

GLOBAL ATLAS OF ALLERGY

VERSIÓN ESPAÑOL

EAACI
EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

SLaai
Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología

Publicado por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Traducido por Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología

www.eaaci.org

GLOBAL ATLAS OF ALLERGY

Alergias - Mecanismos

Epidemiologia y factores de riesgo

Diagnóstico de alergia

Principales enfermedades alérgicas

Otras enfermedades de hipersensibilidad

Consideraciones especiales

Manejo de las enfermedades alérgicas

Hacia una estrategia global completa para el manejo de las enfermedades alérgicas

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) es una organización sin ánimo de lucro activa en el campo de las enfermedades alérgicas e inmunológicas tales como asma, rinitis, eczema, alergia ocupacional, alergia a alimentos y a medicamentos y anafilaxia. Su ámbito de aplicación abarca tanto la ciencia básica y la medicina clínica.

Desde su creación en 1956, la EAACI ha crecido hasta convertirse en la mayor asociación médica en Europa en el campo de la alergia e inmunología clínica. Entre sus miembros actualmente incluye cerca de 7800 miembros de 121 países, que representan a los académicos, médicos y profesionales de la salud. Además, la EAACI incluye 47 Sociedades Nacionales de la alergia como miembros.

La misión de la EAACI es proporcionar la plataforma más eficiente para la comunicación científica y la educación en el campo de la alergia e inmunología, en última instancia, tratando de facilitar la vida de los pacientes que sufren de estas enfermedades. EAACI es considerado como la **principal fuente de experiencia en Europa** para todos los aspectos de la alergia.

Algunas actividades de la EAACI son:

- Apoyar a la ciencia a través de plataformas específicas durante el congreso anual, reuniones especializadas, las Directrices y *Position Papers.*
- La educación de los profesionales (Escuelas de Alergia *('allergy schools')*, sistema de CME; examen de conocimientos en alergia e inmunología clínica, investigación y becas clínicas).
- La difusión de conocimientos a través de las Revistas de la EAACI (*Allergy, Pediatric Allergy Immunology, Clinical and Translational Allergy,* EAACI Boletín) y plataformas de comunicación online.
- Abogar por el cambio y la sensibilización de los tomadores de decisiones de la Unión Europea sobre la importancia de la alergia e inmunología clínica y las oportunidades para prevenir y tratar las alergias mediante campañas públicas y declaraciones públicas.

Alergia hoy es una preocupación mundial de proporciones pandémicas salud pública y requiere una acción inmediata. La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica pidió a todos los líderes a nivel mundial cooperar para desarrollar el "Atlas Mundial de Alergia".

El "Atlas" fue escrito por un grupo internacional de 183 líderes mundiales en la investigación en alergia y asma y tiene como objetivo poner enfatizar la carga que de las enfermedades alérgicas representan a nivel de Salud Pública en todo el mundo de tal manera que se justifique que se reconozca a Alergia como una prioridad en las estrategias nacionales de salud; además el objetivo del Altas es para describir los mecanismos y factores de riesgo y evaluar las mejores maneras de prevenir y controlar las enfermedades alérgicas, para proporcionar orientación sobre la forma de superar los obstáculos como la pobreza, la mala educación y la infraestructura, la baja prioridad que Alergia tiene en los proyectos de Salud Pública, debido a la importancia de otras enfermedades y -en todo el mundo- la falta de datos epidemiológicos válidos; para garantizar que los manejos costo-eficientes, que han sido probados para reducir la morbilidad y la mortalidad, son accesibles al mayor número posible de personas con enfermedades alérgicas en todo el mundo; para establecer un plan de acción para el manejo adecuado de los recursos para la prevención de las enfermedades alérgicas y dar prioridad a la financiación de la investigación en alergia.

Se debería desarrollar un "Estrategia global de la lucha contra la alergia" , con la participación de todos los interesados y dirigida a todos los aspectos: a la atención óptima al paciente y al acceso al diagnóstico y a los medicamentos esenciales a las vías innovadoras para la prevención de enfermedades y el futuro descubrimiento de fármacos.

EAACI Headquarters
Hagenholzstrasse 111
3rd Floor
8050 Zurich
Switzerland
Tel: +41 44 205 55 33
Fax: +41 44 205 55 39
info@eaaci.org

EAACI
EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

GLOBAL ATLAS OF ALLERGY

Editors

Cezmi A. Akdis

Ioana Agache

Editorial Board

Pascal Demoly, Peter Hellings, Antonella Muraro, Nikolaos G.Papadopoulos, Ronald van Ree

Por parte de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología
Revisores Principales y Coordinadores de la traducción:
Désirée Larenas Linnemann y Maximiliano Gómez

Revisores Generales de la traducción:
Alfonso M. Cepeda y Jorge Luna Pech

Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

2014

COMITÉ EJECUTIVO DE LA EAACI

BOARD OF OFFICERS

Nikos Papadopoulos, *President*
Antonella Muraro, *Secretary General*
Peter Hellings, *Treasurer*
Ioana Agache, *Vice-President Communication and Membership*
Pascal Demoly, *Vice-President Education and Specialty*
Ronald Van Ree, *Vice-President Congresses*
Cezmi A. Akdis, *Past President*

SECTION CHAIRPERSONS

Leif Bjermer, *Asthma*
Carsten Bindslev-Jensen, *Dermatology*
Cemal Cingi, *ENT*
Carsten Schmidt-Weber, *Immunology*
Susanne Lau, *Pediatrics*
Alexandra Santos, *Junior Members and Affiliates*

INTEREST GROUP REPRESENTATIVES

Moises Calderon
Karin Hoffmann-Sommergruber

MEMBERS AT LARGE

Lars K. Poulsen
Tomas Chivato
Thomas Werfel
Beatrice M. Bilo
Graham Roberts
Musa Khaitov

CHAIR EAACI PATIENT ORGANIZATION COMMITTEE

Frans Timmermans

ADJUNCT MEMBERS

Fulvio Braido, *CME Committee Chairperson*
Jan de Monchy, *Specialty Committee Chairperson*
Jacques Gayraud, *Ethics Committee Secretary*
Peter Schmid-Grendelmeier, *Exam Committee Chairperson*
Marek Jutel, *SPC Co-ordinator*
Angel Mazon, *Web Editor*
Olympia Tsilochristou, *Web Editor*
Michael Walker, *Executive Director*

COLABORADORES

Azza Abdel-Gadir, PhD
Division of Immunology, Boston Children's Hospital. Department of Pediatrics, Harvard Medical School.

Ioana Agache, MD
Dept, of Allergy and Clinical Immunology, Transylvania University of Brasov, Faculty of Medicine

Cezmi A. Akdis, MD
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland
Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, Switzerland
Medical Faculty, University of Zurich

Mübeccel Akdis, MD, PhD
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland

Walter J. Ammann, PhD
Global Risk Forum (GRF) Davos, Switzerland

Abena S. Amoah, MD
Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Department of Parasitology, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Accra, Ghana

Evangelos Andreakos, PhD
Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Greece

Isabella Annesi-Maesano, MD
French Institute of Health and Medical Research, Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases (EPAR), France

Claus Bachert, MD
Upper Airways Research Laboratory, University of Ghent, Ghent, Belgium;
Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institutet Stockholm, Sweden

Barbara Ballmer-Weber, MD
Department of Dermatology, University Hospital Zürich, Switzerland University Hospital Zürich, Switzerland

Mark Ballow, MD
Division of Allergy and Immunology, University of South Florida
Morsani School of Medicine, All Children's Hospital, St Petersburg USA

Nuray Bayar Muluk, MD
Dept Otorhinolaryngology,-Kırıkkale University, Turkey

Thomas Bieber, MD, PhD, MDRA
Department of Dermatology and Allergy, University Medical Center, Friedrich-Wilhelms University of Bonn, Germany

M. Beatrice Bilò, MD
Allergy Unit - Department of Internal Medicine – University Hospital Ospedali Riuniti di Ancona - Italy

Carsten Bindslev-Jensen, MD
Odense Research Center for Anaphylaxis, Odense Denmark
Odense University Hospital, Odense Denmark

Leif Bjemer, MD
Lund University, Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sweden

Barbara Bohle, PhD
Department of Pathophysiology and Allergy Research and Christian Doppler Laboratory for Immunomodulation, Division of Cellular Allergology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Matteo Bonini, MD
Department of Public Health and Infectious Diseases "Sapienza" University of Rome, Italy

Sergio Bonini, MD
Department of Internal Medicine, Second University of Naples, Italy

Jean Bousquet, MD
University of Montpellier,France
WHO Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD)
Director of the WHO Collaborating Centre for Asthma and Rhinitis in Montpellier, France

Onur Boyman, MD
Department of Clinical Immunology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland.

Gert Jan Braunstahl, MD
St. Franciscus Gasthuis Rotterdam, The Netherlands

Heimo Breiteneder, PhD
Department of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria

Knut Brockow, MD
Department of Dermatology and Allergology Biederstein, Technische Universität München, Germany.

A. Wesley Burks, MD
Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill ,USA

Robert K. Bush, MD
University of Wisconsin-Madison, U.S.A

Jeroen Buters, PhD
Center for Allergy & Environment (ZAUM), Technische Universität München and Helmholtzzentrum München, Germany
EAACI Interest Group Aerobiology and Air Pollution

Moisés A. Calderón, MD
Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London, NHLI, Royal Brompton Hospital, London, UK.

Victòria Cardona, MD, PhD
Allergy Section, Department of Internal Medicine. Hospital UniversitariValld'Hebron, Barcelona, Spain

Kai-Håkon Carlsen, MD
(Paediatric respiratory medicine and allergology), University of Oslo, Institute for Clinical Medicine and Oslo University Hospital, Department of Paediatrics, Oslo, Norway

Jean-Christoph Caubet, MD
Department of Child and Adolescent,

University Hospitals of Geneva and Medical School of the University of Geneva, Geneva, Switzerland

Yih-Chih Chan, PhD
King's College London, London, United Kingdom

Talal Chatila, MD, PhD
Division of Immunology, Boston Children's Hospital/ Department of Pediatrics, Harvard Medical School.

R. Sharon Chinthrajah, MD
Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, USA

Tomás Chivato Pérez, MD
University CEU San Pablo, Madrid, Spain

Cemal Cingi, MD
Dept Otorhinolaryngology, Eskisehir Osmangazi University, Turkey

Linda Cox, MD
Allergy and Asthma Center, Fort Lauderdale, Florida, USA

Reto Crameri, PhD
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zürich, Davos, Switzerland

Adnan Custovic, MD, PhD, FRCP
University of Manchester, UK

Janet Davies, PhD
Lung and Allergy Research Centre, School of Medicine, The University of Queensland, Translational Research Institute, Woolloongabba, Queensland, Australia

Jan G. R. de Monchy, MD
University of Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands

Pascal Demoly, MD
University Hospital of Montpellier, France

Günnur Deniz, PhD
Istanbul University, Experimental Asthma Research Institute, Istanbul, Turkey

Anthony E.J. Dubois, MD
Dept. of Pediatric Allergy, University of Groningen, The Netherlands

Stephen R. Durham, MD
Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom.

EAACI Patient Organisation Committee,

Philippe Eigenmann, MD
University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

Veit Erpenbeck, MD, PhD
Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland

Claude Favrot, Dr .Vet.
Dermatology Service, Clinic for Small Animal Internal Medicine, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Fatima Ferreira, PhD
Department of Molecular Biology, Christian Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy, Saltzburg, Austria

Michael B. Foggs, MD
President American College of Allergy, Asthma & Immunology

Dept of Allergy and Immunology, Advocate Health Care, Chicago, United States

Remo Frei, PhD
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland

Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Davos

Anthony J. Frew, MD
Department of Respiratory Medicine, Royal Sussex County Hospital, Brighton, UK

Gabriele Gadermaier, PhD
Department of Molecular Biology, Christian Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy, University of Salzburg, Austria

Stephen J. Galli, MD
Stanford Center for Genomics and Personalized Medicine

Professor Stanford University, USA, Chair, Department of Pathology

James Gardner, RN Dip
Department of Child Health, Royal Free Hospital, London, UK

Jacques Gayraud, MD
Polyclinique de l'Ormeau, Tarbes, France

Julia Katharina Genser, MD
Allergy Unit, Dept of Dermatology, University Hospital of Zürich, Switzerland

Philippe Gevaert, MD, PhD
Dept Otorhinolaryngology, Ghent University Hospital

Stefanie Gilles, PhD
Institute for environmental medicine, UNIKA-T, TechnischeUniversität Munich, Germany

Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK-Care), Davos, Switzerland

Hannah Gould, PhD
Division of Cell and Molecular Biophysics and Division of Allergy, Asthma and Lung Biology, Allergy and Asthma Group in the Division of Cell and Molecular Biophysics King's College London, London, United Kingdom

Clive E. Grattan, MD
Norfolk and Norwich University Hospital, UK

Hans Grönlund, PhD
Karolinska Institutet, Therapeutic Immune Design Unit, Department of Clinical Neuroscience, Center for Molecular Medicine

Karolinska University Hospital

Tari Haahtela, MD
Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital, Finland

Viktor Hafner, PharmD
Landesgeschäftsstelle Wien, Österreichische Apothekerkammer, Austria

Susanne Halken, MD, DMSci
Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Denmark

Firdaus Hamid, MD
Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Catherine M. Hawrylowicz, PhD
MRC and Asthma UK Centre for Allergic Mechanisms in Asthma,

Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, Guy's Hospital, King's College London, London, United Kingdom

Enrico Heffler, MD, PhD
Department of Medical Sciences, Allergy and Clinical Immunology, University of Torino, Italy

Peter W. Hellings, MD
Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospitals Leuven, Belgium
Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Christoph Heusser, PhD
Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland

Hans Jürgen Hoffmann, PhD
Department of Respiratory Medicine and Allergology, Aarhus University Hospital
Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Denmark

Karin Hoffmann-Sommergruber, PhD
Dept. of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna,Vienna, Austria

Stephen T. Holgate, MD, DSc, FMedSci
Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton,UK.

Patrick G. Holt, MD, PhD , FRCPath, DSc, FRCPI, MD(hon) FAA
Division of Cell Biology, Telethon Institute for Child Health Research, The University of Western Australia and Queensland Children's Medical Research Institute, The University of Queensland, Australia

Friedrich Horak, MD
Research Consult GmbH, Dpt. Vienna Challenge Chamber (VCC), Vienna, Austria

Arne Høst, MD
Head of Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital Denmark

Natalia I. Ilyna, MD
NRC Institute of Immunology FMBA Russia

Kenji Izuhara, MD, PhD
Saga Medical School, Saga, Japan

Jan Lötval, MD
Krefting Research Center, University of Gothenburg, Göteborg, Sweden

S.G.O. Johansson, MD, PhD
Department of Medicine, Allergy and Clinical Immunology Unit, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Marek Jutel, MD
Department of Clinical Immunology, Wroclaw Medical University
ALL-MED Medical Research Institute, Wroclaw , Poland

Ömer Kalayci, MD
Pediatric Allergy and Asthma Unit, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

Hajime Karasuyama, MD, PhD
Department of Immune Regulation, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan

Constance H. Katelaris, MB, BS PhD FRACP
Immunology & Allergy, University of Western Sydney and Campbelltown Hospital, Sydney, Australia.

Musa R. Khaitov, MD
NRC Institute of Immunology FMBA Russia

Rakhim M. Khaitov, MD
NRC Institute of Immunology FMBA Russia

Jörg Kleine-Tebbe, MD
Allergy & Asthma Center Westend, Outpatient Clinic Hanf, Ackermann & Kleine-Tebbe, Berlin, Germany

Edward F. Knol, PhD
Dept. Immunology and Dermatology/ Allergology; University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Marek L. Kowalski, MD
Medical University of Lodz, Poland

Thomas M. Kündig, MD
Department of Dermatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Gideon Lack, MD
MRC Asthma UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, King's College London, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Children's Allergies Department, St Thomas' Hospital, London, UK

Bart N. Lambrecht, MD, PhD
VIB Inflammation Research Center, Gent University, Belgium

Mark Larché, PhD
Division of Allergy & Clinical Immunology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

Désirée Larenas Linnemann, MD
Hospital Médica Sur, Mexico city, Mexico

Susanne Lau , MD
Charité Medical University Berlin, Germany

Roger Lauener, MD
Children's Hospital of Eastern Switzerland, St. Gallen, Switzerland
Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Davos

Dennis K. Ledford, MD
Morsani College of Medicine, University of South Florida and
James A. Haley V.A. Hospital, Tampa, Florida, USA

Robert F. Lemanske Jr., MD
University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Donald Y. M. Leung, MD, PhD
Department of Pediatrics, National Jewish Health, Denver, USA

James T. Li, MD, PhD
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Maximin Liebl, PharmD
Pharmaceutical Group of the European Union, Bolzano, Bozen, Italy

Richard F. Lockey, MD
Joy McCann Culverhouse Airway Disease Research Center, Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, University of South Florida Morsani College of Medicine;
James A. Haley Veterans' Hospital, Tampa, FL, USA

Karin C. Lødrup Carlsen, MD
Head of Research, University of Oslo, Institute for Clinical Medicine and Oslo University Hospital, Department of Paediatrics, Oslo, Norway

Lyudmila V. Luss, MD
NRC Institute of Immunology FMBA Russia

Adriano Mari, MD
Associated Centers for Molecular Allergology, Rome, Italy

Gianni Marone, MD, PhD
Department of Translational Medical Sciences and Center for Basic and

Clinical Immunology Research (CISI), University of Naples Federico II, School of Medicine, Naples, Italy

Paolo Maria Matricardi, MD
Dept. of Paediatric Pneumology and Immunology, Charité Medical University, Berlin, Germany

Marcus Maurer, MD
Department of Dermatology and Allergy, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Angel Mazon, MD
Children's Hospital La Fe, Valencia, Spain

Shanthi Mendis, MD, PhD
WHO
Department of Management of Noncommunicable Diseases, World Health Organisation, Geneva, Switzerland

Dean D. Metcalfe, MD
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States

Antonella Muraro, MD, PhD
Food Allergy Referral Centre Veneto Region Department of Women and Child Health , Padua General University Hospital
Dept of Pediatric Allergology, University of Padua, Italy

Erika von Mutius, MD , M.Sc, Dr. Hc.
Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

Kari C Nadeau, MD, PhD
Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, USA

Jennifer A. Namazy, MD
Scripps Clinic, San Diego, California, USA

Andrew Nickels, MD
Dept. of Allergy and Immunology Fellow, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Verena Niederberger, MD
Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Vienna, Austria

Anna Nowak-Węgrzyn, MD
Associate Professor Pediatrics, Allergy and Immunology, Jaffe Food Allergy Institute, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Kravis Children's Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Liam O'Mahony, PhD
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland
Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Davos

Markus Ollert, MD
Technische Universität München (TUM), Munich, Germany

Nikolaos G. Papadopoulos, MD
Dept of Allergy & Pediatric Allergy, University of Manchester, UK,
University of Athens, Greece,
EAACI President

Ruby Pawankar, MD, PhD
Past President, World Allergy Organization
Dept. of Pediatrics, Nippon Medical School,Tokyo, Japan.

Oliver Pfaar, MD
Center for Rhinology and Allergology Wiesbaden, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital, Mannheim, Mannheim, Germany

Werner J. Pichler, MD
Clinic for Rheumatology and Clinical Immunology/Allergology, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

Thomas A.E. Platts-Mills, MD, PhD, FRS
Asthma and Allergic Disease Center, University of Virginia, Charlottesville, USA

Lars K. Poulsen, PhD
National University Hospital, Allergy Clinic, Copenhagen, Denmark

Susan L. Prescott, MD
School of Paediatrics and Child Health (SPACH), University of Western Australia, Australia

Santiago Quirce, MD, PhD
Department of Allergy, Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Spain.

Harald Renz, MD
Philipps- University of Marburg, Institute of Laboratory Medicine

Johannes Ring, MD, Dr. Med, Dr. Phil
Department Dermatology and Allergology Biederstein, Technische Universität München
Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) Davos

Graham Roberts, MD
David Hide Asthma and Allergy Research Centre, St Mary's Hospital, Newport, Isle of Wight
NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust
Faculty of Medicine, Human Development and Health and Clinical Experimental Sciences Academic Units, University of Southampton, Southampton, UK

Caroline Roduit, MD
Zurich University Children's Hospital, Zurich, Switzerland
Children's Hospital of Eastern Switzerland, St. Gallen, Switzerland

Lanny J. Rosenwasser, MD
President, World Allergy Organization
Allergy-Immunology Division, Children's Mercy Hospital, Kansas City
University of Missouri-Kansas City School of Medicine

Frederick J. Rubner, MD
University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Franziska Ruëff, MD
Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany

Dermot Ryan, MD
GP Woodbrook Medical Centre, Loughborough Honorary Clinical Research Fellow Allergy and Respiratory Research Group, Centre for Population Health Sciences, University of Edinburgh, Medical School

Hirohisa Saito, MD, PhD
National Research Institute for Child Health & Development, Tokyo, Japan

Boleslaw Samolinski, MD
Department of Prevention of

Environmental Hazards and Allergology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Marek Sanak, MD
Department of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

Alexandra Santos, MD
King's College, Paediatric Allergy, London, UK

Georg Schäppi, Dr.sc Nat ETH
aha! Swiss Allergy Centre
Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, Switzerland

Michael Schatz, MD, MS
Department of Allergy, Kaiser Permanente Medical Center, San Diego, California, USA

Peter Schmid-Grendelmeier, MD
Head of the Allergy Unit, University Hospital Zurich, Dept of Dermatology, Zürich, Switzerland

Carsten B. Schmidt-Weber, PhD
Center for Allergy & Environment (ZAUM), Technische Universität München and Helmholtzzentrum München

Gabriela Senti, MD
Clinical Trials Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Saira Z Sheikh, MD
Division of Rheumatology, Allergy & Immunology, Department of Medicine and Thurston Arthritis Research Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill ,USA

Scott H. Sicherer, MD
The Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute, Kravis Children's Hospital, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Hans-Uwe Simon, MD, PhD
Institute of Pharmacology, University of Bern, Switzerland

F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, FAAP, FACAAAI, FCAHS
Department of Pediatrics & Child Health, Department of Immunology , Faculty of Medicine University of Manitoba, Canada

Isabel Skypala, PhD
Royal Brompton&Harefield NHS Foundation Trust, Sydney Street, London, UK

Helen Smith, MD
Brighton & Sussex Medical School, UK

Hermelijn H. Smits, PhD
Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

François Spertini, MD
Division of Immunology and Allergy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

Otto Spranger, MD
Österreichische Lungenunion, Wien, Austria

Cristiana Stellato, MD
Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Italy, Division of Allergy and Clinical Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore,

Alex Straumann, MD
Chairman Swiss EoE Research Network
Department of Gastroenterology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Stanley J. Szefler, MD
Pediatric Asthma Research Program, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, Breathing Institute, Department of Pediatrics, Children's Hospital Colorado;
University of Colorado Denver School of Medicine, Aurora, Colorado

Morvarid Tavassoli, MD
Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, USA

Michael N. Teng, PhD
Joy McCann Culverhouse Airway Disease Research Center, Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, University of South Florida Morsani College of Medicine

Ingrid Terreehorst, MD
Department of ENT & Pediatrics, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Wayne R. Thomas, PhD
Centre for Child Health Research, University of Western Australia, Perth, Australia
Telethon Institute for Child Health Research, Western Australia

Claudia Traidl-Hoffmann, MD
Institute of environmental medicine UNIKA-T, Technische Universität, Munich, Germany
Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK-Care), Davos, Switzerland

Massimo Triggiani, MD
Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Salerno, Italy

Rudolf Valenta, MD
Department of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria

Willem van de Veen, PhD
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich,Davos, Switzerland

Ronald van Ree, PhD
Professor, Department of Experimental Immunology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Roy Gert van Wijk, MD
Dept of Internal Medicine, Erasmus Medical Center Rotterdam, Netherlands

Gilda Varricchi, MD
Department of Translational Medical Sciences and Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), University of Naples Federico II, School of Medicine, Naples, Italy

J. Christian Virchow, MD
Universitätsmedizin Rostock, Germany
Department of Pneumology/ Intensive Care Medicine, Clinic 1, Center of Internal Medicine

Berber Vlieg-Boerstra, PhD RD
Department of Pediatric Respiratory Medicine and Allergy, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, University of

Amsterdam, The Netherlands

Kimberly Vu, MD
Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, USA

Ulrich Wahn, MD
Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité, Berlin, Germany

Michael Wallner, MD
University of Salzburg, Department of Molecular Biology, Christian Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy, Saltzburg, Austria

Canonica G. Walter, MD
Dept of Allergy & Respiratory Diseases Clinic, University of Genova, Genova- Italy

Richard Weber, MD
Department of Medicine, National Jewish Medical & Research Center, Denver, US

Stephan Weidinger, MD
Department of Dermatology and Allergy, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

Thomas Werfel, MD
Division of Immunodermatology and Allergy Research, Department of Dermatology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Marsha Wills-Karp, PhD
Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltomore, USA

Margitta Worm, MD
Charité-Universitätsmedizin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berlin, Germany

Maria Yazdanbakhsh, PhD
Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

M Osman Yusuf, MD
The Allergy & Asthma Institute, Pakistan.
The International Primary Care Respiratory Group
Quaid e Azam University, Islamabad, Pakistan.

