



## Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



### Investigación científica y artículos originales

# Asociación entre los valores de Rantes y la clínica en pacientes con rinitis alérgica

## Association Between Rantes Values and the Clinical Aspect in Patients with Allergic Rhinitis

María Carolina Pérez Perdomo\*, Omar Alberto Gutiérrez\*\*, Gustavo Cuadros Trillos\*\*\*, Johanna Suárez\*\*\*\*

\* Residente de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de La Samaritana, Universidad del Rosario.

\*\* Otorrinolaringólogo instructor, Universidad del Rosario.

\*\*\* Inmunólogo, Presidente de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

\*\*\*\* Bacterióloga con especialización en inmunología.

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido: Febrero 15-2012

Revisado: Marzo 25-2012

Aceptado: Mayo 2-2012

##### Palabras clave:

Rantes, citoquina, rinitis alérgica, escala ARIA.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los valores de Rantes, después de la exposición a ácaros, para evaluar su asociación con la escala ARIA, en el grupo de pacientes seleccionado.

**Diseño:** Estudio de corte transversal.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron 17 pacientes que consultaron por rinitis alérgica en el Hospital de La Samaritana entre el 1 de julio del 2010 y el 1 julio del 2011, y que cumplieron los criterios de selección, de los cuales se obtuvieron 34 muestras de lavados nasales posteriores a provocación intranasal con ácaros.

**Resultados:** Los pacientes mostraron mayor tendencia a pertenecer al grupo de síntomas de mayor severidad y frecuencia según la escala ARIA. Los valores de Rantes encontrados en lavados nasales tuvieron un promedio de 8,1 pg/ml (+/- 19DS).

**Conclusión:** Se encontró una positividad en los valores de la citoquina CCL5 en los lavados nasales del 20% de los pacientes. El coeficiente de correlación obtenido muestra una asociación débil.

Correspondencia:

Dra. María Carolina Pérez

Hospital Universitario de La Samaritana

Teléfono: 4077075 Ext: 10040

dracarolinaperez@hotmail.com

---

**ABSTRACT**


---

**Key words:**

Rantes, cytokine, allergic rhinitis, ARIA scale.

*Objective:* Determine the values of Rantes, after exposure to mites, to evaluate its association with ARIA scale in the group of selected patients.

*Design:* Cross sectional survey.

*Materials and Methods:* We included 17 patients presenting with allergic rhinitis at the Samaritan Hospital between July 1, 2010 and July 1, 2011, and met the selection criteria, of which 34 samples were obtained from nasal washes after intranasal challenge with mites.

*Results:* Patients showed a greater tendency to belong to the group of symptoms of greater severity and frequency according to the ARIA scale. Rantes values found in nasal washes had an average of 8.1 pg/ml (+/- 19DS).

*Conclusions:* Positivity was found in the values of the cytokine CCL5 in nasal washes of 20% of patients. The correlation coefficient shows a weak association.

---



---

**Introducción**

La rinitis se define como una inflamación de la mucosa de la nariz y se caracteriza por síntomas nasales, como rinorrea anterior o posterior, estornudos, bloqueo nasal y/o picazón de la nariz. Estos síntomas se producen durante dos o más días consecutivos de más de una hora casi todos los días (1). Clínicamente se considera como un trastorno sintomático de la nariz, inducido después de la exposición a alérgenos, por una inflamación mediada por IgE. Se subdivide en intermitente (RAI) o persistente (RAP), según su frecuencia, y la gravedad se puede clasificar como leve o moderada-severa, según afecte o no la vida laboral o escolar y social del individuo (1).

En 1999, durante el taller sobre la rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA), de la Organización Mundial de la Salud, un panel de expertos basados en la evidencia, mediante una revisión exhaustiva de la literatura disponible hasta diciembre de 1999, realizaron sugerencias para la enfermedad, y elaboraron el primer documento (1). Posteriormente ha tenido múltiples actualizaciones, la última hecha en el 2010.

