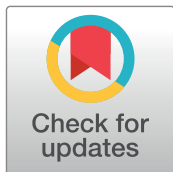




Versión español



English version



CrossMark

## ARTICULO ORIGINAL

## Niveles séricos de interleucina-36γ en niños con rinitis alérgica: un estudio transversal

### Serum interleukin-36γ levels in children with allergic rhinitis: a cross-sectional study

Dogukan Aydenizoz,<sup>1</sup>  Omer Tarik Selcuk,<sup>1</sup>  Hulya Eyigor,<sup>1</sup>  Hamit Yasar Ellidag,<sup>2</sup>   
Serkan Filiz,<sup>3</sup>  Sennur Keles<sup>3</sup> 

**1** University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Antalya, Turkey. **2** University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Biochemistry, Antalya, Turkey. **3** University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Antalya, Turkey.



ACCESO ABIERTO

**Citación:** Aydenizoz D, Tarik SO, Eyigor H, Yasar EH, Filiz S, Keles S. Niveles séricos de interleucina-36γ en niños con rinitis alérgica: un estudio transversal. Colomb Méd (Cali), 2025; 56(2):e2016690 <http://doi.org/10.25100/cm.v56i2.6690>

**Recibido:** 04 mar 2025

**Revisado:** 01 may 2025

**Aceptado:** 09 jun 2025

**Publicado:** 30 jun 2025

#### Palabras clave

Rinitis alérgica, alergia pediátrica, disease severity, citocinas, IL-36γ

#### Keywords

Allergic rhinitis, pediatric allergy, disease severity, cytokines, IL-36γ

**Copyright:** © 2025 Universidad del Valle



### Contribución del estudio

#### 1) ¿Por qué se realizó este estudio?

Este estudio tuvo como objetivo investigar si los niveles séricos de interleucina 36 gamma (IL-36γ) en pacientes con rinitis alérgica pediátrica se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (leve, moderada, grave) y la duración (intermitente, persistente).

#### 2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Los niveles de IL-36γ fueron más altos en el grupo de pacientes con significación limítrofe ( $p=0.050$ ). Las pacientes mujeres tenían niveles significativamente más altos de IL-36γ que los controles hombres ( $p=0.044$ ).

#### 3) ¿Qué aportan estos resultados?

Este es el primer estudio que evalúa los niveles de IL-36γ en la rinitis alérgica pediátrica. Aunque la diferencia entre los grupos mostró una significación límite, estudios más grandes pueden confirmar estos hallazgos. La diferencia observada relacionada con el género sugiere que la IL-36γ podría ser un biomarcador potencial. Los estudios prospectivos futuros con tamaños de muestra más grandes deben investigar la IL-36γ en la rinitis alérgica pediátrica, considerando las diferencias relacionadas con el sexo, para determinar su utilidad clínica para evaluar la gravedad de la enfermedad y guiar el manejo.

**Conflicto de interés:**

Los autores declaran que no tuvieron ningún conflicto de intereses durante la preparación y publicación de este estudio

**Financiación:**

Los autores declaran que el costo de los kits ELISA de IL-36 fue cubierto por el Presupuesto de Investigación Científica del Hospital de Capacitación e Investigación de Antalya SBU como parte de un proyecto de tesis de especialización médica.

**Contribuciones de los autores:**

Dogukan Aydenizoz, conceptualización, curación de datos, análisis formal, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción, redacción de borradores originales, revisión y edición; Omer Tarik Selcuk, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración de proyectos, revisión y edición; Hulya Eyigor, análisis formal, recursos, software, supervisión, validación, escritura de visualización, Hamit Yasar Ellidag, conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación; Serkan Filiz, análisis formal, recursos, software, investigación, metodología, administración de proyectos; Sennur Keles, curación de datos, análisis formal, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción, redacción de borradores originales, revisión y edición.

**Disponibilidad de datos:**

Los autores confirman que los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles en el artículo y/o sus materiales complementarios.

**Autor de correspondencia:**

**Dogukan Aydenizoz**, University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Antalya, Turkey.

E-mail: [dogukanaydenizoz@gmail.com](mailto:dogukanaydenizoz@gmail.com)

## Resumen

**Objetivos:**

Investigar si los niveles séricos de interleucina 36 gamma (IL-36γ) en pacientes pediátricos con rinitis alérgica se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (leve, moderada, grave) y su duración (intermitente, persistente). Además, evaluamos el potencial de la IL-36γ como biomarcador y su papel en la patogénesis de la enfermedad para implementar futuras estrategias de tratamiento.

**Métodos:**

En este estudio observacional transversal, se comparó a pacientes pediátricos con rinitis alérgica de clínicas ambulatorias con controles sanos. Se midieron los niveles séricos de IL-36γ a partir de muestras de sangre y se analizaron en subgrupos según la gravedad y la duración de la enfermedad.

**Resultados:**

Se incluyeron 50 pacientes con rinitis alérgica y 40 controles. Los niveles de IL-36γ fueron más altos en el grupo de pacientes, con una significación límite ( $p=0.050$ ). Las pacientes mujeres tenían niveles de IL-36γ significativamente más altos que los controles masculinos ( $p=0.044$ ).

**Conclusiones:**

Este es el primer estudio que evalúa los niveles de IL-36γ en la rinitis alérgica pediátrica. Aunque la diferencia entre los grupos mostró una significación límite, estudios más amplios podrían confirmar estos hallazgos. La diferencia observada en función del sexo sugiere que la IL-36γ podría ser un posible biomarcador. Además, se observó una correlación negativa significativa con la IgE total y una correlación negativa no significativa con el recuento de eosinófilos.

## Abstract

**Objectives:**

This study aimed to investigate whether serum Interleukin 36 gamma (IL-36γ) levels in pediatric allergic rhinitis patients correlate with disease severity (mild, moderate, severe) and duration (intermittent, persistent). Additionally, we assessed the potential of IL-36γ as a biomarker and its role in disease pathogenesis to inform future treatment strategies.

**Methods:**

In this cross-sectional observational study, pediatric allergic rhinitis patients from outpatient clinics were compared with healthy controls. Serum IL-36γ levels were measured from blood samples and analyzed across subgroups based on disease severity and duration.

**Results:**

Fifty patients with allergic rhinitis and forty controls were included. IL-36γ levels were higher in the patient group with borderline significance ( $p=0.050$ ). Female patients had significantly higher IL-36γ levels than male controls ( $p=0.044$ ).

**Conclusions:**

This is the first study to evaluate IL-36γ levels in pediatric allergic rhinitis. Although the difference between groups showed borderline significance, larger studies may confirm these findings. The observed gender-related difference suggests IL-36γ could be a potential biomarker. Additionally, a significant negative correlation with total IgE and a nonsignificant negative correlation with eosinophil counts were noted.

