83.26
<i>C. arcuatus</i>	85.71	73.94-97.49	69.23	73.94-97.49
<i>T. putrescentiae</i>	88.57	76.60-100.00	65.88	55.22-76.55
<i>L. destructor</i>	87.50	72.19-100.00	59.38	49.03-69.72
<i>Acarus siro</i>	88.89	71.59-100.00	56.86	46.76-66.96
<i>G. domesticus</i>	88.89	62.80-100.00	53.15	43.42-62.89

**Cuadro 2.** Valores de sensibilidad y especificidad con intervalo de confianza (IC) de 95% de los extractos de ácaros de laboratorios Biocen

Ácaros	Sensibilidad	IC de 95%	Especificidad	IC de 95%
<i>D. pteronyssinus</i>	77.94	67.35-88.53	86.54	76.30-96.78
<i>D. siboney</i>	86.21	76.47 a -95.94	83.87	73.91-93.83
<i>Blomia tropicalis</i>	82.46	71.71-93.21	79.37	68.58 a -90.15

Los resultados encontrados con los productos de los laboratorios Diater son muy parecidos a los obtenidos en Santo Domingo con los mismos extractos alergénicos.<sup>16</sup> También se han encontrado sensibilizaciones iguales en Ecuador.<sup>17</sup>

Estos resultados son de interés, dada la escasa mejoría de algunos enfermos a pesar de la aplicación de inmunoterapia con *D. pteronyssinus*, *D. siboney* y *Blomia tropicalis*; lo cual podría estar en relación con la sensibilización a los alérgenos de estos ácaros, que se ensayan por primera vez en Camagüey.

El valor de sensibilidad de la prueba cutánea se determinó mediante la manifestación de síntomas clínicos a la exposición al alérgeno, en comparación con el grupo control. Y a pesar de no contar con patrón de referencia, los resultados permiten dar una explicación parcial al fenómeno que clasifica el diagnóstico nosológico, potenciando el criterio de sensibilización a los diferentes ácaros.

En el mismo sentido, al no fijar un carácter estacional en el comportamiento de los ácaros en Cuba, se marca una diferencia con respecto a algunos climas templados, lo cual también deja varias interrogantes para futuras investigaciones.<sup>12</sup>

En ese sentido, estudios llevados a cabo en países cálidos tan distantes como Israel<sup>18</sup> y Arabia Saudita,<sup>4</sup> han demostrado con *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Blomia tropicalis*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Acarus siro*, *Glycyphagus domesticus* y *Blomia kulagini*, resultados similares a los obtenidos en esta investigación, incluso en la intensidad de las reacciones positivas a *D. farinae*, *D. pteronyssinus* y *B. tropicalis*, como en el caso de Israel, a pesar de que el clima mediterráneo desértico es mucho menos húmedo que el de Cuba.

En pacientes con rinitis alérgica originarios de Changsha, ciudad continental del sur de China, capital de la provincia de Hunan, los ácaros más prevalentes fueron: *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*;<sup>5</sup> mientras que en la ciudad insular de Taipei, con un clima similar al de Cuba, la prevalencia de sensibilidad a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Blomia tropicalis* fue de 90.7, 88.2 y 84.6%, respectivamente.<sup>6</sup>

En niños con asma provenientes de Xinhua, las pruebas fueron positivas, por arriba de 60%, a *Derma-*

*tophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Blomia tropicalis*.<sup>19</sup> En contraste, en Almería, España, niños atópicos de 10 a 11 años de edad mostraron sensibilización principalmente a *D. pteronyssinus* (36.2%) y *D. farinae* (32.3%).<sup>20</sup>

Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio realizado en un área de la ciudad de Camagüey en cuanto a sensibilización de pacientes. Por esta razón, se concluye que la prueba de punción cutánea practicada con un espectro amplio de extractos alergénicos de varias especies de ácaros permite la identificación de fuentes alergénicas asociadas con la rinitis y el asma.

## CONCLUSIONES

Los ácaros *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. siboney* y *B. tropicalis* inducen los valores más altos de sensibilización.

Los extractos alergénicos estandarizados de diferentes laboratorios (Diater y Biocen), utilizados en esta investigación, produjeron valores similares de sensibilidad y especificidad.

Las pruebas de sensibilidad y especificidad realizadas con extractos de Argentina y Cuba potencian, en asma y rinitis, la sensibilización para los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides siboney*, *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Glycyphagus domesticus*, *Chortoglyphus arcuatus*, *Blomia tropicalis* y *Blomia kulagini*.

## REFERENCIAS

1. Gøtzsche PC, Johansen HK. Medidas de control del ácaro del polvo doméstico para el asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
2. Arlian LG, Morgan MS, Vyszynski-Moher DL, Sharra D. Cross-reactivity between storage and dust mites and between mites and shrimp. *Exp Appl Acarol* 2009;47(2):159-172.
3. Valero A, Pereira C, Loureiro C, Martínez-Cócera C, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and

- Portugal. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(3):167-172.
4. Koshak EA. Skin test reactivity to indoor allergens correlates with asthma severity in Jeddah, Saudi Arabia. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2006;2(1):11-19.
  5. Jiang C, Li L, Tan G. [Aeroallergen spectrum of 387 patients with allergic rhinitis in Changsha area]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;22(17):794-797.
  6. Wan KS, Yang W, Wu WF. A survey of serum specific-IgE to common allergens in primary school children of Taipei city. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28(1):1-6.
  7. Cuervo N, Dusbabek F, de la Cruz, J, Abreu R. Los ácaros de los polvos domésticos en Cuba. *Rev Cub Med Trop* 1983;35:83-103.
  8. Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S. Cross-reactivity between *Dermatophagoides siboney* and other domestic mites. II. Analysis of individual cross-reacting allergens after SDS-PAGE and Western Blotting inhibition. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:206-214.
  9. Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S. Sensitisation to *Dermatophagoides siboney*, *Blomia tropicalis*, and other domestic mites in asthmatic patients. *Allergy* 1996;51:501-505.
  10. Martínez N, Aranda RE, Casas R, Garriga S, Labrada A. Epidemiological study of sensitization to common inhalant allergens in Cuba. *Allergy Clin Immunology Int* 1997;(Suppl 4):148.
  11. Castro RL, Mateo M, Naranjo RM, Navarro B, et al. Correlation between skin tests to *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* and *Blomia tropicalis* in Cuban asthmatics. *Allergol et Immunopathol* 2006;34(1):23-26.
  12. Colloff M. Dust mites (Chapter Seasonal dynamics of natural populations and allergens). Australia Springer CSIRO; 2009:244-251.
  13. Almarales RL, Castelló MA, Díaz MR, Canosa JS, et al. Sensitization to three species of mites in allergic patients from the coastal area of Havana city. *Rev Alerg Mex* 2009;56(2):31-35.
  14. Rodríguez Santos O. Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros. *Rev Alerg Mex* 2008;55(2):71-75.
  15. Morrow BH, Su S, Thantrey N. Prick testing for allergens standardized by using a precision needle. *Clin Allergy* 1981;11:95-98.
  16. Castillo AJ, Fernández-Caldas E, Barata H. Sensitization to domestic mites in Santo Domingo (The Caribbean) [Poster # 910] Presentado en el congreso de la Academia Americana de AAAAI. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):S235.
  17. Valdivieso R, Iraola V, Estupiñán M, Fernández-Caldas E. Sensitization and exposure to house dust and storage mites in high-altitude areas of Ecuador. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(4):532-538.
  18. Sade K, Roitman D, Kivity S. Sensitization to *Dermatophagoides*, *Blomia tropicalis*, and other mites in atopic patients. *J Asthma* 2010;47(8):849-852.
  19. Zhao SY, Wei Y, Li XB, Chen JP, et al. Prevalence of mite hypersensitivity in children with asthma. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2007;25(5):432-433.
  20. Batllés-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubí-Ruiz T, Bonillo-Perales A, et al. Prevalence and factors linked to atopy in 10-and 11-year-old children in Almería, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(1):13-19.



## Alergia a materiales utilizados en procedimientos dentales

Martha Patricia Valencia Zavala,\* Manuel Anastacio Sánchez Olivas,\* Guillermo Velázquez Sámano,\*  
Guadalupe Sepúlveda,\* Iveth Flores,\*\* Andrea Velazco,\* Gloria Bertha Vega Robledo\*\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** revisar la bibliografía existente hasta la fecha en relación con los efectos patológicos que más frecuentemente generan los materiales utilizados en la clínica dental.