La rinitis alérgica (RA) se caracteriza por un marcado aumento de eosinófilos en la submucosa nasal y en el epitelio. Los eosinófilos son considerados como principales células efectoras en la patogénesis de la rinitis alérgica, particularmente su acumulación en la mucosa alérgica surge de la acción combinada de células y señales moleculares.

Las quimiocinas son un grupo de citoquinas quimio-atrayentes, que se han dividido en cuatro subfamilias de acuerdo con la posición de uno o dos residuos de cisteína ubicados cerca de la terminal amino de la proteína (CXCL, CCL, CL y CX3CL). Entre las citoquinas incluidas en el grupo de CCL se encuentran los Rantes (Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted), proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP) 2, 3 y 4, y las eotaxinas 1, 2 y 3 (CCL11) (2).

La citoquina Rantes es quimiotáctica para los eosinófilos, monocitos y linfocitos, y la segregan los monocitos, los

macrófagos, las células epiteliales y endoteliales, los fibroblastos y los mismos eosinófilos.

La activación de las células T inducidas por Rantes es seguida por diversos efectos, incluyendo proliferación de células T y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, como la interleucina-2, IL-5, el interferón- $\gamma$  y el MIP-1 $\beta$  (3, 4).

La rinitis alérgica es un problema de salud pública. Su incidencia crece cada año, y los factores relacionados con el desarrollo y exacerbación de la enfermedad cada vez se esclarecen más. La correlación de los factores inmunológicos se cita en múltiples estudios; sin embargo, es claro que no existe un consenso en los resultados de dichos estudios en el ámbito inmunológico. Al respecto, hay resultados contradictorios, y en nuestro país no se tienen estudios sobre el particular que permitan determinar el perfil inmunológico de los pacientes con rinitis alérgica sensibles al alérgeno más comúnmente encontrado, como son los ácaros.

Por lo anterior se decide realizar este estudio, con el objetivo de determinar el valor inicial de Rantes de pacientes diagnosticados con rinitis alérgica crónica, sensibles a ácaros, sometidos a una provocación intranasal, observando la respuesta inmunológica de la fase temprana de la enfermedad. Con estos datos se pueden llevar a cabo futuros estudios, para completar el perfil inmunológico de dichos pacientes y así tener resultados en cuanto a tratamiento, clasificación y abordaje de estos pacientes.

---

**Objetivo**

Determinar, dentro del perfil inmunológico de los pacientes con rinitis alérgica crónica del Hospital de La Samaritana, los valores de Rantes, después de la exposición a *Dermatophagoides pteronyssinus* (en fosa nasal derecha) y *Dermatophagoides farinae* (en fosa nasal izquierda), para evaluar la asociación entre estos valores con una escala sintomatológica prevista.

## Materiales y métodos

### Selección de pacientes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica atendidos en el Hospital Universitario de La Samaritana durante el periodo comprendido entre el 1 de julio del 2010 y el 1 de julio del 2011. Se realizó una búsqueda sistemática de pacientes con diagnósticos de rinitis alérgica no específica, rinitis alérgica estacional, otras rinitis alérgicas y rinitis crónica (CIE 10 códigos J304, J302, J303, J310), y se obtuvieron los datos de 432 pacientes, de los cuales se excluyeron las historias con datos incompletos, y quedaron 200 pacientes elegibles.

Posteriormente se seleccionaron pacientes candidatos para la medición del Rantes, así:

- Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, definidos clínicamente con los criterios de ARIA.
- Pacientes cuyo término de domicilio actual tenga una duración mínima de un año.
- Pacientes de 18 a 60 años de edad.
- Pacientes que entiendan, acepten y firmen el formato de consentimiento informado.
- Pacientes sensibles a los ácaros por clínica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con pólipos nasales.
- Pacientes con enfermedades reumatológicas.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes en tratamiento con antihistamínicos, corticosteroides o antileucotrienos durante el mes anterior al ingreso del estudio.
- Cambio de residencia en el último año.

