

# Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la proctocolitis alérgica

## Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis

Dr. Hikmet T. Nacaroglu,<sup>a</sup> Dra. Semiha Bahceci Erdem,<sup>b</sup> Dr. Ersin Durgun,<sup>b</sup>  
Dr. Sait Karaman,<sup>b</sup> Dr. Cahit Baris Erdur,<sup>b</sup> Dra. Canan S. Unsal Karkiner,<sup>b</sup> y  
Prof. Dra. Demet Can<sup>b</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** Con el incremento de la proctocolitis alérgica inducida por proteínas de la dieta (PAIPD), son necesarios estudios que aclaren su fisiopatología y determinar marcadores no invasivos y sencillos para el diagnóstico y la evaluación del desarrollo de tolerancia. No hallamos estudios publicados sobre la función del índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y el volumen plaquetario medio (VPM), que son marcadores no invasivos fácilmente medibles, en pacientes con PAIPD.

**Objetivos:** Determinar la relación entre el INL y el VPM con el diagnóstico y desarrollo de tolerancia en niños con PAIPD.

**Métodos:** Estudio transversal retrospectivo, los datos se obtuvieron del sistema de registros médicos, los síntomas y los resultados de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de PAIPD fueron controlados en los consultorios de alergia y gastroenterología. Se compararon valores del hemograma al momento del diagnóstico con el grupo de niños sanos de edad y sexo similares.

**Resultados:** Entre los 59 pacientes con diagnóstico de PAIPD, los varones representaron el 47,4% y las niñas, el 52,6%. El VPM y el volumen plaquetario relativo (VPR) eran significativamente más altos entre los pacientes con PAIPD en comparación con el grupo de referencia (n: 67) ( $p < 0,001$ ). Asimismo, VPM y el VPR fueron significativamente elevados en pacientes que no desarrollaron tolerancia comparados con los que la desarrollaron ( $p = 0,01$ ). Con el INL no hubo diferencias entre los grupos.

**Conclusiones:** El VPM y el VPR se consideraron marcadores adecuados para predecir el pronóstico de los pacientes con PAIPD dado que son rápidos, costo-efectivos y fáciles de medir.

**Palabras clave:** alergia alimentaria, inducida por proteínas, proctocolitis, volumen plaquetario medio, inflamación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e1>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e1>

- a. Departamento de Alergia  
Pediátrica, Facultad de Medicina  
de la Medipol Üniversitesi,  
Estambul, Turquía.
- b. Hospital Pediátrico de Formación  
e Investigación Dr. Behçet Uz,  
Departamento de Alergia Pediátrica  
e Inmunología, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:  
Dr. Hikmet T. Nacaroglu:  
tekin212@gmail.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-4-2017  
Aceptado: 4-8-2017

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la alergia alimentaria ha aumentado en las décadas recientes, en especial en la población pediátrica.<sup>1,2</sup> Según las pautas de la Organización Mundial de la Alergia, la alergia alimentaria puede estar mediada o no por la IgE.<sup>3</sup> Si bien se han comprendido más claramente el mecanismo y la patogenia de la alergia alimentaria mediada por la IgE, aún no se conocen cabalmente el mecanismo y la patogenia de las alergias alimentarias gastrointestinales, incluida la proctocolitis alérgica inducida por proteínas de la dieta (PAIPD). La PAIPD suele comenzar durante los primeros meses de vida de los lactantes por lo demás sanos. La PAIPD se caracteriza por la presencia de moco, sangre y espuma en las heces. Los pacientes no presentan retraso del crecimiento pero pueden tener un aumento de peso lento. Raramente se observa anemia leve, a veces, acompañada de hipoalbuminemia.<sup>1,4</sup>

Si bien el pronóstico de la PAIPD suele ser bueno, aún no ha sido posible elucidar su fisiopatología. En la actualidad, como resultado del incremento en la frecuencia de PAIPD, es necesario realizar estudios no solo para aclarar la fisiopatología de la enfermedad sino también para determinar los marcadores no invasivos sencillos para el diagnóstico y la evaluación del desarrollo de tolerancia. El recuento de leucocitos, el recuento de neutrófilos y el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) son