**Fuente de datos:** en PubMed se investigaron las palabras clave: biomaterial dental, toxicidad odontológica, alergia odontológica, alergenios dentales, resinas dentales, hipersensibilidad.

**Selección de citas:** los artículos seleccionados se eligieron por ser relevantes para este tema.

**Resultados:** los biomateriales utilizados en tratamientos dentales u ortodóncicos pueden ocasionar alteraciones de importancia biológica en individuos susceptibles o sensibilizados, porque son capaces de alterar las funciones celulares de la boca, como la dentinogénesis y la reparación de tejidos; se ha observado que dichos biomateriales son tóxicos y mutagénicos. Algunos de ellos liberan antígenos o alergenios potenciales con capacidad de inducir reacciones de distinta intensidad, ya sean reacciones inmunológicas inmediatas o tardías, o reacciones alérgicas inmediatas o tardías; a dichas reacciones puede asociarse daño extraoral.

**Conclusiones:** se ha incrementado el número de pacientes con afecciones originadas por procedimientos odontológicos. El desconocimiento de estas afecciones genera que se retrase el diagnóstico y que se intensifique el daño. El estudio de los biomateriales usados en clínica odontológica, el análisis de los efectos nocivos que producen, la investigación clínica de las manifestaciones patológicas que ocasionan y la difusión de éstas deberán intensificarse para que los odontólogos y los médicos alergólogos traten en forma oportuna y exitosa los efectos patológicos que los biomateriales dentales ocasionan.

**Palabras clave:** biomateriales dentales, toxicidad odontológica, alergias odontológicas, alergenios dentales, resinas dentales, hipersensibilidad.

### ABSTRACT

**Objective:** To provide a review of the literature regarding the pathological effects of material used in clinical dentistry.

**Data sources:** PubMed search was performed using the key words: dental biomaterial, odontologic toxicity, odontologic allergy, dental allergens, dental resins.

**Study selection:** Articles were selected based on their relevance to this topic.

**Results:** The biomaterials used in orthodontic or dental treatment may lead to alterations of greater biological importance in susceptible or sensitized individuals, and may be able to alter the functions of cells in the mouth, including dentinogenesis and tissue repair; toxicity and mutagenicity have been observed. Some of them release potential antigens or allergens capable to induce immune or immediate and delayed allergic reactions of diverse severity and extension, which may include extraoral damage.

**Conclusions:** The number of patients with pathology originated by dental materials has increased. The scarce knowledge about it delays diagnosis. The study of biomaterials used in odontologic procedures and its harmful effect must be encouraged, as well as its pathological manifestations which require more clinical investigation and diffusion, with the aim to give more and better information to dentists, family and allergy physicians so that they can provide a prompt and successful care.

**Key words:** dental biomaterial, odontologic toxicity, odontologic allergy, dental allergens, dental resins, hypersensitivity.

\* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México, México, DF.

\*\* Facultad de Química, UNAM, México, DF.

\*\*\* Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, México, DF.

Correspondencia: Dra. Martha Patricia Valencia Zavala. Zacatecas 44, consultorio 203, colonia Roma, CP 06700, México, DF. Correo electrónico: valenciavazavala@hotmail.com

Recibido: octubre, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Valencia-Zavala MP, Sánchez-Olivas MA, Velázquez-Sámano G, Sepúlveda G y col. Alergia a materiales utilizados en procedimientos dentales. Rev Alerg Mex 2010;57(6):202-207.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)



**E**n procedimientos odontológicos deben usarse adecuadamente los materiales, porque existe el riesgo potencial de experimentar reacciones de hipersensibilidad a ellos. Entre las sustancias capaces de producir reacciones de hipersensibilidad se encuentran: las pastas, los cementos, las tiras impregnadas, los geles, los colutorios, el eugenol y el ácido poliacrílico, así como los metales y sus aleaciones, entre otros.

La hipersensibilidad, una respuesta aumentada del sistema inmunológico, es capaz de inducir daño tisular o funcional, según los cuatro tipos que Gell y Coombs clasificaron.

## FISIOPATOLOGÍA

Los materiales usados en los procedimientos dentales deben cumplir con ciertas propiedades o requisitos para que puedan utilizarse en seres humanos; es decir, no deben intoxicar o irritar los tejidos o, dicho de otra manera, deben ser inocuos. Estas características sólo son una parte de lo que se conoce como “biocompatibilidad”.

Existen organizaciones –como la Federación Dental Internacional, la Organización de Estandarización Internacional y la Asociación Dental Americana– cuya función es aprobar los materiales cuando han cumplido con ciertas normas biológicas y técnicas establecidas por ellas, o desaprobarlos cuando no han cumplido con dichas normas. Sin embargo, siempre existe la posibilidad de que los materiales aprobados y frecuentemente utilizados generen reacciones adversas. El interés manifestado ante dicho riesgo ha generado en el mundo distintos sistemas de farmacovigilancia, con los cuales se han detectado reacciones adversas leves, moderadas, graves e, incluso, letales.<sup>1</sup>

Después de que por indicación médica se le aplica a un paciente un biomaterial, éste estará en contacto con sus tejidos, ya sea en forma temporal o permanente. La existencia de un material en un sistema biológico genera efectos en dos sentidos: 1) el medio biológico ejerce un efecto sobre el material, efecto que puede observarse clínicamente en los mecanismos de corrosión y solubilidad y que se conoce como biodegradación, y 2) el material ejerce un efecto sobre el medio biológico; este efecto

tiene consecuencias fisiopatológicas y psicopatológicas, aun cuando en términos clínicos sea más sutil.<sup>2,3</sup>

La biodegradación intraoral incluye un proceso de destrucción y uno de disolución ocasionados por la saliva, así como una destrucción fisicoquímica, desgaste y erosión causados por la comida, la masticación y la actividad bacteriana.<sup>2</sup> La liberación de elementos de un biomaterial, como iones metálicos por corrosión de aleaciones o degradación de peróxidos, es fundamental para producir efectos biológicos adversos, como toxicidad, alergia y mutagenicidad.<sup>3,4</sup>

El efecto biológico de estos elementos liberados puede ser sistémico o local. Los efectos sistémicos dependen de la ruta de acceso al interior del organismo. La mayor parte de estos materiales ingresan al organismo a través de la piel, del sistema respiratorio o de los epitelios gingival e intestinal.<sup>2,5-7</sup> Los elementos que los implantes dentales liberan en los tejidos próximos son biológicamente más críticos porque pueden producir sensibilizaciones alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y graves intoxicaciones. También se producen efectos carcinogénicos o mutagénicos. Estos últimos se han relacionado con ciertos iones metálicos y residuos de resinas.

Algunos químicos son capaces de inducir mutaciones genéticas porque dañan el ADN mediante una actividad clastogénica (rompimiento de genes), cuya consecuencia acumulativa final es la producción de aberraciones cromosómicas.<sup>8,9</sup> Los efectos carcinogénicos corresponden a alteraciones que sufre el ADN; éstas implican multiplicación y crecimiento celular inadecuados que a la larga producen cáncer.<sup>3</sup> En los efectos locales hay agresión sobre las piezas dentales (tejidos mineralizados y pulpa dental) y sobre las mucosas intraorales y sus componentes celulares.

Algunos de los materiales implicados con más frecuencia en las reacciones adversas se describen a continuación.

## METALES

Las amalgamas contienen varios metales –como plata, cobre, estaño y otros elementos– que se mezclan con el mercurio.<sup>10</sup> Actualmente varios países han suspendido su uso, por la contaminación ambiental y por los efectos

secundarios que producen.<sup>11</sup> En el profesional que las utiliza el daño clínico son erosiones y fisuras en la piel de los dedos. Sólo alrededor de 2% experimenta reacción al mercurio; ésta es más frecuente en mujeres y las reacciones de hipersensibilidad pueden ser de tipo I o IV.<sup>12</sup>

Las aleaciones mezcladas y el titanio<sup>13,14</sup> comercial puro son ampliamente usados en Odontología, para restauraciones permanentes y temporales, ferulizaciones y dispositivos ortodónticos fijos y removibles; se ha señalado que cada restauración metálica libera cationes debido a la corrosión.<sup>2,4,15</sup> Estos iones pueden distribuirse en todo el organismo<sup>3</sup> y en la cavidad oral, donde se han encontrado en la saliva, en la lengua<sup>4,16</sup> y en la encía.<sup>17</sup> Se han descrito reacciones granulomatosas generadas por el titanio que se utiliza en los implantes.<sup>18,19</sup>

En 1986 las aleaciones dentales fueron clasificadas por la Asociación Dental Americana como: 1) aleaciones altamente nobles, 2) aleaciones nobles, y 3) aleaciones metal base.