## Introducción

La rinitis alérgica es un problema común de salud pública mundial, con una prevalencia que oscila entre el 2% y el 25% en niños y entre el 1% y el 40% en adultos, y se estima que afecta a aproximadamente 500 millones de personas en todo el mundo <sup>1</sup>. La presentación clínica se caracteriza por congestión nasal, rinorrea y estornudos <sup>2</sup>.

La rinitis alérgica se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa inducida por una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE. Esta reacción se desencadena por mediadores inflamatorios liberados después de la presentación de antígenos, la proliferación de células T, la síntesis de IgE y la desgranulación de mastocitos. En las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, las moléculas de IgE se activan cuando un alérgeno se une a la superficie de los mastocitos y basófilos de los tejidos. Esto conduce a una desregulación inmune mediada por células T helper 2 (Th2) en la mucosa del tracto respiratorio superior, lo que resulta en inflamación dominada por eosinófilos y el desarrollo de rinitis alérgica. Muchas personas desarrollan alergias debido a la hipersensibilidad tipo I, también conocida como alergia atópica. Entre las enfermedades alérgicas causadas por hipersensibilidad tipo I, la rinitis alérgica es la más común <sup>3-5</sup>. Las guías ARIA clasifican la rinitis alérgica según la frecuencia de los síntomas (intermitente o persistente) y la gravedad de la enfermedad (leve, moderada o grave) <sup>1,6</sup>.

El grupo de la interleucina-36 (IL-36) pertenece a la familia de citocinas de la interleucina-1 e incluye IL-36α, IL-36β, IL-36γ y el antagonista del receptor de IL-36. Los monocitos/macrófagos, las células T, las neuronas, los queratinocitos y las células epiteliales respiratorias pueden secretar IL-36. Aunque los mecanismos moleculares por los cuales la familia IL-36 contribuye a la rinitis alérgica no se comprenden claramente, se cree que estas citocinas juegan un papel importante en la regulación de la inflamación. Aunque los estudios que investigan el papel de las citocinas IL-36 en la rinitis alérgica son limitados, investigaciones anteriores han informado niveles séricos significativamente más altos de IL-36, IL-36β, IL-36γ, IL-36Ra e IL-36R en pacientes con rinitis alérgica en comparación con controles sanos, siendo IL-36γ los niveles más altos entre ellos <sup>7-10</sup>.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre los niveles séricos de IL-36γ y la gravedad y duración de la enfermedad en pacientes pediátricos con rinitis alérgica, y determinar la utilidad potencial de la IL-36γ sérica como biomarcador en esta población.

## Materiales y Métodos

### Grupos de estudio

El grupo de pacientes de este estudio estuvo formado por 50 niños diagnosticados con rinitis alérgica entre el 1 de febrero de 2021 y el 1 de marzo de 2022, en las clínicas ambulatorias de Otorrinolaringología y Alergia e Inmunología Pediátrica del *Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital*. El diagnóstico se basó en la historia clínica, el examen físico, la punción cutánea y las mediciones de IgE total y específica en suero. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de asma, urticaria crónica o cualquier otra enfermedad alérgica. Se registraron los hallazgos clínicos, las puntuaciones de la escala analógica visual (EVA), las puntuaciones de la escala de evaluación de síntomas de obstrucción nasal (T-NOSE), la gravedad y duración de la enfermedad, las características demográficas, la altura, el peso, el índice de masa corporal, los antecedentes familiares de alergia, la exposición al tabaquismo pasivo y el contacto con animales. Los pacientes que se ofrecieron como voluntarios para participar dieron su consentimiento informado antes de la inscripción.

El grupo control estuvo compuesto por niños que acudieron a las consultas externas de Otorrinolaringología y Alergia e Inmunología Pediátrica del mismo hospital, seleccionados aleatoriamente sin antecedentes de enfermedad alérgica, asma, urticaria crónica o enfermedad aguda, y que presentaron quejas inespecíficas. No se aplicaron criterios de coincidencia al seleccionar el grupo de control (Figura 1).

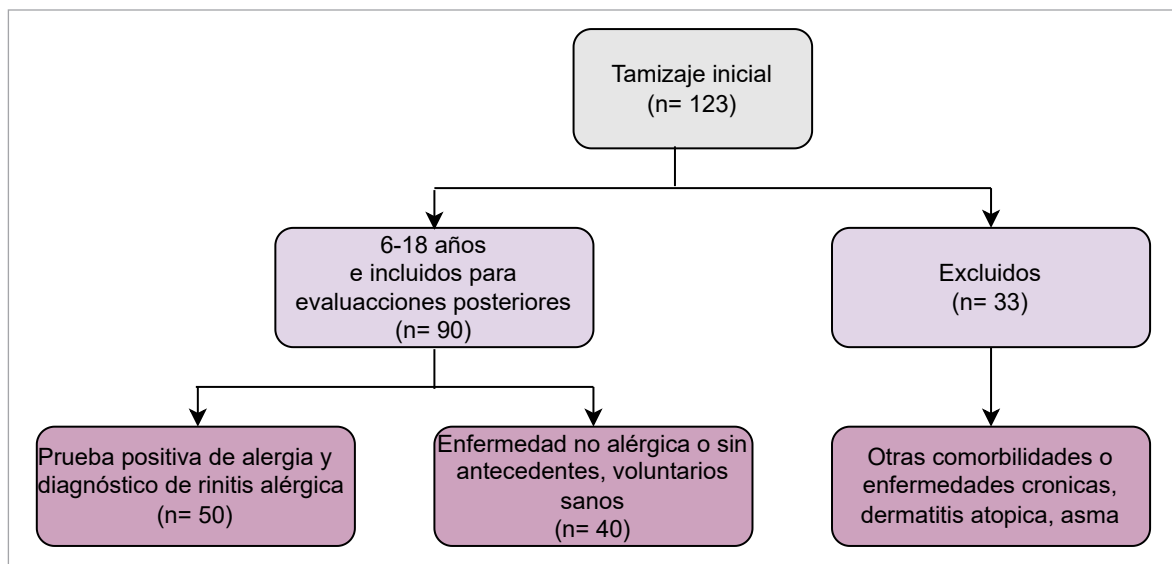


Figura 1. FDiagrama de flujo de inclusiones y exclusiones

Para ambos grupos, se recogieron 5 ml de sangre periférica en tubos con EDTA y se almacenaron a +4 °C hasta el análisis. Todas las muestras se procesaron en el mismo laboratorio central de bioquímica. Además de la medición de IL-36γ, se registraron los parámetros de laboratorio de alergia e inmunología pediátrica solicitados de forma rutinaria (recuento de leucocitos, recuento y porcentaje de eosinófilos, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular, IgE total y valores de IgE sérica específica).