Torsten Zuberbier, MD
Dept. of Dermatology and Allergy, Charité, Berlin
Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)

PRESIDENTES Y COORDINADORES

Dr. Juan Carlos Sisúl:
Presidente de la SLAAI

Dra. Betina Dwek
Presidente y coordinador/ Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología

Dr. José Carlos Perini
Presidente y coordinador/ Associacao Brasileira de Alergia e Imunopatologia

Dra. Ana María Segura Rosero: Presidente
Dra. Margarita Olivares Gómez: Coordinador/Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología

Dra. Paula Duarte
Presidente y coordinador/ Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Dr.José Gonçalves Cano: Presidente
Dra. Patricia Latour Staffeld:
Coordinador/ Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

Dr. John Zambrano Haboud
Presidente y coordinador/ Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología

Dr. Miguel Alejandro Medina Avalos
Presidente y coordinador/ Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. (CMICA)

Dr. José Santos Lozano Sáenz
Presidente
Dr. José Antonio Ortega Martell
Coordinador/ Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (Compedia)

Dr. Paulo Barrera
Presidente y coordinador/ Asociación Panameña de Alergología e Inmunología Clínica

Dr. Carlos Palacios
Presidente
Dr. Juan Carlos Sisul
Coordinador/ Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología

Dr. José Mori San Román
Presidente y coordinador/ Sociedad Peruana de Inmunopatología y Alergia

Prof. Doutor Luís Delgado
Presidente y coordinador/ Sociedad Portuguesa de Alergología e Inmunología Clínica

Dra.María Emilia Castro Mendoza
Presidente
Dra. Marta Rubio
Coordinador/ Asociación Salvadoreña de Alergia e Inmunología

Dr. Joaquim Sastre
Presidente
Dr. Darío Antolín-Amérigo
Coordinador/ Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Dra. María-Rosario Grauert
Presidente y coordinador/ Sociedad Uruguaya de Alergología e Inmunología

Dr. Velmar Quintero
Presidente y coordinador/ Sociedad Venezolana de Alergia e Inmunología

COLABORADORES SECCIÓN A

	SOCIEDAD	PÁGINA
Ibón Eguíluz Gracia/Olga Vega Matute	SEIAC, España	2
Celso Pereira	SPAIC, Portugal	4
Luis Sarmiento	SVAI, Venezuela	6
Maria Isabel Rojo/Doris Lopez Nereida	CMICA, México	9
Lilian Psathakis	SAAeI, Argentina	11
Édison Morales Cárdenas	ACAAI, Colombia	13
Paula Duarte	SoChiA, Chile	15
M. En C. Jorge A. Luna-Pech	CMICA, México	18
Sergio Luis Porcel Carreño	SEIAC, España	22
Herberth De Jesus Pérez Avilés/Elsy Maureen Navarrete Rodríguez	COMPEDIA, México	27
Dra. Ilse Behrends	SAAeI, Argentina	29
Carlos Hernando	ACAAI, Colombia	32
Luis Sarmiento	SVAI, Venezuela	34
Antonio Moreno/Ángel Moral De Gregorio	SEIAC, España	36
Hector Ratti	SPAAI, Paraguay	39
Édison Morales Cárdenas	ACAAI, Colombia	43
Juan Francisco Schuhl	SUAI, Uruguay	45
Juan C. Aldave	SPIA, Perú	48
Luis Sarmiento	SVAI, Venezuela	50
Berta Ruiz León/Teresa Alfaya Arias	SEIAC, España	53
Luis Sarmiento	SVAI, Venezuela	56
Juan Francisco Schuhl	SUAI, Uruguay	58
Paola De Baro Alvarez/Elsy Maureen Navarrete Rodríguez	COMPEDIA, México	60
Patricia Ximena Solari	SAAeI, Argentina	62
Jorge Oswaldo Castro	ACAAI, Colombia	64
José Luis Gálvez Romero	CMICA, México	67
Mariona Pascal Capdevila/Moisés Labrador Horrillo	SEIAC, España	69
Rossana A. Read Aulestia	APAIC, Panamá	71
Patricia Latour Staffeld	SDAAI, Rep. Dominicana	76
Victor González Uribe/Elsy Maureen Navarrete Rodríguez	COMPEDIA, Méx	79
Patricia Ximena Solari	SAAeI, Argentina	81
Paula Duarte	SoChiA, Chile	84
Alberto Monteverde Maldonado	CMICA, México	88
Ignacio Dávila González/Antonio Valero Santiago	SEIAC, España	90
César Galván	SPIA, Perú	92
Enrique Rojas Ramos/Norma E. Martínez-Jiménez	CMICA, México	95
Kannelva Makarova Gómez Castillo/Elsy Maureen Navarrete Rodríguez	COMPEDIA, México	98
Ilse Behrends	SAAeI, Argentina	101
Felicia Berroa	SDAAI, Rep. Dominicana	104
Marta Elvira Rubio Orrego	ASAAIC, El Salvador	108

COLABORADORES SECCIÓN B

Gretel Morena Borrell	SUAAI, Uruguay	112
Ruperto González/Francisco Vega	SEIAC, España	115
Joselit Torres	SVAAI, Venezuela	119
Lorena Rangel	CMICA, México	121
Zulema Marin Montoya	COMPEDIA, México	124
Dra. Estrella Asayag De Rott	SAAeI, Argentina	127
Édison Morales Cárdenas	ACAAI, Colombia	130
Joselit Torres	SVAAI, Venezuela	133
Patricia Latour Stafeld	SDAAI, Rep. Dominicana	135
Zulema Marin Montoya	COMPEDIA, México	138
Paula Duarte Jiménez	SoChiA, Chile	141
John Zambrano-Haboud	SEA, Ecuador	143
Marisela Wiliiams y Paulo Barrera Perigault	APAIC, Panamá	146

COLABORADORES SECCIÓN C

	SOCIEDAD	PÁGINA
Joselit Torres	SVAAI, Venezuela	150
Margarita Olivares Gómez	ACAAI, Colombia	153
Ma. Del Rocío Hernández Morales	CMICA, México	156
Lissi Tincopa	SPIA, Perú	158
Ana Rosado Ingelmo/Mercé Corominas	SEIAC, España	161
Leonel Del Rivero	CMICA, México	163
Masumi Grau	SoChiA, Chile	166
	COMPEDIA, México	168
Silvia Graciela Melli	SAAeI, Argentina	171
Jorge Oswaldo Castro	ACAAI, Colombia	173

COLABORADORES SECCIÓN D

Ana Paula Moschione Castro	ABAI, Brasil	178
Aída Inés López García	COMPEDIA, México	180
Estrella Asayag	SAAI, Argentina	184
Roberto Osorio	CMICA, México	186
Masumi Grau	SoChiA, Chile	188
John Zambrano-Haboud	SEA, Ecuador	191
Juan Giraldez Casasnovas	SDAAI, Rep. Dominicana	197
Juan Giraldez Casasnovas/Joselit Torres	SVAAI, Venezuela	199
Juan Fco. Schuhl	SUAAI, Uruguay	203
Ignacio Jáuregui Presa/Marta Ferrer Puga	SEIAC, España	206
José Gereda	SPIA, Perú	209
Margarita Olivares Gómez	ACAAI, Colombia	212
Martha Rubio	ASAAIC, El Salvador	215
Estrella Alonso	SPAIC, Portugal	217
Alberto Tello	APAIC, Panamá	219
María Susana Repka Ramirez/ Dorys Mora	SPAAI, Paraguay	221

COLABORADORES SECCIÓN E

Elisa Gómez Torrijos	SEIAC, España	226
Zeneida Perez Estrella/Fernando Ramirez Jimenez	COMPEDIA, México	228
Betina Inés Dwek	SAAeI, Argentina	232
Masumi Grau	SoChiA, Chile	234
Carlos Lozoya Ibáñez	SPAIC, Portugal	236
Perla Alcaraz Duarte	SPAAI, Paraguay	239
Jorge Oswaldo Castro	ACAAI, Colombia	242
John Zambrano-Haboud	SEA, Ecuador	245

COLABORADORES SECCIÓN F

Martha Rubio	ASAAIC, El Salvador	248
Gina De Camps	SDAAI, Rep. Dominicana	251
Olga Melcina Barrera De Pino	APAIC, Panamá	253
Jorge Gudiel	SPIA, Perú	256
María José Ugueto/Velmar Quintero	SVAAI, Venezuela	259
Betina Inés Dwek	SAAI, Argentina	261
Carlos Hernando Parga Lozano	ACAAI, Colombia	264
Alfredo Arias Cruz	CMICA, México	266

COLABORADORES SECCIÓN G

Daniela Rivero Yeverino	COMPEDIA, México	270
Betina Inés Dwek	SAAI, Argentina	273
Édison Morales Cárdenas	ACAAI, Colombia	276
Alberto Álvarez Perea/Paloma Poza Guedes	SEIAC, España	278
Hector Ratti	SPAAI, Paraguay	281

COLABORADORES SECCIÓN G

	SOCIEDAD	PÁGINA
Gómez Vera/Jesús López Trujillo	CMICA, México	285
John Zambrano-Haboud	SEA, Ecuador	287
Grauert, María-Rosario	SUAAI, Uruguay	290
Manuel Adames Mitre	APAIC, Panamá	292
Daniela Rivero Yeverino	COMPEDIA, México	295
Carlos Hernando Parga Lozano	ACAAI, Colombia	297
Betina Inés Dwek	SAAI, Argentina	300
Maximiliano Gómez	SLAAI, Argentina	303
Martha Rubio	ASAAIC, El Salvador	306
María José Ugueto/Velmar Quintero	SVAAI, Venezuela	309
José Jesús López Tiro/Javier Gómez Vera	CMICA, México	311
José Ignacio Larco Souza /Carmen Vidal/Moises Calderón Graicas	SPIA, Perú	312
Ana Tabar Purroy/Esozia Arroabarren	SEIAC, España	316
Ana Tabar Purroy/Esozia Arroabarren	SEIAC, España	319
Norma Martínez	CMICA, México	323
Pablo Raby	SoChiA, Chile	326
Aída Inés López García	COMPEDIA, México	329
Silvia Sánchez García/María J. Álvarez Puebla	SEIAC, España	331

COLABORADORES SECCIÓN H

Silvia Sánchez García/María J. Álvarez Puebla	SEIAC, España	336
Betina Inés Dwek	SAAI, Argentina	338
Margarita Olivares Gómez	ACAAI, Colombia	340
Guillermo Velázquez Sámano/Andrea Aida Velasco Medina	CMICA, México	342
María José Ugueto/Velmar Quintero	SVAAI, Venezuela	345
Elsa Phillips Anglés	SEIAC, España	347
Paulina Sánchez De La Vega Reynoso/Dr. Luis Manuel Teran Juárez	COMPEDIA, Méx	349
Lilian Psathakis	SAAI, Argentina	352
Carolina Gómez García	ACAAI, Colombia	354
Pablo Raby	SoChiA, Chile	357
Dante D Hernández Colin	CMICA, México	359
Elena Hernández García/Francisco Javier Ruano Pérez	SEIAC, España	362
Nicanor Jaúregui	SPIA, Perú	365
Miguel Alejandro Medina Avalos/Eric Andres Martínez	CMICA, México	367
Nadezhda Camacho Ordoñez/Ma De La Luz H. García Cruz	COMPEDIA, Méx	369
Estrella Asayag	SAAI, Argentina	371
Carolina Gómez García	ACAAI, Colombia	374
Ediza Giraldez De Baez	SDAAI, Rep.Dom	377
Chrystopherson Gengyny Caballero López	CMICA, México	379
Darío Antolín Amérigo/Manuel Rial Prado/Nancy Ortega Rod	SEIAC, España	381
Hector Ratti	SPAAI, Paraguay	383
María José Ugueto/Velmar Quintero	SVAAI, Venezuela	385

ÍNDICE

SECCIÓN A
ALERGIAS - MECANISMOS

2 **¿Qué es la Alergia?**
Johannes Ring

4 **El descubrimiento de la IgE**
S.G.O. Johansson

6 **Alérgenos - Estructura y Función**
Ronald van Ree

9 **Mecanismos de la alergenicidad en los alérgenos**
Heimo Breiteneder

11 **Alérgenos y reactividad cruzada**
Barbara Bohle

13 **Alérgenos ácaros de polvo casero**
Wayne R. Thomas

15 **Los alérgenos de las mascotas**
Hans Grönlund

18 **Alérgenos de polen de árboles**
Fatima Ferreira, Gabriele Gadermaier, Michael Wallner

22 **Alérgenos de polen de gramíneas**
Jörg Kleine-Tebbe, Janet Davies

27 **Alérgenos de pólenes de malezas**
Richard W. Weber

29 **Alérgenos alimentarios**
Barbara Ballmer-Weber

32 **Alérgenos venenos**
Franziska Ruëff

34 **Alérgenos emergentes**
Karin Hoffmann-Sommergruber

36 **Alérgenos polínicos y factores geográficos**
Jeroen Buters

39 **Los mecanismos subyacentes de la alergia**
Cezmi A. Akdis

43 **Respuesta inmune innata en alergia**
Michael N. Teng, Richard F. Lockey

45 **Células dentríticas**
Bart N. Lambrecht

48 **Células naturales Killes y Killer-T**
Günnur Deniz

50 **Células Linfoides Innatas**
Hirohisa Saito

53 **Mastocitos**
Stephen J. Galli

56 **Basófilos**
Hajime Karasuyama

58 **Eosinófilos**
Hans-Uwe Simon

60 **Células T**
Carsten B. Schmidt-Weber

62 **Células B**
Azza Abdel-Gadir, Talal Chatila

64 **Inmunoglobulina E y otros anticuerpos en alergia**
Hannah Gould, Yih-Chih Chan

67 **El papel de los superantígenos en las enfermedades alérgicas**
Donald Y. M. Leung

69 **Citocinas en alergia**
Lars K. Poulsen

71 **Migración celular y quimiocinas**
Cristiana Stellato, Gilda Varricchi, Gianni Marone

76 **Regulación de las respuesta alérgica mediada por complemento**
Marsha Wills-Karp

79 **Mediadores lipídicos de hipersensibilidad e inflamación**
Marek Sanak

81 **Mediadores lipídicos en la resolución de inflamaciones alérgicas**
Evangelos Andreakos

84 **Alergica y las barreras epiteliales**
Stephen T. Holgate

88 **Proteasas epiteliales y enfermedades alérgicas**
Ömer Kalayci

90 **Mecanismos inmunorreguladores en las enfermedades alérgicas**
Willem van de Veen, Mübeccel Akdis

92 **La regulación neuro-inmune de la inflamación alérgica**
Harald Renz

95 **Vía aérea unificada y regulación inmune**
Claus Bachert

98 **La génetica de la alergia**
Stephan Weidinger

101 **Epigenética de la Alergia**
R. Sharon Chinthrajah, Kimberly Vu, Morvarid Tavassoli, Kari C Nadeau,

104 **Endotipos de la enfermedad alérgica**
Ioana Agache, Cezmi A. Akdis

108 **Modelos animales de enfermedades alérgicas**
Remo Frei, Liam O'Mahony

SECCIÓN B
EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

112 **La epidemia alérgica**
Paolo Maria Matricardi

115 **Historia natural de la alergia**
Susanne Lau

119 **Cohortes de nacimiento**
Adnan Custovic

121 **Factores ambientales de riesgo para la alergia: contaminación exterior / interior y cambio climático**
Stefanie Gilles, Claudia Traidl-Hoffmann

124 **Midiendo la exposición a alérgenos ambientales**
Isabella Annesi-Maesano

127 **Factores de riesgo ambiental para la alergia: alimentos**
Scott H. Sicherer

130 **Factores de riesgo medioambientales para alergia: el medio ambiente del hogar**
Thomas A.E. Platts-Mills

133 **Factores de riesgo medioambientales para alergia: ambiente de trabajo**
Roy Gert van Wijk

135 **Factores de riesgo para el asma en la infancia: infección viral y sensibilización alergica**
Frederick J. Rubner, Robert F. Lemanske Jr.

138 **Factores ambientales de riesgo para alergia: infecciones por helmintos**
Abena S. Amoah, Firdaus Hamid, Hermelijn H. Smits, Maria Yazdanbakhsh

141 **Desarrollo de la respuesta inmune perinatal y su rol en el desarrollo de atopia**
Patrick G. Holt

143 **Riesgos perinatal y factores protectores para enfermedades alérgicas**
Arne Høst

146 **El papel del microbioma**
Erika von Mutius

SECCIÓN C
DIAGNÓSTICO DE ALERGIA

150 **Diagnótico de la alergia in vivo: pruebas cutáneas**
Julia Katharina Genser, Peter Schmid-Grendelmeier

153 **Diagnóstico in vivo de las alergias-pruebas de provocación nasal y bronquial**
Gert Jan Braunstahl

156 **Diagnóstico de alergia in vivo-pruebas provocación alimentos**
Philippe Eigenmann

158 **Diagnóstico de hipersensibilidad a AINES in vivo**
Marek L. Kowalski

161 **Diagnóstico de alergia in vivo-pruebas provocación con fármacos**
Knut Brockow

163 **La cámara de desafío a alérgenos**
Friedrich Horak

166 **Diagnóstico de alergia in vitro-IgE– Alérgenos específica**
Reto Crameri

168 **Pruebas in vitro para el diagnóstico de alrgias-diagnóstico por medio de moléculas**
Markus Ollert, Adriano Mari

171 **Diagnóstico in vitro de alergias-test de alergia celular**
Hans Jürgen Hoffmann

173 **Biomarcadores para diagnóstico y tratamiento de la alergia**
Kenji Izuhara

SECCIÓN D
PRINCIPALES ENFERMEDADES ALÉRGICAS

178 **Rinitis alérgica**
Peter W. Hellings

180 **Rinosinusitis crónica y poliposis nasal**
Cemal Cingi, Philippe Gevaert , Nuray Bayar Muluk

184 **Alergia ocular**
Constance H. Katelaris

186 **Asma peiátrica**
Stanley J. Szefler

188 **Asma del adulto**
Leif Bjermer

191 **Anafilaxia**
F. Estelle R. Simons

197 **Alergia medicamentosa**
Pascal Demoly

199 **Alergias alimentarias**
Susanne Halken, Antonella Muraro

203 **Dermatitis atópica**
Thomas Bieber

206 **Urticaria**
Carsten Bindslev-Jensen

209 EAACI - GA²LEN - EDF - WAO Guías de Urticaria
Torsten Zuberbier, Marcus Maurer
212 Angioedema
Massimo Triggiani
215 Dermatitis alérgica de contacto
Thomas Werfel
217 Alergia al látex
Clive E. Grattan
219 Alergia por picadura de insectos
M. Beatrice Bilò
221Alergia ocupacional
Santiago Quirce

SECCIÓN E
OTRAS ENFERMEDADES DE HIPERSENSIBILIDAD

226 Esofagitis eosinofílica
Alex Straumann
228 Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos
Anna Nowak-Węgrzyn
232 Reacciones a aditivos de alimentos y medicamentos
Margitta Worm
234 Reacciones adversas a vacunas para enfermedades infecciosas
Jean-Christoph Caubet , Ingrid Terreehorst
236 Aspergilosis broncopulmonar alérgica
J. Christian Virchow
239 Neumonitis por hipersensibilidad
Ioana Agache
242 Mastocitos
Dean D. Metcalfe
245 Vasculitis por hipersensibilidad
Marcus Maurer, Torsten Zuberbier

SECCIÓN F
CONSIDERACIONES ESPECIALES

248 Inmunodeficiencias primarias
Mark Ballow
251 Enfermedad alérgica en pacientes de la tercera edad
Robert K. Bush
253 Enfermedades alérgicas en el embarazo
Jennifer A. Namazy, Michael Schatz
256 Enfermedades alérgicas y deportes
Matteo Bonini, Sergio Bonini
259 Enfermedades alérgicas en los adolescenees
Graham Roberts
261 Adherencia al plan de manejo
Andrew Nickels, James T. Li
264 Calidad de vida y enfermedades alérgicas
Anthony E.J. Dubois
266 Enfermedades alérgicas en animales
Claude Favrot

SECCIÓN G
MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

270 Perspectiva general: medidas a evitar, tratamiento e inducción a la tolerancia
Anthony J. Frew
273 Medidas de evitación en el manejo de enfermedades alérgicas - enfoque en el medio ambiente
Ulrich Wahn
276 Medidas a evitar - enfoque en la dieta
Alexandra F. Santos, Gideon Lack
278 Factores de riesgo perinatal y estrategias para la prevención de la alergia
Susan l. Prescott
281 Tratamiento farmacológico de la enfermedad alérgica
Dennis K. Ledford
285 Tratamiento anti-IgE para enfermedades alérgicas
Christoph Heusser, Veit Erpenbeck
287 Agentes biológicos en el tratamiento de enfermedades alérgicas
Onur Boyman, François Spertini
290 Biosimilares y tratamiento de la alergia
G. Walter Canonica
292 Apuntando a basófilos y mastocitos para abordar nuevos tratamientos
Edward F. Knol
295 Inducción de tolerancia: principios y modalidades
Catherine M. Hawrylowicz
297 Inmunoterapia con alergenos - visión general
Linda Cox
300 Mecanismos de la inmunoterapia con alergenos
Marek Jutel

303 Inmunoterapia subcutánea con alérgenos
Désirée Larenas Linnemann
306 Inmunoterapia sublingual
Moisés A. Calderón
309 Inmunoterapia oral alérgeno específica para alimentos
Saira Z Sheikh, A. Wesley Burks
311 Alérgenos recombinantes para inmunoterapia con alérgenos
Rudolf Valenta, Verena Niederberger
313 Inmunoterapia con péptidos para la enfermedad alérgica
Mark Larché
316 Nuevas rutas de inmunoterapia
Thomas M. Kündig, Gabriela Senti
319 Evaluación de los resultados clínicos en la inmunoterapia con alérgenos
Stephen R. Durham, Oliver Pfaar
323 La implementación de un estilo de vida saludable
Caroline Roduit, Roger Lauener
326 El apoyo psicológico en el tratamiento de pacientes alérgicos
Helen Smith
329 Farmacogenética y farmacogenómica de las enfermedades alérgicas
Lanny J. Rosenwasser
331 Farmacoeconomía de las enfermedades alérgicas
Linda Cox

SECCIÓN H
HACIA UNA ESTRATEGIA GLOBAL COMPLETA PARA EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

336 Contribución de la alergia a las enfermedades no transmisibles
Shanthi Mendis
338 Enfermedades alergicas en la agenda política
Nikolaos G. Papadopoulos
340 Políticas y estrategias para facilitar el acceso al diagnótico y al tratamiento de las enfermedades
Michael B. Foggs
342 Políticas y estrategias para reducir los factores de riesgo de enfermedades alérgicas
Ruby Pawankar
345 El papel de la atención primaria en el manejo de las enfermedades alérgicas
Dermot Ryan, M. Osman Yusuf
347 El papel de profesiones afines en el manjeo de las enfermedades alérgicas
Berber Vlieg-Boerstra, James Gardner,Isabel Skypala
349 El papel de las organizaciones de pacientes en el manejo de enfermedades alérgicas
EAACI Patient Organisation Committee
352 El rol de los farmacéuticos en el manejo de las enfermedades alérgicas
Maximin Liebl, Viktor Hafner, Otto Sprange
354 El papel delas escuelas en el manejo de las enfermedades alérgicas
Angel Mazon
357 Paln de manejo integral de la alergia hacia una actitud centrada en el paciente
Georg Schäppi
359 Mobilisación social para el manejo de las enfermedades alérgicas
Tomás Chivato Pérez
362 Las mejores compras para la prevencion y el control de la enfermedad alérgica
Tari Haahtela
365 Enfrentando las brechas de implementacion para la prevención y control de la alergia
Victòria Cardona
367 Generación de recursos para la prevención y el control de la alergia
Kai-Håkon Carlsen, Karin C. Lødrup Carlsen
369 Fortaleciendo la especialidad en la alergia e inmunologia clínica
Jan G. R. de Monchy, Jaques Gayraud
371 Examen EAACI-UEMS en alergia/inmunología clínica
Werner J. Pichler , Peter Schmid-Grendelmeier
374 El manejo de las enfermedades alérgicas en países en vía de desarrollo
Musa R. Khaitov, Lyudmila V. Luss, Natalia I. Ilyna, Rakhim M. Khaitov
377 El concepto de “una salud” y la enfermedad alérgica
Walter J. Ammann
379 La alergia y el envejecimiento activo y saludable
Jean Bousquet, Boleslaw Samolinski
381 La alergia en internet
Enrico Heffler
383 ICAALL: Colaboración Internacional en Asma, Alergia e Inmunologia
Jan Lötval, Denis Ledford, Cezmi A. Akdis, iCAALL Chairs
385 Visión y plan de trabajo para la lucha contra la alergia
Cezmi A. Akdis

PREFACE

Allergic diseases are affecting the lives of more than one billion people worldwide. With an epidemic rise during the last 60 years, their prevalence is expected to reach up to 4 billion in 2050s. Because of immense numbers of affected individuals, the general public confronts huge direct and indirect costs with major effects on macroeconomics due to healthcare, loss of productivity and absenteeism of patients. Unfortunately, high number of unmet needs due to missing scientific knowledge in disease mechanisms, prevention, patient care, and social determinants remain to be resolved.