El níquel se encuentra en aproximadamente 76%<sup>20</sup> de las reacciones alérgicas, de ahí que sea uno de los metales que más frecuentemente se relacionan con reacciones de hipersensibilidad. Su incidencia es mayor en las mujeres, en las que produce dermatitis por contacto.<sup>21,22</sup> Cuando ésta aparece, las manifestaciones clínicas –que son polimorfas y que se localizan en el dorso de la mano, el cuello, la cara y los párpados– son: eritema difuso, eccema, descamación y fisuras, prurito y eritema multiforme.<sup>23,24</sup> Se ha referido que puede existir sensibilización previa en la dermis de los pacientes que sufren daño oral. Las lesiones intraorales encontradas son: hiperplasia gingival, descamación labial, queilitis angular, periodontitis, estomatitis con eritema moderado o severo, exantema papular perioral y úlceras, así como sensación de ardor, pérdida del gusto y sabor metálico.<sup>25</sup>

Para que las manifestaciones alérgicas se produzcan, se requiere que en la región bucal haya más níquel (entre 5 y 12 veces más) que en la piel.<sup>26</sup> Después de que los materiales dentales metálicos se probaron, en estudios *in vitro*, en un medio ácido (similar al generado por la placa dentobacteriana, bebidas ácidas o regurgitación), la liberación de iones de níquel fue mayor que la de cromo. Lo anterior puede influir en la citotoxicidad pero no en la alergia, que es independiente de la dosis.<sup>27</sup>

Algunos metales que se han catalogado como alérgicos son: el cobre, el platino, la plata, el cinc, el paladio,<sup>28</sup> el berilio, el oro, el cromo, el manganeso<sup>29</sup> y el cobalto. Las principales manifestaciones clínicas son: síndrome del labio ardoroso, estomatitis ulcerosa, dolor y ardor en la mucosa oral, así como lesiones en forma de liquen plano oral y en otras formas liquenoides, que se asocian principalmente con el oro.<sup>30</sup> También se ha observado eccema de manos y pustulosis palmoplantar.<sup>31</sup>

Se ha comprobado que los metales Cu, Ni y Be tienen un elevado potencial citotóxico.<sup>4</sup> En pacientes con implantes dentales con titanio –el cual se considera que es uno de los elementos más biocompatibles– se ha observado eccema facial, lesiones con abundantes macrófagos y linfocitos T, lo cual sugiere hipersensibilidad tipo IV.<sup>19</sup>

## RESINAS

La mayor parte de las resinas usadas actualmente corresponden a materiales híbridos, los cuales se denominan así por estar conformados por grupos poliméricos reforzados con una fase inorgánica de vidrio de diferente composición, tamaño y porcentaje de relleno.<sup>32</sup> Algunas resinas con deficiencias en su polimerización han generado reacciones de hipersensibilidad cuando están en contacto con los tejidos. Desencadenan una respuesta alérgica o citotóxica que se manifiesta en la mucosa oral en forma de lesiones liquenoides.

El polimetacrilato de metilo es un termoplástico que puede moldearse con calor. En Odontología se usa mucho para fabricar dientes y como base de dentaduras postizas. Éste es otro material que puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad.<sup>14</sup> Aunque no se ha determinado con precisión el mecanismo de producción de daño tisular, algunos autores consideran que el polimetacrilato de metilo produce reacciones tipo I y IV.<sup>33-36</sup>

## HIPOCLORITO DE SODIO

Por ser un medicamento altamente antibacteriano, disolvente de tejidos y con efecto de lubricación, es el medicamento preferido para realizar la limpieza de los conductos radiculares. Sin embargo, su efecto tóxico aumenta con su concentración; además, su efecto alérgico es ampliamente conocido. Por su utilidad como

agente blanqueador y desinfectante se usa no sólo en el consultorio sino también en el hogar. Las complicaciones más comunes que genera el uso de esta sustancia son: la inyección accidental en el seno maxilar a través de perforaciones radiculares, salpicar accidentalmente los ojos o inyectarla como solución anestésica.<sup>37-39</sup> Se ha notificado que en las mucosas y la piel ha habido lesiones aftosas y reacciones eritematosas, ampollas y melánicas, con ardor, dolor y sensación urente.<sup>40</sup>

## EUGENOL

El eugenol, un componente del cemento que se conforma con óxido de cinc, se utiliza como cemento dental en obturaciones temporales o provisionales. Puede llegar a producir lesiones cáusticas o quemaduras superficiales, toxicidad—sobre todo de naturaleza hepática—, dermatitis de contacto, urticaria y angioedema.<sup>40-43</sup>

## PERÓXIDO DE CARBAMIDA

El peróxido de carbamida, un fármaco utilizado para blanquear piezas dentales, puede generar reacciones de hipersensibilidad dental al frío, lo que se debe probablemente a un proceso oxidativo parcial o total de los cromógenos orgánicos. La liberación de radicales libres de oxígeno no es específica y las reacciones oxidativas pueden dañar las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos propios del huésped y producir efectos tóxicos y carcinogénicos.<sup>44-50</sup> También se han implicado en procesos de envejecimiento y en alteraciones degenerativas.<sup>51,52</sup>

## YODOFORMO E HIDRÓXIDO DE CALCIO

Utilizados puros o como base de un sellador endodóntico, el yodoformo y el hidróxido de calcio provocan lesiones dermatológicas, como exantema y pigmentación dentaria.<sup>43</sup>

## RESINAS DE NAILON TERMOPLASTIFICADAS

Utilizadas en prótesis flexibles, las resinas de nailon termoplastificadas pueden producir lesiones vesiculares en la mucosa, así como estomatitis por contacto.<sup>43</sup>

## LÁTEX

Los guantes de látex son una de las barreras más importantes para evitar la contaminación, ya sea cruzada o directa. El incremento de su uso, por los lineamientos de salud, ha aumentado las alergias al látex. El caucho no produce directamente la reacción sino las proteínas que lo componen, y más específicamente, las proteínas que contiene el polvo de los guantes. El látex se extrae del árbol *Hevea brasiliensis* y es un producto lechoso al que se le adicionan amonio, conservadores y 200 productos químicos más, como aceleradores, pigmentos, antioxidantes y activadores.

Estas sustancias pueden producir dos tipos de reacción: reacción inmediata (tipo I) —con urticaria, rinoconjuntivitis y asma— o reacción retardada (tipo IV) —con inflamación, enrojecimiento, excoriaciones y erosiones cutáneas—; ambos tipos aparecen de 24 a 96 horas después del contacto. Todas estas reacciones son generadas probablemente por el tiuram y los carbamatos que contiene el látex.<sup>53-56</sup>

En el Cuadro 1 se citan las reacciones adversas a materiales odontológicos.

## DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a materiales odontológicos se han usado prueba de parche, así como estas nuevas técnicas: la prueba de transformación blastoide de linfocitos y el estudio conocido como MELISA® (Memory Lymphocyte Immuno-Stimulation Assay).<sup>57,58</sup>

**Cuadro 1.** Reacciones adversas a materiales odontológicos

<i>Cuadro clínico</i>	<i>Materiales relacionados</i>
Reacciones liquenoides	Oro, níquel, bálsamo del Perú
Gingivitis-periodontitis	Níquel, oro, berilio
Queilitis	Oro, ácido benzoico
Síndrome de "boca ardiente"	Metales, resinas, aditivos y saborizantes
Mucositis-estomatitis	Níquel, bálsamo del Perú, eugenol
Reacciones a distancia	Látex

El tratamiento de estos pacientes puede realizarse sin inconvenientes si se toman en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Realizar un correcto historial clínico que permita deducir los posibles factores desencadenantes, así como las alergias a medicamentos.
- En caso positivo, asegurarse de cuál es el agente causal y dar tratamiento profiláctico con corticosteroides.
- Utilizar guantes y aislamiento de materiales—como nitrilo, polietileno, polivinil, cloruro y celulosa—y evitar cualquier material que contenga sustancias desencadenantes de alergia.
- Recomendar al paciente que evite usar productos que contengan el alérgeno desencadenante.
- Estar pendiente de los posibles signos de alerta (enrojecimiento, prurito o inflamación localizada).
- Conocer los componentes de los medicamentos que se han utilizado en cada etapa del tratamiento.