En este estudio observacional transversal, el tamaño de la muestra se calculó utilizando G\*Power 3.1.9. El tamaño del efecto se determinó como  $d = 0.68$ . Para un poder estadístico del 95% y un margen de error de 0.05, el tamaño mínimo de muestra requerido se calculó como 90 en total: 50 en el grupo de estudio y 40 en el grupo de control.

**Criterios de inclusión.** Pacientes entre las edades de 6 a 18 años que fueron diagnosticados con rinitis alérgica y cuyo grado de enfermedad se clasificó como leve, moderado y grave de acuerdo con la guía de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA).

**Criterios de exclusión.** Pacientes mayores de 18 años; aquellos diagnosticados con rinitis medicamentosa, trastornos psiquiátricos, neoplasias malignas, enfermedades crónicas o comórbidas; y aquellos con dermatitis atópica, asma o urticaria crónica.

**Cumplimiento de las normas éticas.** La aprobación del estudio fue otorgada por el Comité de Ética del *Antalya Training and Research Hospital* (2020-19/9), y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes incluidos en este estudio.

#### Detección del nivel sérico de interleucina 36 Gamma

Las muestras de sangre periférica de voluntarios que participaron en el estudio, SBU se procesaron con la ayuda del dispositivo ELISA (Enzyme Linked Immune Absorption Assay) (ETI Max 300, DñaSorin S.p.A., Saluggia, Italia, 2015) ubicado en el Laboratorio de Bioquímica del *Antalya Training and Research Hospital*. Los kits ELISA utilizados fueron el kit ELISA de IL-36 humana (AFG Bioscience) para cuantificar el nivel de IL-36γ humana en muestras de suero, adoptando un anticuerpo purificado de IL-36γ para recubrir la placa de microtitulación, para hacer un anticuerpo de fase sólida y luego se agregó IL-36γ a los pocillos. Al agregar 36γ, se combinó el anticuerpo IL-36γ con el HRP marcado. Así se formaron complejos anticuerpo-antígeno enzima-anticuerpo.

Después del lavado completo, el sustrato de TMB se disolvió. En presencia de la enzima HRP, el sustrato de TMB se vuelve azul. La reacción termina agregando una solución de parada, que funciona haciendo cambios de color a una longitud de onda de 450 nm. Rango de detección: 2 pg / ml-80 pg / ml, sensibilidad 0.85 pg / ml, 96 kits de prueba. La programación de decisiones se realizó como CV (%) = DT / media x 100, Intraensayo: CV <8%, Interensayo: CV <10%.

El costo de los kits ELISA de IL-36 fue cubierto por el Presupuesto de Investigación Científica del *Antalya Training and Research Hospital* de la SBU como parte de un proyecto de tesis de especialización médica.

### Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó utilizando IBM SPSS Statistics for macOS, versión 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Las variables categóricas se presentaron como frecuencia (n) y porcentaje (%) y se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de las variables continuas. Los datos distribuidos normalmente se expresaron como media ± desviación estándar (DE), mientras que los datos no distribuidos normalmente se expresaron como mediana, rango intercuartílico (RIC), percentil 25-75. La prueba t independiente se utilizó para comparar la edad y el índice de masa corporal entre los grupos de rinitis alérgica y control. Los niveles séricos de IL-36γ entre los dos grupos independientes se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las correlaciones entre los niveles séricos de IL-36γ y la edad, el índice de masa corporal, la IgE, los eosinófilos, el CRP, la puntuación T-NOSE, la puntuación VAS y la duración de la enfermedad se evaluaron mediante la prueba de correlación de Spearman. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 90 sujetos, 50 pacientes con rinitis alérgica y 40 sujetos de control. La edad promedio de los pacientes con rinitis alérgica fue de  $11.58 \pm 3.81$  años, y el grupo control fue de  $11.78 \pm 3.17$  años. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo y los promedios del índice de masa corporal de los pacientes en los grupos de rinitis alérgica y control ( $p = 0.887$  y  $p = 0.255$ ). *En los pacientes con rinitis alérgica, la tasa de antecedentes familiares de atopia (60%) fue significativamente mayor que en el grupo control (20%)* ( $p < 0.001$ ). La información demográfica de los pacientes en los grupos de rinitis alérgica y control se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Datos demográficos

Variables	Rinitis alérgica (n = 50)	Control (n = 40)	p
Edad (y), media ±DE	11.58 ±3.81	11.78 ±3.17	0.796
<b>Género, n (%)</b>			
hombres	22 (44)	17 (42.5)	0.887
mujeres	28 (56)	23 (57.5)	
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media ±	19.28 ±4	20.3 ±3.92	0.255
<b>Antecedentes familiares atópicos, n (%)</b>			
No	20 (40)	32 (80)	<0.001
Sí	30 (60)	8 (20)	

Prueba t independiente, prueba de Ki-kare de Pearson.

La mediana sérica de IL-36γ fue de 24.76 pg/mL (RIC: 13.42-30.67) en el grupo de rinitis alérgica y de 16.1 pg/mL (RIC: 8.17-24.76) en el grupo control. Aunque los niveles séricos de IL-36γ fueron más altos en el grupo de rinitis alérgica, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0.050$ ; Figura 2). En comparación con los controles, el grupo de rinitis alérgica tuvo niveles de IgE significativamente más altos (174 pg/ml; RIC: 58.2-480.0 vs. 40.45 pg/ml; RIC: 20.0-56.85;  $p < 0.001$ ) y recuentos de eosinófilos (290 N/mm<sup>3</sup>; RIC: 120-410 vs. 160 n/mm<sup>3</sup>; RIC: 100-245;  $p = 0.010$ ). Las puntuaciones T-NOSE y VAS también fueron significativamente más altas en el grupo de rinitis alérgica ( $p < 0.001$  para ambos). Las características clínicas se resumen en la Tabla 2.