**Cómo citar:** Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la proctocolitis alérgica. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e1-e7.

los marcadores de la inflamación sistémica. Se ha demostrado que el INL es un marcador de la inflamación sistémica en diversas enfermedades inflamatorias sistémicas.<sup>5,6</sup> En los estudios realizados también se ha demostrado que los trombocitos contribuyen al desarrollo de inflamación en diversas enfermedades alérgicas y que coordinan la transmisión de todos los leucocitos, en especial los eosinófilos y los neutrófilos, hacia el área de la inflamación.<sup>7</sup> El volumen plaquetario medio (VPM) es un valor de la activación plaquetaria y puede emplearse como marcador en la inflamación.<sup>8,9</sup> En la bibliografía no se ha encontrado ningún estudio sobre la función del INL y el VPM, que son marcadores no invasivos fáciles de medir, en los pacientes con PAIPD.

El objetivo fue determinar la relación entre el INL y el VPM con el diagnóstico y el desarrollo de tolerancia en los niños con PAIPD.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

En este estudio transversal retrospectivo, se obtuvieron del sistema de registros médicos las características clínicas y demográficas, los síntomas y los resultados de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de PAIPD controlados en los consultorios de alergia y gastroenterología entre enero de 2010 y enero de 2015. Se compararon los valores del hemograma al momento del diagnóstico con los de niños sanos de edad y sexo correspondientes al grupo de pacientes, obtenidos de los archivos de pacientes sanos en quienes no se detectó anemia. Dado que en nuestro país se inicia la profilaxis con hierro de forma rutinaria, se requiere la realización de un hemograma en los casos de niños sanos seguidos en los policlínicos.

Además, también se comparó a los pacientes que desarrollaron y no desarrollaron tolerancia según los parámetros establecidos. Se excluyó a los pacientes con datos faltantes en sus registros, a aquellos en quienes no fue posible verificar el diagnóstico de PAIPD mediante exposición después de la eliminación, a aquellos con infecciones que provocan diarrea sanguinolenta y a los pacientes con fisura anal, dermatitis/excoriaciones perianales, invaginación intestinal, defectos de la coagulación, enterocolitis necrosante, enfermedades intestinales inflamatorias, deficiencia de vitamina K e inmunodeficiencia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local de nuestro hospital (2015/18-08).

Se definió PAIPD ante el diagnóstico de proctocolitis alérgica según los criterios recomendados por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI*) en las pautas de alergia alimentaria y anafilaxia, y el informe del panel de expertos (Pautas para el diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria de los Estados Unidos). Estas pautas recomiendan el uso de “los antecedentes, la mejoría de los síntomas mediante la eliminación de alimento causal y la recurrencia de los síntomas tras la prueba de exposición oral al alimento”.<sup>10</sup>

Prueba de exposición oral al alimento y edad de resolución: se eliminaron la leche y los productos lácteos de la dieta de las madres de los lactantes. Se reemplazó la leche maternizada con fórmula ampliamente hidrolizada o a base de aminoácidos en los lactantes que se alimentaban con leche maternizada. En los lactantes que mostraron una mejoría clínica dentro de las 72-96 horas (la resolución completa en la muestra de heces puede tardar una semana si presentan una cantidad significativa de sangre), se reinició el alimento causal en la tercera semana. A los pacientes se les diagnosticó PAIPD si el alimento causal les provocó sangrado rectal, diarrea y moco nuevamente. Si no se obtuvo una respuesta con esta dieta, se eliminaron el huevo y los productos derivados del trigo de la dieta de las madres o los lactantes y se iniciaron nuevamente tres semanas después. Se optó por una dieta elemental cuando no se obtuvo una respuesta a la leche, al huevo y a los productos derivados del trigo en los pacientes con alergias alimentarias múltiples. Se comenzaron los alimentos uno a uno después de la resolución de los síntomas con la dieta de eliminación y, de esta manera, se intentó determinar el alimento causal. A los pacientes que pasaron la prueba de exposición oral al alimento durante el seguimiento o que toleraron totalmente el alimento en su hogar se los consideró tratados. Se repitió la prueba de exposición oral al alimento en el consultorio cada 6 meses. El protocolo de exposición se llevó a cabo de conformidad con el informe del grupo de trabajo de alergia alimentaria y el documento de opinión de la EAACI.<sup>11,12</sup> En el caso de alergia mediada por IgE, se administró suplemento cada 15 minutos con aumento de las dosis a 0,1 ml, 1 ml, 3 ml, 10 ml, 30 ml, 50 ml y 100 ml según la enfermedad alérgica. Los pacientes que no mostraron una reacción durante la prueba de exposición oral al alimento continuaron recibiendo el alimento en su hogar