## CONCLUSIONES

Las reacciones de hipersensibilidad a materiales utilizados en la práctica odontológica son una complicación que puede ocurrir; la intensidad de las reacciones es variable e implica desde reacciones locales hasta cuadros clínicos severos, que pueden poner en peligro la vida<sup>27</sup> o en los que el tratamiento odontológico ha fallado por rechazo al material. Las reacciones de hipersensibilidad que se producen pueden ser de tipo I o IV. El diagnóstico se ha confirmado con la prueba de parche, la prueba de transformación blastoide de linfocitos o el estudio MELISA<sup>®</sup>.

Es importante considerar que cada vez existen más materiales dentales que potencialmente ponen en riesgo al paciente y al profesional que los maneja, por lo que es fundamental evaluar al paciente y sus antecedentes de atopia, así como informarle del riesgo al que va a someterse. Esto debe tenerse en cuenta en la práctica diaria para prevenir o tratar este tipo de eventos.

## REFERENCIAS

1. Naranjo AJ, Sovich P, Busto UE. Métodos de farmacología clínica. Programa de Desarrollo de Servicios de Salud. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud 1992;14:342-344.
2. Lygre H. Prosthodontic biomaterials and adverse reactions: a critical review of the clinical and research literature. *Acta Odontol Scand* 2002;60:1-9.
3. Wataha JC. Biocompatibility of dental casting alloys: a review. *J Prosthet Dent* 2000;83:223-234.
4. Geurtsen W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(1):71-84.
5. Johansson BI, Lemons JE, Hao SQ. Corrosion of dental copper, nickel, and gold alloys in artificial saliva and saline solutions. *Dent Mater* 1989;5(5):324-328.
6. Stenberg T. Release of cobalt from cobalt chromium alloy constructions in the oral cavity of man. *Scand J Dent Res* 1982;90(6):472-479.
7. Stonehouse CA, Newman AP. Mercury vapour release from a dental aspirator. *Br Dent J* 2000;190(10):558-560.
8. Kirsh-Volders M, Elhajouji A, Cundari E, Van Hummelen P. The *in vitro* micronucleus test: a multi-endpoint assay to detect simultaneously mitotic delay, apoptosis, chromosome breakage, chromosome loss and non-disjunction. *Mutat Res* 1997;392(1-2):19-30.
9. Miller B, Pötter-Locher F, Seelbach A, Stopper H, et al. Evaluation of the *in vitro* micronucleus test as an alternative to the *in vitro* chromosomal aberration assay: position of the GUM Working Group on the *in vitro* micronucleus test. *Gesellschaft für Umwelt-Mutations-forschung. Mutat Res* 1998;410(1):81-116.
10. Grandjean P, Guldager B, Larsen IB, Jørgensen PJ, Holmstrup P. Placebo response in environmental disease. Chelation therapy of patients with symptoms attributed to amalgam fillings. *J Occup Environ Med* 1997;39(8):707-714.
11. Holmstrup P. Reactions of the oral mucosa related to silver amalgam: a review. *J Oral Pathol Med* 1991;20(1):1-7.
12. Bains VK, Loomba K, Loomba A, Bains R. Mercury sensitisation: review, relevance and a clinical report. *Br Dent J* 2008;205(7):373-378.
13. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1,500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 2008;(19):823-835.
14. Siqueira GT, Morganti MA, Campos LC, Rizzato S, Menezes LM. Allergy to auto-polymerized acrylic resin in an orthodontic patient. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129:431-435.
15. Schweikl H, Schmalz G, Spruss T. The induction of micronuclei *in vitro* by unpolymerized resin monomers. *J Dent Res* 2001;80(7):1615-1620.
16. Hensten-Pettersen A. Casting alloys: side-effects. *Adv Dent Res* 1992;6:38-43.
17. Schmalz G, Garhammer P, Hiller KA, Reitingner T. Metal content of biopsies from the neighborhood of casting alloys. *J Dent Res* 1999;78:236-242.
18. Reed KB, Davis MD, Nakamura K, Hanson L, Richardson DM. Retrospective evaluation of patch testing before or after metal device implantation. *Arch Dermatol* 2008;144(8):999-1007.
19. Egusa H, Ko N, Shimazu T, Yatani H. Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2008;100:344-347.

20. Schuster G, Reichle R, Bauer RR, Schopf PM. Allergies induced by orthodontic alloys: incidence and impact on treatment. Results of a survey in private orthodontic offices in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac Orthop* 2004;65:48-59.
21. De Silva BD, Doherty VR. Nickel allergy from orthodontic appliances. *Contact Dermatitis* 2000;42(2):102-103.
22. Rubel DM, Watchom RB. Allergic contact dermatitis in dentistry. *Australas J Dermatol* 2000;41(2):63-69, interrogatorio 70-71.
23. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Vølund A, Menné T. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol* 2002;146(4):636-642.
24. Kalokitha OE, Chatzistavrou E. Allergic reactions to nickel-containing orthodontic appliances: clinical signs and treatment alternatives. *World J Orthod* 2008;(9):399-406.
25. Noble J, Ahing SI, Karaiskos NE, Wiltshire WA. Nickel allergy and orthodontics, a review and report of two cases. *Br Dent J* 2008;204(6):297-300.
26. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol* 2002;82(5):359-364.
27. Elshahawy W, Watanabe I, Koike M. Elemental ion release from four different fixed prosthodontic materials. *Dent Mater* 2009;25(8):976-981.
28. Pigatto PD, Feilzer AJ, Valentine-Thon E, Zerboni R, Guzzi G. Burning mouth syndrome associated with palladium allergy? *Eur J Dermatol* 2008;18(3):356-357.
29. Menezes LM, Campos LC, Quintão CC, Bolognese AM. Hypersensitivity to metals in orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126(1):58-64.
30. Scalf LA, Fowier JF Jr, Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral cutaneous, and genital lichenoid reactionset. *Am J Contact Dermat* 2001;12(3):146-150.
31. Yanagi T, Shimizu T, Abe R, Shimizu H. Zinc dental fillings and palmoplantar pustulosis. *Lancet* 2005;366:1050-1055.
32. Hervás GA, Martínez LMA, Cabanes VJ, Barjau EA, Fos GP. Composite resins. A review of the materials and clinical indications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:215-220.
33. Blomgren J, Axéll T, Sandahl O, Jontell M. Adverse reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations. *J Oral Pathol Med* 1996;25:856-876.
34. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta Odontol Scand* 1988;46:63-65.
35. Kusy RP. Clinical response to allergies in patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125:544-547.
36. Martin N, Bell HK, Longman LP, King CM. Orofacial reaction to methacrylates in dental materials: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2003;90:225-227.
37. Mehra R, Clancy C, Wu J. Formation of a facial hematoma during endodontic therapy. *J Am Dent Assoc* 2000;131:67-71.
38. Patterson CJ, McLundie AC. Apical penetration by a root canal irrigant: a case report. *Int Endod J* 1989;22:197-199.
39. Lovdahl P, Gutmann J. Problems in locating and negotiating fine and calcified canals. In: Gutmann J, Dumsha T, Lovdahl P, Hovland E, editors. *Problem solving in endodontics*. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1997:69-89.
40. Frank R. Percances endodónticos: su detección, corrección y prevención. En: Ingle JI, Bakland LK, editores. *Endodoncia*. 3<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996:856-876.
41. Garza Padilla E, Toranzo Fernández JM. Revista de la Asociación Dental Mexicana. LXXXVII Congreso Mundial de la Federación Dental Internacional y XXV Congreso Nacional e Internacional de la Asociación Dental Mexicana 1998;55:46-50.
42. Parfitt K, Martindale W. *Martindale: the Complete Drug Reference*. 32<sup>nd</sup> ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1999:1564-1565, 1578.
43. López Macías AM, Zapata Rodríguez OH. Identificación de factores de riesgo durante el uso y manipulación de los materiales dentales y conocimientos de los factores protectivos. Alergias a resinas (en línea). Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma, Manizales. Disponible en: [www.encolombia.com/scodb\\_identificacion18.htm](http://www.encolombia.com/scodb_identificacion18.htm).
44. Anda M, Gómez B, Lasa E, Arroabarren E y col. Alergia al látex. Manifestaciones clínicas en la población general y reactividad cruzada con alimentos. *An Sist Sanit Navar* 2003;26(Supl.2):75-80.
45. Goldstein RW, Feinman RA, Cohen S. *Pathways of the Pulp*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1991:628-639.
46. Haywood VB, Leonard RH, Nelson CF, Brunson WD. Effectiveness, side effects and long-term status of nightguard vital bleaching. *J Am Dent Assoc* 1994;125(9):1219-1226.
47. Haywood VB. Current status of nightguard vital bleaching. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 2000;21(28):S10-7.
48. Haywood VB, Robinson FG. Vital tooth bleaching with nightguard vital bleaching. *Curr Opin Cosmet Dent* 1997;4:45-52.
49. Hegedüs C, Bistey T, Flóra-Nagy E, Keszthelyi G, Jenei A. An atomic force microscopy study on the effect of bleaching agents on enamel surface. *J Dent* 1999;27(7):509-515.
50. Li Y. Toxicological considerations of tooth bleaching using peroxide-containing agents. *J Am Dent Assoc* 1997;128(Suppl):31S-36S.
51. Cohen S, Parkins FM. Bleaching tetracycline-stained vital teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970;29(3):465-471.
52. Haywood VB, Heymann HO. Nightguard vital bleaching: how safe is it? *Quintessence Int* 1991;22(7):515-523.
53. Knowles KI, Ibarrola JL, Ludlow MO, Anderson JR, Newcomb BE. Rubber latex allergy and the endodontic patient. *J Endod* 1998;24(11):760-762.
54. Field EA, Longman LP, Al-Sharkawi, Perrin L, Davies M. The dental management of patients with natural rubber latex allergy. *Br Dent J* 1998;185(2):65-69.
55. Beaudry RJ. Prevention of rubber dam hypersensitivity. *J Endod* 1984;10(11):544-545.
56. Leite L, Bell R. Adverse hypersensitivity reactions in orthodontics. *Semin Orthod* 2004;10:240-243.
57. Valentine-Thon E, Schiwarra HW. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24:57-64.
58. Stutz N, Hertl M, Löffler H. Anaphylaxis caused by contact urticaria because of epoxy resins: an extraordinary emergency. *Contact Dermatitis* 2008;58:307-309.