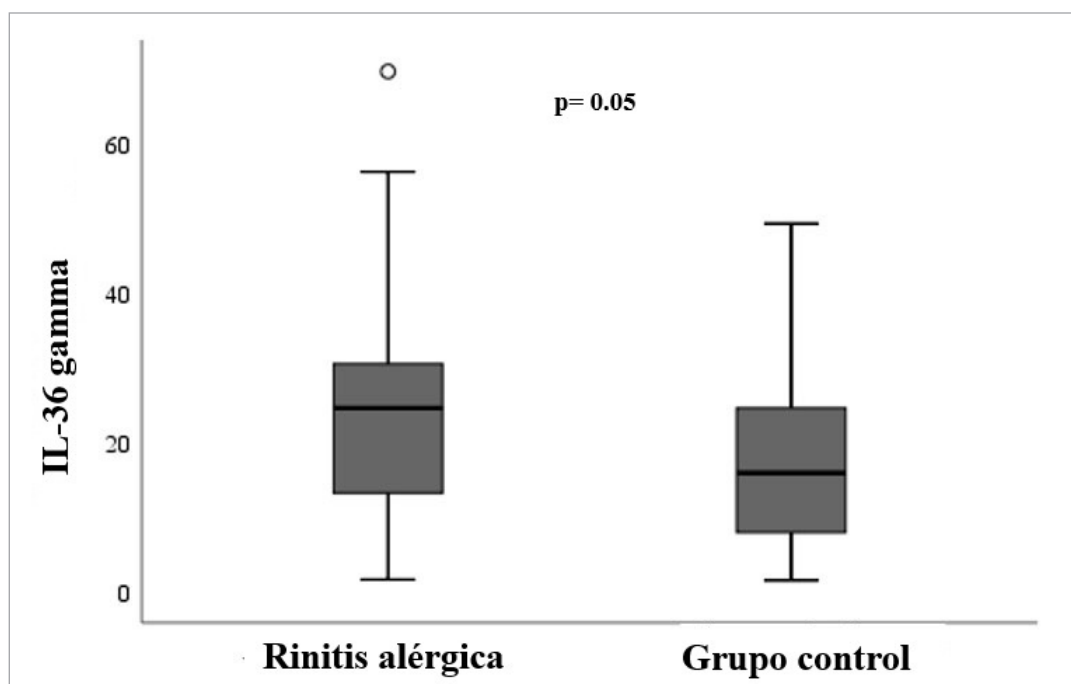


Figura 2. Valores séricos de IL-36γ de rinitis alérgica y pacientes del grupo control

Tabla 2. Características clínicas

Variables	Rinitis alérgica (n = 50) Mediana (IQR)	Control (n= 40) Media- na (IQR)	p
IL-36 sérica (	24.76 (13.42 - 30.67)	16.1 (8.17 - 24.76)	0.050
IgE	174 (58.2 - 480)	40.45 (20 - 56.85)	<0.001
Eosinófilo	290 (120 - 410)	160 (100 - 245)	0.010
CRP	0.3 (0.2 - 0.7)	0.65 (0.3 - 1.65)	0.085
Puntuación T-NOSE	15 (11 - 18)	2 (1.5 - 3)	<0.001
Puntuación VAS	7 (6 - 8)	2 (1 - 2)	<0.001

Prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 3. Características de los pacientes con rinitis alérgica

Variables	n	%
Gravedad de la enfermedad		
Leve	18	36
Moderado- Severo	32	64
Duración		
Intermitente	18	36
Persistente	32	64
Los alérgenos cuentan		
Alérgeno único	19	38
Alérgenos múltiples	31	62

En la Tabla 3 se muestran estadísticas descriptivas de las características relacionadas con la enfermedad de los pacientes con rinitis alérgica (n = 50).

La relación entre las características demográficas de los pacientes con rinitis alérgica (n = 50) y los valores séricos de IL-36γ se evalúa en la Tabla 4.

Los valores séricos de IL-36γ de rinitis alérgica y pacientes del grupo control en mujeres y hombres se comparan en la Tabla 5. Se encontró que los valores séricos de IL-36γ de las pacientes con rinitis alérgica fueron significativamente más altos que los de las pacientes en el grupo control ( $p = 0.044$ ; Figura 3).



**Tabla 4.** Valores séricos de IL-36γ según las características demográficas de los pacientes (n= 50)

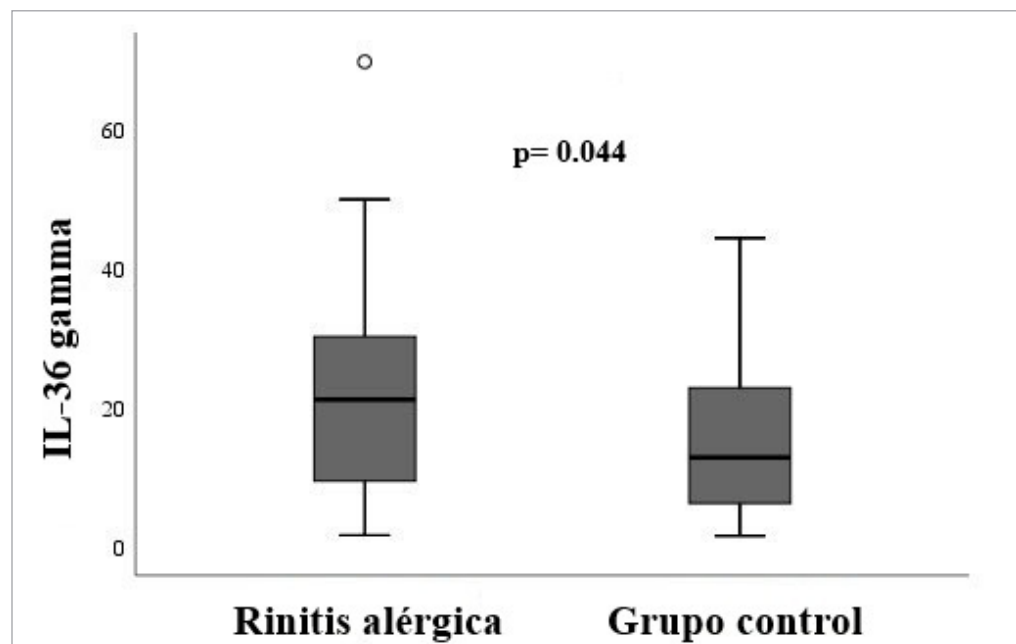
Género	Suero IL-36γ Mediana (IQR)	p
hombres	25.73 (16.31 - 39.55)	0.319
mujeres	21.3 (9.62 - 30.3)	

Prueba U de Mann-Whitney

**Tabla 5.** Valores de IL-36γ en mujeres vs. hombres entre controles y pacientes

IL-36 sérica	Hombre (n= 39) Mediana (IQR)	Mujer (n= 51) Mediana (IQR)
Rinitis alérgica	25.73 (16.31 - 39.55)	21.3 (9.62 - 30.3)
Control	23.32 (10.83 - 33.29)	13.01 (6.28 - 23.06)
p	0.566	0.044

Prueba U de Mann-Whitney.



**Figura 3.** Valores séricos de IL-36γ en pacientes mujeres en comparación con el grupo de rinitis alérgica y control

**Tabla 6.** Valores séricos de IL-36γ en pacientes con rinitis alérgica según las características de la enfermedad (n = 50)

Variables	n	Mediana (IQR)	p
Leve	18	26.24 (13.97 - 28.95)	0.928
Moderado- Severo	32	18.97 (13.01 - 40.54)	
Intermitente	18	28.64 (16.31 - 34.45)	0.067
Persistente	32	18.16 (10.7 - 26.75)	

Prueba U de Mann-Whitney.Mann-Whitney U test.