Aplicando estos criterios, los pacientes elegibles se redujeron a 100. Para el cálculo de la muestra se tuvieron en cuenta la incidencia y prevalencia global de la enfermedad, y el porcentaje de pacientes con sensibilidad a ácaros por *prick* test, donde el tamaño calculado estadísticamente fue de 34 muestras requeridas.

### Técnicas de recolección de la información y datos (instrumento)

Para la recolección de la información se elaboró un formato para el registro de síntomas de cada paciente, datos demográficos, al igual que el consentimiento informado. Se realizó el test de provocación nasal con *Dermatophagoides pteronyssinus* (en fosa nasal derecha) y *Dermatophagoides farinae* (en fosa nasal izquierda). Posteriormente se efectuaron lavados nasales, para hacer las mediciones durante la fase temprana de la reacción alérgica al alérgeno expuesto (15 a 20 min). En la figura 1 se indica el proceso que se llevó a cabo.

La provocación nasal se llevó a cabo con un kit específico de laboratorios Leti® para *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, con una potencia biológica de 100 Hep/ml.

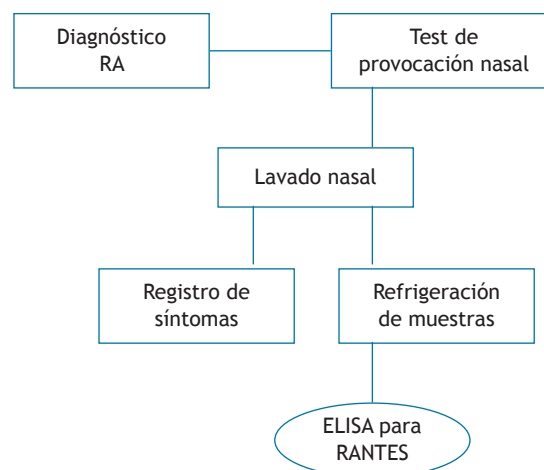


Figura 1. Flujograma del proceso.

La recolección de la muestra se realizó con lavado nasal, con SSN 10 cc a 37 °C, los cuales se obtuvieron por irrigación y succión con jeringa de 10 cc.

Se conservaron las muestras obtenidas de los lavados en refrigeración, hasta completar el estudio.

Se realizaron las mediciones de la citoquina, a partir de los lavados nasales, con un kit de Elisa específico para Rantes (Thermo Scientific Ehrnts5®), y según las recomendaciones del fabricante establecidas en el inserto, se llevó a cabo el procesamiento de las muestras en el laboratorio de inmunología.

Así, las muestras se llevaron a: 1. Centrifugado, separación e incubación; 2. Incubación del reactivo de anticuerpos con biotina; 3. Solución de preparación e incubación con estreptavidina-HRP; 4. Incubación del sustrato y el paso de parada; 5. Determinación de absorbencias; 6. Generación de curva de resultados.

Posteriormente se tabularon los datos en el programa Excel, para después realizar el análisis estadístico en el programa SPSS versión 15.0.