To tackle this huge global health problem, we as the EAACI decided to develop the "Global Atlas of Allergy" as a follow up of our "Global Atlas of Asthma" which was launched last year. With this Atlas, we aimed to gather evidence to call attention to the burden of allergic diseases; to warrant their recognition as a main concern in national health strategies; to reveal their priority for research; to describe environmental factors; to evaluate the best ways to prevent and control allergies; to provide guidance on how to overcome barriers; to alert the political bodies to ensure global management approaches.

The EAACI Global Atlas of Allergy contains 139 chapters written by 183 authors with 274 illustrations and 100 tables. It is developed as a desktop reference for multisectoral usage covering all aspects of allergic diseases from allergens, epidemiology, risk factors and molecular and cellular mechanisms to their management, major current problems in allergies and associated diseases, prevention and control of allergic diseases. In addition, the Atlas will offer an educational tool and a desktop reference for medical students, allied health workers, primary care physicians, medical industry, policy makers, patient organizations and specialists dealing with allergies and co-morbid diseases. We would like to thank all of the authors for their contributions.

Patologías alérgicas afectan las vidas de más de mil millones de personas a nivel mundial. Con el aumento epidemiológico que se ha visto durante los últimos 60 años, se puede prever que su prevalencia pudiera llegar a unos 4 mil millones en el año 2050. Por la gran cantidad de personas afectadas, las finanzas públicas enfrentan costos directos e indirectos considerables con un impacto macroeconómico de importancia como resultado del costo de salud, la pérdida de productividad y el ausentismo de los pacientes. Desafortunadamente existe una gran cantidad de necesidades no cubiertas por lagunas en el conocimiento científico en el área de los mecanismos de la enfermedad, prevención, cuidado del paciente y determinantes sociales aún no resueltas.

Para enfrentar este gran problema de salud mundial, la EAACI decidió desarrollar el "Global Atlas of Allergy" (Atlas mundial de la alergia), como seguimiento de nuestro "Global Atlas of Asthma" (atlas mundial de asma), que se lanzó el año pasado. Con este Atlas intentamos obtener evidencia para hacer una llamada de atención hacia la carga de las enfermedades alérgicas; enfatizar su reconocimiento como preocupación principal en estrategias nacionales de Salud Pública; descubrir su prioridad para investigación; describir factores ambientales; evaluar los mejores caminos para prevenir y controlar alergias; dar recomendaciones acerca de cómo resolver barreras; alertar órganos políticos para asegurar un plan de manejo global.

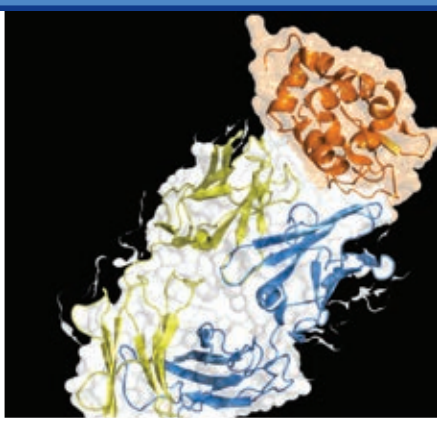
El "Global Atlas of Allergy" contiene 139 capítulos escritos por 183 autores con 274 ilustraciones y 100 tablas. Se desarrolló como un manual de referencia, para uso multisectorial, que cubre todos los aspectos de patologías alérgicas, desde alergenos, epidemiología, factores de riesgo y mecanismos moleculares y celulares hasta su manejo y problemas actuales más importantes en alergias y enfermedades asociadas, prevención y control de enfermedades alérgicas. Además, el Atlas ofrece ser una herramienta educacional y un manual de referencia para estudiantes de medicina, personal de la Salud, médicos de primer contacto, industria médica, gobernantes, organizaciones de pacientes y especialistas involucrados en alergias y enfermedades co-morbes. Quisiéramos expresar nuestro agradecimiento hacia los autores para sus contribuciones.

Cezmi A. Akdis
Ioana Agache
Editors

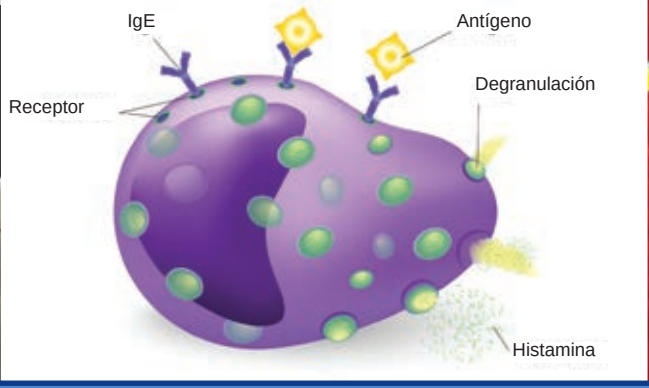
Sección A

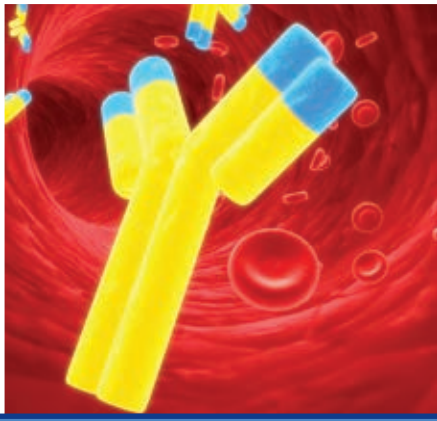












ALERGIAS - MECANISMOS

* ¿Qué es la alergia?
* El descubrimiento de la IgE
* Alérgenos: estructura y función; mecanismos de la alergenicidad de los alérgenos; alérgenos y reactividad cruzada; ácaros de polvo casero; alérgenos de las mascotas; alérgenos de polen de árboles; alérgenos de polen y gramíneas; alérgenos de pólenes y malezas; alérgenos alimentarios; alérgenos venenos; alérgenos emergentes; alérgenos polínicos y factores geográficos
* Los mecanismos subyacentes de la alergia
* Respuesta inmune innata en alergia
* Células dendríticas
* Células natural killer y células natural killer-T
* Células linfoides innatas
* Mastocitos
* Basófilos
* Eosinófilos
* Células T
* Células B
* Imunoglobulina y otros anticuerpos en alergia
* El papel de los superantígenos en las enfermedades alérgicas
* Citocinas en alergia
* Migración celular y quimiocinas
* Regulación de la respuesta alérgica por complemento
* Mediadores lipídicos de hipersensibilidad e inflamación
* Mediadores lipídicos en la resolución de inflamaciones alérgicas
* Alergia y las barreras epiteliales
* Proteasas epiteliales y enfermedades alérgicas
* Mecanismos inmunorreguladores en las enfermedades alérgicas
* La regulación neuro-inmune de la inflamación alérgica
* Vía aérea unificada y regulación inmune
* La genética de la alergia
* Epigenética de las alergias
* Endotipos de enfermedades alérgicas
* Modelos animales de enfermedades alérgicas

1 ¿QUÉ ES LA ALERGIA?

Johannes Ring
Technical University Munich
Munich, Germany

El término "Alergia" se utilizó por primera vez en una publicación aparecida el 24 de Julio de 1906 en el "Münchener Medizinische Wochenschrift" y fue definido como una "reactividad específicamente alterada del organismo". Hoy en día, la Alergia se define como una hipersensibilidad inmunológica que puede llevar a la aparición de varias enfermedades a través de distintos mecanismos patológicos. Esta diversidad etiológica es la causa de las distintas aproximaciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas que coexisten en la Alergología Clínica (Tabla 1). Para evitar confusiones es conveniente clarificar algunos conceptos básicos (Tabla 2). Se denomina Alergología a la ciencia que estudia las enfermedades alérgicas, su diagnóstico diferencial y sus mecanismos. Requiere de experiencia clínica en enfermedades alérgicas, la comprensión de las bases de la fisiología y patología del sistema inmune y finalmente del vasto conocimiento de los factores ambientales que desencadenan o modulan las reacciones alérgicas.

La Alergia no constituye una enfermedad en sí misma, sino más bien un mecanismo que conduce a la enfermedad. En la práctica clínica, la Alergia se manifiesta en forma de distintos trastornos tales como la

MENSAJES CLAVE

- El término "Alergia" fue acuñado el 24 de Julio de 1906 y definido como una "reactividad específicamente alterada del organismo".
- Hoy en día, la Alergia se define como una hipersensibilidad alergeno-específica y mediada por el sistema inmune.
- Las enfermedades alérgicas se pueden manifestar en casi cualquier órgano, pero aparecen con más frecuencia en la piel y las mucosas.
- Se denomina Alergología a la ciencia que estudia las enfermedades alérgicas, su diagnóstico diferencial y sus mecanismos.


MÜNCHENER
MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT.
No. 29. 24. Juli 1906.
53 Jahrgang
Originalien
Allergie.
Von C. v. Pirquet.

Fig. 1 La palabra "Alergia" apareció por primera vez el 24 de Julio de 1906 en el "Münchener Medizinische Wochenschrift" en un ensayo firmado por el pediatra vienés Clemens von Pirquet. (Modificado con permiso de Ring J: Allergy in Practice. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2005.)

TABLA 1

Definición de algunos términos frecuentemente utilizados en Alergia	
Sensibilidad	Respuesta normal frente a un estímulo
Hipersensibilidad	Respuesta anormalmente exagerada frente a un estímulo
Sensibilización	Desarrollo de sensibilidad exagerada tras repetidos contactos
Alergia	Hipersensibilidad mediada por el sistema inmune que ocasiona enfermedad
Anafilaxia	Reacción de hipersensibilidad grave sistémica o generalizada que pone en peligro la vida

TABLA 2

Ideas erróneas más extendidas sobre la Alergia
• Reacción natural
• Un síntoma o un signo clínico (p.e. rinitis)
• Intolerancia a tóxicos o irritantes (p.e. humo de tabaco)
• Aversión fisiológica
• Incurable

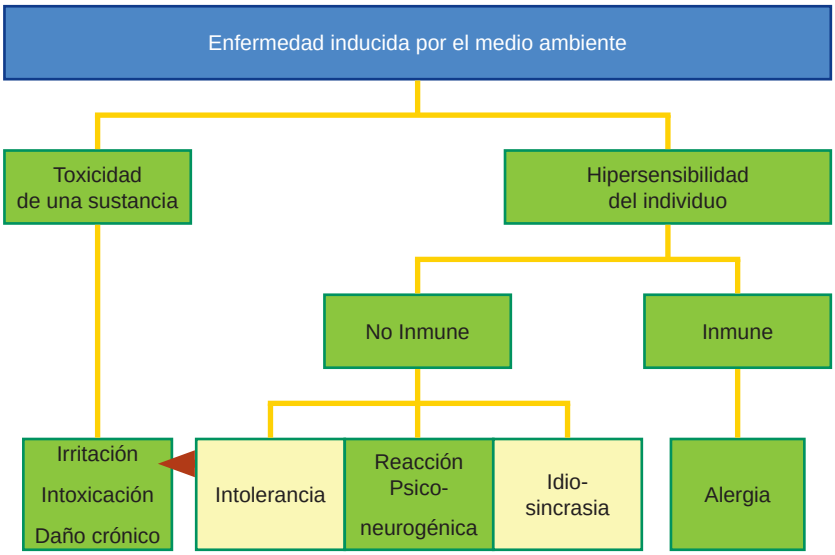


Fig. 2 Clasificación de los trastornos relacionados con el medio ambiente. (Modificado con permiso de Ring J: Allergy in Practice. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2005)

anafilaxia, la urticaria, el angioedema, la rinoconjuntivitis alérgica, el asma alérgica, la enfermedad del suero, las vasculitis alérgicas, la neumonitis por hipersensibilidad, la dermatitis atópica (eczema), la dermatitis de contacto o las reacciones granulomatosas, sin olvidar el variado espectro de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por alimentos o fármacos. La Alergia se puede manifestar en prácticamente cualquier órgano, sin embargo la piel y las mucosas son sus dianas preferenciales, puesto que constituyen la frontera entre nuestro organismo y el mundo exterior.

La Alergia suele comenzar en los primeros 3 meses de vida, y muy raramente en el nacimiento, con un importante antecedente genético. En algunos casos no persiste de por vida, y algunos pacientes lo superan espontáneamente. Debemos estudiar en profundidad a estos últimos pacientes. Muchas enfermedades alérgicas tienen una evolución crónica, pero hay formas de curación. Y las enfermedades alérgicas pueden tener una influencia psicológica positiva o negativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergmann KC, Ring J. History of Allergy. Basel:Karger, 2014 – in press.
2. Johansson SGO, Bieber C, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**: 832-836.
3. Ring J. Allergy in Practice. Berlin: Springer, 2005.
4. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske LF, O'Hehir RE. Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th edition. Philadelphia: Elsevier 2014.
5. Ring J, Akdis C, Behrendt H, Lauener RP, Schäppi G, Akdis M et al. Davos declaration: allergy as a global problem. *Allergy* 2012;**67**:141-143.

2 EL DESCUBRIMIENTO DE LA IgE

S.G.O. Johansson
Karolinska Institute
Stockholm, Sweden

El asma y rinitis alérgicas eran ya reconocidas en el siglo XIX, pero los mecanismos involucrados no se comprendían. En 1919 Ramírez notó que la transfusión de sangre podría transferir asma alérgica y de una forma pasiva sensibilizar al receptor. En 1921, Prausnitz y Küstner han demostrado sensibilización pasiva de la piel, desde entonces denominándose la prueba PK.

La búsqueda de una reagina, el factor en el plasma inductor de la prueba PK positiva, no tuvo éxito por lo menos durante 45 años, y se publicaron propuestas erradas identificándola como si la reagina fuera una IgA. En la década de los 1960 K. y T. Ishizaka publicaran varios artículos que describen un antisuero que podía bloquear la prueba P-K, indicativo que reaccionaba con la reagina. Se refirieron a este antisuero como anti-γE. Teniendo en cuenta la muy baja concentración en suero de IgE, no fue sorprendente que no haya habido éxito en el aislamiento de su γE.

En 1965 S.G.O. Johansson en Uppsala detecta en el suero de un paciente con mieloma un componente M que no pudiera ser identificado como una de las 4 clases de inmunoglobulinas conocidas. Se documentaron y publicaron trabajos en conjunto con H Bennich, donde las características físico-químicas

MENSAJES CLAVE

- En 1921, Prausnitz y Küstner demostraron la sensibilización pasiva de la piel, conocida desde entonces como la prueba PK (Prausnitz y Kustner).
- En la década de 1960 K. y T. Ishizaka publicaran varios artículos en que describen un antisuero que podría bloquear la prueba PK, indicando reacciona con reagina.
- En 1965 S.G.O. Johansson en Uppsala detecta en el suero de un paciente con mieloma un componente M que no pudo ser identificado como una de las 4 clases de inmunoglobulinas conocidas.
- El descubrimiento de la IgE y el conocimiento de la inflamación mediada por IgE, asma alérgica, rino-conjuntivitis, alergia a alimentos y eczema ha tenido un impacto significativo en el diagnóstico y tratamiento de la alergia.

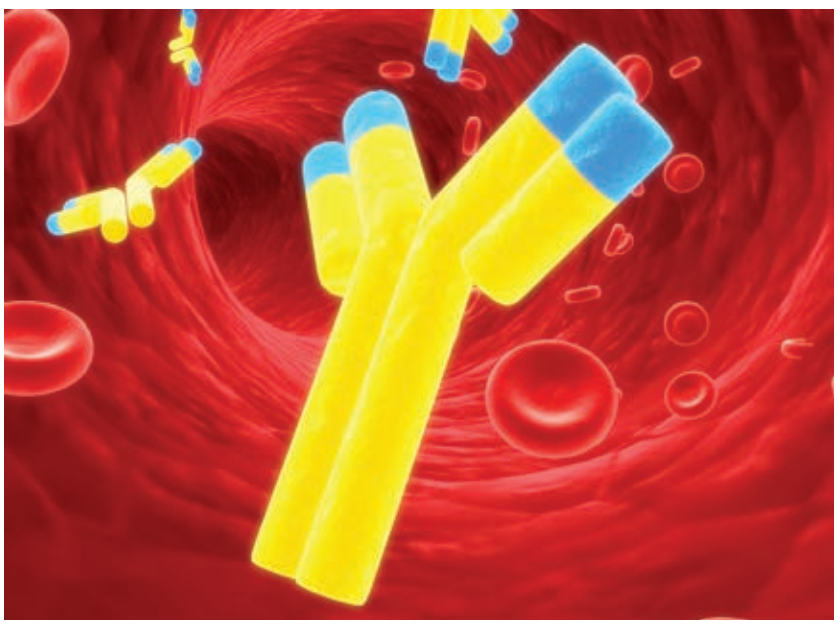




Fig. 1 Desde el lado izquierdo L. Wide, H. Bennich y S.G.O. Johansson en la presentación de la técnica RAST en el año 1974.

e inmunológicas únicas de la nueva inmunoglobulina se identificaron provisionalmente como IgND, haciendo referencia a las iniciales del paciente. Muy pequeñas cantidades de IgND bloqueaban la prueba P-K, dosis dependiente, y la estructura activa se ubicó en el fragmento Fc. Posteriormente fue desarrollado un ensayo radio-inmuno sensible para la IgND. Con esto se verificó que en individuos sanos la concentración sérica observable era extremadamente baja, en el orden de unos pocos nanogramos por ml, pero en las personas alérgicas curiosamente los niveles obtenidos eran 10-100 veces más altos.

Se envió IgND purificada al matrimonio Ishizaka en el año de 1967 y se comprobó que reaccionaba con su anti-γE. En febrero del año de 1968 El Centro de Referencia Internacional de la OMS en Lausana, donde ya se habían desarrollado estudios con la IgND durante algunos meses, e invitó a los dos grupos a una reunión para revisar y comparar las pruebas de laboratorio en IgND y γE, resultando en la publicación oficial relativa a una quinta clase de inmunoglobulina, la IgE.

El descubrimiento de la de IgE ha tenido una impacto significativo en el diagnóstico y manejo de la enfermedad alérgica, lo que ha permitido a los médicos a diferenciar entre enfermedades alérgicas mediadas por IgE y otras manifestaciones de hipersensibilidad y al manejo de las enfermedades alérgica, según sus mecanismos subyacentes. Aparecieron pruebas que permitieron un diagnóstico más simple y confiable, cubriendo un gran espectro de alérgenos. La caracterización y estandarización de las preparaciones de alérgenos para diagnóstico clínico e inmunoterapia específica, SIT, lograron mejorar aunque todavía hay mucho por hacer en esta área.

Un monoclonal inyectable anti-IgE que bloquea la IgE sérica libre ya está disponible y juega un papel importante en el manejo del asma alérgica grave, en la alergia a alimentos y en la urticaria crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion. *JAMA* 1919;**73**:984.
2. Prausnitz C, Küstner H. "Studien über die Ueberempfindlichkeit", *Zentralbl Bakteriol* 1921;86:160–169.
3. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of γE-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;**99**:1187.
4. Johansson SGO, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967;**13**:381-394.
5. Stanworth DR, Humphrey JH, Bennich H, Johansson SGO. Specific inhibition of the Praunitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. *Lancet* 1967;**2**:330-332.
6. Bennich H, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulins. *Bull World Health Organ* 1968;**38**:151-152.

3a ALÉRGENOS - ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Ronald van Ree
Academic Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

MENSAJES CLAVE

- Se denomina sensibilizador primario a una proteína capaz de instruir al sistema inmunitario para iniciar la producción de anticuerpos IgE
- No se puede separar las propiedades pro-alergénicas de una proteína del individuo expuesto ni del contexto de la exposición
- Se ha definido diversas propiedades estructurales y funcionales que contribuyen con la alergenicidad
- No existe un denominador común único para la alergenicidad

Los pacientes con alergia tipo I elaboran anticuerpos IgE contra algunas -pero no contra todas- las proteínas ambientales o alimentarias a las que son expuestos. De hecho, la mayoría de los alérgenos pertenecen a un número más bien limitado de familias de proteínas.

¿Podemos identificar propiedades estructurales o funcionales comunes de proteínas que se transforman en alérgenos? Antes de responder esta pregunta, es importante definir claramente qué es un alérgeno. Un pre-requisito absoluto para designar una molécula como alérgeno es que se una a anticuerpos IgE específicos. Sin embargo, no toda proteína que cumpla con esta condición es también capaz de instruir al sistema inmunitario para la producción de estos anticuerpos IgE, y por ende ser un sensibilizador primario (Figura 1). Ejemplos claros de proteínas que no lo hacen son aquéllas que se encuentran en las frutas, nueces y vegetales que reaccionan en forma cruzada con Bet v 1, alérgeno principal del polen de abedul. Su allergenicidad depende de su similitud estructural y funcional con la molécula madre Bet v 1, el sensibilizador primario.

La pregunta más intrigante es, sin embargo, ¿qué determina que una proteína sea capaz de convertirse en un sensibilizador primario? La respuesta a esta pregunta es compleja, porque las propiedades endógenas potencialmente pro-alergénicas de una proteína no se pueden ver aisladamente del individuo expuesto a ella y del contexto de la exposición, que incluye el momento y la dosis de exposición y la presencia de co-factores que pueden actuar como adyuvantes pro-alergénicos o anti-alergénicos (Figura 2).