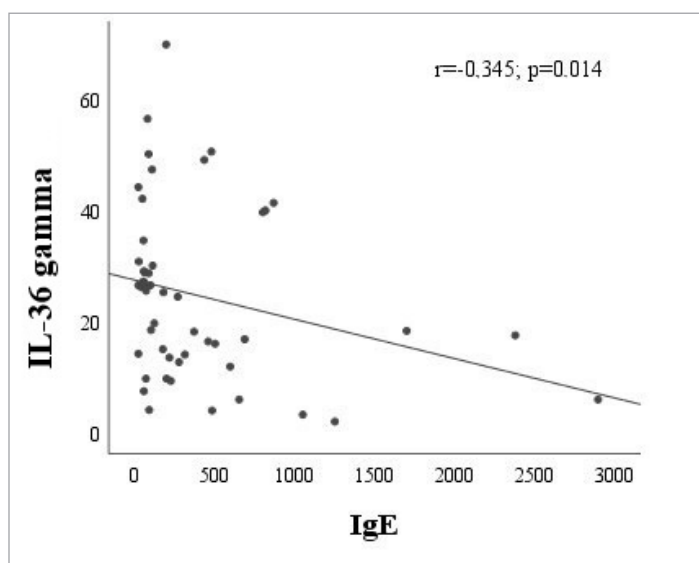
**Tabla 7.** Valores séricos de IL-36γ por duración de la enfermedad vs gravedad en pacientes (n=50)

Duración	Gravedad de la rinitis alérgica		p
	Leve Mediana (IQR)	Moderado-Severo Mediana (IQR)	
Intermitente (n= 18)	26.94 (14.93 - 29.94) (n = 11)	30.67 (16.31 - 50.43) (n = 7)	0.151
Persistente (n = 32)	16.72 (9.62 - 27.07) (n= 7)	18.23 (11.78 - 26.43) (n= 25)	0.929

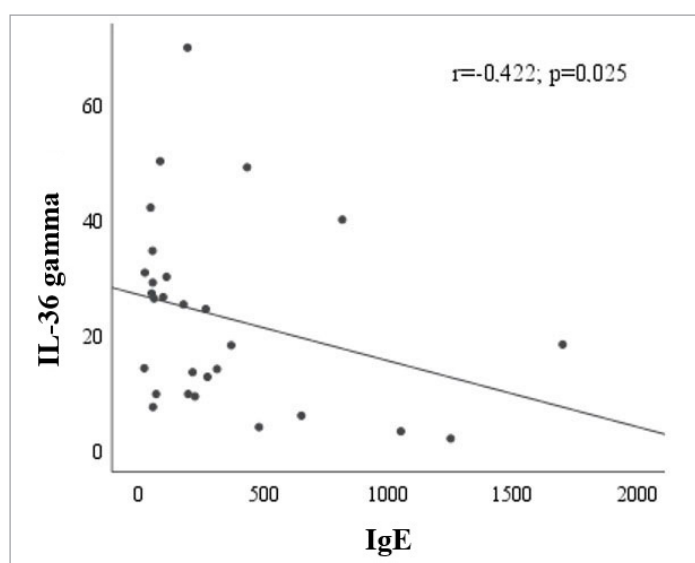
Prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 8.** Correlación de IL-36γ sérica y otros parámetros en pacientes con rinitis alérgica

Variables	Rinitis alérgica (n = 50)		Hombre (n= 22)		Hembra (n = 28)	
	r	p	r	p	r	p
Edad	-0.224	0.117	-0.320	0.146	-0.078	0.692
Índice de masa corporal	-0.112	0.439	-0.133	0.554	-0.142	0.470
IgE	-0.345	0.014	-0.347	0.113	-0.422	0.025
Eosinófilo	-0.202	0.159	-0.015	0.948	-0.412	0.029
Proteína C-Reactiva	0.072	0.620	0.252	0.257	-0.017	0.931
Puntuaciones T-NOSE	-0.050	0.731	0.293	0.186	-0.278	0.152
Adaptador de vehículos	-0.015	0.915	0.227	0.310	-0.115	0.559
Prueba de correlación de Spearman						



**Figura 4.** Correlaciones séricas de IL-36γ e IgE en pacientes con rinitis alérgica



**Figura 5.** Correlación de IL-36γ e IgE séricas en pacientes mujeres con rinitis alérgica

Los niveles séricos de IL-36γ según las características de la enfermedad se presentan en la Tabla 6. Al comparar a los pacientes con rinitis alérgica intermitente leve con aquellos con enfermedad persistente moderada-grave, los niveles de IL-36γ fueron más altos en el grupo intermitente leve. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.342$ ). *Del mismo modo, los pacientes intermitentes moderadamente graves tenían niveles más altos de IL-36γ que los pacientes leves persistentes, pero sin significación estadística ( $p = 0.085$ ). Los resultados se presentan en la Tabla 7.*

Los resultados del análisis de correlación entre la IL-36γ sérica y otros parámetros en pacientes con rinitis alérgica ( $n = 50$ ) se muestran en la Tabla 8. Se observó una correlación negativa débil pero estadísticamente significativa entre los niveles séricos de IL-36γ e IgE ( $r = -0.345$ ;  $p = 0.014$ ; Figura 4). También se encontraron correlaciones negativas débiles con la edad y los eosinófilos, pero no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.117$  y  $p = 0.159$ , respectivamente).

En pacientes hombres con rinitis alérgica ( $n = 22$ ), se encontró una correlación negativa débil entre la IL-36 sérica y la edad, la IgE y la duración de la queja, y una correlación positiva débil con la puntuación CRP, T-NOSE y VAS; sin embargo, los hallazgos no fueron estadísticamente significativos ( $p > 0.05$ ).

En pacientes con rinitis alérgica en mujeres ( $n = 28$ ), hubo una correlación negativa moderada entre IL-36γ sérica e IgE ( $r = -0.422$ ;  $p = 0.025$ ; Figura 5) y eosinófilos ( $r = -0.412$ ;  $p = 0.029$ ; Figura 6). Se observó que los valores séricos de IL-36γ de las pacientes mujeres y el puntaje T-NOSE estaban débilmente correlacionados negativamente, pero no fueron estadísticamente significativos ( $p = 0.152$ ).