## Resultados

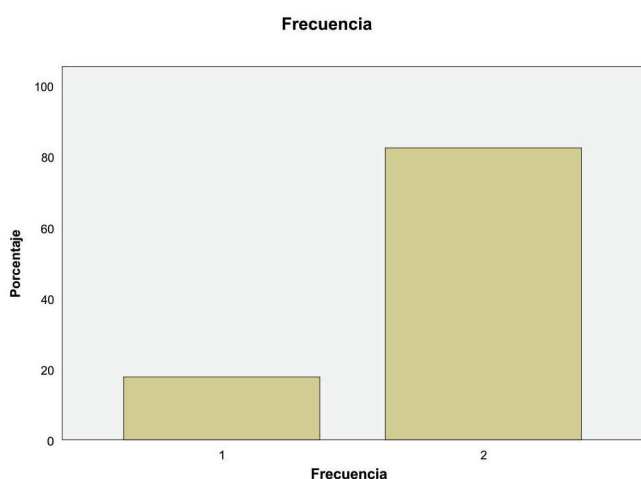
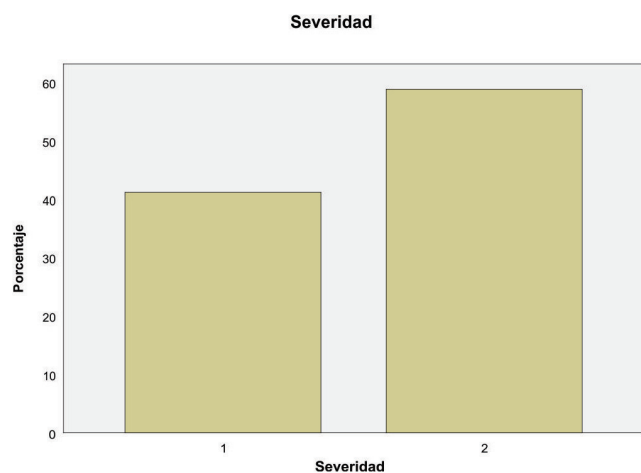
El grupo de estudio lo conformaron 17 pacientes, de los cuales se obtuvieron 34 muestras de lavado nasal (uno por cada fosa nasal). La edad mínima fue de 19 años, y la máxima de 56, con una media de 33,5 +/- 10,7. El género más frecuente fue el femenino, correspondiente al 70,6% de los pacientes.

La escala ARIA de los síntomas de los pacientes se obtuvo mediante un formato de recolección de datos, junto con el consentimiento informado.

Los resultados obtenidos muestran que el grupo más frecuente fue el de los pacientes con rinitis alérgica moderada-severa persistente, seguido por los grupos leve-persistente, moderada-severa intermitente y por último leve-intermitente (tabla 1).

La tendencia de los pacientes se enfocó a pertenecer al grupo de síntomas de mayor severidad y frecuencia (figuras 2 y 3).

Clasificación ARIA	Porcentaje de pacientes
Leve-intermitente	5,9%
Leve-persistente	35,3%
Moderada-severa-intermitente	11,8%
Moderada-severa-persistente	47,1%



Figuras 2 y 3. Distribución de la severidad y la frecuencia de los síntomas de los pacientes.

Los valores de Rantes encontrados en los lavados nasales se obtuvieron de siete muestras (20,5% del total). Estos valores tuvieron un promedio de 8,1 pg/ml (+/- 19DS).

En este punto se debe aclarar que las muestras se montaron en dos tiempos; durante el primero se obtuvieron tres resultados positivos. Como el inserto únicamente trae las recomendaciones para manejo de muestras en sangre y orina, se solicitó soporte técnico al fabricante, quien colaboró con bibliografía adicional de autores que utilizaron el kit en lavados nasales y broncoalveolares (5). En el segundo montaje se aumentó la velocidad y el tiempo de centrifugado, donde se obtuvieron los restantes valores positivos.

La correlación de los valores de Rantes con la escala de síntomas de los pacientes del estudio mostró una asociación muy débil ( $R_s = 0,186$ ,  $P = 0,293$ ) (figura 4).