y se advirtió a sus familias sobre las reacciones tardías. Las madres de algunos niños realizaron la prueba en su hogar para determinar si había o no una mejoría. Como resultado, se finalizó la dieta si no se observaban síntomas nuevamente y se discontinuó el seguimiento del paciente. Se continuó la dieta en los pacientes cuyos síntomas volvieron a aparecer y se repitió la prueba de exposición oral al alimento cada 6 meses.

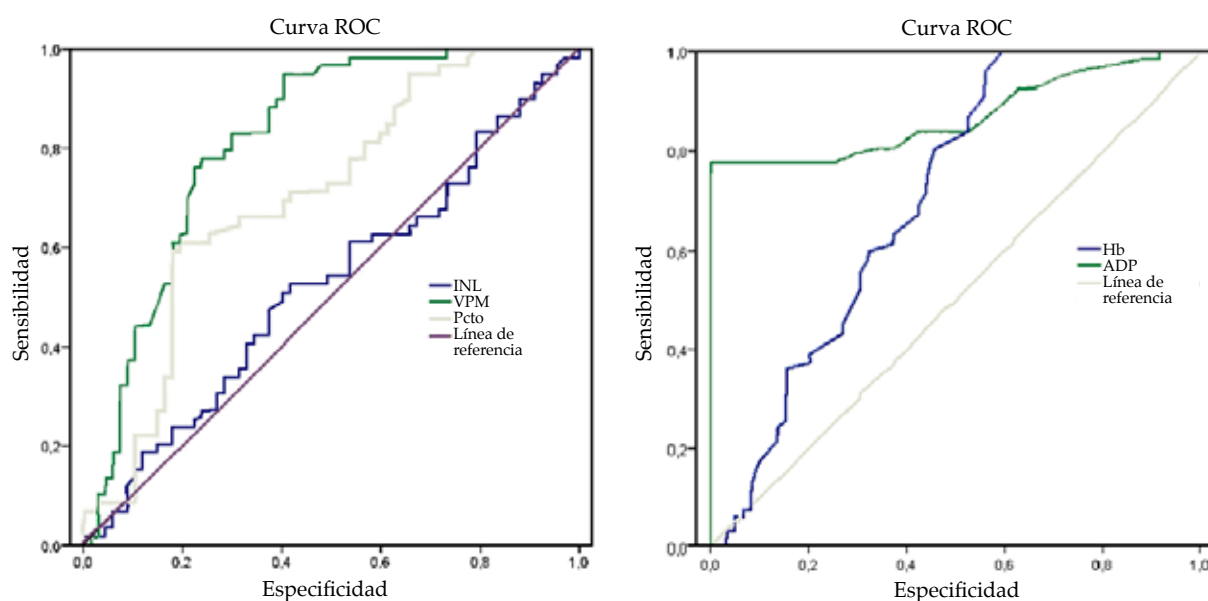
Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de programas NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007 Statistical Software (Utah, EE. UU.). Para la evaluación de los datos, se emplearon, además de los métodos estadísticos descriptivos (media, desviación estándar), la prueba t para muestras independientes en la comparación de grupos binarios y la prueba  $\chi^2$  en la comparación de datos cualitativos. Para

TABLA 1. Comparación de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes sanos (grupo I) y los pacientes con proctocolitis alérgica inducida por proteínas de la dieta (grupo II)