## Transfer factor and allergy

Javier Gómez Vera,\* Raúl Chávez Sánchez,\*\* Graciela Flores Sandoval,\* Modesto Orea Solano,\*\* José Jesús López Tiro,\* AD Santiago Santos,\* Sara Espinosa Padilla,\*\*\* Francisco Espinosa Rosales,\*\*\* J Huerta,\*\*\*\* José Antonio Ortega Martell,\*\*\* Renato Berrón Pérez,\*\*\* Alejandro Estrada García,<sup>1</sup> Mayra Pérez Tapia,<sup>1</sup> Azucena Rodríguez Flores,<sup>1</sup> Ernestina Serrano Miranda,<sup>1</sup> Oscar Pineda García,<sup>1</sup> Consuelo Andaluz,<sup>1</sup> Edgar Cervantes Trujano,<sup>1</sup> Abraham Portugués Díaz,<sup>1</sup> Javier Barrientos Zamudio,<sup>1</sup> Laura Cano Ortiz,<sup>1</sup> Jeanet Serafín López,<sup>1</sup> María del Carmen Jiménez Martínez,\*\*<sup>2</sup> Gustavo Aguilar Velázquez,<sup>2</sup> Yonathan Garfías Becerra,<sup>2</sup> Concepción Santacruz Valdéz,<sup>2</sup> Daniel Aguilar Ángeles,<sup>3</sup> María Isabel Rojo Gutiérrez,<sup>3</sup> Miguel Aguilar Santelises,<sup>1</sup> Sergio Estrada Parra<sup>1</sup>

### RESUMEN

La alergia es una respuesta inmunológica sintomática de algunos individuos a la exposición repetida de muchos y diferentes estímulos ambientales. Aunque son diversos los mecanismos que implican anticuerpos y diversos tipos de células que participan, el desequilibrio en la respuesta Th1 y Th2 juega un papel muy importante en la aparición de la alergia. Otras subpoblaciones linfocitarias –como Th17, T CD4 FOXP3 y las células de regulación positiva Th9– pueden estar implicadas en la respuesta alérgica. Los procesos regulatorios son un blanco atractivo de nuevas estrategias terapéuticas para aliviar las reacciones alérgicas. El factor de transferencia es una forma de transferir la respuesta inmunológica celular de donadores inmunocompetentes a receptores no sensibilizados o deficientes. Artículos científicos citados en PubMed, la base de datos con información biomédica más grande del mundo, indican que el factor de transferencia puede mejorar el equilibrio Th1/Th2 y los mecanismos de regulación inmunitaria en los pacientes tratados. Nuestros resultados preliminares demostraron que el factor de transferencia induce la expresión de ARNm de IFN- $\gamma$ , osteopontina, RANTES y hBD-2, en individuos sanos. El factor de transferencia se ha administrado en el tratamiento de afecciones de origen infeccioso, autoinmunitarias, inmunodeficiencias y neoplasias. Los pacientes que han recibido factor de transferencia junto con otros tratamientos convencionales han tenido mejor evolución clínica que sin éste. Esta revisión resume nuestra experiencia clínica con el factor de transferencia agregado a los tratamientos médicos convencionales contra la enfermedad alérgica como una manera de proveer a los pacientes alérgicos una mejor regulación de la respuesta inmunitaria que les permita obtener mejor y más rápido alivio de sus reacciones alérgicas.

**Palabras clave:** factor de transferencia, extracto de leucocitos dializables, enfermedad atópica, dermatitis atópica.

### ABSTRACT

Allergy is a symptomatic immune response of some individuals to repeated exposures to many and very diverse environmental stimuli. Although various mechanisms involving antibodies and various cell types participate, a Th1 and Th2 cells imbalance seems to play a central role for allergy development. Other lymphocyte subpopulations, such as Th17, CD4 FOXP3, and Th9 positive regulatory T lymphocytes may also be involved in the allergic response. Regulatory processes are an appealing target for therapeutic approaches aiming to solve allergic reactions by restoring the delicate balance within the immune system. Transfer factor (TF) or dialyzable leukocyte extract is meant to transfer cell-mediated immunity from immune competent donors to unsensitized or deficient recipients. A PubMed search on the current knowledge on TF indicates that TF may restore the Th1/Th2 balance and improve immune regulatory mechanisms of patients receiving it. Our preliminary results demonstrate that TF induces mRNA expression of IFN- $\gamma$ , osteopontin, RANTES, and hBD-2 in human healthy subjects. TF has been used to treat a variety of immune dysfunction related-pathologies, such as allergy, autoimmunity, immunodeficiencies, infectious diseases and tumors. Patients receiving TF together with their conventional treatment often have better clinical evolution than without it, as we have witnessed, adding TF to the usual medical treatment of allergic diseases as an attempt to provide allergic patients with those regulatory elements that they apparently lack but require to achieve properly regulated immune responses and thus obtain a faster and better resolution of allergic reactions.

**Key words:** transfer factor, dialyzable leukocyte extract, atopic disease, atopic dermatitis.

\* Immunology and Allergy Unit, Adolfo Lopez Mateos Hospital, ISSSTE.

\*\* Department of Biochemistry, Medicine Faculty, UNAM.

\*\*\* Immunology Unit.

\*\*\*\* Allergy Unit.  
National Institute of Pediatrics.

<sup>1</sup> Department of Immunology, National School of Biological Sciences, IPN.

<sup>2</sup> Research Unit, Institute of Ophthalmology Conde de Valenciana.

<sup>3</sup> Allergy Unit, North Juarez Hospital, SSA.

Correspondence: Sergio Estrada-Parra, PhD. Department of Immunology, National School of Biological Sciences, IPN. Plan de Ayala y Prolongación de Carpio, colonia Sto. Tomas, México, DF, CP 11340. E-mail: iestrada@encb.ipn.mx  
Received: October, 2010. Accepted: December, 2010.