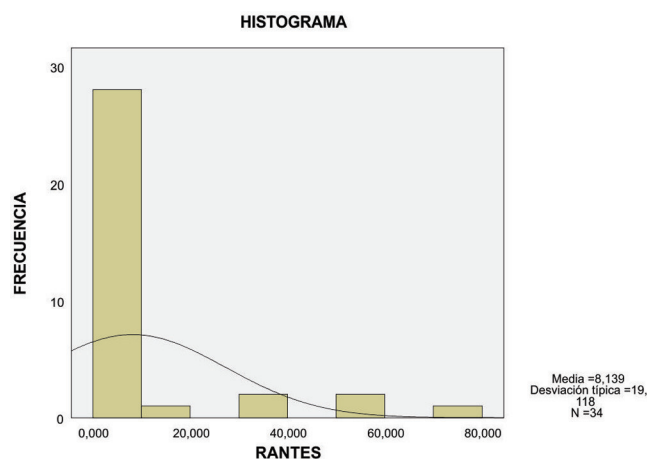


Figura 4. Representación de la asociación débil entre los niveles de Rantes y la escala clínica.

No hubo diferencias entre los síntomas ni en los resultados de Rantes producidos por uno u otro alérgeno (*Dermatophagoides pteronyssinus* o *farinae*).

La mayoría de los pacientes presentaron síntomas durante la provocación nasal, excepto dos (11,8%). El resto del grupo mostró síntomas que fueron clasificados como leves, si eran tolerables (41,2%), o severos, si requerían la administración de un antihistamínico oral, por ser muy molestos para el paciente (47,1%).

Los síntomas que se presentaron en estos pacientes fueron estornudos, prurito nasal, rinorrea hialina y obstrucción nasal, y con menor frecuencia prurito ótico y faríngeo, sensación de ahogo y tos seca. No se presentaron síntomas graves, como disnea, laringoespasma, broncoespasmo o choque anafiláctico.

## Discusión

En el presente estudio se buscó encontrar la asociación entre los niveles de Rantes y la severidad en la escala clínica del ARIA de pacientes con rinitis alérgica. Los resultados muestran que la asociación entre estas dos variables es muy débil, dado su alto grado de dispersión (rangos muy amplios; coeficiente de correlación de Spearman de 0,1).

Estudios anteriores revelaron que la citoquina Rantes incrementa el número de eosinófilos, linfocitos y basófilos en la mucosa nasal cuando se expresa en ella (2). Por consiguiente, se desencadena una respuesta inflamatoria que clínicamente se ve reflejada en el paciente con síntomas.

K Rajakulasingam y cols. encontraron que en cinco de siete pacientes riniticos que fueron provocados intranasalmente, el aumento de Rantes era positivo de dos a cuatro horas postexposición ( $p < 0,05$ ). No se observaron cambios en los sujetos normales (4).

Por otro lado, los doctores Linden, Svensson y cols. descubrieron que en estaciones de predominio alérgico no se encontraban valores importantes de Rantes o de IL-5, solo se veían incrementados los niveles de eosinófilos (6).

En otro importante estudio, de Pacífico y cols., se buscó la asociación entre las concentraciones de Rantes en pacientes con sibilancias y otros con virosis de VAS, y se halló que las concentraciones de Rantes fueron significativamente mayores en las muestras de pacientes con sibilancias agudas que en aquellos con enfermedad aguda del tracto respiratorio superior únicamente y en las muestras de control (7).

Todo lo anterior muestra la inconsistencia que aún persiste en los resultados de estudios similares, quedando un vacío de información precisa acerca del papel que cumplen estas moléculas en la fisiopatología de la rinitis alérgica. Es factible pensar que estos resultados pueden ser el reflejo de la expresión variable de los mismos, según la severidad de la enfermedad; por esta razón, se decide hacer el estudio, con el objetivo de determinar si la severidad clínica tenía que ver con los valores de la citoquina. Sin embargo, según los resultados obtenidos, la asociación es muy débil, por lo menos en la fase temprana de la enfermedad. Habría que ver si los niveles se positivizan a medida que transcurren las próximas horas a la exposición.

Existen muy pocos estudios en nuestro país al respecto, por lo cual consideramos que el presente es el primero que busca encontrar valores inmunológicos de este grupo de pacientes, para asociarlo con una escala clínica.