	Grupo I n= 67	Grupo II n= 59	p
Edad al momento de la aparición de los síntomas (meses)	6,09 ± 2,66	5,28 ± 5,06	0,255
Sexo	Masculino 28 41,79%	31 52,54%	0,227
	Femenino 39 58,21%	28 47,46%	
Recuento de leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	11 ± 7,3	9,9 ± 3,7	0,303
Porcentaje de linfocitos	59,4 ± 12,2	58,9 ± 13,8	0,815
Recuento absoluto de linfocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	5,9 ± 1,7	5,9 ± 3,0	0,927
Porcentaje de neutrófilos	26,3 ± 13,04	27,7 ± 14,1	0,585
Recuento absoluto de neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	2,8 ± 1,9	2,7 ± 2,0	0,858
Índice de neutrófilos/linfocitos	0,61 ± 0,78	0,63 ± 0,87	0,883
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 0,6	11,2 ± 1,1	<b>0,0001</b>
Recuento de trombocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	382 ± 941	374 ± 1138	0,697
VPM (fl)	6,87 ± 1,3	8,29 ± 1	<b>0,0001</b>
VPR %	0,26 ± 0,08	0,31 ± 0,07	<b>0,0001</b>
ADP %	18,1 ± 1,5	15,6 ± 1,1	<b>0,0001</b>
Porcentaje de eosinófilos	4,4 ± 4,7	4,6 ± 4,2	0,801
Recuento de eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )	461 ± 684	418 ± 353	0,662

VPM: volumen plaquetario medio; VPR: volumen plaquetario relativo; ADP: amplitud de distribución plaquetaria.

FIGURE 1. Área bajo la curva ROC para el diagnóstico diferencial de proctocolitis alérgica inducida por las proteínas de la dieta



INL: índice neutrófilos/linfocitos; VPM: volumen plaquetario medio; Pcto: plaquetocrito; Hb: hemoglobina; ADP: amplitud de distribución plaquetaria.

el diagnóstico diferencial de la proctocolitis, se calcularon el área bajo la curva ROC, la sensibilidad, la especificidad, el VPP, el VPN y la LR(+). Se evaluaron los resultados con un nivel de significación de  $p < 0,05$  y un intervalo de confianza del 95 %.

## RESULTADOS

Entre 59 pacientes con diagnóstico de PAIPD, los varones representaron el 47,4% y las niñas, el 52,6%. La edad de aparición de los síntomas fue de  $5,28 \pm 5,0$  meses. La leche fue el alimento causal en el 78% de los pacientes; la leche y el huevo, en el 13%; y el huevo, en el 5%. La media de tiempo hasta el desarrollo de la tolerancia fue de  $14,77 \pm 11,98$  meses (mínimo: 3, máximo: 66). Los pacientes desarrollaron tolerancia antes del año de edad en el 40% de los casos ( $n=31$ ), entre los 1 y 2 años en el 27% ( $n=21$ ); entre los 2 y 3 años en el 9% ( $n=7$ ) y después de los 3 años en el 5% ( $n=4$ ). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los recuentos de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y trombocitos ni en la media del promedio del INL ( $p > 0,05$ ). El

VPM y la media del volumen plaquetario relativo (VPR) en el grupo de pacientes con PAIPD fueron estadística y significativamente más elevados que en el grupo de referencia ( $p < 0,05$ ). La media de la hemoglobina y la amplitud de distribución plaquetaria (ADP) en el grupo de pacientes con PAIPD fueron estadística y significativamente más bajas que en el grupo de referencia ( $p < 0,05$ ) (Tabla 1).