Con esto en mente, ¿existen propiedades estructurales o funcionales comunes que determinan la alergenicidad? Se ha mencionado frecuentemente a la glicosilación como marcador per se de alergenicidad, pero no se ha encontrado evidencia convincente para sustentar esta afirmación generalizada. Algunas propiedades de las proteínas, tales como tipos específicos de glicosilación y combinación con lípidos, parecen determinar su papel como alérgenos a través de su interacción con el sistema inmune innato. Muchos alérgenos conocidos son, de hecho, proteínas que fijan lípidos (p.ej. Bet v 1 y sus homólogos, alérgenos derivados del ácaro del polvo del grupo II, lipocalinas de animales domésticos o las proteínas de transferencia de lípidos de origen vegetal), y algunas son glicoproteínas (p.ej. Ara h 1, derivada del cacahuete y Phl p 1 del polen de gramínea). Se ha demostrado que sus ligandos lipídicos y glicanos conjugados interactúan con receptores de reconocimiento de patógenos tales como el receptor Tipo Toll y las lectinas tipo C que se encuentran en la superficie de las células presentadoras de antígeno, sesgando así al sistema inmune hacia respuestas Th2 y a la producción de IgE. (Figura 3). Adicionalmente, la actividad de proteasa, como la de Der p 1 que es una cisteína proteasa, ha demostra-

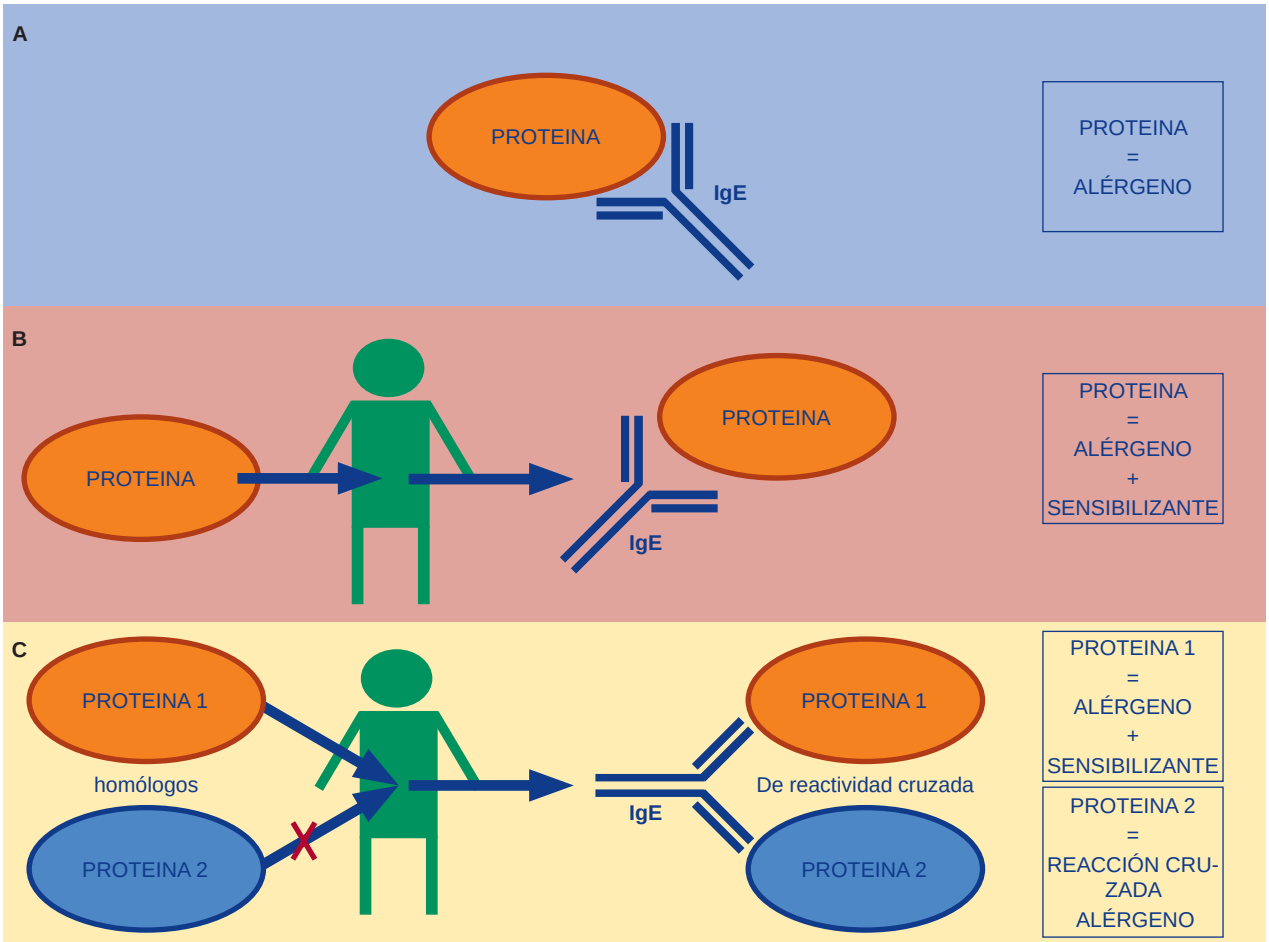


Fig. 1 El panel A ilustra los requisitos mínimos para designar a una molécula como alérgeno: Se une a anticuerpos del tipo IgE. Los paneles B y C muestran las 2 identidades que puede tener un alérgeno: Puede actuar como sensibilizador primario (color naranja en los paneles B y C), o no resulta así y se une a IgE únicamente por su reacción cruzada con el sensibilizador primario (azul en el panel C)

do que promueve la inflamación Th2. Es importante anotar que todas estas propiedades innatas pro-Th2 pueden también convertir a otras proteínas carentes de estas propiedades pro-alergénicas en alérgenos durante una exposición simultánea.

En resumen, se ha identificado diversas propiedades estructurales y funcionales que contribuyen a la alergenicidad, pero es seguro decir que no hay un único común denominador de alergenicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:414-420.
2. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;**964**:47-68.
3. Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:152-163.
4. Chapman MD, Wünschmann S, Pomés A. Proteases as Th2 adjuvants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;**7**:363-367.

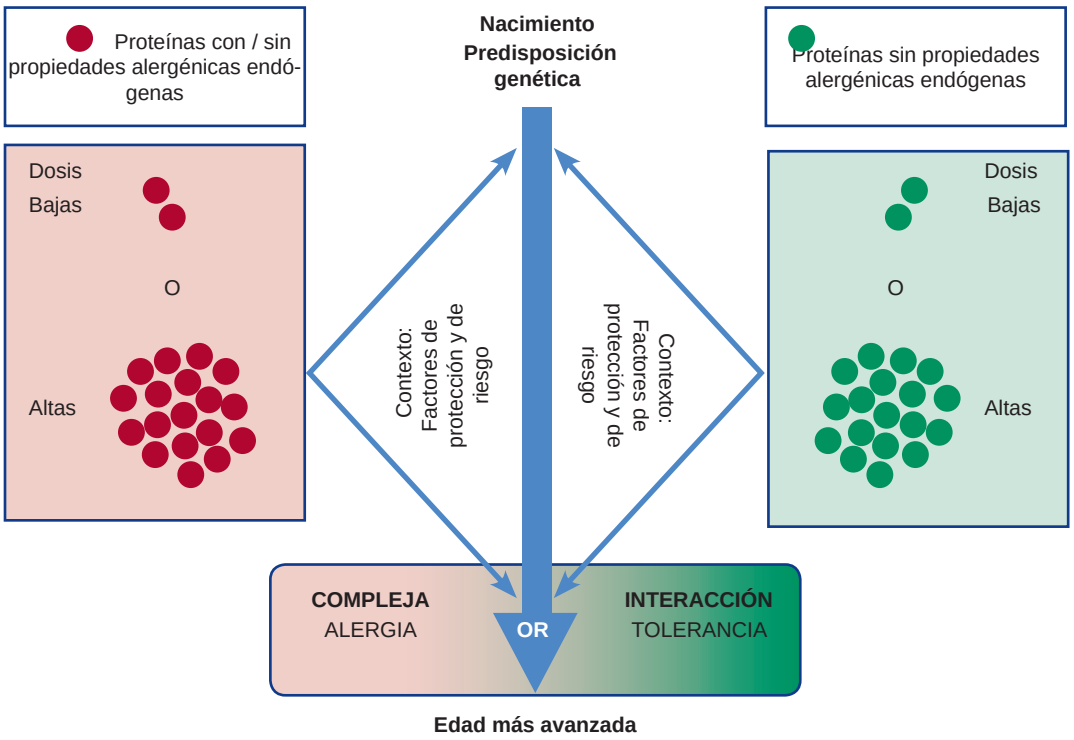


Fig. 2 La sensibilización es una interacción compleja entre el individuo expuesto (riesgo heredado de volverse alérgico), el momento de la exposición (temprano en la vida el sistema inmune es más susceptible a la sensibilización, pero también a la inducción de tolerancia), la dosis (exposición elevada temprano en la vida puede inclinar hacia tolerancia), el contexto de la exposición (exposiciones ambientales como contaminación atmosférica, microbios, parásitos, dieta, estilo de vida) y las propiedades endógenas de las proteínas.

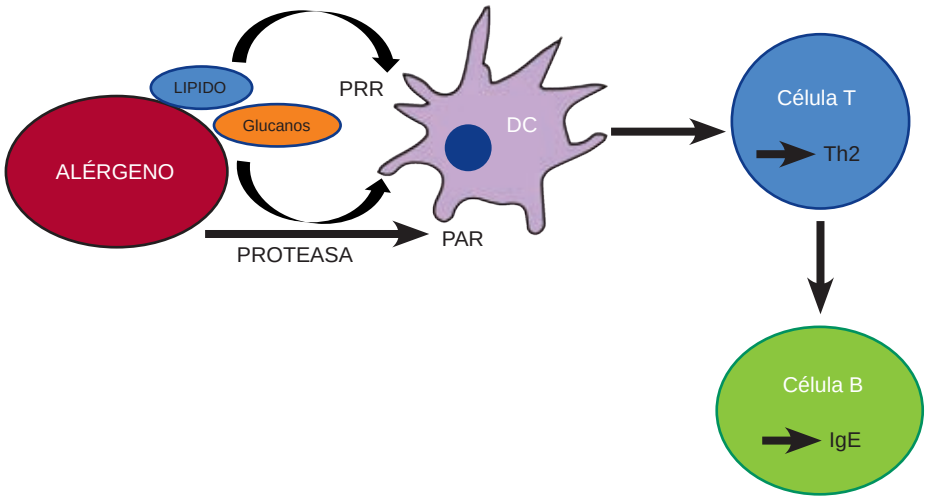


Fig. 3 Los alérgenos pueden interactuar mediante diversos mecanismos con las células dendríticas, desviándolas hacia el fenotipo DC2, el cual a su vez desvía a la inmunidad adaptativa hacia Th2 y la producción de IgE.
PRR: pathogen recognition receptor / recerptor que reconoce patógenos.
PAR: protease activated receptor / receptor que se activa a proteasas.

3b

MECANISMOS DE LA ALERGENICIDAD EN LOS ALÉRGENOS

Heimo Breiteneder
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

MENSAJES CLAVE

- El sistema inmune innato desempeña un papel fundamental en la conformación de la respuesta a proteínas potencialmente alergénicas
- La sensibilización alérgica es un proceso multifactorial, influenciada por las características biológicas y moleculares de una proteína y por la interacción de ésta con el sistema inmune
- Las proteínas interactúan con receptores tipo Toll, receptores de lectina tipo C, tipo NOD y los receptores activados por proteasas (presentes en las células epiteliales y las células dendríticas) o con proteínas del surfactante (presentes en forma soluble) para manifestar su alergenicidad
- Los lípidos (directamente unidos por el alérgeno, presentes en la fuente alergénica, o procedentes de contaminaciones microbianas) modulan la respuesta inmune de los individuos predispuestos mediante la interacción con el sistema inmune innato

Los alergenos interactúan con varias partes del sistema inmune innato, que desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune adaptativa (Figura 1). El sistema inmune innato comprende múltiples células que expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) (por sus siglas en inglés *Pattern Recognition Receptors)* Los PRRs reconocen patrones moleculares asociados a los patógenos o asociados al daño (respectivamente PAMPs y DAMPs), que con frecuencia acompañan a los alérgenos

RECEPTORES PRRS ASOCIADOS A LA MEMBRANA, CITOPLASMÁTICOS Y SOLUBLES

Los receptores tipo Toll (TLR, por las siglas en inglés de Toll-like receptor) son una familia conservada de PRRs. Los alérgenos del ácaros del polvo (Der p 2) , de gato (Feld 1) y de perro (Can f 6) fijan lipo-polisacáridos (LPS) e interactúan con TLR4, desplazando la curva de la respuesta de LPS a la zona de inducción de la respuesta Th2. Las contaminaciones bacterianas presentes en el polen de Lolium y Parietaria, son responsables de desencadenar señalización TLR2 , TLR4 y TLR9. Los receptores de lectina tipo C, contienen dominios de reconocimiento de carbohidratos que se unen a los alérgenos glicosilados y activan la vía que determina la polarización de las células T . Los determinantes de cacahuate (Ara h 1), ácaros (Der p 1) y perro (Can f 1) interactúan con el receptor de lectina tipo C: DC- SIGN. Los determinantes Ara h 1, Der p 1 y 2, Fel d 1, Can f 1 y Bla g 2 (cucaracha) interactúan con el receptor de manosa. Receptores activados por proteasas (PAR) transmiten su señal en respuesta a proteasas extracelulares. Los alérgenos de los ácaros del polvo casero (Der p 1, -3, -9) y de hongos como Penicilium (Pen c 13) activan PAR- 2 e inducen IL- 25 y linfopoietina estromal del timo (TSLP).

Los receptores tipo NOD (NLRs) detectan PAMPs y DAMPS citoplasmáticos. Algunos NLRs son componentes constitutivos del inflamasoma, complejos proteicos involucrados en la generación de las citocinas proinflamatoria IL-1β e IL-18. Los inflamosomas son activados por Der p 1, Api m 4 (abeja) y extractos de polen de *Ambrosia artemisiifolia.*

Las proteínas asociadas al surfactante (SP) , que se encuentran en los alvéolos pulmonares, se unen a alérgenos glicosilados inhalables a través de un dominio de reconocimiento de carbohidratos. Der p 1 y Der f 1 degradan a las SP–A, causando un aumento de la degranulación de los mastocitos y basófilos activados por estos alergenos .

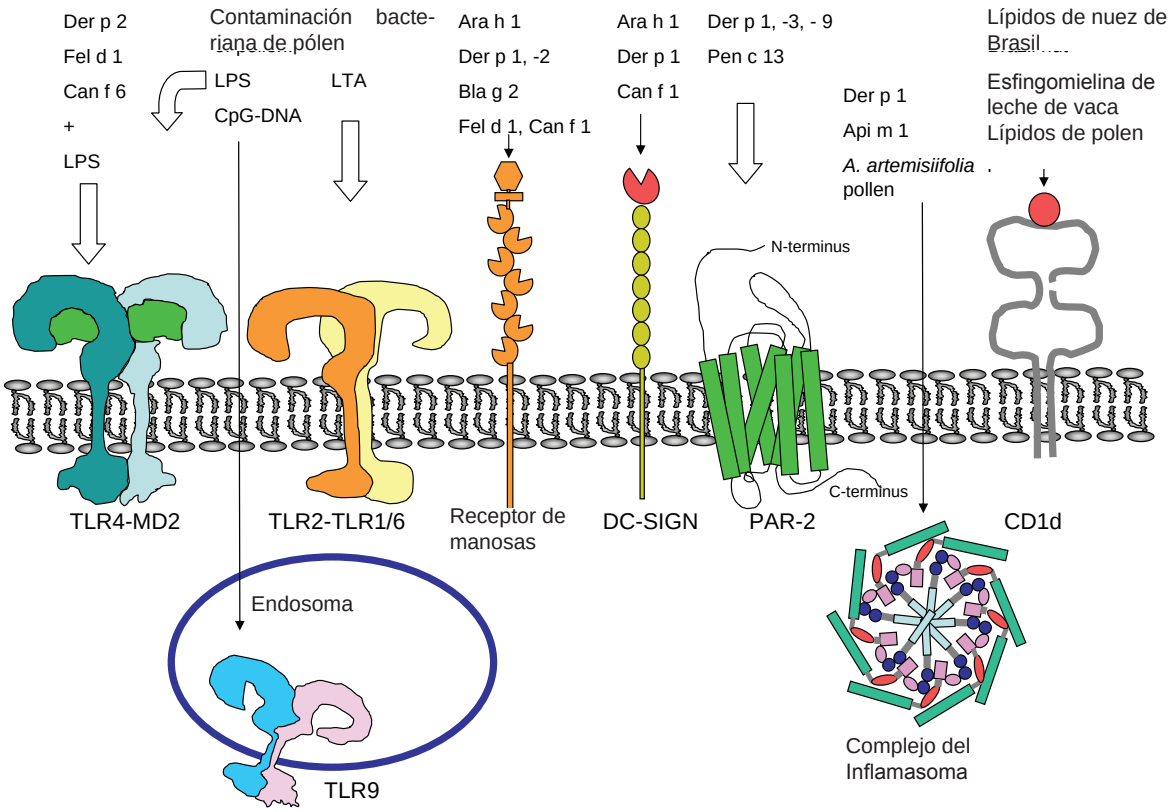


Fig. 1 Modelo simplificado de los mecanismos inmunes innato activados por alergenos . Se dan ejemplos de interacciones de alérgenos con los receptores tipo Toll (TLRs) a través de la unión con el alérgeno o a través de la co-administración de compuestos bacterianos (LPS: lipopolisacárido; LTA: Ácido Lipoteicoico); con los receptores de lectina de tipo C a través de restos de carbohidratos presentes en alergenos; con receptores activados por proteasas (PAR) 2, a través de la actividad proteolítica de los alérgenos; y con complejos del inflamasoma (2-4). Además, se muestra la presentación de los lípidos -provenientes del alérgeno- por CD1d a las células T asesinas naturales invariantes, que aumentan la sensibilización o en algunos casos incluso lo conduce.

CELÚLAS DEL SISTEMA INMUNE INNATO

Las células epiteliales funcionan como barrera física, cuyas proteínas de las uniones estrechas *('tight junctions')* entre las células epiteliales son degradadas por proteasas como la Der p 1 y la Act d 1 (kiwi). Después del contacto con alérgenos, las células epiteliales producen TSLP, IL- 25 e IL -33 e instruyen a las células dendríticas para favorecer respuestas Th2 . Las células dendríticas son el puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, y polarizan la respuesta de células Th (5). Se ha demostrado que Bet v 1 (polen de abedul) y Pru p 3 (durazno) pueden polarizar una respuesta hacia Th2 en cultivos de células dendríticas co-cultivadas con células -T, cuando estas células provienen de donantes alérgicos. Las células T asesinas naturales invariantes (iNKTs) reconocen lípidos presentados por CD1d (6) . Ellas secretan IL - 4 , -5 y -13, cuando se les presentan lípidos de la nuez de Brasil o esfingomielina de la leche.

La entrega simultáneamente de ciertos lípidos y proteínas potencialmente alergénicos, determina el resultado del proceso de sensibilización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:152-163.
2. Dai X, Sayama K, Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S et al. Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:806-814.
3. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kaymakanov N, Schmezer V, Reinholz M et al. Honey bee (Apis mellifera) venom induces AIM2 inflammasome activation in human keratinocytes. *Allergy* 2012;**67**:1400-1407.
4. Varga A, Budai MM, Milesz S, Bácsi A, Tőzsér J, Benkő S. Ragweed pollen extract intensifies lipopolysaccharide-induced priming of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Immunology* 2013;**138**:392-401.
5. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy* 2011;**66**:579-587.
6. Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:101-17.

3c ALÉRGENOS Y REACTIVIDAD CRUZADA

Barbara Bohle
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

MENSAJES CLAVE

- Miembros de la misma familia de proteínas pueden compartir epítopes de IgE y Células T, lo que puede ocasionar reacciones alérgicas debido a la reactividad cruzada.
- Los epítopes de IgE compartidos entre alérgenos inhalantes y alérgenos alimenticios pueden inducir una reacción inmediata mediada por IgE limitada a la cavidad oral, conocido como el Síndrome de Alergia Oral.
- La reactividad cruzada a nivel de las Células T representa uno de los mecanismos que agravan el eccema atópico en pacientes alérgicos al polen de Abedul.
- Se está explorando la reactividad inmunológica cruzada como una posible cura para la alergia, induciendo células T reguladoras con reactividad cruzada y /o anticuerpos bloqueadores IgG4 con reactividad cruzada.

Los alérgenos pertenecen a un pequeño número de diferentes familias de proteínas, conforme a sus características intrínsecas, por ejemplo una secuencia similar de aminoácidos y/o plegamiento tridimensional. Los miembros de la misma familia de proteínas pueden compartir epítopes de IgE y células T, que pueden causar reacciones alérgicas por reactividad cruzada. En este contexto se han estudiado en profundidad alimentos relacionados con el polen de abedul. Esta forma especial de alergia alimentaria afecta a más del 70 % de los pacientes alérgicos al polen de abedul y es una de las alergias alimentarias más frecuentes en adultos.

Bet v 1,el único alérgeno mayor del polen de abedul, pertenece a la familia de proteínas patogénicas relacionadas número 10 y está presente en moléculas homólogas de diferentes alimentos, por ejemplo Mal d 1 en la manzana, Pru av 1 en cerezas, Gly m 4 en la soja y Ara h 8 en el maní. Aunque estas proteínas derivan de especies de plantas no relacionadas con el abedul, sus estructuras primarias y terciarias son estrechamente homólogas con Bet v 1.

Bet v 1 contiene principalmente epítopes conformacionales para IgE, porque una destrucción de su estructura tridimensional ocasiona una marcada reducción de su capacidad de unirse a la IgE . Debido a que la proteína se pliega en forma similar, los homólogos de Bet v 1 contienen parches en su superficie formando epítopes que pueden ser reconocidos por los anticuerpos IgE, Bet v 1-específicos (Figura 1 A). Aunque no todos los epítopes IgE se comparten, los alérgenos alimentarios relacionados con Bet v 1 contienen suficientes epítopes para lograr una unión cruzada con la IgE acoplada a la superficie de las células cebadas y basófilos. En la mayoría de los casos esto induce el Síndrome de Alergia Oral y una reacción inmediata mediada por IgE limitada a la cavidad oral. La destrucción de la estructura protéica tridimensional, por ejemplo, por degradación gastrointestinal o por acción del calor, reduce la reactividad cruzada mediada por IgE, lo cual explicaría por qué los alimentos cocidos, que contienen proteínas relacionadas a Bet v 1, usualmente son tolerados por los pacientes alérgicos al polen de abedul.

La reactividad cruzada al nivel de células T depende de homología en la secuencia de los aminoácidos. Después de la absorción por células presentadoras de antígenos, los alérgenos son degradados a cortos péptidos lineales, los cuales se unen a las moléculas MCH clase II para ser presentados a células T. (Figura 1 B.). Las proteínas con secuencias homólogas de aminoácidos se procesan de manera análoga, lo que resulta en péptidos similares. Estos estimulan linfocitos T con reactividad cruzada a proliferarse y a producir citoci-

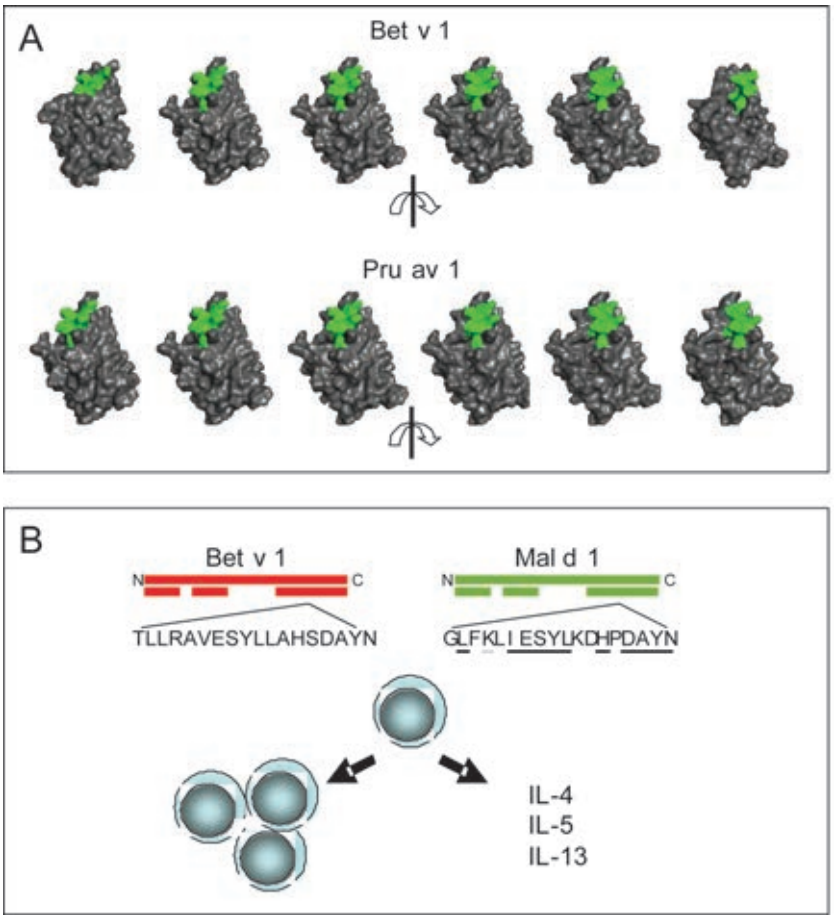


Fig. 1 A. Los epítopes conformacionales homólogos causan reactividad cruzada IgE dependiente. Se muestra en verde un supuesto epítope de IgE, que se localiza en Bet v 1 y en Pru av 1, el homólogo de Bet v 1 en cereza (3). Los modelos de proteínas (pdb 1BV1 y 1EO9, respectivamente) se muestran usando Polyview3D. B.Los epítopes lineales homólogos causan reactividad cruzada relacionada con células T. Las proteínas con secuencias similares de aminoácidos (indicadas con líneas rojas y verdes) se procesan de manera similar por las células presentadoras de antígenos, lo cual provoca la generación de péptidos lineales. Se muestran el epítope de Bet v 1 para la célula T, -que es el epítope inmunodominante, C-terminal, con elevada reactividad- y el péptido homólogo de Mad d 1 (4). Los aminoácidos residuales idénticos se destacan en negritas, los residuos similares se encuentran subrayados. La activación de la célula T mediante cualquier de estos dos epítopes induce la proliferación y producción de citocinas.

nas. A nivel clínico observamos que la activación de células T por alérgenos alimentarios, relacionados con Bet v 1, puede provocar empeoramiento del eccema atópico en pacientes alérgicos al polen de abedul.