This article must be quoted: Gómez-Vera J, Chávez-Sánchez R, Flores-Sandoval G, Orea-Solano M, et al. Transfer factor and allergy. Rev Alerg Mex 2010;57(6):208-214.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Allergy is an unusual immune response to a variety of substances that do not usually evoke such kind of responses in most individuals. The term allergy is mostly restricted to hyperergic reactions known as type I hypersensitivity, involving allergens binding IgE bound to mast cells, which then release biologically vasoactive amines and other mediators that cause the allergy typical symptoms, including vasodilatation, bronchoconstriction and other inflammatory signs.<sup>1</sup> Other types of hypersensitivity may be seen as important components of the various types of allergic diseases that afflict human beings and there are even IgE-independent allergic reactions.<sup>2</sup> Allergens include a large list of foreign proteins, infectious agents and chemical compounds that might upset the delicate balance in the immune system, leading to dysregulated immunity, persistent inflammation, and pathologic sequelae.<sup>3</sup> Allergy incidence is increasing in modern society along with a reduced exposure to microbial components and increased exposure to synthetic compounds. Therefore, it is of great importance to find proper ways to prevent and to treat allergies.

IgE, mast cells, basophils, and eosinophils are essential components of allergic inflammation. An increased number of IgE antibodies is particularly important since allergic reactions are triggered by allergen cross-linking of pre-formed IgE either bound to tissue or to mast cells and circulating basophils and eosinophils. The following mast cells degranulation leads to recruitment of Th2 lymphocytes and additional basophils and eosinophils that intensify inflammation.<sup>4,5</sup> A Th2 vigorous response further drives the production of IgE, primes mast cells and basophils and promotes tissue eosinophilia.<sup>6</sup> Th2 cells secrete various cytokines, including IL-5 that causes eosinophilia and IL-4 and IL-13 that facilitate the isotype change to IgE in B lymphocytes.<sup>7</sup> Th2 cells, mast cells, basophils and eosinophils also contribute to IgE production by expressing CD40 ligand as a costimulatory signal for CD40-bearing, IgE-producing and allergen specific B lymphocytes.<sup>8</sup> The amount and intensity of allergic symptoms are closely related to the amount of allergens, their route of entry and the subsequent degree of IgE cross-linking on mast cells as well as the following release of pre-formed vasoactive amines such as histamine, tryptase, heparin and newly

produced inflammatory mediators such as various chemokines, cytokines, leukotrienes, prostaglandins and other inflammatory mediators that cause increased vascular permeability, bronchoconstriction and further amplify and maintain the inflammatory response.<sup>9,10</sup>

Although CD4<sup>+</sup> Th2 lymphocytes contribution to allergic responses is quite clear, there are other lymphocyte populations which have been more recently implicated in the pathophysiology of allergic diseases. Allergen-specific Th2 cells secrete Th2 cytokines that lead to the production of allergen-specific IgE antibodies by B cells, development and recruitment of eosinophils, mucus production and bronchial hyperreactivity, as well as tissue homing of other Th2 cells and eosinophils, whereas Th1 cells may contribute to disease chronicity and the effector phases.<sup>11,12</sup> Other regulatory cells such as Th17, Th9 and T CD4 CD25 FOXP3 positive cell populations are emerging as key players in the inflammatory process.<sup>13-15</sup> T regulatory cells directly or indirectly suppress effector cells from allergic inflammation. Therefore, Th1, Th2, T regulatory cells and the various regulatory processes that they exert have become candidates for therapeutic interventions in allergy.<sup>16,17</sup>

Different immunomodulators have been used to restore the balance within the immune system and to ameliorate symptoms accordingly.<sup>18</sup> For instance, IFN- $\alpha$  has been used as a cytokine favoring the Th1 response, as an attempt to regulate the immune response by decreasing the Th2-type response but the results have not been as good as expected, and this cytokine is costly and has side effects.<sup>3,19</sup> Targeting the polarized Th-2-type T-cell response in asthma with selective therapies has been disappointing and most therapy still relies on bronchodilators and corticosteroids rather than treating underlying disease.<sup>20</sup> Novel therapies and more studies on biological efficacy, optimum dose and duration of treatment and the target phenotype are urgently needed.<sup>18</sup> Immunomodulation might be a good alternative to treat allergies and the results of our studies using TF, showed it more efficacious than conventional treatments without immunomodulators, and suggested that better clinical responses are achieved adding TF instead of using a single treatment.<sup>21-24</sup>

In this review, we discuss a number of studies, describing the nature, composition and biological effects of TF in order to update the current knowledge on TF.

Some PubMed cited papers included in this review describe the immunological basis of atopic diseases. A summary and discussion of our own experience with TF is also included, mentioning the observed clinical benefits on atopic diseases. Based on our results, we recommend the use of TF as an adjuvant for induction and maintenance therapy for atopic patients. We hope that the evidence included in this review may contribute to a better understanding of TF clinical use as an adjuvant for the treatment of atopic diseases.

## TRANSFER FACTOR DISCOVERY AND PREPARATION

Lawrence, who claimed that a cell free extract was able to confer a specific immunological response from a sensitized donor to an unsensitized recipient, first obtained TF. Lawrence called this substance transfer factor, which would allow an immune incompetent patient to contend better against the disease.<sup>25</sup> By using skin testing, to detect the activity of TF, Lawrence demonstrated specific transmission of delayed hypersensitivity reaction for tuberculin, streptococcal M substance, diphtheria toxoid and skin homografts.<sup>26-29</sup> Since then, other researchers have measured lymphocyte numbers, lymphocyte proliferation and determined production of factors inhibiting the migration of macrophages and lymphocytes in order to study TF activity.

TF preparation may vary but it is generally obtained by freezing and thawing leukocytes and dialyzing the lysate against distilled water with a membrane having a cutoff MW of 10,000 daltons. The sterile lysate containing only substances of MW lower than 10,000 daltons guarantees a viral-free preparation that can be used for safety oral or intramuscular administration to humans.<sup>24</sup>

## TRANSFER FACTOR CHARACTERIZATION

Although TF composition remains largely unknown, some researchers have shown that human leukocyte dialysates contain several and diverse components capable of amplifying cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions.<sup>30</sup> Kirkpatrick et al partially characterized the molecules present in the dialyzable leukocyte extract (DLE) and proposed that TF specificity might be due not to one but many small peptidic

chains of four amino acids, which he called micro proteins.<sup>31-33</sup> He also determined that TF contains more than 200 molecules weighing from 1 to 10 kDa, that those responsible for specificity have a MW of 5 kDa or less and that at least some of them are thermolabile and require to be maintained between -20°C and -70°C in order to preserve their activity.<sup>23</sup> He also obtained specific TF by immunizing mice and cows with oovalbumin, herpes simplex, glycoprotein D or transferrins, preparing TF from these animals leukocytes, and transferring specific cellular immunity to each one of the corresponding antigens, as demonstrated by positive intradermal reactions in previously negative recipients. Furthermore, he partially sequenced some peptides and blocked specific cell immunity transfer with a consensus sequence MXLLYADQDL/VEDN but failed to mimic cell immune transfer with it.<sup>34</sup>

## TRANSFER FACTOR EFFECTS ON THE IMMUNE SYSTEM

We have observed that TF affects not one but several regulatory elements of the immune system. Preliminary studies showed that orally administered TF induced mRNA expression of IFN- $\gamma$ , osteopontin, RANTES and beta defensin-2 in healthy human subjects.<sup>22,35</sup> TF also possesses ligands for TLR2 but not for TLR4, inhibits NF $\kappa$ B activity, and increases cAMP concentration in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells.<sup>36-38</sup>

Based on TF actions mode and molecular size, two kinds of TF biological activities have been described besides the regulatory effect resulting from modifications induced in the regulatory elements already mentioned. A non-specific activity that works as nonspecific stimuli for the immune system and a specific activity, which increases or decreases the immune response against certain antigen.<sup>32,39</sup> Furthermore, according to Lawrence and Borkowsky, there are two factors responsible for two opposed antigen-specific activities in the same > 3,500 < 12,000 DA dialysis fraction. While an inducer factor has inducer/helper function, the opposite suppressor factor has a suppressor function. When non-immune leucocyte populations are cultured with the inducer factor they acquire an antigen-specific and dose-dependent capacity

to respond to specific antigen, inhibiting cells migration. When immune leukocyte populations are cultured with the suppressor factor, their response to specific antigen is blocked and inhibition of migration is prevented. These activities are consistent with a TF regulatory activity that may help to balance the Th1/Th2 response in allergic patients.<sup>21,25</sup> Reported effects of administering TF to a naïve, or non-immunocompetent recipient can be resumed as making possible or facilitating the following:<sup>40</sup>

- Conversion of delayed type hypersensitivity cutaneous negative responses into positive ones.
- *In vitro* cytokine production in antigen stimulated lymphocytes.
- Lymphocyte proliferation of *in vitro* stimulated lymphocytes.
- Lymphocyte cytotoxicity.
- Promoting the Th1 response and restoring a Th1/Th2 balance.