El área bajo la curva ROC en el diagnóstico diferencial de PAIPD fue de 0,703 (0,615–0,781) para la hemoglobina, 0,816 (0,737–0,880) para el VPM, 0,703 (0,615–0,781) para el VPR, 0,869 (0,798–0,923) para la ADP y 0,522 (0,431–0,612) para el INL (Figura 1). El área bajo la curva ROC del VPM fue estadística y significativamente más alta que la de las variables hemoglobina, INL y VPR ( $p=0,045$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,028$ ). Se detectó que el VPM y el VPR de los pacientes con PAIPD eran significativamente más elevados entre aquellos que no desarrollaron tolerancia en comparación con los que sí la desarrollaron ( $p < 0,05$ ). No se hallaron diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y el recuento

TABLA 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes según el desarrollo de tolerancia

		Sin tolerancia (n= 13)		Tolerancia (n= 46)		p
Edad al momento de la aparición de los síntomas (meses)		4,08 $\pm$ 2,22		5,62 $\pm$ 5,58		0,336
Sexo	Masculino	28	41,79%	31	52,54%	0,075
	Femenino	39	58,21%	28	47,46%	
Vómitos	Sí	4	30,77%	27	58,70%	0,374
	No	9	69,23%	19	41,30%	
Diarrea	Sí	3	23,08%	6	13,04%	0,481
	No	10	76,92%	40	86,96%	
Distensión abdominal	Sí	11	84,62%	42	91,30%	0,628
	No	2	15,38%	4	8,70%	
Letargo	Sí	1	7,69%	2	4,35%	0,444
	No	12	92,31%	44	95,65%	
Pérdida de peso	Sí	4	30,77%	4	8,70%	0,256
	No	9	69,23%	42	91,30%	
Recuento de leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )		11 $\pm$ 4,6		9,9 $\pm$ 3,7		0,063
Porcentaje de linfocitos		65,1 $\pm$ 13,8		57,1 $\pm$ 13,4		0,065
Recuento absoluto de linfocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )		7,6 $\pm$ 3,6		5,4 $\pm$ 2,6		0,23
Porcentaje de neutrófilos (%)		24,9 $\pm$ 13		28,5 $\pm$ 14,4		0,424
Recuento absoluto de neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )		2,8 $\pm$ 1,6		2,7 $\pm$ 2,0		0,848
Índice de neutrófilos/linfocitos		0,48 $\pm$ 0,5		0,67 $\pm$ 0,95		0,475
Hemoglobina (g/dl)		11,5 $\pm$ 1,4		11,1 $\pm$ 1,1		0,228
Recuento de trombocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )		424 $\pm$ 955		370 $\pm$ 912		0,067
VPM (fl)		8,89 $\pm$ 0,92		8,12 $\pm$ 0,96		<b>0,013</b>
VPR %		0,38 $\pm$ 0,07		0,30 $\pm$ 0,07		<b>0,0001</b>
ADP%		15,69 $\pm$ 0,38		15,63 $\pm$ 1,25		0,866
Porcentaje de eosinófilos (%)		3,73 $\pm$ 2,06		4,91 $\pm$ 4,62		0,378
Recuento de eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )		405 $\pm$ 211		421 $\pm$ 386		0,883

VPM: volumen plaquetario medio; VPR: volumen plaquetario relativo; ADP: amplitud de distribución plaquetaria.

de leucocitos, el recuento de neutrófilos y la media del INL ( $p > 0,05$ ) (Tabla 2). No se detectó una correlación entre la diarrea, los vómitos, la distensión abdominal y los antecedentes de hospitalización y el VPM, el INL y el recuento de trombocitos ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Este estudio se llevó a cabo para determinar las células inflamatorias involucradas en la inflamación y la patogenia de los pacientes con PAIPD y para investigar los biomarcadores que podrían predecir el desarrollo de tolerancia. Al contrario del INL, el VPM y el VPR se consideraron marcadores adecuados dado que son rápidos, costo-efectivos y fáciles de medir. Hasta donde sabemos, en la bibliografía no se hallaron estudios que evalúen los índices plaquetarios y el INL de la inflamación en los pacientes con PAIPD.