El análisis del mecanismo inmune subyacente a la alergia alimentaria relacionada con el polen de abedul ha contribuido significativamente a entender cómo la reacción cruzada inmunológica puede inducir alergia. La alergia alimentaria relacionada con el polen de abedul se investiga actualmente como una enfermedad modelo para dilucidar si la reactividad cruzada inmunológica puede curar la alergia, por ejemplo, por medio de células T regulatorias con reactividad cruzada y/o por anticuerpos IgG4 inhibitorios con reactividad cruzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:847-852.
2. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, Jahn-Schmid B, Antonia YD, Alter M et al. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:242-249.
3. Dall'Antonia F, Gieras A, Devanaboyina SC, Valenta R, Keller W. Prediction of IgE-binding epitopes by means of allergen surface comparison and correlation to cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:872-879.
4. Jahn-Schmid B, Radakovics A, Luttkopf D, Scheurer S, Vieths S, Ebner C et al. Bet v 1142-156 is the dominant T-cell epitope of the major birch pollen allergen and important for cross-reactivity with Bet v 1-related food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:213-219.

3d

ALÉRGENOS
ÁCAROS DE POLVO CASERO

Wayne R. Thomas
University of Western Australia
Perth, Australia

MENSAJES CLAVE

- Muchas proteínas de los ácaros de polvo casero desencadenan la síntesis de anticuerpos Ig E, pero la mayoría de los títulos son bajos.
- Los alérgenos del grupo 1 y 2, y probablemente del recientemente reconocido grupo 23, son los principales alérgenos para los *Dermatophagoides.*
- Para D. *pteronyssinus,* los grupos de alérgenos segundo-más-importantes, o de nivel medio, son los grupos: 4, 5, 7 y 21.
- *Blomia tropicalis* es una importante fuente de alérgenos en algunas regiones tropicales y subtropicales principalmente por Blo t 5 y Blo t 21.
- Las proteasas de los ácaros diferentes a los alérgenos del grupo 1 inducen bajos niveles de sensibilización y muy pocos alérgenos de otras fuentes son proteasas de cisteína.

Los ácaros de polvo casero son la fuente más ubicua de alérgenos *intradomiciliarios* que producen alergia, altamente asociados con asma. Son importantes en todo el mundo excepto en las pocas regiones donde no sobreviven debido a su aridez, frio extremo o gran altitud.

Estudios de unión de IgE han encontrado que mientras un amplio rango de proteínas de los ácaros son capaces de provocar la inducción de niveles bajos o títulos esporádicamente detectables de anticuerpos (Tabla 1), unas pocas son capaces de inducir altos títulos. Tomando *D. pteronyssinus* como ejemplo, sólo 3 alérgenos llevan a altos títulos de IgE en la mayoría de las personas: Der p 1 y 2, y el recientemente reconocido Der p 23.

Los alérgenos Der p 4, 5, 7 y 21 pueden provocar colectivamente y a veces individualmente anticuerpos IgE en 30 - 50% de los sujetos alérgicos, induciendo títulos de considerable magnitud para provocar la enfermedad.

Los grupos 1 y 2 de alérgenos pueden ser fácilmente detectados en el polvo y en extractos de ácaros de polvo casero, apropiadamente fabricados de cultivos de ácaros producidos en condiciones óptimas. La distribución de otros alérgenos en el medio ambiente es en gran parte desconocida y frecuentemente no pueden ser detectados en los extractos.

La conservación a través de la evolución de secuencias de aminoácidos del grupo 10 de la tropomiosina son una potencial fuente de reactividad cruzada con alérgenos de un amplio rango de especies. En la mayoría de las regiones del mundo, sin embargo, éstos sólo inducen IgE en alrededor del 10% de los sujetos alérgicos a los ácaros. Hay una posible excepción citada en reportes no corroborados de Zimbabue y Japón que muestran altos títulos, sugiriendo una importancia regional. Otro ejemplo del efecto regional, son los aborígenes del norte de Australia, que no tienen IgE para Der p 1, 2 o 10, pero que tienen altos niveles para amilasa y Der p 4. El perfil de alérgenos responsables de sensibilización, por lo tanto puede variar de los estudios hechos en ambientes urbanos.

Las principales especies que causan sensibilización alérgica son *D. pteronyssinus* y *D. farinae.* La más abundante, *D. pteronyssinus* (figura 1), es esencialmente la única especie encontrada en Australasia y el Reino Unido; en todos los otros lugares se encuentran mezclas de las dos especies, con excepción de las regiones ricas en D. *farinae* en el centro y norte de Corea, norte de Italia, y las áreas de latitud alta del este de Estados Unidos, donde los ácaros se encuentran en baja cantidad. Los alérgenos de estas especies tienen tan alta reactividad cruzada, que no se puede



Fig. 1 Vista estereomicroscópica de Dermatophagoides pteronyssinus sobre cobertor de tela. Escala: Ácaros tienen 0.3 mm de largo. Atribución: Gilles San Martin de Namur, Bélgica (*Por Gilles San Martin from Namur, Belgium (House dust mites Uploaded by Jacopo Werther) [CC-BY-SA-2.0], via Wikimedia Commons.*)

TABLA 1

Alérgenos conocidos más importantes de los ácaros de polvo casero

Especies	Alérgeno	Bioquímica	Categoría
D. pteronyssinus	Der p 1	Cisteín proteasa	Mayor
	Der p 2	Proteínas de unión de lípidos	Mayor
	Der p 23	peritrofina	Mayor
	Der p 4	amilasa	Intermedia
	Der p 5	desconocido	Intermedia
	Der p 7	Familia LPS/BPI	Intermedia
	Der p 21	Der p 5-relacionada	Intermedia
D. farinae	Der f 1	Cisteín proteasa	Mayor
	Der f 2	Proteínas de unión de lípidos	Mayor
	Other	no investigada	no investigado
B. tropicalis	Blo t 5	Desconocida	Mayor
	Blo t 21	Blo t 5-relacionadas	Mayor
	Blo t 7	Familia LPS/BPI	Intermedia

La tabla muestra la lista de alérgenos que pueden generar títulos de Ig E capaces de hacer contribuciones significativas al total de títulos anti ácaros de polvo casero.

LPS/BPI: Unión a lipopolisacárido/Incremento de la permeabilidad bacteriana

determinar la sensibilización específica para cada especie mediante las pruebas cutáneas. La posibilidad de que las funciones bioquímicas de los alérgenos puedan ayudar a promover su alergenicidad ha sido objeto de debate pues no se ha demostrado, especialmente respecto de la actividad de la cisteína proteasa de Der p 1, la actividad de unión de lipopolisacáridos de Der p 2, y la actividad de unión a quitina de Der p 23. *Blomia tropicalis* un ácaro glycyfagoide encontrado junto con *D. pteronyssinus* en algunos ambientes tropicales y subtropicales provee otra fuente de alérgenos, donde Blo t 5 y Blo t 21 son los alérgenos más importantes y Blo t 2 es uno de los alergenos menores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas WR. House dust allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2012;**8**:1469-1478.
2. Thomas WR, Hales BJ, Smith WA. House dust mite allergens in asthma and allergy. *Trends Mol Med* 2010;**16**:321-328.
3. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol* 2013;**190**:3059-3067.
4. Thomas WR. Geography of house dust mite allergens. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;**28**:211-224.
5. Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R, et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronyssinus extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**159**:253-262.
6. Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**: 152-163.

3e

LOS ALÉRGENOS DE LAS MASCOTAS

Hans Grönlund
Karolinska Institute
Stockholm, Sweden

MENSAJES CLAVE

- La exposición a alergenos de animales domésticos es ubicua en la vida diaria.
- 10-15% de la población en áreas de mayores ingresos muestra IgE específica a alergenos de mascotas.
- La alergia a animales domésticos se encuentra entre las causas más comunes de asma y la polisensibilización a varias mascotas es un factor de riesgo para asma grave.
- La inmunoterapia alergeno específica para gato es eficaz, mientras que los extractos terapéuticos para perros y caballo necesitan mejorarse.

Las mascotas de origen mamíferos son comunes en nuestra sociedad Se las mantiene por razones sociales, recreativas u ocupacionales. Solo en EEUU, se estima que cerca de 77,5 millones de personas son dueñas de un perro y 93,6 millones lo son de un gato. Los animales domésticos se encuentran dentro de las causas más comunes de alergias: datos esporádicos indican, que afectaría al 10-15% de la población de paises con mayores ingresos. Se cree que la sensibilización depende de partículas de piel, saliva y orina transportada por el aire. La inhalación y absorción a través de la mucosa de estas partículas, induce anticuerpos de tipo IgE dirigidos contra varios de sus componentes. Muchos de éstos, se encuentran claramente identificados (Tabla 1), sin embargo, hay muchos más por identificar. La alergia a animales domésticos es un factor de riesgo para síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eczema. Incluso en algunas áreas se le considera la causa más común de asma en la infancia.



Fig. 1 Los alergenos de animales domésticos son extraídos tradicionalmente del pelo. Sin embargo, hay un creciente conocimiento que otras fuentes de alergenos, tales como saliva (Can f 2) u orina (Can f 5) puedan contribuir críticamente al perfil de IgE de pacientes alérgicos al perro.

A la fecha han sido identificados ocho alergenos de gato *(Felis domesticus),* seis de perro *(Canis familiaris)*, cuatro de caballo *(Equus caballus*) y otros tantos alergenos de fuentes menos comunes (Tabla 1). Los alergenos mayores de gato, perro y caballo son Fel d 1, Can f 1 y Equ c 1, encontrándose IgE específica en suero del 95, 50 y 75% de los pacientes alérgicos, respectivamente.Sin embargo, estas proporciones varían entre diferentes áreas geográficas. El perfil de IgE en la alergia al gato es dominada por Fel d 1, mientras que el perfil en perros y caballos es más complejo. Fel d 1, es una glicoproteína del tipo secretoglobina, compuesta en un 10-20% por carbohidratos, lo que aumentaría su alergenicidad a través de la interacción con receptores de manosa. Otro mecanismo por el que Fel d 1 ejerce su alergenicidad, es a través de receptores tipo Toll *(Toll-like Receptors,* TLR) 2 y 4 de la inmunidad innata.

La polisensibilización a diferentes mascotas es extensa y constituye un factor de riesgo para el asma grave. La familia de las Lipocalinas, es el grupo más importante en cuanto a reactividad cruzada, tales como Fel d 4 del gato, Equ c 1 del caballo, Can f 6 del perro y Rat n 1 de la rata. Un segundo grupo ligado a reactividades cruzadas, corresponde al grupo de las

TABLA 1

Lista actualizada de características de alérgenos de mascotas (www.allergen.org)

Animal	Alérgeno	Familia de proteínas	Fuente	MW (kDa)	Sensibilizado (%)
Gato	Fel d 1	Secretoglobina	Saliva	30-38	80-95
	Fel d 2	Albúmina	Caspa, Sera, Orina	68	20-35
	Fel d 3	Cistatina	Caspa	11	10
	Fel d 4	Lipocalina	Saliva	20	63
	Fel d 5	IgA	Saliva, Suero	28, 64	38
	Fel d 6	IgM	Saliva, Suero	28, 94	
	Fel d 7	Lipocalina	Saliva	18	38
	Fel d 8	Laterina	Saliva	24	19
Perro	Can f 1	Lipocalina	Saliva, Caspa	22-25	45-55
	Can f 2	Lipocalina	Saliva, Caspa	22-27	20-30
	Can f 3	Albúmina	Caspa, Saliva, Suero	69	15-35
	Can f 4	Lipocalina	Saliva, Caspa	18	15-30
	Can f 5	Kalikreina	Orina	28	70
	Can f 6	Lipocalina	Caspa	27, 29	38
Caballo	Equ c 1	Lipocalina	Caspa, Saliva	22	76
	Equ c 2§	Lipocalina	Caspa	16	50
	Equ c 3	Albúmina	Caspa, Carne, Suero	65	18
	Equ c 4	Laterina	Caspa, Saliva	17-19	
	Equ c 5	Laterina	Caspa	17	
Cobayo	Cav p 1§	Lipocalina	Caspa, Orina	20	70-87
	Cav p 2	Lipocalina	Caspa, Lágrimas	17-19	55-65
	Cav p 3	Lipocalina	Saliva	18-19	54
Conejo	Ory c 1§	Lipocalina	Caspa, Saliva	17-18	
	Ory c 2§	Lipocalina	Caspa, Saliva	21	
	Ory c 3	Secretoglobina	Caspa, Saliva	18-19	77
Rata	Rat n 1	Lipocalina	Orina	17-21	66

seroalbúminas, responsable del síndrome cerdo-gato, un raro fenómeno asociado a reacciones severas.

La IgE específica contra la parte carbohidrato, galactosa-alfa1,3- galactosa, presente en la mordedura de garrapata, en helmintos y en mamíferos -no humanos-, ha mostrado convincentemente inducir reacciones después del tratamiento con ciertos fármacos biológicos; además se relaciona a reacciones de alergia alimentaria a las carnes rojas.

La precisión en el diagnóstico de la alergia a animales domésticos y el éxito de la inmunoterapia, depende de la calidad de la fuente del alergeno y del perfil alérgico del paciente. Por lo mismo, la inmunoterapia alergeno específica en pacientes con sensibilización a gato ha probado ser beneficiosa, mientras que no se ha establecido lo mismo, para la inmunoterapia de perro y caballo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, Phipatanakul W, Matsui E, Barnes C et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter--furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;**108**:223.e1-15.
2. Brunekreef B1, Von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, García-Marcos L, Foliaki S; ISAAC Phase Three Study Group. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology* 2012;**23**:742-750.
3. Nilsson OB, van Hage M, Grönlund H. Mammalian-derived respiratory allergens - Implications for diagnosis and therapy of individuals allergic to furry animals. *Methods* 2014;**66**:86-95.
4. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;**65**:1525-1530.

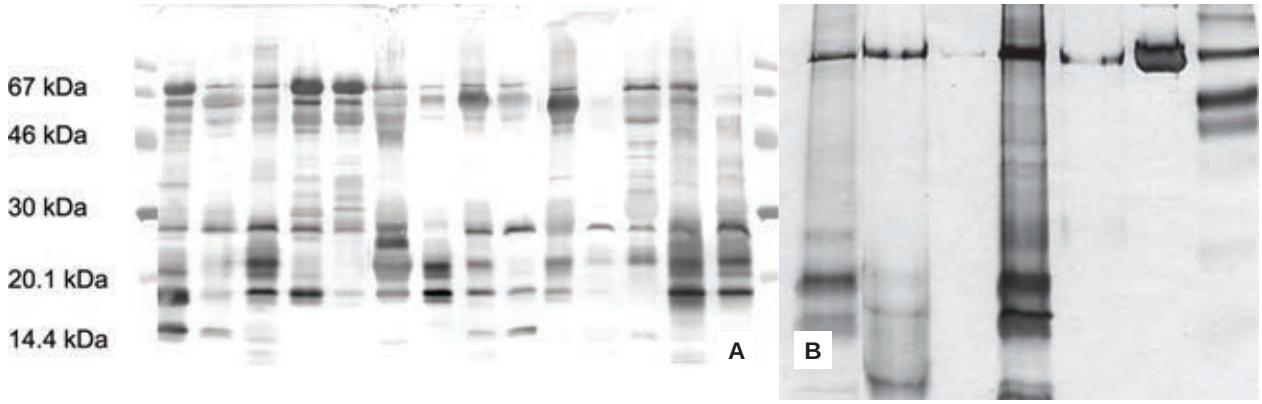


Figure 2 A) Saliva (n=14) de diferentes perros y razas que muestran una expresión alergénica variable por inmunoblot de IgE, usando un conjunto de pacientes alérgicos a perros. El marcador molecular, en la línea izquierda (*Reproducido con permiso de Polovic N, Wadén K, Binnmyr J, et al. Dog saliva – an important source of dog allergens. Allergy, 2013;68:585-92, con permiso de Willey Blackwell.*).
B) Varabilidad en el contenido proteico de extractos comerciales disponibles de caspa de perros para test cutáneos por prick. Línea izq. extracto referencia de control, lado derecho marcadores moleculares (*Reproducido con permiso de Curin M, Reininger R, Swoboda I, et al. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:258–263; with permission from Karger Publishers.*)

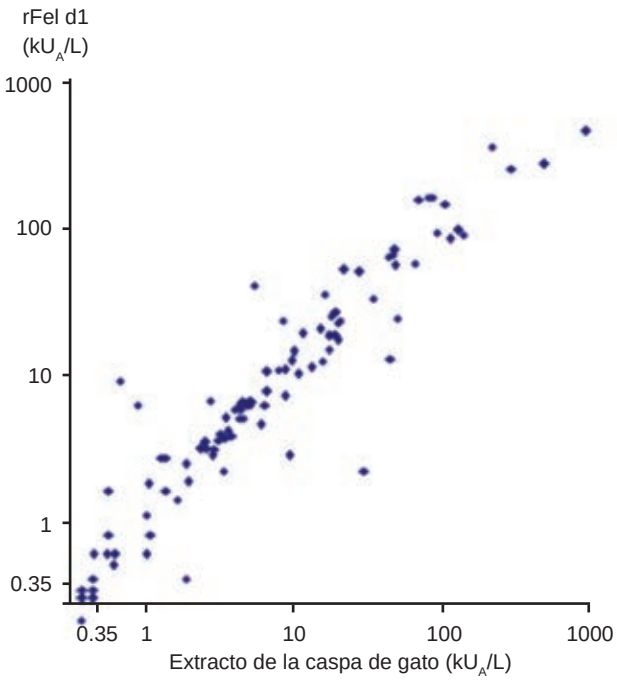


Figure 3 En oposición a la caspa de perro y caballo, un alérgeno, Fel d1 (eje y), es el dominante en los extractos de caspa de gato (eje x) como se ilustra en el análisis de correlación de 100 sujetos sensibilizados a gato, usando el sistema InmunoCAP (*Modificado con permiso de Grönlund H, Adédoyin J, Reininger R et al. Higher immunoglobulin E antibody levels to recombinant Fel d 1 in cat-allergic children with asthma compared with rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 2008 ;38:1275-81, with permission from Willey Blackwell.*)

3f

ALÉRGENOS DE POLEN DE ÁRBOLES

Fatima Ferreira *Gabriele Gadermaier* *Michael Wallner*
Universidad de Salzburgo
Salzburgo, Austria

MENSAJES CLAVE

- Las fuentes de alérgenos de polen de árboles con mayor relevancia clínica se encuentran entre las especies del orden Fagales y las familias Oleaceae y Cupressaceae, las cuales están ampliamente distribuidas en el mundo.
- Los alergenos simil Bet v 1 (es decir: la proteína alergénica Bet v 1 y similares), los alergenos simil Ole e 1 y similares, y las pectato liasas/poligalacturonasas representan los alérgenos mayores del polen de árboles de Fagales, Oleaceae y Cupressaceae, respectivamente.
- Los alergenos simil Bet v 1 son responsables de reacciones de reactividad cruzada alérgica entre polen de árboles Fagales y varias frutas y vegetales, una condición clínica conocida como Síndrome de Alergia Oral.
- Los alergenos simil Ole e 1, así como las pectato liasas/poligalacturonasas son responsables de reacciones extensas de reactividad cruzada mediada por IgE entre árboles de las familias Oleaceae y Cupressaceae, respectivamente.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y RELEVANCIA CLÍNICA

Los árboles pertenecientes al orden *Fagales* y las familias *Oleaceae* y *Cupressaceae* constituyen las fuentes de mayor relevancia clínica de polen alergénico en muchas regiones alrededor del mundo. Este abordaje de la clasificación de plantas alergénicas de acuerdo a su filogenia provee una orientación útil tanto de su distribución geográfica como de su temporada típica de floración. (Figura 1). Así, los árboles del orden Fagales están ampliamente distribuidos dentro de las zonas de clima templado del hemisferio norte y florecen predominantemente en primavera. Los árboles *Oleaceae* crecen en las áreas mediterráneas, así como en otras zonas con clima templado. Su temporada de floración varía de acuerdo a las regiones y comprende desde Enero hasta Junio. Las plantas de la familia *Cupressaceae* están distribuidas ampliamente en áreas de Europa, Asia y Norteamérica, con periodos de polinización que ocurren entre Enero y Abril, dependiendo de la región. La Figura 2 muestra la frecuencia de sensibilización para polen proveniente de árboles representativos en catorce países europeos.

ALEÉRGENOS DE POLEN DE *FAGALES*

Las alergias a polen de plantas de la familia de los *Fagales* son producidas principalmente por alérgenos Bet v 1 y similares, los cuales pertenecen a la familia 10 de proteínas de plantas asociadas a patogénesis. Además de reacciones de reactividad cruzada entre diferentes árboles del orden Fagales, la sensibilización a Bet v 1 a menudo ocasiona reacciones alérgicas a varias frutas y vegetales debido a proteínas homólogas encontradas en ciertas familias de plantas, incluyendo *Rosaceae, Apiacea,* y *Fabaceae* (Figura 3). Además, los panalérgenos pertenecientes a las familias de proteínas fijadoras de calcio (polcalcinas) y profilinas contribuyen a los extensos patrones de reactividad cruzada entre alimentos y polen observados entre pacientes sensibilizados a árboles del orden Fagales.

ALÉRGENOS DE POLEN DE *OLEACEAE*

Las glicoproteínas simil Ole e 1 representan los alérgenos mayores del polen de los árboles de la familia Oleaceae, incluyendo olivo, fresno y ligustro (Tabla 1). Se ha demostrado que la exposición a altas cargas de polen de olivo pueden conducir a mayor grado de sensibilización a alérgenos menores (proteínas transportadoras de lípidos, 1,3-beta-glucanasa) y se correlaciona con síntomas alérgicos más graves, incluyendo asma.



Fig. 1 Planisferios que muestran la distribución de árboles causantes de reacciones alérgicas respiratorias. Los miembros representativos del orden *Fagales (Betula y Quercus)*, y las familias *Oleaceae (Olea y Fraxinus), y Cupressaceae (Cryptomeria* y *Juniperus)* se representan en los mapas como la densidad de datos registrados (densidad incrementada de amarillo a anaranjado) de acuerdo al Servicio Mundial de Información sobre Biodiversidad (www.gbif.org), una base de datos gratuita financiada con apoyo gubernamental.

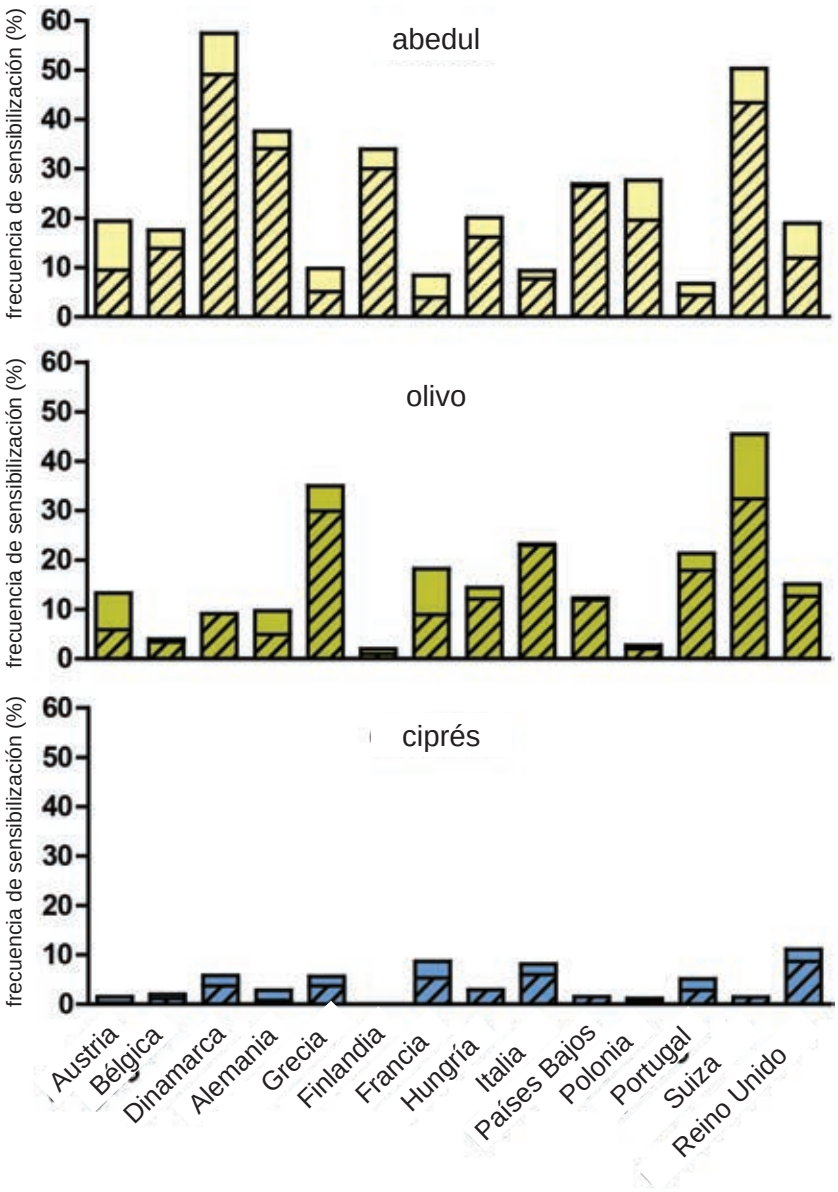


Fig. 2 Sensibilización (en color) y frecuencia de sensibilización cutánea clínicamente relevante (en rayas) A pólenes de árboles tomado del estudio de pruebas cutáneas II del GA2LEN. Pacientes (n=3034) referidos a clínicas de alergia en 14 países europeos se diagnosticaron utilizando extractos para prueba cutánea por prick para abedul, olivo y ciprés. En los países de Europa central y del norte se observó alta prevalencia de sensibilización a polen de abedul, mientras que la reactividad a ciprés fue generalmente baja. La sensibilización a olivo fue más abundante en Suiza y Grecia, sugiriendo un fenómeno de reactividad cruzada con polen de fresno. La mayoría de pacientes sensibilizados (66%-75%) evidenciaron síntomas clínicos ante la exposición al alérgeno inductor. (Modificado con permiso de Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe.Allergy 2009,64:1507-1515, con autorización de Willey Blackwell.)