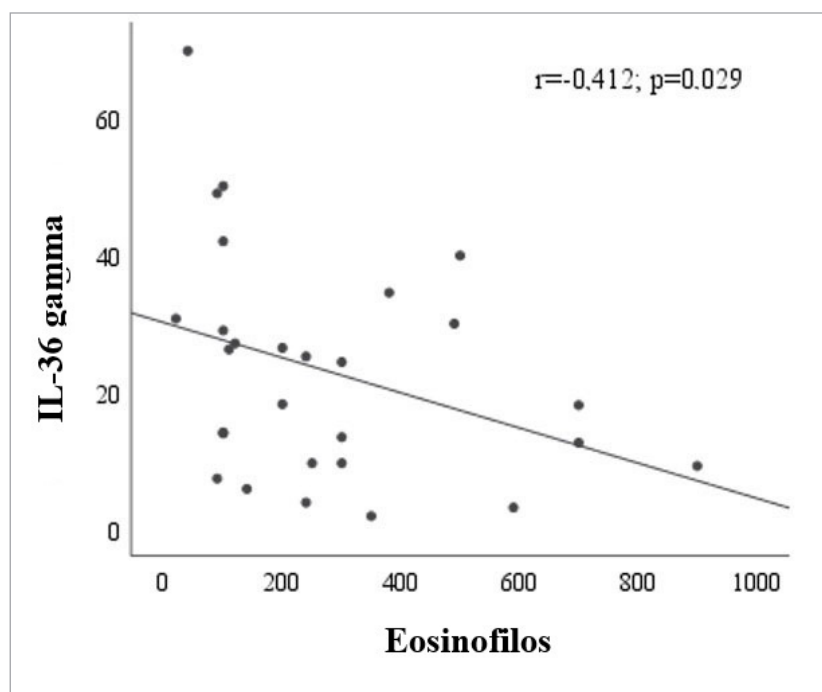


Figura 6. Correlación sérica de IL-36γ y eosinófilos en mujeres con rinitis alérgica

## Discusión

La rinitis alérgica es un problema de salud pública mundial muy prevalente. Aunque su prevalencia varía entre los estudios, se ha informado que oscila entre el 2 y el 25% en niños y entre el 1 y el 40% en adultos, afectando a aproximadamente 500 millones de personas en todo el mundo <sup>1</sup>.

La rinitis alérgica tiene un **impacto sustancial** en la calidad de vida, particularmente en la infancia, donde puede afectar el rendimiento escolar, contribuir a los trastornos del sueño y causar disfunción social y física. También impone una **carga considerable** a los sistemas sanitarios <sup>11</sup>. Dado que la etiopatogenia de la rinitis alérgica aún no se comprende completamente, sigue siendo importante seguir investigando sus mecanismos subyacentes.

Se han implicado múltiples factores de riesgo en el desarrollo de rinitis alérgica, incluidos antecedentes familiares de atopia, sexo masculino, obesidad y tabaquismo pasivo <sup>12</sup>. En nuestro estudio, evaluamos la distribución por sexo, los antecedentes familiares de atopia, la exposición al tabaquismo pasivo, el índice de masa corporal y los niveles séricos de IgE total en niños con rinitis alérgica. Los antecedentes familiares de atopia fueron significativamente mayores entre los pacientes con rinitis alérgica (60%) en comparación con los controles (20%) ( $p < 0.001$ ). La exposición pasiva al tabaquismo también fue significativamente más frecuente en el grupo de rinitis alérgica (50.0% vs. 27.5%,  $p = 0.030$ ). El índice de masa corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Los estudios epidemiológicos han mostrado resultados variables con respecto a las diferencias de sexo en la prevalencia de rinitis alérgica. Algunos informan tasas más altas en hombres durante la infancia <sup>13</sup>, mientras que otros sugieren que la prevalencia de rinitis alérgica puede ser mayor en mujeres después de la pubertad debido a influencias hormonales <sup>14</sup>. En nuestro estudio, aunque la rinitis alérgica fue más común en las mujeres, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La edad media de diagnóstico en nuestra cohorte ( $11.58 \pm 3.81$  años) fue consistente con los informes previos (media  $9.05 \pm 1.93$  años) <sup>12</sup>.

Los niveles séricos elevados de IgE total, aunque no son específicos de la rinitis alérgica, se consideran un marcador de sensibilización a alérgenos y un factor de riesgo para la enfermedad <sup>12</sup>. Cardinale *et al.* <sup>14</sup>, informaron niveles séricos de IgE total significativamente más altos en niños con rinitis alérgica en comparación con los controles. Nuestros hallazgos fueron consistentes con estos resultados ( $p < 0.001$ ), lo que refuerza la asociación entre los niveles altos de IgE sérica y la rinitis alérgica. Sin embargo, la IgE sérica total sola puede no ser suficiente para el diagnóstico debido a posibles resultados falsos negativos; por lo tanto, a menudo es necesario realizar pruebas de IgE específicas para alérgenos <sup>15,16</sup>. En nuestro estudio, todos los pacientes con rinitis alérgica tuvieron resultados positivos en la prueba cutánea y al menos una IgE específica de alérgenos respiratorios séricos positivos.

La fisiopatología de la rinitis alérgica implica respuestas alérgicas en fase temprana y tardía. En la fase inicial, la desgranulación de mastocitos libera mediadores responsables de los estornudos, la picazón, la rinorrea y la congestión nasal. La fase tardía, que ocurre 2-4 horas después, se caracteriza por la infiltración de eosinófilos, basófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, lo que conduce a una obstrucción nasal persistente. Los eosinófilos, en particular, juegan un papel central al liberar proteínas citotóxicas y citoquinas que perpetúan la inflamación. La proteína básica principal, la proteína catiónica eosinofílica y los leucotrienos previamente sintetizados en los eosinófilos se secretan a partir de eosinófilos desgranulantes, causando daño epitelial. Las células Th2 también liberan IL-3, 4, 5 y otras citocinas durante esta reacción, lo que resulta en una mayor quimio atracción de eosinófilos al tejido. La infiltración celular y los mediadores secretados en este tejido provocan congestión nasal, el principal síntoma de la fase tardía, y las principales células responsables son los eosinófilos. De esta manera, los eosinófilos, que se sabe que desempeñan un papel celular en la respuesta inmune de IgE y alérgenos, se evaluaron en estudios de rinitis alérgica infantil <sup>17</sup>. Se encontró que los niveles de eosinófilos eran significativamente más altos en suero. Obtuvimos resultados similares en este estudio y encontramos eosinófilos séricos (290; RIC: 120-410 y 160; RIC: 100-245;  $p = 0.010$ ) son superiores a los del grupo control.