TF has been used with therapeutic purposes since 40 years ago.<sup>41</sup> In Mexico, we have treated a number of patients with infectious diseases, such as herpes zoster, herpes simplex, pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis, coccidioidomycosis, leprosy, brucellosis, leishmaniasis and toxoplasmosis. We have also used TF to treat a number of patients with immunodeficiencies, autoimmune diseases and tumors.<sup>40,42</sup> A multidisciplinary group was formed by chemists, clinicians and researchers from the Hospital Adolfo Lopez Mateos, ISSSTE, Instituto Nacional de Pediatría, and the Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Here, we compile our experience treating allergic diseases with TF in addition to conventional treatment. We also propose a therapeutic scheme with doses and time for induction and maintenance treatment with TF as adjuvant for therapy of patients with atopic diseases (Tables 1 and 2).

## TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES WITH TRANSFER FACTOR

### Atopic dermatitis

Atopic disorders include a range of conditions such as allergic asthma, -rhinitis, -conjunctivitis, -dermatitis, food and drug allergies and anaphylaxis. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with increasing prevalence. AD is characterized by periods

**Table 1.** TF dosage schedule for atopic diseases\*

Total dosage *	Interval between administration of 1 unit	Total time of induction therapy*
5-7 units	1 day	5-7 days
8-12 units	2 days	8-12 weeks
8-12 units	8 days	8-12 weeks

\*According to the initial intensity of symptoms.

**Table 2.** Maintenance TF therapy to keep symptom-free status in TF treated atopic patients \*

Total dosage*	Interval between administration of 1 unit	Total time of maintenance therapy*
4-6 units	15 days	8-12 weeks
6 units	30 days	24 weeks

\* According to the initial intensity of symptoms.

of exacerbation and remission and caused by complex interactions between genetics and environmental factors. Although both adult and children may suffer AD, the disease is more frequent in children. A broad spectrum of substances, including allergens and toxins from *Staphylococcus aureus* may cause AD. Impairment of the skin barrier is thought to be responsible for enhanced penetration of allergens and increased risk for allergic sensitization. Once inflammation is triggered, further impairment of the skin barrier occurs, leading to self-perpetuating cycles of sensitizations. AD manifestations can be severe and disabling. Pruritus is the main clinical diagnostic criterion. Fifty percent of AD patients have comorbidities such as asthma and/or allergic rhinitis.

An important contribution to the understanding the pathophysiology of AD came from recognizing the imbalance between Th1 and Th2 lymphocyte populations with Th2 predominance. AD is characterized by increased production of IL-4, IL-5, IL-10 and IL-13, monocyte and granulocyte stimulating factor, basophil and mast cell pro-inflammatory factors, as well as increased IgE and high affinity receptor for IgE and eosinophilia. AD immunopathogenic factors include T cell dysfunction and biphasic Th1/Th2 cytokine expression, since chronic inflammation occurs in AD with a significant presence of pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , and Th1-type cytokine.<sup>43</sup> Immunosuppressors such as cyclosporine A, azathioprine, methotrexate, IFN- $\gamma$ ,

phosphodiesterase inhibitors and inhibitors of cellular activation such as tacrolimus and pimecrolimus, are being used as topical and systemic therapeutic agents for AD. Antihistamines, leukotriene blockers, anxiolytic drugs, and psychotherapy concomitantly to the pharmacological treatment may prove beneficial in AD treatment.<sup>44</sup> However, there are many AD patients whose symptoms are not adequately controlled with the current available treatment and some of these agents have potentially harmful side effects. Therefore, more efficient and safer medications are required and TF may be an alternative treatment due to its mechanism of action and lack of demonstrable side effects.

We studied the effects of TF as adjuvant treatment for atopic dermatitis.<sup>22</sup> TF treatment produced as good a clinical response in AD patients as thalidomide treatment did.<sup>45</sup> Even patients with refractory AD had similar clinical and immunological improvements when treated with TF or with cyclosporine A. Despite that TF and cyclosporine A have different mechanisms of action, they can be used in combination in order to diminish the amount of adverse effects as well as the time and cost of treatment.<sup>46-48</sup>

### Allergic asthma

Asthma is a common immune-mediated disorder characterized by reversible airway inflammation, mucus production, and airflow obstruction and hyperresponsiveness. Allergen exposure activates numerous cells of the immune system, of which dendritic cells and Th2 lymphocytes and the cytokines that they produce are central for the sensitization process.<sup>49</sup>

A double-blind study was done with 150 allergic asthmatic patients, having an age range between 5 and 50 years and an average of 7 asthmatic exacerbations per month. One hundred and thirty of these patients were treated with TF, whereas the other 20 received placebo instead. TF treated patients received 1 subcutaneous TF daily unit during 5 days and 1 more unit per week during 5 weeks. Sixty two percent of TF-treated patients had no asthma crisis, and 24% of them had less than 3 episodes per month during the three-year follow-up period. In addition, IgE and active rosettes values became normalized and the intradermal reactions became positive to PPD, varidase and tricofitin in nearly 80% of the TF-treated

patients. On the other hand, neither clinical response nor the analyzed immunological parameters were improved in the group of placebo-treated patients.<sup>23</sup> Our results are in contrast to data from another report showing no clinical or immunological differences in other group of patients that received TF during 10 months and compared to a placebo treated control group.<sup>50</sup> Different results between asthmatic patients receiving TF may be due to differences in TF preparation, clinical characteristics of the patients or the methodological studies design.

### Persistent moderate allergic asthma in children

Asthma is the most common chronic respiratory disease and asthma exacerbations are among the most common pediatric emergencies in Mexico. Anti-inflammatory treatment is the adequate treatment for patients with chronic inflammation of the airways and glucocorticoids are commonly used to treat asthma that does not respond to symptomatic therapy. Glucocorticoids have both potent anti-inflammatory properties and undesirable and dangerous effects, especially when they are repeatedly used over a long period of time. Therefore, inhaled corticosteroids are extensively used in asthma management, limiting but not completely avoiding the risk posed by oral or injected corticosteroids. Inhaled corticosteroids are usually safely administered at low or medium doses. However, high doses of inhaled corticosteroids may also induce local and systemic adverse effects.<sup>51</sup>

To investigate TF effect on patients with allergic asthma, we studied clinical evolution and performed spirometry measurements in a small group of children with persistent moderate allergic asthma who received TF during 6 months besides inhaled budesonide and formoterol during 1 month. This group was compared with an age- and diagnosis-matched group of patients that only received inhaled budesonide and formoterol for 1 month. The combination of a beta-2-agonist and a glucocorticoid is commonly used for asthma control.<sup>51</sup> However, asthma patients are vulnerable to acute exacerbations induced by a wide variety of allergic and non-allergic stimuli. It is therefore important to search for better and safer ways to reduce and improve asthma treatment and we wanted to know if TF could become an important addition. Although our study groups are still small and the results are preliminary, we have observed



thus far that lower doses of inhaled glucocorticoids are required for TF-treated pediatric patients with allergic asthma in order to improve pulmonary function parameters and clinical evolution.<sup>51</sup>

## CONCLUSIONS

TF was initially described as an undefined material contained in a dialyzable leukocyte extract that was able to transfer cell mediated immunity from immune competent donors to unsensitized or deficient recipients.<sup>26-29</sup> Later on, a number of different molecules with small molecular weight were recognized as forming part of TF.<sup>31-34</sup> Soon thereafter, interest on TF biological and clinical effects started to develop.<sup>38-41</sup> However, TF remains at the present time, as a very important but still only potentially and largely unexplored alternative to treat diverse kind of patients having deficient or somehow altered immune responses. Although initially used for treating infectious diseases, the immunomodulatory activity of TF has been proved in other kind of diseases, such as neoplastic and atopic disorders, where immunoregulation instead of immunodeficiency plays a major role.<sup>12-17,27,28</sup> Presently, TF has been experimentally used to treat many patients affected by a variety of diseases including tumors and allergies.<sup>41,42</sup> Modern immunology has gained information on previously unknown cells and unexplained mechanisms that help nowadays to better understand the major role that molecules such as TF may play improving immunoregulation and, in consequence, giving a better chance for atopic patients to overcome their disease susceptibility.<sup>10, 13-20</sup>

Although only small groups of well-characterized patients have been treated with TF, we have found that atopic dermatitis patients treated consistently show better clinical evolution when treated with TF in addition to the conventional treatment.<sup>47,48</sup> Clinical improvements from these patients include less itching, reduced amount and faster healing of lesions as well as better SCORAD value. TF treatment has also produced superior results in comparison with cyclosporine A or thalidomide for handling of refractory atopic dermatitis.<sup>45,46</sup> Allergic asthma is another example of atopic disease where TF-treated patients get conspicuously better, having lower frequency of infections, less severity of symptoms and

less need for corticosteroid treatment.<sup>48,50</sup> Therefore, we aim to rise awareness of TF usefulness as adjuvant therapy for atopic diseases. TF positive effects may depend more on correcting the underlying causes of the disease than on suppressing its symptoms. TF is also a better alternative for treatment since it lacks various negative and cumulative effects that characterize immunosuppressants and glucocorticoids. If TF beneficial effects also remain for longer time still remains to be investigated with larger groups of TF-treated atopic patients followed during longer periods of time.