Es de gran importancia estudiar los niveles de múltiples citoquinas y proteínas en nuestro medio, para poder tener nuestra propia estadística. Adicionalmente, en la literatura se registra que la mayoría de este tipo de trabajos y observaciones se llevan a cabo en países con estaciones climáticas marcadas (Europa o Norteamérica), que pueden modificar los alérgenos del medioambiente, no así nuestra población.

Por lo anterior, consideramos importante profundizar en la detección de marcadores inflamatorios serológicos, como el aquí estudiado para nuestra población y aplicable a países tropicales.

El doctor Marco Reyes, profesor titular de la Universidad del Valle, en Cali, Colombia, realizó un estudio donde pone de manifiesto que en 264 niños con diagnóstico de rinitis alérgica, sometidos a test cutáneos, se observa que, en promedio, entre el 70 y el 84% presentan sensibilidad positiva a ácaros, y el de mayor predominio fue el *Dermatophagoides pteronyssinus* (84%). La respuesta menos importante fue la relacionada con pólenes y hongos (8). Según estos datos fue que decidimos tomar en el estudio como alérgenos a los ácaros, ya que en nuestro medio la mayoría de los pacientes con rinitis alérgica muestran sensibilidad clínica a ellos; de esta forma se aumentaba la posibilidad de obtener resultados positivos en las mediciones de Rantes.

El presente estudio deja una puerta abierta a la investigación en el área de inmunología de los pacientes con rinitis alérgica, pero las limitantes fueron principalmente de presupuesto y metodología. Se recomienda en futuros estudios realizar búsquedas que nos lleven a determinar el perfil inmunológico de nuestros pacientes, y así enriquecer la estadística actual.

## Conclusiones

Dentro del grupo de pacientes con rinitis alérgica del presente estudio, se encontró una positividad del 20% en los valores de la citoquina CCL5 en los lavados nasales.

El coeficiente de correlación obtenido muestra que la asociación entre los niveles de Rantes y la severidad en la escala clínica del ARIA en estos pacientes es débil.

## Conflicto de intereses

Ninguno Declarado

## REFERENCIAS

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGe). *Allergy*, 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.
2. Rojas-RE, Avalos AF, Pérez-F L, Cuevas-S F, Valencia-M E, Terán LM. Role of the chemokines Rantes, monocyte chemoattractant proteins-3 and -4, and eotaxins-1 and -2 in childhood asthma. *Eur Respir J*, 2003; 22: 310-316.
3. Piotr K, Rafeul A, Urszula R and Pawel G. Rantes Induces Nasal Mucosal Inflammation Rich in Eosinophils, Basophils, and Lymphocytes In Vivo. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157: 873-879.
4. Rajakulasingam K, Hamid Q, O'Brien F, Shotman E, Jose PJ, Williams TJ, Jacobson M, Barkans J, Durham SR. Rantes in human allergen-induced rhinitis: cellular source and relation to tissue eosinophilia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Feb 1997; 155 (2): 696-703.
5. Ali E & Yasaman E. Relationship between eosinophilia and levels of chemokines (CCL5 and CCL11) and IL-5 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with Mustard Gas-induced pulmonary fibrosis. *J Clin Immunol*, 2008; 28: 298-305.
6. Linden M, Svensson C, Andersson M, Greiff L, Andersson E, Denburg JA, Persson CGA. Circulating eosinophil/basophil progenitors and nasal mucosal cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 1999; SR, 212±219.
7. Pacífico, L, Metello Iacobini, Franca Viola, Beate Werner, Giovanna Mancuso, and Claudio Chiesa. Chemokine Concentrations in Nasal Washings of Infants with Rhinovirus Illnesses. *Clinical Infectious Diseases*, Sep 2000; 31 (3): 834-8.
8. Reyes MA. Rinitis alérgica en niños. Su relación con alérgenos en el ambiente. *Colombia Médica*, 1996; 27: 143-145.