ALÉRGENOS DE POLEN DE *CUPRESSACEAE*

Los alérgenos mayores de los árboles de la familia *Cupressaceae* (por ejemplo ciprés, cedro de montaña, cedro Japonés) pertenecen a las familias de las pectato liasas y poligalacturonasas. Los alérgenos naturales purificados de *Cupressaceae* presentan extensa reactividad cruzada mediada por IgE, la cual se debe parcialmente a determinantes alergénicos de carbohidratos. Además, la superposición del periodo de floración con la temporada de gripe invernal suele complicar el diagnóstico clínico de alergia a polen de *Cupressacea.*

CONCLUSIÓN

Los alérgenos mayores de los árboles *Fagales, Oleaceae, y Cupressaceae* pertenecen a distintas familias de proteínas, y por tanto representan herramientas ideales para el diagnóstico molecular y la terapéutica de alergias por polen de árboles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mothes N, Valenta R. Biology of tree pollen allergens. Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:384-390.

2. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. J Allergy Clin Immunol 2006;117:141–147.

3. Villalba M, Rodriguez R, Batanero E. The spectrum of olive pollen allergens. From structures to diagnosis and treatment. Methods 2013;66:44-54.

4. Charpin D, Calleja M, Lahoz C, Pichot C, Waisel Y. Allergy to cypress pollen. Allergy 2005;60:293-301.

	Alérgenos de polen de árboles			Alérgenos de reactividad cruzada			
	Alérgenos de polen Fagales	Alérgenos de polen Oleaceae	Alérgenos de polen Cupressaceae	Polen	Frutas	Vegetales	Otros
ALÉRGENOS MAYORES							
Proteínas relacionadas con Bet v 1	Aliso (Aln g 1) Abedul (Bet v 1) Carpe (Car b 1) Castaña (Cas s 1) Avellano (Cor a 1) Haya (Fag s 1) Carpe lupulino (Ost c 1) Roble (Que a 1)				Kiwi Dorado (Act c 8) Kiwi (Act d 8) Kiwi (Act d 11) Maní (Ara h 8) Fresa (Fra a 1) Manzana (Mal d 1) Durazno (Pru ar 1) Cereza dulce (Pru av 1) Durazno (Pru p 1) Pera (Pyr c 1) Frambuesa roja (Rub i 1)	Apio (Api g 1) Zanahoria (Dau c 1) Tomate (Sola l 4) **Bet v 1-síndrome de alergia oral asociado a Bet v1**	Avellana (Cor a 1) Soya (Gly m 4) Germinado de soya (Vig r 1)
Proteínas relacionadas con Ole e 1		Fresno (Fra e 1) Ligustro (Lig v 1) Lila (Syr v 1)		Remolacha (Beta v 1) Epazote (Che a 1) Ligustro (Lig v 1) Centeno (Lol p 11) Pasto Timothy (Phl p 11) Llantén (Pla l 1) Cardo ruso (Sal k 5)			
Pectato liasas			Ciprés japonés (Cha o 1) Cedro japonés (Cry j 1) Ciprés (Cup a 1) Ciprés común (Cup s 1) Cedro de montaña (Jun a 1) Cedro rojo del este r (Jun v 1)	Ambrosía(Amb a 1) Artemisa (Art v 6)			
Poli galacturonasas			Ciprés japonés (Cha o 2) Cedro japonés (Cry j 2) Cedro de montaña (Jun a 2) Plátano inglés (Pla a 2) Plátano inglés (Pla a 2)				
ALÉRGENOS MENORES							
Profilinas	Abedul (Bet v 2)	Olivo (Ole e 2)		Ambrosía (Amb a 8) Amaranto (Ama r 2) Artemisa (Art v 4) Remolacha (Beta v 2) Nabo (Bra r 5) Epazote (Che a 2) Pasto Bermuda (Cyn d 12) Girasol (Hel a 2) Ortiga anual (Mer a 1) Parietaria (Par j 3) Pasto Timothy (Phl p 12) Palmera datilera (Pho d 2) Cardo ruso (Sal k 4) Maíz (Zea m 12)	Kiwi (Act d 9) Piña (Ana c 1) Maní (Ara h 5) Naranja dulce (Cit s 2) Melón (Cuc m 2) Fresa (Fra a 4) Lichi (Lit c 1) Manzana (Mal d 4) Plátano (Mus a 1) Cereza dulce (Pru av 4) Durazno (Pru p 4) Pera (Pyr c 4)	Apio (Api g 4) Pimiento (Cap a 2) Zanahoria (Dau c 4) Tomate (Sola l 1)	Avellana (Cor a 2) Azafrán (Cro s 2) Soya (Gly m 3) Látex (Hev b 8) Cebada (Hor v 12) Arroz (Ory s 12) Almendra (Pru du 4) Mostaza (Sin a 4) Trigo (Tri a 12)
Polcalcinas	Aliso (Aln g 4) Abedul (Bet v 3) Abedul (Bet v 4)	Olivo (Ole e 3) Olivo (Ole e 8) Lila (Syr v 3)	Enebro espinoso (Jun o 4)	Ambrosía (Amb a 9) Ambrosía (Amb a 10) Artemisa (Art v 5) Epazote (Che a 3) Pasto Bermuda (Cyn d 7) Parietaria (Par j 4) Pasto Timothy (Phl p 7)			
Otros alérgenos menores	Abedul (Bet v 6) Avellano (Cor a 6) Abedul (Bet v 7)	Olivo (Ole e 4) Olivo (Ole e 5) Olivo (Ole e 6) Olivo (Ole e 7) Olivo (Ole e 9) Olivo (Ole e 10) Olivo (Ole e 11)	Ciprés común (Cup s 3) Cedro de montaña (Jun a 3) Cedro rojo del este (Jun v 3) Enebro de la miera (Jun a 4)				

Fig. 3 Alérgenos mayores y menores identificados en el polen de árboles Fagales, Oleaceae, and Cupressaceae. Los alérgenos de reactividad cruzada identificados en otras fuentes alergénicas se muestran en el panel izquierdo. La reactividad cruzada IgE entre proteínas Bet v 1 y similares encontradas en polen, frutas y vegetales puede causar una condición clínica referida cono Síndrome de Alergia Oral.

3g ALÉRGENOS DEL POLEN DE GRAMÍNEAS

Jörg Kleine-Tebbe
Allergy & Asthma Center Westend
Berlin, Germany

Janet Davies
The University of Queensland
Brisbane, Australia

MENSAJES CLAVE

- Los pólenes de diversas gramíneas son los principales responsables de las alergias estacionales en todo el mundo.
- Los alérgenos del grupo 1 y 5 de las gramíneas son alérgenos mayores de gran potencia y alto grado de reactividad cruzada, estando presentes los del grupo 5 (subfamilia Pooideae) exclusivamente en climas templados.
- Dependiendo del clima y de la región, la tasa de sensibilización global al polen de gramíneas oscila entre el 1% y el 30% de la población general.
- Existen fuertes evidencias que apoyan el uso de la inmunoterapia específica con extractos de polen de gramíneas.

RELACIÓN BOTÁNICA

Las gramíneas son plantas ubicuas en la mayoría de las partes del mundo. La familia de las gramíneas (Poaceae) está compuesta por > 600 géneros y > 11,000 especies con una extensa distribución. Más del 95% de las especies de gramíneas con relevancia alergénica pertenecen a tres subfamilias: Pooideae, Chloridoideae y Panicoideae (Figura 1 y 2).

DISTRIBUCIÓN GLOBAL

Dependiendo del clima y la localización geográfica, los pólenes de gramíneas suponen la principal contribución a la presencia de alérgenos en el aire durante los meses de primavera y verano. Crecen en todos los continentes y representan entre el 25% y el 35% de la superficie vegetal de la tierra. Pooideae predomina en zonas de clima templado; Chloridoideae cubre los continentes de América del Norte, África y Australia y Panicoideae crece en ambientes tropicales y subtropicales de Asia, Australia, África y América del Sur (Figura 3).

ALÉRGENOS DEL POLEN DE GRAMÍNEAS

Los alérgenos del polen de gramíneas se agrupan de acuerdo a la estructura y función de sus proteínas (Tabla 1). Se denominan siguiendo la nomenclatura oficial (www.allergen.org), p.ej.: Phl p 1 = grupo 1 de alérgenos de Phleum pratense (hierba o pasto timotea). Se han clasificado en 10 grupos de alérgenos mayores (> 50% de tasa de sensibilización, TS) y menores (< 50% TS). Debido a su abundancia y potencia, los grupos 1 y 5 de alérgenos de gramíneas son considerados alérgenos principales e inmunodominantes del polen de Pooideae. Mientras que el grupo 5 de alérgenos se restringe a la subfamilia Pooideae, el grupo 1 está presente a lo largo de todas las subfamilias de Poaceae. En cambio, panalérgenos como la profilina (grupo 12) y la polcalcina (grupo 7) contribuyen a la presencia de reactividad cruzada entre pólenes de gramíneas, árboles y malezas en el 10-15% de las personas sensibilizadas a pólenes de gramíneas. Los conceptos actuales de grupos de alérgenos homólogos, se basan en una composición bioquímica similar, homología y reactividad cruzada inmunológica, lo que refleja en la mayoría de los casos una relación taxonómica cercana y han sido adoptados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

ALERGIA CLÍNICA BASADA EN LA SENSIBILIZACIÓN

La sensibilización a los alérgenos del polen de gramíneas, demostrada mediante una prueba cutánea positiva o IgE específica frente a alérgenos de polen de gramíneas (extracto), refleja la distribución regional y la exposición al polen de estas plantas. Las tasas de sensibilización basadas en población general están disponibles principalmente para Europa y Estados Unidos y varían considerablemente entre países, así como dentro de un mismo país (Figura 5). La alergia al polen de gramíneas es



Fig. 1 Imágenes de diferentes especies de gramíneas y sus pólenes: a- Hierba o pasto timotea (Phleum pratense), subfamilia Pooideae; b- Grama común o pasto Bermuda (Cynodon dactylon), subfamilia Chloridoideae; c - Pasto Bahía (Paspalum notatum), subfamilia Panicoideae.

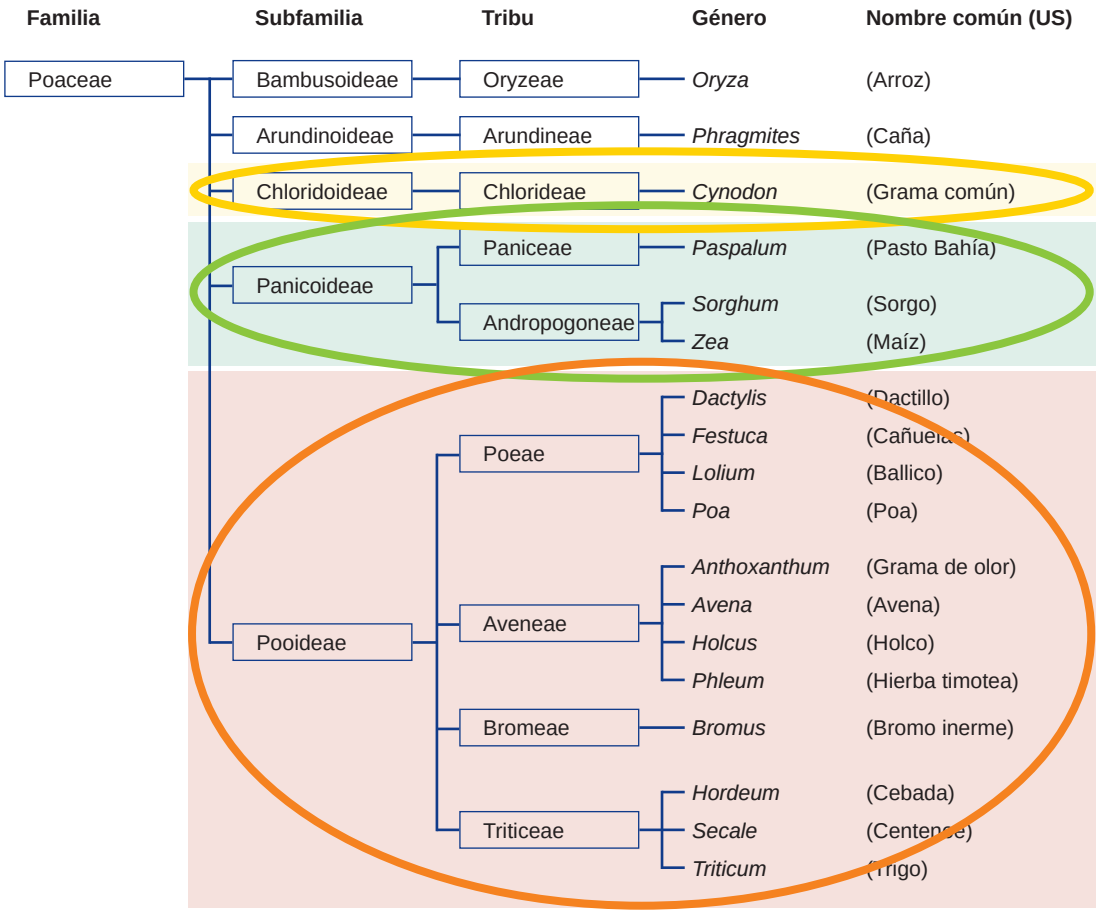


Fig. 2 Taxonomía de las gramíneas (con las subfamilias importantes dentro de los recuadros coloreados). Los círculos sobreimpresos (líneas coloreadas) indican reactividad cruzada parcial entre subfamilias próximas (modificado de (2), (4) y (10)).

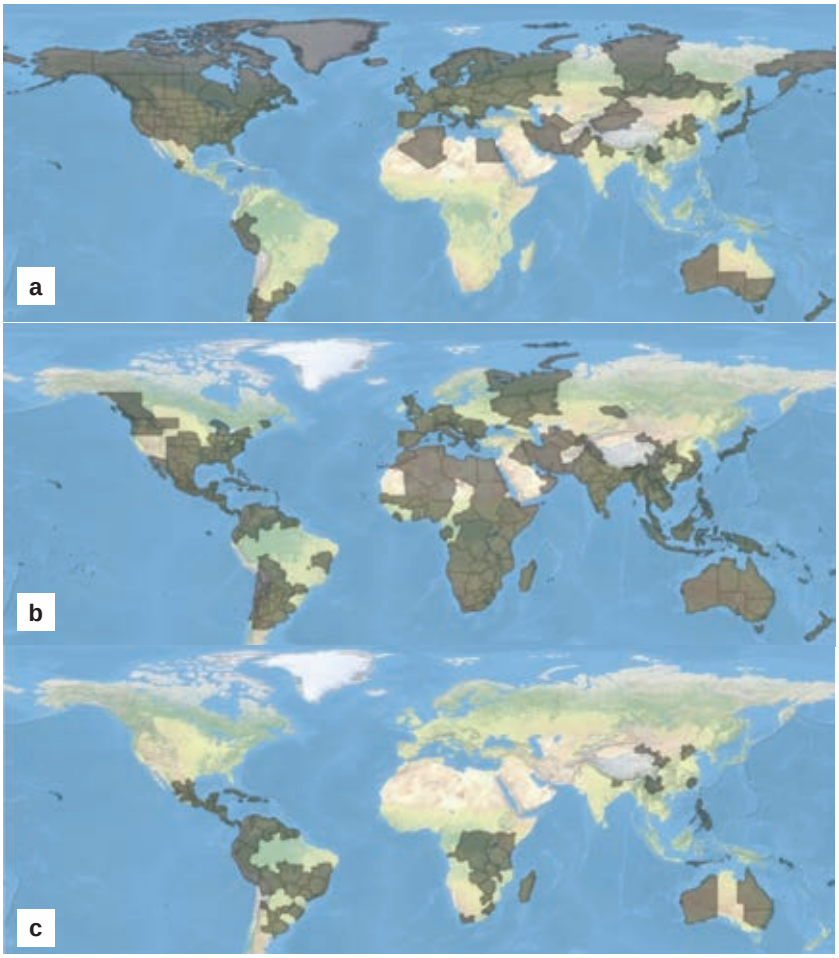


Fig. 3 Distribución global de especies seleccionadas de gramíneas (10): a-Hierba o pasto Timotea (Phleum pratense), subfamilia Pooideae; b- Grama común o pasto Bermuda (Cynodon dactylon), subfamilia Chloridoideae; c- Pasto Bahía (Paspalum notatum), subfamilia Panicoidea

un problema global (Figura 5c). Al menos la mitad de los sujetos sensibilizados a alérgenos de polen de gramíneas desarrollarán síntomas de rinoconjuntivitis alérgica y/o asma bronquial, especialmente durante las estaciones cálidas en regiones con clima moderado.

DIAGNOSITICO Y TRATAMIENTO

La positividad de la prueba cutánea mediante prick y la IgE específica elevada a extractos de pólenes de gramíneas indican sensibilización alérgica, siendo ésta clínicamente relevante sólo en el caso de que exista correlación con la sintomatología. La determinación de la IgE específica a los alérgenos mayores de las gramíneas (por ejemplo, al Phl p 1 y Phl p 5) incrementa la especificidad analítica para el diagnóstico de alergia a polen de gramíneas, especialmente en el caso de sensibilización a panalérgenos, que presentan reactividad cruzada con el polen de gramíneas. Los mejores resultados con inmunoterapia específica se obtienen cuando es aplicada durante un periodo de al menos 3 años mediante inyecciones subcutáneas o en administración sublingual con gotas o comprimidos en domicilio y con una de las especies de gramíneas, aunque también con una mezcla de ellas (fundamentalmente Pooideae), con o sin adyuvantes.

Agradecimientos:Agradecemos afectuosamente a Andreas Nandy (Allergopharma, Reinbek, Alemania), Jonas Lidholm y a Kerstin Wall (ThermoFisher, Uppsala, Suecia) por la información adicional y útiles sugerencias aportadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esch RE. Grass pollen allergens. In: Lockey RF, Ledford DK, editors. Allergens and Allergen Immunotherapy. 4th Edition ed: Informa Healthcare, New York; 2008. p. 107-126.
2. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;**130**:87-107.
3. Hrabina M, Peltre G, van Ree R, Moingeon P. Grass pollen allergens. *Clin Exp Allergy Rev* 2008;**8**:7-11.
4. Gangl K, Niederberger V, Valenta R. Multiple grass mixes as opposed to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:1202-1216.
5. Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products--a proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;**148**:1-17.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on allergen products:production and quality issues. (EMEA/CHMP/BWP/304831/2007) 2009.
7. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lotvall J, Dahlen SE et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA2LEN survey. *Allergy* 2014;**69**:643-651.
8. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, et. al Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2014 (in press).
9. Davies JM. Grass pollen allergens globally; the contribution of subtropical grasses to burden of allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy* 2014;**44**:790-801.
10. Simon BK, Clayton WD, Harman KT, Vorontsova M, Brake I, Healy D and Alfonso Y. 2011. GrassWorld, http://grassworld.myspecies.info/ (Accessed April 25, 2014).

TABLA 1

Grupos de alérgenos de gramíneas

Grupo de Alérgeno	Función bioquímica	Peso molecular [kDa]	Miembro en *Phleum pratense*	Características	Reactividad IgE
1	β-expansina	27 - 35	Phl p 1	Glicoproteína, alérgeno mayor de polen de las gramíneas, producido por todas las especies de gramíneas.	>90% 85-99%
2	Desconocida	11	Phl p 2	Alta homología con el grupo 3 y la región C-terminal del grupo 1 de alérgenos.	35 - 50% 40-60 %
3	Desconocida	11 - 14	Phl p 3	Alta homología con el grupo 2 y la región C-terminal del gupo 1 de alérgenos.	35 - 70% 57-67 %
4	Oxidoreductasa	50 - 60	Phl p 4	Glicoproteína, miembro de la familia de la enzima formadora del puente de Berberina, sistema de respuesta a patógenos de las plantas.	50 - 75% 45 - 88%
5	Desconocida	27 - 35	Phl p 5	Presente en las especies de gramíneas Pooideae, asociado con partículas submicrónicas citoplasmáticas de almidón.	65 - 85% 50 - 88 %
6	Desconocida	12 - 13	Phl p 6	Homólogo a secuencias internas del grupo 5, sólo en Anthoxanthum odoratum, Phleum pratense y Poa pratensis.	60 - 70% 45 - 70%
7	Polcalcina, proteína fiajdora de calcio	8 - 12	Phl p 7	Panalérgeno, dímero de esamblaje en polen de gramíneas, amplia reactividad cruzada entre pólenes.	5 - 35% 2 - 12%
11	Proteína relacionada con Ole e 1	16 - 20	Phl p 11	Glicoproteína, estructura similar a alérgenos del polen del olivo (Ole e 1) y cenizo (Che a 1).	18 - 56%
12	Profilina	13 - 14	Phl p 12	Panalérgeno, altamente conservado, amplia reactividad cruzada entre pólenes y alimentos vegetales.	10 - 40% 9 - 32%
13	Poligalacturonasa	45 - 60	Phl p 13	Glicoproteína, susceptible a la degradación por proteasas.	30 - 40% 36 - 56 %

Modificado de 1. Debido a sus relaciones taxonómicas y bioquímicas muchas gramíneas poseen grupos de alérgenos similares según la secuencia de aminoácidos compartidos. Los alérgenos específicos de la hierba timotea (Phleum pratense, mirar la columna del medio) constituyen un ejemplo de los grupos de alérgenos de gramíneas mencionados.