Pruebas como T-NOSE (Total nasal obstruction evaluation) Score y VAS (Visual analogue scale) se pueden usar subjetivamente para medir cuantitativamente la gravedad de la enfermedad en la clínica para proporcionar criterios específicos de la enfermedad en la rinitis alérgica <sup>18,19</sup>. Filiz *et al.* <sup>20</sup>, evaluaron las puntuaciones T-NOSE y VAS de pacientes con rinitis alérgica pediátrica en su estudio, y los valores, que se encontraron significativamente altos, también aumentaron en correlación con la gravedad de la enfermedad. En nuestro estudio, se observó que las puntuaciones T-NOSE y VAS fueron más altas en el grupo de pacientes ( $p < 0.001$ ).

Hay procesos inexplicables en la vía de la inflamación alérgica. Entre estos, se ha identificado la interleucina 36 (anteriormente conocida como IL1F9), un miembro de la familia de citoquinas IL-1, cuyo lugar a nivel de citoquinas y mediadores se ha discutido en estudios recientes, y continúa siendo investigado a nivel celular. Como se sabe, la IL-36 comprende tres submiembros: alfa, beta y gamma. Entre estos, la IL-36 gamma es la más implicada en la rinitis alérgica, contribuyendo a su etiología al prolongar la vida útil de los eosinófilos, mejorar la adhesión y promover la activación.

Hasta la fecha, no existe un estudio grupal de pacientes con rinitis alérgica pediátrica sobre IL-36γ, por lo que este estudio es el primero en términos de investigación de rinitis alérgica pediátrica. En un estudio realizado en grupos de edad adulta reportados en la literatura <sup>8,9</sup>, afirmaron que los niveles séricos de IL-36γ y las expresiones de ARNm eran significativamente más altos en pacientes con rinitis alérgica que en el grupo de control. En este estudio, calculamos la mediana del valor sérico de IL-36γ de los pacientes con rinitis alérgica como 24.76 pg/mL (RIC: 13.42-30.67) y el grupo control como 16.1 pg/mL (RIC: 8.17-24.76). Los valores séricos de IL-36γ de los pacientes con rinitis alérgica fueron superiores a los del grupo control y se encontró estadísticamente significativo ( $p = 0.050$ ).

Los estudios sobre citocinas de la familia IL-36γ en la etiopatogenia de la rinitis alérgica son bastante raros. Los miembros básicos de esta familia se han mostrado hasta ahora como alfa, beta y gamma. En el estudio realizado por Qin *et al.*<sup>8</sup>, aunque los niveles séricos alfa, beta y gamma eran altos en pacientes adultos con rinitis alérgica, se encontró que los niveles de IL-36γ eran los más altos. La IL-36γ regula la supervivencia, migración y activación de los eosinófilos durante la rinitis alérgica a través de las vías MAPK/MEK mediadas por el gen p38. Esto demuestra que es una vía esencial para controlar la inflamación en la rinitis alérgica mediante la regulación de los eosinófilos, que son las principales células efectoras. Similar al estudio realizado por Qin *et al.*<sup>9</sup>, en pacientes adultos con rinitis alérgica, encontramos que los valores séricos de IL-36γ eran más altos en comparación con el grupo control en nuestro estudio, que se realizó en la población pediátrica por primera vez en la literatura. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p=0.050$ ). No se detectó un nivel de significancia tan dominante como el de los pacientes adultos en la población pediátrica. Se pensó que los estudios que se realizarían en grupos más grandes de pacientes en la población pediátrica podrían producir resultados con un mayor grado de significación.

No se pudo identificar ningún estudio en la literatura que evaluara la relación entre la gravedad o frecuencia de la enfermedad por rinitis alérgica, la duración y la IL-36γ en la población adulta o pediátrica. En el grupo de pacientes con rinitis alérgica ( $n=50$ ), cuando se compararon los grupos leve y moderado-grave según la gravedad de la enfermedad, se encontró que la relación entre la IL-36γ sérica era mayor en el grupo leve. Aun así, no se encontró que fuera estadísticamente significativo ( $p=0.928$ ). Además, cuando se examina la frecuencia de la rinitis alérgica, la mediana del valor sérico de IL-36γ de los pacientes con rinitis alérgica persistente es de 18.16 pg/ml (RIC: 10.7-26.75), y el de los pacientes intermitentes es de 28.64 pg/ml (RIC: 16.31-34.45). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.067$ ). Por lo tanto, los niveles séricos de IL-36γ no difirieron significativamente con la gravedad de la enfermedad y la duración de la incidencia. Además, no se detectó una diferencia estadísticamente significativa cuando las duraciones de las afectaciones se agruparon como menores o mayores de 2 años, lo que demuestra que no hubo una relación entre la duración de la exposición a la enfermedad y los valores de IL-36γ.

En los grupos de enfermedad intermitente leve, persistente leve, intermitente moderada-grave y persistente moderada-grave, donde se evaluaron la frecuencia y la gravedad conjuntamente en los grupos se detectó la mediana más alta de IL-36γ en el grupo intermitente moderado-grave, 30.67 pg/mL (16.31-50.43), pero no se mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.151$ ).

En el estudio realizado por Qin *et al.*<sup>8</sup>, se demostró que los niveles de IL-36γ actúan junto con cambios en la activación y las funciones eosinofílicas, y hay un aumento en la correlación con los niveles de eosinófilos en pacientes con rinitis alérgica. En nuestro estudio, se observó una correlación negativa débil entre los niveles séricos de IL-36γ y eosinófilos, pero no fue estadísticamente significativa ( $r=-0.202$ ,  $p=0.159$ ). Estos resultados pueden interpretarse como una diferencia negativa en el efecto de la IL-36γ sobre los eosinófilos en la población pediátrica en comparación con los adultos.

Curiosamente, los niveles de IL-36γ se correlacionaron negativamente con la IgE sérica en nuestro estudio ( $r=-0.345$ ,  $p=0.014$ ), una relación no reportada previamente. Esto puede indicar una posible interacción supresora a niveles más altos de IgE, aunque se requiere más investigación para aclarar el mecanismo. En las pacientes, los niveles de IL-36γ fueron significativamente más altos que en las mujeres controles ( $p=0.044$ ) y mostraron correlaciones negativas moderadas tanto con IgE como con eosinófilos. Esto sugiere una posible diferencia relacionada con el sexo en la regulación de IL-36γ, potencialmente influenciada por factores hormonales<sup>21-24</sup>. Se necesitan nuevos y mayores estudios sobre la relación IL-36γ e IgE.