El VPM se correlaciona con la función y la activación de los trombocitos.<sup>13</sup> La activación plaquetaria que ocurre en el proceso de inflamación puede medirse indirectamente por medio del VPM. El VPM por sí solo representa la estimulación de los trombocitos y el índice de producción de trombocitos.<sup>14</sup> El CD62, el CD63, la GP IIB/IIIA, el PF4 y la tromboglobulina pueden emplearse como marcadores de la activación plaquetaria.<sup>15</sup> Estas pruebas no se utilizan habitualmente debido a su costo elevado y la necesidad de equipo especializado.<sup>16</sup> La medición del VPM es un método de bajo costo, eficaz y fácil que se correlaciona estrechamente con la función y la activación de los trombocitos y se usa en la evaluación de la función plaquetaria. El INL se ha utilizado como marcador de la inflamación en varias enfermedades debido a que las respuestas fisiológicas de los leucocitos circulantes en el organismo ante el estrés son el aumento de la cantidad de neutrófilos y la disminución de la cantidad de linfocitos.<sup>17,18</sup> Por lo tanto, en nuestro estudio, se empleó el VPM para demostrar que la activación plaquetaria tiene una función en la inflamación sistémica gastrointestinal y el INL para evaluar la inflamación asociada con los neutrófilos en los pacientes con PAIPD.

Aún no se comprenden adecuadamente el mecanismo y la patogenia de las alergias alimentarias gastrointestinales. Si bien Sicherer y Sampson<sup>19</sup> demostraron un aumento de la respuesta del TNF- $\alpha$  y una disminución de la respuesta del TGF- $\beta$ , el mecanismo aún no es claro. Se ha mostrado que, al igual que la IL-4, el

IFN- $\gamma$  liberado desde los linfocitos T estimulados por un alimento alérgico, las citocinas aumentan la permeabilidad intestinal y, dado que es una citocina proinflamatoria, el TNF- $\alpha$  liberado provoca la activación de los neutrófilos y aumenta la permeabilidad intestinal.<sup>20</sup> Se ha asociado el INL con ciertas afecciones, como la inflamación crónica en las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes mellitus, los tumores malignos, la poliserositis familiar recurrente y la cirrosis hepática, y se sugirió que el INL es de importancia pronóstica.<sup>5,6</sup> En este estudio, se evaluaron el recuento de leucocitos y neutrófilos y el INL medio para demostrar si la inflamación neutrofílica participa en la patogenia de los pacientes con PAIPD y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con los pacientes sanos ( $p > 0,05$ ). Además, tampoco se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron tolerancia y aquellos que no ( $p > 0,05$ ).

En estudios recientes se mostró que los trombocitos, uno de los elementos más importantes de la hemostasia, también tienen una función en el desarrollo de la respuesta inmunitaria.<sup>7</sup> Además de las características conocidas, los trombocitos expresan el receptor de IgE con afinidades altas y bajas en distintos niveles.<sup>21</sup> Como resultado de esta característica, también participan en la respuesta inmunitaria y, además, pueden ser activados por los alérgenos. Se ha observado que los trombocitos activados cuando se exponen a los alérgenos liberan mediadores como el factor plaquetario 4, la  $\beta$ -tromboglobulina, RANTES y el tromboxano.<sup>7</sup> Además, también se ha observado que los trombocitos también participan en el desarrollo de broncoespasmo, de hiperreactividad bronquial y en la remodelación del asma. Se ha visto que varios mediadores incluidos (5-hidroxitriptamina, leucotrienos, factor de hiperreactividad derivado de trombocitos, etc.) son responsables de estos procesos.<sup>7,22,23</sup> Los trombocitos también afectan el desarrollo de la inflamación en las vías aéreas en el asma. Coordinan la transmisión de todos los leucocitos, en especial los eosinófilos y los neutrófilos, hacia el área de la inflamación. Asimismo, se ha sugerido que tal vez contribuyan al desarrollo de sensibilización debido al enlace que establecen entre la inmunidad natural y la adquirida.<sup>7</sup> El VPM se acepta como un marcador de la activación plaquetaria como método sencillo. Este método se ha utilizado para evaluar la activación plaquetaria en muchas enfermedades.

En las enfermedades alérgicas (urticaria crónica, asma, rinitis alérgica, etc.), se ha considerado como un marcador de la activación con cambios en el VPM.<sup>8,9,24</sup> Sin embargo, hasta donde se sabe, aún no se ha investigado la función de los trombocitos en los pacientes con PAIPD. En nuestro estudio, se determinó que el VPM y el VPR en los pacientes con PAIPD estaban significativamente elevados.