## REFERENCES

1. Woodfolk JA. A new paradigm for immunoglobulin E in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:227-232.
2. Sagi-Eisenberg R. The molecular mechanisms of allergic diseases: immunoglobulin E dependent and independent signaling pathways converge in eliciting the release of arachidonic acid metabolites. *Isr Med Assoc J* 2002;4:963-966.
3. Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S314-S323.
4. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S73-80.
5. Colgan JD, Hankel IL. Signaling pathways critical for allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:42-47.
6. Palomares O, Yaman G, Azkur AK, Akkoc T, et al. Role of T reg in immune regulation of allergic diseases *Eur J Immunol* 2010;40:1232-1240.
7. Barret NA, Austin KF. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation. *Immunity* 2009;31:425-437.
8. Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. *Ann Med* 2007;39:440-456.
9. Shirai T, Inui N, Suda T, Chida K. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and airway inflammation in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:622-626.
10. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol* 2009;71:489-507.
11. Aguilar-Angeles D, Serrano-Miranda E, Rojo-Gutiérrez MI, Bermejo G, Estrada P. Linfocitos Th1 y Th2 en rinitis alérgica perenne. *Rev Alerg Mex* 2006;53:85-88.
12. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. *Clin Allergy* 2009;39:626-639.
13. Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S. Th17 and allergy. *Allergol Int* 2008;57:121-134.
14. Soroosh P, Doherty TA. Th9 and allergic disease. *Immunology* 2009;127:450-458.
15. Jutel M, Akdis CA. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2008;94:158-177.

16. Meiler F, Zimmermann M, Blaser K, Akdis CA, Akdis M. T-cell subsets in the pathogenesis of human asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:91-96.
17. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci* 2009;118:439-450.
18. Rodríguez Flores A, Serrano Miranda E, Flores Sandoval G, Orea M, et al. El efecto terapéutico del factor de transferencia en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica grave. *Alerg Asma Inmunol Ped* 2002;11:9-11.
19. Rodríguez Flores A, Estrada-García I, Patino-Lopez G, et al. NKT cells. RANTES and osteopontin mRNA are induced upon oral administration of human dialyzable leukocyte extracts (DLE). *Clin Invest Med* 2004;27:115C.
20. Estrada-Parra S, Cabezas Quiroga R. El factor de transferencia como inmunomodulador en el asma bronquial extrínseca. Estudio de 150 casos. *Invest Med Quir* 1997;1:36.
21. Estrada S, Cabezas R, Velazco O, et al. El sistema inmune y el uso del factor de transferencia. *CIENCIA UANL* 1999;2:3237-3243.
22. Lawrence HS, Borkowsky W. Transfer factor. Current status and future prospects. *Biotherapy* 1996;9:1-5.
23. Lawrence HS. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;71:516.
24. Lawrence HS. The transfer in humans of delayed skin hypersensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leukocytes. *J Clin Invest* 1955;34:219-230.
25. Lawrence HS, Pappenheimer AM. Transfer of delayed hypersensitivity to diphtheria toxin in man. *J Exp Med* 1956;104:321-337.
26. Lawrence HS, Rapaport FT, Converse JM, Tillett WS. Transfer of delayed hypersensitivity to skin homografts with leukocyte extracts in man. *J Clin Invest* 1960;39:185-198.
27. Gottlieb AA, Farmer JL, Matzura CT. Modulation of human T cell production of migration inhibitory lymphokines by cytokines derived from human leukocyte dialysates. *J Immunol* 1984;132:256-260.
28. Rozzo SJ, Kirkpatrick CH. Purification of transfer factor. *Mol Immunol* 1992;29:167-182.
29. Kirkpatrick CH. Structural nature and functions of transfer factor. *Ann NY Acad Sci* 1993;685:362-367.
30. Kirkpatrick CH. Activities and characteristics of transfer factors. *Biotherapy* 1996;9:13-16.
31. Kirkpatrick CH. Transfer factor: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med* 2000;6:332-341.
32. Rivera-Ordaz A, García-Hernandez U, Chacon-Salinas J, et al. Over-expression of HBD-2 and TNF $\alpha$  by leukocytes treated with dialyzable leukocyte extracts. 13 International Congress of Immunology, Río de Janeiro, Brazil, 2007.
33. Robledo Avila F, Wong Baeza I, Serafín López J, et al. Human dialyzable leukocyte extracts have ligands for TLR-2 but not for TLR-4. 94 Annual Meeting Am Assoc Immunol, Miami FL, USA, 2007.
34. Di Prisco MA, Jimenez JC, Lopez-Saura P. Clinical and immunological evaluation of asthmatic patient in double blind treatment protocol with transfer factor. *Biotecnología Aplicada* 1995;12:17-21.
35. Ojeda MO, van't Veer C, Fernandez Ortega CB, Araña Rosainz Mde J, Buurman WA. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNF alpha, IL 6, and IL 8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflamm Res* 2005;54:74-81.
36. Fernandez-Ortega C, Dubed M, Ramos Y, Navea L, et al. Non-induced leukocyte extract reduces HIV replication and TNF secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325:1075-1081.
37. Fudenberg HH, Pizza G. Transfer factor 1993: new frontiers. *Prog Drug Res* 1994;42:309-400.
38. Berró-Pérez R, Chávez-Sánchez R, Estrada-García I, Espinosa-Padilla S, et al. Indications, usage, and dosage of transfer factor. *Rev Alerg Mex* 2007;54:134-139.
39. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. A role for Th17 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis? *J Invest Dermatol* 2008;128:2569-2571.
40. Beltran de Paz C, Flores Sandoval G, Orea Solano M, et al. Implicaciones psicológicas, inmunológicas y endocrinológicas en la dermatitis atópica. *Rev Alerg Mex* 2003;50:54-59.
41. Sosa VM, Flores SG, Estrada-Parra S, Orea M, Gómez J. Tratamiento comparativo entre talidomida y factor de transferencia en dermatitis atópica severa. *Rev Alerg Mex* 2001;48:56-64.
42. Cordero Miranda MA, Flores Sandoval G, Orea Solano M, et al. Seguridad y eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica severa con ciclosporina A y factor de transferencia. *Rev Alerg Mex* 1999;46:49-57.
43. Navarro Cruz D, Serrano Miranda E, Orea SM, Estrada PS, et al. Factor de transferencia en dermatitis atópica moderada y severa. *Rev Alerg Mex* 1996;43:116-123.
44. Flores Sandoval G, Gómez Vera J, Orea Solano M, López-Tiro J, et al. Factor de transferencia como inmunomodulador específico en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. *Rev Alerg Mex* 2005;52:215-220.
45. Buc M, Dzurilla M, Vrlík M, Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma. *Arch Immunol Ther Exp* 2009;57:331-344.
46. Valdes Sanchez AF, Martin Rodriguez OL, Lastra Alfonso G. Treatment of extrinsic bronchial asthma with transfer factor. *Rev Alerg Mex* 1993;40:124-131.
47. Chung KF, Caramori G, Adcock IM. Inhaled corticosteroids as combination therapy with beta-adrenergic agonists in airway disease: present and future. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:853-871.
48. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, Fourrier-Reglat A, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf* 2008;31:769-774.
49. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-608.
50. Espinosa Padilla SE, Orozco S, Plaza A, Estrada PS, et al. Efecto del factor de transferencia en el tratamiento con glucocorticoides en un grupo de pacientes pediátricos con asma alérgica resistente. *Rev Alerg Mex* 2009;56:67-71.
51. Huerta López J. Factor de transferencia: Una alternativa en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. *Alergia Inmunol Pediatr* 2002;11:4.