Debido a la naturaleza de la rinitis alérgica en los niños, puede haber diferencias en las biomoléculas utilizadas para el diagnóstico. En este estudio, cuando se compararon pacientes hombres y mujeres, se determinó que los valores séricos de IL-36γ eran mayores en los hombres, pero esta diferencia no fue significativa ( $p=0.319$ ). *Aparte de esto, cuando se compararon por separado los valores de IL-36γ del grupo control y el sexo, se determinó que los valores séricos de IL-36γ de las pacientes con rinitis alérgica fueron estadísticamente significativamente más altos que los de las pacientes del grupo control ( $p=0.044$ ).* Al mismo tiempo, no hubo diferencias significativas en los hombres. Además, en pacientes mujeres con rinitis alérgica ( $n=28$ ), se determinó una correlación negativa moderada entre IL-36γ sérica e IgE ( $r=-0.422$ ;  $p=0.025$ ) y eosinófilos ( $r=-0.412$ ;  $p=0.029$ ). Esto fue similar a la correlación negativa entre IgE y eosinófilos en la parte general de nuestro estudio.

No se encontró correlación con estos valores en hombres. Los niveles significativamente más altos de IL-36γ en las mujeres en comparación con el grupo de control sugieren que se puede utilizar como un marcador relacionado con el género para la rinitis alérgica. Los cambios hormonales relacionados con el género pueden explicar la falta de un cambio significativo en los hombres. Se pueden obtener resultados diferentes en estudios más grandes que la población en la que se realizó este estudio.

Nuestro estudio es el primero en evaluar la IL-36γ en la rinitis alérgica pediátrica y sus asociaciones con las características de la enfermedad. Sin embargo, el tamaño relativamente pequeño de la muestra y la falta de análisis multivariado son limitaciones. Se necesitan estudios más amplios para confirmar nuestros hallazgos y dilucidar los mecanismos moleculares que vinculan la IL-36γ con la rinitis alérgica pediátrica.

## Conclusión

En este primer estudio pediátrico que evaluó la IL-36γ sérica en la rinitis alérgica, encontramos niveles más altos en pacientes con RA en comparación con los controles, con significación estadística límite. Las mujeres exhibieron niveles significativamente más altos de IL-36γ que las mujeres controles, lo que sugiere un papel potencial como biomarcador específico del sexo. La IL-36γ sérica se correlacionó inversamente con los niveles totales de IgE, particularmente en mujeres.

Los estudios prospectivos futuros con tamaños de muestra más grandes deben investigar la IL-36γ en la rinitis alérgica pediátrica, considerando las diferencias relacionadas con el sexo, para determinar su utilidad clínica para evaluar la gravedad de la enfermedad y guiar el manejo.

## Referencias

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(3): 466-76. Doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 (5 Suppl): S147- S334. Doi: 10.1067/mai.2001.118891
3. Pawankar R, Hayashi M, Yamanishi S, Igarashi T. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15: 41-48. Doi: 10.1097/ACI.0000000000000129
4. Baroody FM, Naclerio RM. 38 Allergy and immunology of the upper airway. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 6th edition. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2015. p. 593-625.
5. Cox DR, Wise SK, Baroody FM. 35 Allergy and immunology of the upper airway. In: Flint PW, Francis HW, Haughey BH, Lesperance MM, Lund VJ, Robbins KT, et al. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 7th edition. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2021. p. 558-585.

6. 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, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (Suppl 86):8-160. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
7. Tsang MS-M, Sun X, Wong CK. The role of new IL-1 family members (IL-36 and IL-38) in atopic dermatitis, allergic asthma, and allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020; 20(8):40. Doi: 10.1007/s11882-020-00937-1
8. Qin X, Liu M, Zhang S, Wang C, Zhang T. The role of IL- 36gamma and its regulation in eosinophilic inflammation in allergic rhinitis. *Cytokine*. 2019; 117:84-90. Doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.008
9. Qin X, Zhang T, Wang C, Li H, Liu M, Sun Y. IL-36alpha contributes to enhanced T helper 17 type responses in allergic rhinitis. *Cytokine*. 2020; 128:154992. Doi: 10.1016/j.cyto.2020.154992
10. Wang H, Li ZY, Jiang WX, Liao B, Zhai GT, Wang N, et al. The activation and function of IL-36gamma in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(5):1646-58. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.972
11. Cingi C, Üre B. Nonalerjik rinit ve Alerjik Rinit. In: Cingi C. *Current Otorinolaringoloji-Bas ve Boyun Cerrahisi Tani ve Tedavi*. Ankara: Günes Tıp Kitabevi; 2005. p. 278.
12. Testa D, Di Bari M, Nunziata M, Cristofaro G, Massaro G, Marcuccio G, et al. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020; 129:109759. Doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109759
13. Yao TC, Ou LS, Yeh KW, Lee WI, Chen LC, Huang JL, et al. Associations of age, gender, and BMI with prevalence of allergic diseases in children: PATCH study. *J Asthma*. 2011; 48(5):503-10. Doi: 10.3109/02770903.2011.576743
14. Nafei Z, Behniafard N, Mirzaei M, Karimi M, Akbarian E. Prevalence of allergic rhinitis and eczema in adolescents living in Yazd city: part of global asthma network survey. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021; 20(3):271-278. Doi: 10.18502/ijaa.v20i3.6331
15. Cardinale F, de Benedictis FM, Muggeo V, Giordano P, Loffredo MS, Iacoviello G, et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(3):236-42. Doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00265.x
16. Badran HS, Hussein A, Salah M, Lotfi WT. Identification and prevalence of allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis patients in western area, Saudi Arabia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125(8):634-643. Doi: 10.1177/0003489416642785
17. Chung D, Park KT, Yarlagadda B, Davis EM, Platt M. The significance of serum total immunoglobulin E for in vitro diagnosis of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4(1):56- 60. Doi: 10.1002/alr.21240
18. Hansen I, Klimek L, Mösges R, Hörmann K. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4(3):159-63. Doi: 10.1097/00130832-200406000-00004.
19. Ecevit MC, Özcan M, Can IH, Tatar EÇ, Özer S, Esen E, et al. Turkish guideline for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (ART). *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 59(Suppl 1):1-157. Doi: 10.4274/tao.2021.suppl.1.
20. Güvenc İA, Ecevit MC. Kronik Rinit ve Rinosinüzitte Subjektif Değerlendirme Yöntemleri: Yaşam Kalitesi Ölçekleri. *Türk Rinoloji Dergisi*. 2016; 5(1):38-52. Doi: 10.24091/trhin.2016-52685
21. Filiz S, Özkan MB, Selçuk ÖT, Çekiç B. Comparison of nasal airway obstruction with sonoelastography and nose obstruction symptom evaluation scores in children with allergic rhinitis. *Turk Arch Pediatr*. 2021; 56(1):27-31. Doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.87894
22. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999; 54(12):1119-1138. Doi: 10.1136/thx.54.12.1119
23. Uekert SJ, Akan G, Evans MD, Li Z, Roberg K, Tisler C, et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(6):1375-81. Doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.008
24. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child*. 2003; 88(7):587-90. Doi: 10.1136/adc.88.7.587