El pronóstico de la PAIPD es bueno. Si bien los pacientes que desarrollan tolerancia entre los 1 y 3 años de edad, no se han realizado muchas publicaciones sobre el pronóstico. Lake y col.<sup>25</sup> indicaron que todos los pacientes desarrollan tolerancia después del año de edad. Lozinsky y col.<sup>26</sup> informaron que en el 20% de los lactantes con colitis eosinofílica, la prueba de exposición oral al alimento es positiva después del año. En nuestro estudio, se observó el desarrollo de tolerancia al año de edad e incluso antes en el 40% de los pacientes, entre los 1 y 2 años en el 27%, entre los 2 y 3 años en el 9% y después de los 3 años en el 5%. Hasta donde se sabe, no existe un grupo debidamente definido y grande en el que se investigue el pronóstico de la PAIPD. Del mismo modo, no existe un biomarcador en la práctica clínica que se use para predecir el desarrollo de tolerancia en los pacientes. En nuestro estudio, si bien no se observó una diferencia entre los síntomas clínicos, al comparar los hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes que desarrollaron y los que no desarrollaron tolerancia, se halló que el VPM y el VPR eran significativamente más altos en aquellos que no desarrollaron tolerancia ( $p < 0,05$ ). Se considera que, con estos resultados, puede predecirse que el desarrollo de tolerancia tarda más en los pacientes con valores elevados de VPM y VPR.

Las limitaciones de este estudio son la cantidad insuficiente de pacientes y su naturaleza retrospectiva. También se considera una limitación no contar con una comparación de las citocinas, tales como IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , que participan en la inflamación, de los marcadores inflamatorios intestinales, como la calprotectina fecal, la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina derivada de eosinófilos y los parámetros del hemograma. Consideramos que se requiere la realización de estudios prospectivos y análisis de correlación sobre este problema con los marcadores determinados.

## CONCLUSIONES

Al contrario del INL, el VPM y el VPR se consideraron marcadores adecuados para predecir el pronóstico de los pacientes con PAIPD dado que son rápidos, costo-efectivos y fáciles de medir. Deberían realizarse estudios prospectivos para investigar las variables dependientes e independientes de este problema de manera más integral. ■

## REFERENCIAS

- Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic Colitis In Infants. *J Pediatr (Rios J)* 2014;90(1):16-21.
- Morita H, Nomura I, Matsuda A, et al. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 2013;62(3):297-307.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.
- Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(3):172-84.
- Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2014;44(9):1137-45.
- Nacaroglu HT, İsgüder R, Bent S, et al. Can neutrophil/lymphocyte ratio be a novel biomarker of inflammation in children with asthma. *Eur J Inflamm* 2016;14(2):109-12.
- Idzko M, Pitchford S, Page C. Role of platelets in allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1416-23.
- Nacaroglu HT, İsgüder R, Bahceci SE, et al. Can mean platelet volume be used as a biomarker for asthma? *Postepy Dermatol Allergol* 2016;33(3):182-7.
- Doğru M, Aktas A, Ozturkmen S. Mean platelet volume increased in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(8):823-6.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126 Suppl 6:S1-58.
- Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group Report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123 Suppl 6:S365-83.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59(7):690-7.
- Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(2):175-8.
- Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59(2):146-9.
- Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(3):177-90.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
- Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc*

- Ther* 2013;11(1):55-9.
18. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14.
  19. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133(2):214-9.
  20. Lieberman J, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis and enteropathies. En: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, eds. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. 5th ed. New Delhi: John Wiley & Sons; 2014:230-44.
  21. Capron M, Joseph M. The low affinity receptor for IgE on eosinophils and platelets. *Monogr Allergy* 1991;29:63-75.
  22. Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2014;44(7):901-13.
  23. Dürk T, Duerschmied D, Müller T, et al. Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):476-85.
  24. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, et al. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169(2):71-9.
  25. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl:S58-60.
  26. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(1):16-21.