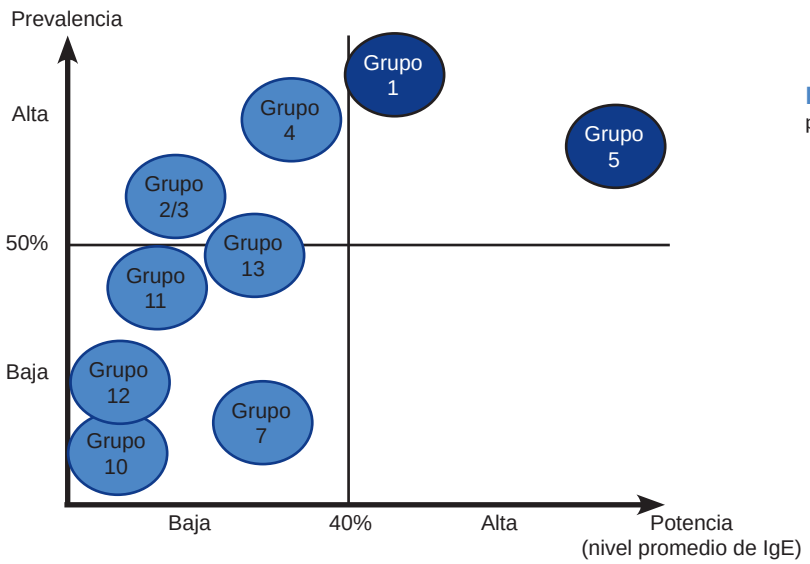
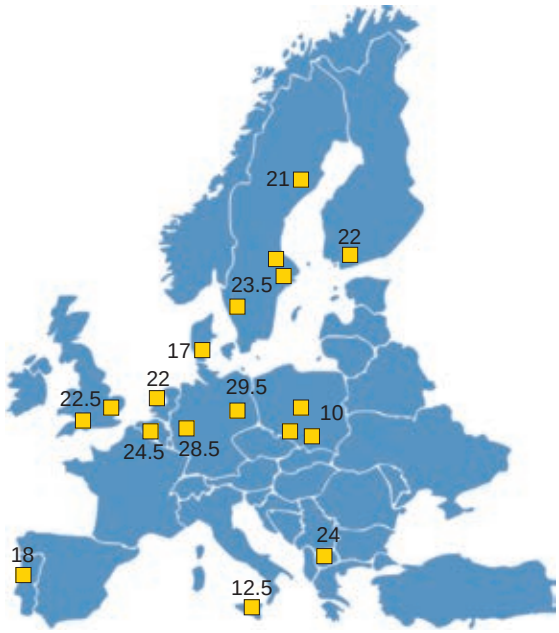
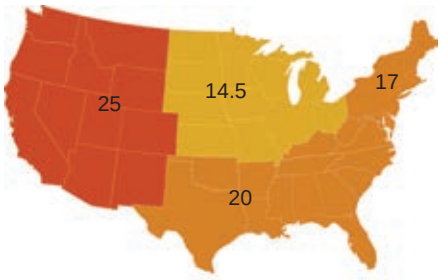


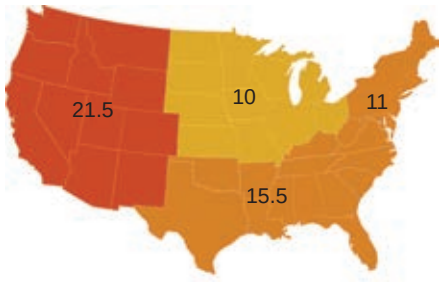
Fig. 4 Implicancia de los alérgenos del polen de gramíneas en la sensibilización de pacientes (3).



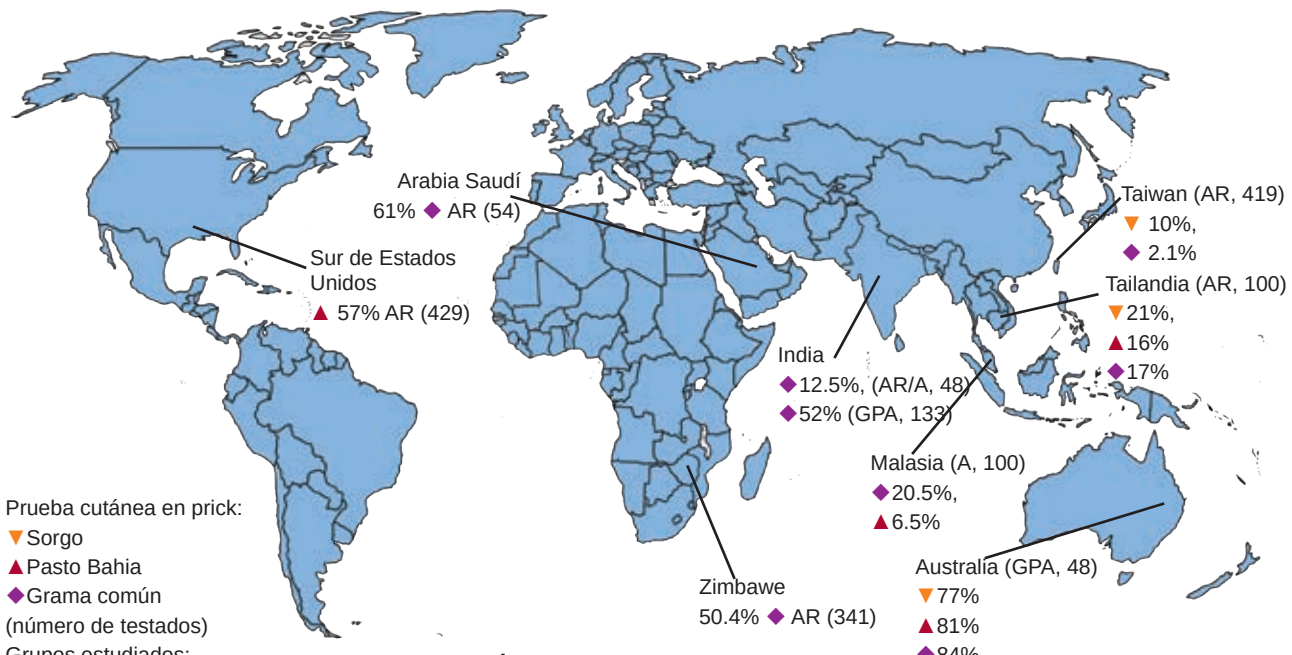
a



b



c



d

Fig. 5 Porcentaje de sensibilización al polen de gramíneas *(Pooideae)* en Europa (a: modificado de (7)), a ballico (b) y grama común (c) en Estados Unidos (b y c: modificado de (8)) y a polen de sorgo, grama común, y Pasto Bahía en otras localizaciones (d: información limitada, modificado de (9)).

3h ALÉRGENOS DE PÓLENES DE MALEZAS

Richard W. Weber
National Jewish Medical & Research Center
Denver, USA

MENSAJES CLAVE

- Las principales familias de malezas que inducen rinitis alérgica son la Amaranthaceae, la *Asteraceae y la Urticaceae.*
- La reactividad cruzada entre miembros de una familia es frecuente.
- La estación de polinización de malezas en regiones templadas es en Agosto y Septiembre, sin embargo los cambios climáticos se pueden asociar con una prolongación de este período de polinización.

Las malezas pueden ser definidas como plantas no deseadas y por lo tanto pueden tener formas muy variables. La mayoría aparecen como hierbas, sin embargo algunas tienen una apariencia más o menos leñosa como por ejemplo *Artemisa tridentada y A. Frígida*; algunas permanecen a nivel del suelo, mientras que otras como la *Ambrosia trífida,* puede tener más de 3 metros de altura. Las variedades herbáceas pueden ser anuales o perennes. Las malezas pertenecen a una gran cantidad de familias botánicas, capaces de inducir rinitis alérgica y asma, sin embargo, algunas familias se destacan por ser la principal fuente de aeroalergénos.

Las Amaranthaceae incluyen al amaranto *(Amaranthus),* arbustos de sal *(Atriplex)*, rodadoras *(Salsola, Kochia, Bassia)* y otras malezas *(Chenopodium).* A las últimas tres se las clasificaba en una familia separada: la *Chenopodiaceae.* Sin embargo recientemente se han redefinido como una subfamilia de las *Amaranthaceae.* Las principales rodadoras de las grandes llanuras de Norteamérica son cardo ruso *(Salsola kali)* y zarza *(Kochia scoparia)*; ambas son plantas integradas al medio. Otras especies de *Salsola y Bassia* son comunes en todo el medio Oriente, mientras que Atriplex es común en zonas áridas. El bledo *(A. retroflexus)* es una maleza cosmopolita, que se encuentra en todas las regiones templadas del mundo. La reactividad cruzada es muy fuerte entre las malezas de *Atriplex* e igualmente entre las especies de *Amaranthus,* mientras que la reactividad cruzada entre las especies de chenopodium está presente pero es más variable.

La familia *Asteraceae* (previamente conocida como *Compositae*) es la familia más grande de plantas florales *(Angioespermae)* y contiene muchos inductores de polinosis. Todos los tipos de ambrosia pertenecen al género *Ambrosia,* incluyendo a muchas malezas pertenecientes al género ahora desaparecido de *Franseria.* Las cuatro especies principales de ambrosia son la gigante *(A. trífida)* Fig 1, la pequeña *(A. artemisiifolia)* Fig.1, la occidental *(A. psilostachya)* y la falsa *(A. acanthicarpa).* Todas son nativas de Norteamérica, pero la mayoría ya han sido introducidas en Europa, expandiéndose rápidamente a través de los Balcanes, Ucrania y en Polonia; en las regiones mas templadas la temporada de polinización es en Agosto y Septiembre. La reactividad cruzada es fuerte entre las principales especies de ambrosia. Otros miembros importantes de la familia *Asteraceae* son del género *Artemisia,* de las cuales existe cerca de una docena de especies en los Estados Unidos, siendo la más prevalente en el este de Estados Unidos y Europa la *A. vulgaris.* La A. frígida es una maleza común en las estepas de Siberia. La reactividad cruzada es muy fuerte entre las especies de *Artemisia.*

La familia Urticaceae incluye dos miembros importantes: La hierba de pared o albahaca *(Parietaria)* Fig. 1 y la ortiga *(Urtica).* Parietaria es un alérgeno estacional mayor en la cuenca del Mediterráneo. El cambio climático ha generado un alargamiento de su período de polinización en alrededor de 10 meses.



Figure 1 a- *Ambrosia Trifida*; b - *Ambrosia artemisiifolia;* c- *Parietaria.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF. Plant Systematics: A Phylogenetic Approach. Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1999:240-7.
2. Weber RW. Cross-reactivity of plant and animal allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;**21**:153-202.
3. Smith M, Cecchi L, Skjøth CA, Karrer G, Šikoparija B. Common ragweed: a threat to environmental health in Europe. *Environ Int* 2013;**61**:115-126.
4. Leiferman KM, Gleich GJ, Jones RT. The cross-reactivity of IgE antibodies with pollen allergens. II. Analyses of various species of ragweed and other fall weed pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1976;**58**:140-148.
5. Katial RK, Lin FL, Stafford WW, Ledoux RA, Westley CR, Weber RW. Mugwort and sage (Artemisia) pollen cross-reactivity: ELISA inhibition and immunoblot evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;**79**:340-346.
6. Ariano R, Canonica GW, Passalacqua G. Possible role of climate changes in variations in pollen seasons and allergic sensitizations during 27 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**104**:215-222.

3i

ALÉRGENOS ALIMENTARIOS

Barbara Ballmer-Weber
University Hospital Zürich
Zürich, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Las diferencias en la prevalencia de sensibilizaciones a alérgenos alimentarios, en diferentes áreas geográficas fueron observadas particularmente en los alérgenos alimentarios de origen vegetal.
- El 65% de los alérgenos alimentarios forman parte de cuatro familias/ superfamilias de proteínas: prolamina, cupina, Bet v 1 y profilina.
- En Europa, la prevalencia de IgE específica para alimentos presenta directa correlación con la prevalencia de sensibilización a los alérgenos asociados a la sensibilización al polen de abedul, Bet v1 y Bet v2
- Se ha observado que en países mediterráneos, los pacientes con alergia alimentaria presentan una mayor tasa de sensibilización a profilina y proteínas transportadoras de lípidos no específicas, que los pacientes de Europa Central, Occidental y Oriental.

Dependiendo de la ruta de sensibilización, las reacciones de hipersensibilidad inmediata a alérgenos alimentarios pueden producirse a través de alérgenos alimentarios provenientes del tracto gastrointestinal (alérgenos Clase I) o a través del tracto respiratorio mediante reacciones cruzadas a partir de alérgenos homólogos provenientes de pólenes (alérgenos Clase II. Figura 1). Los alérgenos Clase I son frecuentemente resistentes al calor, la degradación y la digestión, mientras que los alérgenos Clase II son mas lábiles y fácilmente degradables. De acuerdo a estas características, las manifestaciones clínicas que presenta un paciente pueden verse influenciadas por el tipo de alérgeno al cual el individuo se encuentra sensibilizado. Los alérgenos Clase I presentan mayor potencial de inducir reacciones severas en comparación con los alérgenos Clase II, fácilmente degradables, que generalmente inducen síntomas limitados a la cavidad oral. Por este motivo, en los últimos años se han destinado grandes esfuerzos a identificar y caracterizar a moléculas de alérgenos alimentarios presentes en los alimentos alergénicos de mayor prevalencia (http://www.allergen.org/; http://www.allergome.org/; http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/), así como a comparar patrones de sensibilizaciones presentes en diferentes áreas geográficas.

Mas del 65% de los alérgenos alimentarios de origen vegetal pertenecen solamente a cuatro familias / superfamilias de proteínas: Prolaminas, Cupinas, Bet v 1 y Profilinas. Los alérgenos alimentarios derivados del reino animal forman parte de tres familias de proteínas: las tropomiosinas, las parvalbúminas y las caseínas.

La alergia alimentaria producida a través de reacciones cruzadas se observa principalmente en niños de edad escolar, adolescentes y adultos. De acuerdo a los últimos datos epidemiológicos publicados, la sensibilización a determinados alérgenos alimentarios se encuentra fuertemente relacionada con la exposición y sensibilización a alérgenos inhalatorios. En un reciente estudio epidemiológico que incluyó participantes adultos de ocho centros europeos, la prevalencia de anticuerpos IgE para alérgenos alimentarios osciló entre 6.6% (Islandia) y 23.6% (Suiza) y presentó una fuerte correlación con la prevalencia de sensibilización al polen de abedul asociada a los alérgenos Bet v 1 y Bet v 2 (profilinas), mientras que la prevalencia de IgE para alérgenos de origen vegetal, no relacionados al polen se encontró más uniformemente distribuida. Estos resultados confirman los hallazgos de otros estudios que evaluaron los patrones de sensibilización a alérgenos alimentarios en Europa. La tasa de



Fig. 1 Se observa la homología entre la estructura proteica del principal alérgeno del polen de abedul (Bet v 1) y su proteína homóloga presente en alimentos. La alta similitud estructural entre el alérgeno mayor del polen de abedul Bet v 1 (arriba) y su proteína homóloga en los alimentos (a modo de ejemplo se incluyó el alérgeno de la cereza Pru av 1, abajo), explica el fenómeno de reacción cruzada entre el polen de abedul y los alimentos de origen vegetal, así como la alta prevalencia de alergias alimentarias en regiones de Europa con exposición al polen de abedul.

TABLA 1

Principales familias de proteínas en alergias alimentarias de origen vegetal

Familia de proteína	Prolamina		Cupina		Profil-ina	Bet v 1	Proteína tipo taumatina –like
Estructura bioquímica	2S albúmina	nsLTP	Globulina 7S	vicilina/ Globulina 11S			
Función	proteína de almacenamiento	defensa vegetal	proteína de almacenamiento	proteína de almacenamiento	unión a la actina	resistencia a patógenos PR10	resistencia a patógenos PR5
Ejemplos de alimentos	maní, frutos secos, soja, sésamo, mostaza	frutas provenientes de rosáceas, nueces, semillas, vegetales	maní, soja, guisantes, lentejas, nueces, sésamo	maní, soja, nueces	todos los alimentos de origen vegetal	frutas provenientes de rosáceas, nueces, legumbres, vegetales	cerezas, manzana, durazno, tomate, naranja, uva, kiwi, pimientos.

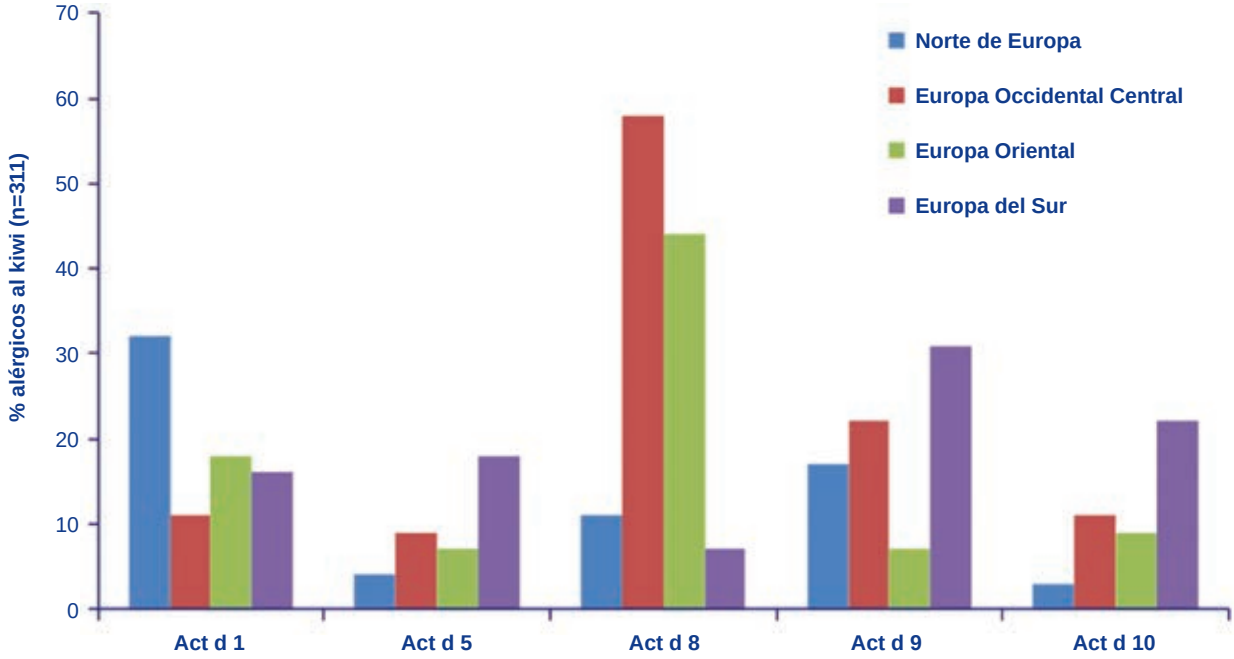


Fig. 2 Patrones de sensibilización a alérgenos del kiwi. Patrones de sensibilización a alérgenos del kiwi Act d1 (actinidina) y Act d 5 (kiwellina), Act d 8 (proteína homóloga de Bet v1), Act d 9 (Profilina) y Act d 10 (LTP no específica) en cuatro regiones europeas (Norte: Islandia; Centro/Occidental: Francia, Norte de Italia, Suiza, Holanda, Reino Unido; Este: Bulgaria, Polonia, República Checa, Lituania; Sur: España y Grecia) Los pacientes de Islandia estuvieron principalmente sensibilizados a Act d 1 (32%), los de Europa Centro/ Occidental y del Este a Act d 8 (58% y 44% respectivamente) y los del Sur europeo a Act d 9 (profilina 31%) y a Act d 10 (LTP no específica 22%) (Le y colaboradores. J Allergy Clin Immunolo 2013)

sensibilización a proteínas homólogas de Bet v1 en la manzana (Mal d 1), el kiwi (Act d 8) y la zanahoria (Dau c 1) o la avellana (Cor a 1) fue significativamente mayor en países con una alta exposición al polen de abedul como Holanda, Austria, el Norte de Italia, Suiza y Dinamarca, en comparación con lo observado en países mediterráneos como España y Grecia. (Figura 2: patrón de sensibilización a alérgenos del kiwi en Europa). En la población griega y europea se observa una mayor tasa de sensibilización a la profilina y a la proteína transportadora de lípidos no específica (LTP). En Japón se observó una asociación similar entre la sensibilización al polen de la familia *Betulaceae*, en especial al aliso y el desarrollo de alergia a la fruta. La sensibilización a alimentos relacionada con la LTP es altamente prevalente en países mediterráneos y se asocia con una mayor tasa de reacciones sistémicas. También en China, la sensibilización al durazno relacionada con LTP, Pru p 3 presentó una alta tasa de reacciones sistémicas.

En niños con alergia al maní también se demostraron diferentes patrones de sensibilización en tres áreas geográficas. Los niños españoles se encontraron principalmente sensibilizados a LTP no específica (Ara h 9). En los niños suizos se observó sensibilización al Ara h 8, homóloga del alérgeno Bet v 1. Los niños estadounidenses presentaron sensibilización a las proteínas de almacenamiento Ara h 2 y Ara h 3

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:14-23.
2. Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy* 2014;**69**:365-371.
3. Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernández-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:164-171.
4. Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Sastre J, Andersson K, Bätscher I, Ostling J et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy* 2012;**67**:758-766.
5. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:603-607.

3j ALÉRGENOS VENENOS

Franziska Ruëff
Universidad Ludwig-Maximilian
Munich, Alemania

INSECTOS

La familia *Aculeatae* es muy importante como inductores de reacciones alérgicas asociadas a picaduras de insectos. Los insectos sociales han desarrollado una división del trabajo con hembras estériles que componen la clase trabajadora. Las hembras trabajadoras poseen un aguijón con el cual inyectan el veneno en el interior de la piel al momento de la picadura.

Los insectos sociales son: *Aculeatae*, *Vespidae* (avispas), *Apidae* (abejas) y *Formidaceae* (hormigas) (Figuras 1 y 2). Los Vespidae están divididos en las subfamilias *Polistinae y Vespinae*. Este último posee tres géneros: Vespula, Dolichovespula y Vespa.

VENENOS DE INSECTOS

Los venenos de insecto contienen una mezcla compleja de proteínas y péptidos tóxicos, de los cuales algunos pueden inducir sensibilización mediada por la IgE. En la actualidad se conocen y se han secuenciado 12 moléculas de alérgenos del veneno de abeja y 5 de veneno de avispa (Tabla 1). Se han detectado isoformas para algunos de esos alérgenos. Los alérgenos mayores se caracterizan por el hecho de que existen anticuerpos IgE específicos correspondientes (sIgE) en la sangre de la mayoría de los pacientes alérgicos.

MENSAJES CLAVE

- Se conocen y se han secuenciado 12 moléculas de alérgenos del veneno de abeja y cinco de veneno de avispa
- El uso de moléculas de alérgenos han mejorado las pruebas para detección de anticuerpos de IgE específica para venenos
- Son necesarias investigaciones adicionales para determinar el papel clínico de cada alérgeno molecular individual de veneno de insectos
- Los componentes de los alérgenos de los venenos deberían estar disponibles para las pruebas de rutina

Los alérgenos mayores son probablemente más importantes que los alérgenos menores en términos de provocar una reacción alérgica. Los alérgenos menores pueden inducir también sIgE, sin embargo, esto sucede en un porcentaje pequeño de los pacientes alérgicos a los venenos.

Los alérgenos mayores del veneno de abeja son la fosfolipasa A2, la hialuronidasa y la fosfatasa ácida. Los alérgenos mayores del veneno de avispa son la fosfolipasa A1, la hialuronidasa y el antígeno 5. Algunos alérgenos del veneno de avispa y abeja comparten un porcentaje baja a moderada de identidad de secuencia y presentan una reacción cruzada correspondiente. Sin embargo, cuanto más cerca es la relación taxonómica de insectos mayor es la superposición de estructuras bioquímicas molecu-



Fig. 1 a - Apidae ((familia de las abejas); b- Vespidae (familia de las avispas).

TABLA 1

Las familias de proteínas más importantes en alergia a plantas y alimentos

Alérgeno	Nombre/Función	Peso Molecular (KDa)	Porcentaje en peso seco
Honey bee venom allergens			
Api m 1	Fosfolipasa A2*	16	12
Api m 2	Hialuronidasa*	39	2
Api m 3	Fosfatasa Ácida	43	1-2
Api m 4	Melitina*	3	50
Api m 5	Dipeptidilpeptidasa IV	100	<1
Api m 6		8	1-2
Api m 7	CUB serin proteasa	39	?
Api m 8	Carboxilesterasa	70	?
Api m 9	Serin carboxipeptidasa	60	?
Api m 10	Icarapina Variante 2, Proteína rica en carbohydratos	50-	<1
Api m 11	Proteína Mayor de la Jalea Real	50 (forma desglicosilada)	?
Api m 12	Vitelogenina	200	?
Alergenos del Veneno de Avispa			
Ves v 1	Fosfolipasa A1*	34	6-14
Ves v 2	Hialuronidasa*	28	1-3
Ves v 3	Dipeptidilpeptidasa IV	100	?
Ves v 5	Antígeno 5*	23	5-10
Ves v 6	Vitelogenina	200	?

(IUIS Subcomité de Nomenclatura de Alergenos. www.allergen.org). Se indican los alérgenos mayores con un asterisco (*)

lares de los alérgenos de venenos. Los alérgenos del veneno de abeja muestran mayor reacción cruzada con los alérgenos del abejorro comparado con los alérgenos del veneno de las especies de avispas. Los alérgenos de venenos de Polistinae o Dolichovespula están más relacionados con los venenos de avispa.

DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DE LA SENSIBILIZACIÓN AL VENENO

La demostración de la sensibilización veneno específica es esencial para el diagnóstico de alergia al veneno de insectos y también es un prerrequisito para seleccionar el veneno apropiado para la inmunoterapia. El veneno de insectos se encuentra en uso desde los años setenta para identificar la IgE veneno-específica en la sangre humana. Al final de los ochentas, se produjeron alérgenos purificados. Hoy en día, un componente de alérgeno recombinante de veneno de abeja (Api m 1) y dos de veneno de avispa (Ves v 1 y 5) están disponibles para diagnósticos rutinarios. Se presume que en un futuro cercano más compuestos moleculares estarán disponibles para identificar sIgE contra veneno.

Contrastando con la situación para ciertas alergias a alimentos, donde el patrón de sensibilización se encontró asociado con reacciones alérgicas leves o severas, y donde se puede usar este patrón para evaluación de riesgo, para alergia a veneno, queda poco claro la relevancia clínica de cierto patrón de sIgE contra veneno.

La prueba de sIgE para alérgenos de venenos individuales es de mayor importancia para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico *in-vitro*. El uso de alérgenos recombinantes mejoró la utilidad de los ensayos de sIgE que usaron el veneno completo. Otro problema para el diagnóstico de la alergia al veneno de insectos es la doble positividad, aunque presumiblemente el paciente sufre de una sola alergia. La doble positividad puede ser debida a una verdadera doble alergia, una reacción cruzada entre alérgenos compuestos de venenos de abeja y avispa y a la sensibilización a determinantes carbohidratos con amplia reactividad cruzada (por sus siglas en inglés: CCD), los cuales están presentes en muchas plantas y animales. Sin embargo, en general estos últimos no actúan como alérgenos. Los compuestos de alérgenos libres de CCD, mejoran la especificidad de una prueba *in-vitro*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:155-161.
2. Vos B, Köhler J, Müller S, Stretz E, Ruëff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to Vespula venom. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1225-1227.
3. Seismann H, Blank S, Braren I, Greunke K, Cifuentes L, Grunwald T, et al. Dissecting cross-reactivity in hymenoptera venom allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation. *Mol Immunol* 2010;**47**:799-808.

3k

ALÉRGENOS EMERGENTES

Karin Hoffmann-Sommergruber
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

MENSAJES CLAVE

- Solamente una minoría de las proteínas conocidas posee actividad alergénica
- Los paneles de alérgenos contribuyen a mejorar el diagnóstico in vitro de la alergia
- Mientras algunos alérgenos inducen síntomas más bien leves, se sabe que otros están vinculados con síntomas graves (alérgenos marcadores).
- Dependiendo de la exposición ambiental y los hábitos dietéticos, los patrones de reconocimiento de la IgE pueden variar en diferentes grupos de pacientes.

En el pasado reciente, se han hecho grandes esfuerzos para caracterizar los alérgenos. A su vez, esto ha revolucionado el diagnóstico in vitro, mediante la determinación de la gama de reacciones cruzadas y la elaboración de paneles de alérgenos. Es de especial interés la identificación de alérgenos marcadores: alérgenos que tienden a inducir síntomas más graves, en contraste con aquéllos que desencadenan síntomas leves.

Solamente una minoría de las proteínas posee actividad alergénica. A la fecha, puede considerarse alérgenos un 2% de todas las familias de proteínas conocidas. De acuerdo con las bibliotecas de alérgenos, las familias de proteínas dominantes entre alérgenos de origen animal son las tropomiosinas, parvalbúminas y caseínas. De modo similar, las prolaminas, cupinas y las proteínas PR 10 son 3 de las más importantes familias de proteínas de origen vegetal (Tabla 1).

ALÉRGENOS ALIMENTARIOS DE ORIGEN ANIMAL

Tropomiosinas son proteínas eucarióticas altamente conservadas con una estructura de bi-helice, necesarias para la regulación de la contracción muscular. Hasta el momento, se han identificado tropomiosinas alergénicas de invertebrados, con una alta reactividad cruzada entre crustáceos y moluscos, así como con alérgenos inhalantes de ácaro y cucaracha.

Parvalbúminas comparten un dominio 'EF-hand' al que se une el Ca2+ y por ello participa en vías de señalización o transporte de Ca2+. Se han identificado a estos alérgenos mayores alimentarios en pescado y anfibios, pero no en vertebrados superiores.

Caseínas son una fracción proteica importante y heterogénea que se halla en la leche de mamíferos, presentando una estructura enrollada al azar. Funcionan como captadoras de Ca2+ y tienen una alta reactividad cruzada entre distintas especies de mamíferos.

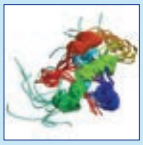
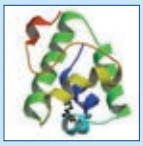
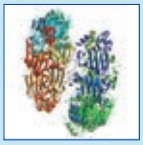
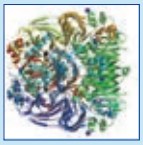
Hasta este momento se había considerado la sensibilización a carbohidratos como de poca importancia clínica en enfermedades alérgicas. Sin embargo, recientemente se ha observado reacciones a epítopos de alfa-gal en alergia a la carne. La administración previa de anticuerpos monoclonales indujo la sensibilización en esos casos de reacciones alérgicas a la carne. Esto enfatiza que se deben considerar formas alternativas de exposición en casos de alergia nueva o inesperada.

ALÉRGENOS ALIMENTARIOS DE ORIGEN VEGETAL

Las **proteínas no específicas de transferencia de lípidos** (por sus siglas en inglés LTP) y las albúminas 2S pertenecen a la superfamilia de las **prolaminas.** Ambos tipos de proteína exhiben una estructura terciaria rígida y son resistentes al tratamiento térmico y enzimático. Las LTP no específicas participan en las defensas de las plantas, siendo alérgenos de importancia en diversas frutas, nueces y pólenes. Las albúminas 2S son proteínas de almacenamiento de las semillas y

TABLA 1

Resumen de las 3 familias proteicas más importantes de alérgenos alimentarios de origen vegetal y animal

Superfamilia	Familia	Función Biológica	Masa molecular (kDa)	Presente en	Estructura
Alérgenos alimentarios de origen animal					
	Tropomiosina	Contracción Muscular	36-38	Crustáceos, moluscos	 PDB: 1C1G
	Parvalbúmina	unión de Ca2+	12	peces, anfibios	 PDB:1B8R
	Caseína	Unión de Ca2+	20-30	leche de mamíferos	No disponible
Alérgenos alimentarios de origen vegetal					
Superfamilia de las Prolaminas	**Albúmina 2S**	Almacenamiento en semillas	15-17	Cacahuate, nueces, semillas	 PDB: 1PNB
	ns-LTP	Defensas de la planta	7-9	Vegetales	 PDB: 2B5S
Superfamilia de las Cupinas	**Globulina 7/8S**	Almacenamiento en semillas	150-190	Legumbres, nueces, semillas	 PDB: 3SMH
	Globulina 11	Almacenamiento en semillas	60	Cacahuate, nueces, semillas	 PDB:3FZ3
	PR10	Defensas de la planta	17	Vegetales	 PDB: 2BKO

(ns-LTP – Proteínas no específicas de transferencia de lípidos non-specific ; PR10 – familia de proteínas asociadas a patogénesis 10; estructuras obtenidas de pdb)

junto con las proteínas de la superfamilia de las **cupinas** representan importantes alérgenos en semillas y nueces, evocando usualmente síntomas graves en los pacientes. Las **proteínas PR10,** parte de las defensas de las plantas, se encuentran en el polen así como en alimentos vegetales, desencadenando habitualmente síntomas bucales leves. Eventualmente pueden inducir síntomas graves, como en el caso de la alergia a la soya.

En conclusión, actualmente existe un número de alérgenos disponible para el diagnóstico in vitro resuelto por componentes. El análisis de sus características físico-química y, especialmente, de su estructura tridimensional, contribuye a nuestra compresión de su estabilidad, el panorama de su reactividad cruzada y los cambios en su alergenicidad durante el procesamiento térmico o enzimático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. J *Allergy Clin Immunol* 2008:**121**:847-852.
2. Hoffmann-Sommergruber K, Mills ENC. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Anal Bioanal Chem* 2009:**395**:25-35.
3. Ballmer-Weber B, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011:**3**:229-235.
4. Alessandri S, Sancho A, Vieths S, Mills CE, Wal JM, Shewry PR, Rigby N, Hoffmann-Sommergruber K. High-throughput NMR assessment of the tertiary structure of food allergens. *PLos One* 2012:**7**:e39785.

31 ALÉRGENOS POLÍNICOS Y FACTORES GEOGRÁFICOS

Jeroen Buters
Technical University Munich and Helmholtz Center Munich, Germany

MENSAJES CLAVE

- La exposición al polen varía entre regiones geográficas.
- La misma cantidad de polen de olivo, libera cantidades con una variabilidad de hasta 12 veces de Ole e 1 y se han descrito para el polen de abedul diferencias de hasta 10 veces con Bet v 1, mientras que Phl p 5 de pólenes de gramíneas, puede mostrar variabilidades incluso mayores.
- La potencia de los alérgenos liberados no es geográficamente fija y cambia a lo largo de los años.
- La potencia de los alérgenos liberados viene determinada en la semana antes de la polinización, por dos procesos de maduración competitivos que actúan simultáneamente: el desarrollo de las anteras y la maduración individual del polen.

Las alergias debidas a pólenes son las alergias más frecuentes por mecanismo de tipo 1, superando las alergias por ácaros del polvo doméstico. Su prevalencia ha ido en aumento desde hace décadas sin haber tocado techo.

El polen es un producto natural que muestra una gran variabilidad climática y geográfica. De hecho, la variabilidad natural es tan grande, que no es posible una predicción simple de las concentraciones de pólenes, en función de la experiencia de varios años. Esto ha favorecido la implementación de redes de monitoreo de pólenes.

FACTORES GEOGRÁFICOS Y EXPOSICIÓN POLÍNICA

Existen pocas redes de monitoreo de pólenes en el mundo (Figura 1). Además, en EEUU se utilizan los captadores de tipo Rotorod, mientras que en Europa se utilizan los de tipo Hirst, complicando la comparación cuantitativa entre ambos continentes.

Sin embargo, aparecen resultados similares, aunque la exposición a pólenes varía sustancialmente. En Europa, según un estudio realizado durante 20 años, el polen de abedul es el dominante, con recuentos dos veces más elevados que los de pólenes de gramíneas, en casi todas las ciudades estudiadas. Entre las distintas poblaciones, se llegan a producir diferencias en las concentraciones de pólenes de hasta 10 veces. Se ha descrito que el cambio climático, influye en la intensidad y en la fecha de inicio de la estación de polinización de especies de floración temprana. La variabilidad natural anual en la exposición es grande, haciendo difícil realizar predicciones sobre los efectos del cambio climático. Se ha descrito una prolongación de la estación polínica del abedul en algunas localidades. La exposición al polen depende principalmente de la climatología local a corto plazo, por lo que el monitorizaje es un instrumento esencial para determinar la exposición a pólenes.

FACTORES GEOGRÁFICOS Y POTENCIA POLÍNICA

Los pólenes son productos naturales, y como el vino y las fresas, su calidad depende de las condiciones climatológicas de origen, que varían con la localización geográfica. La cantidad de alérgeno liberado por el polen es variable a lo largo de los años, ubicaciones e incluso varía día-día. En un proyecto realizado en varios países europeos (www.hialine.eu), se analizaron la potencia de liberación de alérgenos de pólenes de olivo, abedul y gramíneas, con métodos estandarizados. Entre las ciudades europeas participantes, la potencia alergénica variaba hasta 12 veces en el caso del polen de olivo, 10 veces para el polen de abedul e incluso más para el polen de las gramíneas. Además, la potencia del

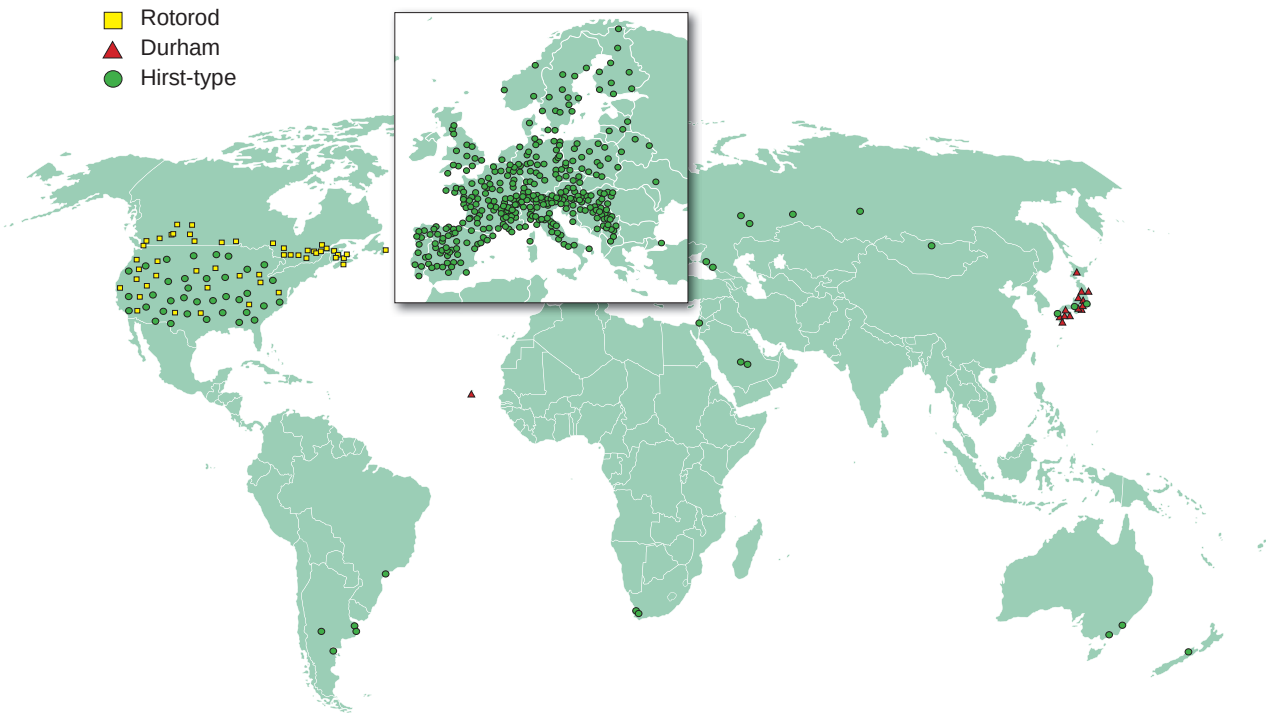


Fig. 1 Redes de monitoreo de pólenes en todo el mundo. Localizaciones de monitoreo de pólenes funcionando actualmente durante más de 6 años. En el mundo se utilizan tres tipos de captadores de pólenes: Rotorod, Durham y Hirst. Esto hace que los recuentos sean difíciles de comparar. Los datos de Europa fueron proporcionados por U. Berger de la Universidad Médica de Viena a través de la Red Europea de Aerobiologia (EAN), los de EE.UU. por Jerome Schultz (AAAAI), los de Rusia por E. Severov, los de Japón por R. Kishikawa, los de Sudáfrica por D. Byrman, los de Israel por A Eshel, los de Arabia Saudi por H Syed, los de Azores por Rui Brandao, los de Canada por F. Coates y los de Australia por Janet Davies. Para algunos países no se dispone de datos.

polen de abedul y el olivo dependía de la fuente de emisión, ya que la potencia viene determinada por la climatología en el lugar de origen y no del lugar donde es recogido el polen. Dentro de Alemania, se observa un gradiente de hasta 3 veces en la potencia del polen de abedul, siendo más potente el polen del sur que el del norte. En el mismo sentido, el polen de olivo de España contiene 5 veces más Ole e 1 que el polen de olivo de Portugal.

La diferencia en la potencia del polen podría ser debida a dos procesos competitivos de maduración: La expresión de alérgenos en el polen aumenta desde cero en la semana anterior a la polinización, hasta valores elevados después de la polinización (maduración de Bet v 1). Se produce a la vez la maduración de las anteras, y el polen se liberara cuando estén maduras y la climatología sea la adecuada. Por tanto, la climatología adversa puede dar lugar a una apertura retarda de las anteras, y como consecuencia un periodo de maduración prolongado para el alérgeno, resultando un alérgeno más potente.

CONCLUSIÓN

Todos los aeroalérgenos investigados: polen de abedul, olivo y gramíneas, pero también de gato, perro, caballo varían al menos 10 veces en el alérgeno liberado dentro de la misma especie. Se cree lo mismos para otras fuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56:698-706.

2. Haahtela T, Holgate S, Akdis C. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. WAO Journal 2013;6:3.

3. Smith M, Jäger S, Berge U, Sikoparija B, Hallsdottir M, Sauline I et al. Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe. Allergy, In press 2014.

4. Buters JTM, Thibaudon M, Smith M, Kennedy R, Rantio-Lehtimaaki A, Albertini R, et al. Release of Bet v 1 from birch pollen from 5 European countries. Results from the HIALINE study. Atmos Environ 2012;55:496-505.

5. Galan C, Antunes C, Brandao R, Torres C, Garcia-Mozo H, Caeiro E, et al. Airborne olive pollen counts are not representative of exposure to the major olive allergen Ole e 1. Allergy 2013;68:809-812.

6. Buters JTM, Kasche A, Weichenmeier I,

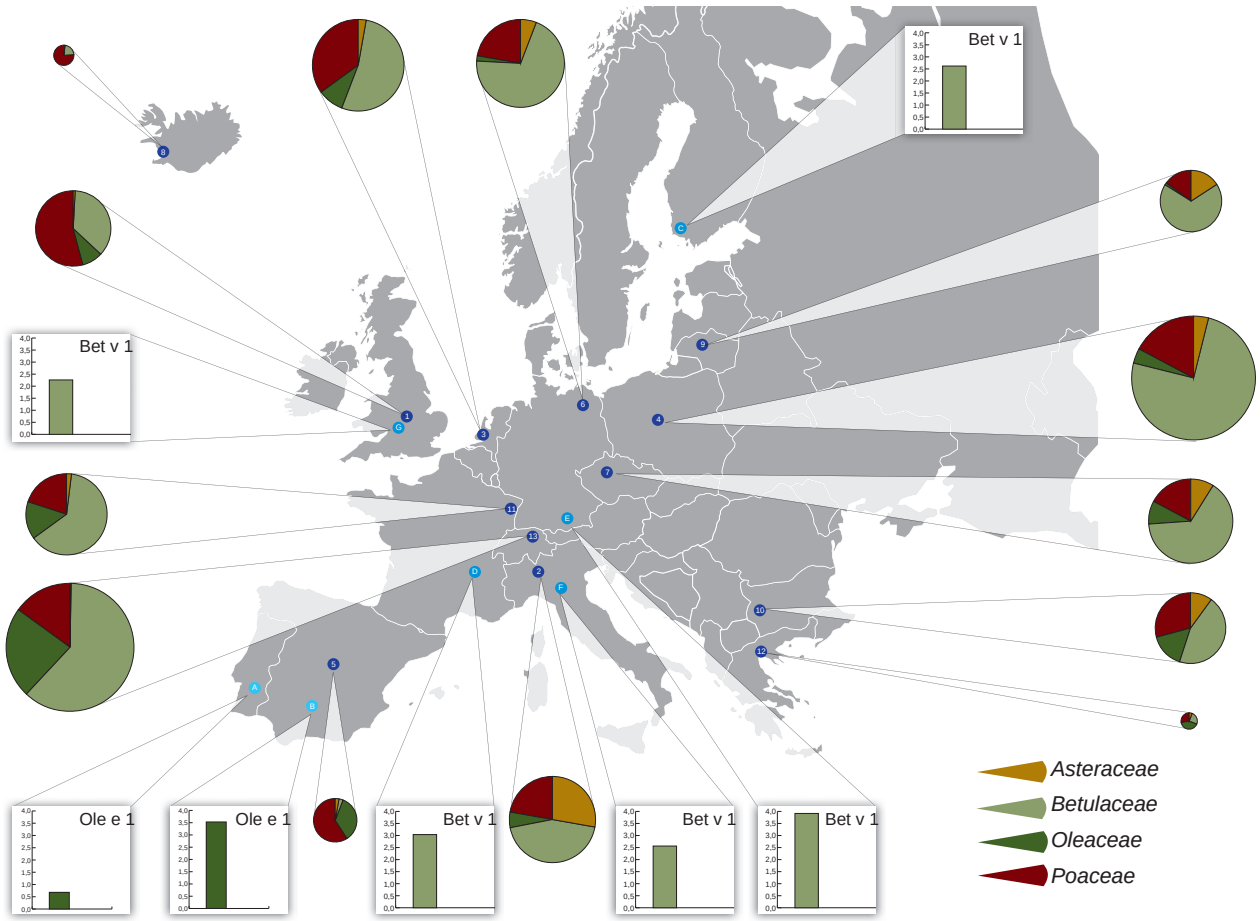


Fig. 2 La distribución del polen y la potencia del polen a través de Europa. El tamaño de los círculos representa diferencias cuantitativas en el índice de polen, los colores representan diferentes especies de pólenes (familias). Las gráficas de barras representan las cantidades de alérgeno liberado por el polen (potencia) para los lugares indicados.

Schober W, Klaus S, Traidl-Hoffmann C, et al. Year-toYear Variation in Release of Bet v 1 Allergen from Birch Pollen: Evidence for Geographical Differences between West and South Germany. Int Arch Allergy Immunol 2008;145:122-130.

7. Buters JTM, Weichenmeier I, Ochs S, Pusch G, Kreyling W, Boere AJ, et al. The allergen Bet v 1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts. Allergy 2010;65:850- 858

4 LOS MECANISMOS SUBYACENTES DE LA ALERGIA

Cezmi A. Akdis
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- El desarrollo temprano de células T de memoria, las respuestas de células B y la producción de IgE representan la fase de sensibilización de la reacción alérgica.
- IL-4 e IL-13 son esenciales para inducir el cambio de células B a productoras de IgE y para la producción de anticuerpos IgE específicos para los alérgenos.
- El puenteo entre dos agregados IgE-FcεRI en los basófilos y mastocitos y la subsecuente liberación de mediadores alérgicos preformados es responsable de la reacción de hipersensibilidad inmediata.
- Células efectoras T y B y la infiltración de eosinófilos en los tejidos afectados es controlado por una red de quimiocinas.
- Células linfoides innatas Tipo 2 juegan un papel en la inflamación eosinofílica en modelos murinos y se observan en los pólipos nasales en los seres humanos.
- Hay una fuerte evidencia de mecanismos de tolerancia defectuosa a alérgeno de células T y B células reguladoras.
- La barrera epitelial es permeable en el asma, la rinosinusitis crónica y la dermatitis atópica.
- Enfermedades con diferentes endotipos muestran diferentes mecanismos moleculares dominantes, biomarcadores y respuesta al tratamiento con los productos biológicos.

El sistema inmune constituye una red interactiva con los tejidos y toma sus decisiones sobre la base de las señales procedentes de las células residentes del tejido, agentes infecciosos, bacterias comensales y casi cualquiera de los agentes ambientales. La base inmunológica de las enfermedades alérgicas (Tabla 1) se manifiesta en dos fases: sensibilización y desarrollo de células T de memoria y la respuesta de células B con producción de IgE y la etapa efectora relacionada con la inflamación del tejido, lesión de los tejidos, la remodelación tisular y la cronicidad en el asma, dermatitis atópica (AD) y la rinitis alérgica (RA). Enfermedades con diferentes endotipos muestran diferentes mecanismos moleculares dominantes y los biomarcadores y la respuesta al tratamiento con los productos biológicos, relacionados con estos mecanismos.

En la fase de sensibilización, durante el desarrollo de enfermedades alérgicas, las células efectoras Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-13. IL-4 e IL-13 inducen el cambio de clase a la cadena pesada de inmunoglobulina ε en las células B y la producción de anticuerpos IgE específicos a alérgenos (Figura 1). Células linfoides innatas (ILC2) también proporcionan citocinas Th2. La IgE específica al alérgeno se une a receptores de alta afinidad FcεRI en la superficie de los mastocitos y basófilos, lo que conduce a la sensibilización del paciente. **En la fase efectora**, cuando un nuevo encuentro con el alérgeno provoca la unión de los complejos IgE-FcεRI en los basófilos y mastocitos sensibilizados, éstos se activan y posteriormente liberan mediadores anafilactogénicos, que son responsables de la reacción de hipersensibilidad inmediata.

La función defectuosa de la barrera epitelial se ha demostrado en las células epiteliales bronquiales en el pulmón asmático, en las células epiteliales en el tejido de los senos paranasales de pacientes con rinosinusitis crónica (CRS), así como los queratinocitos en la piel de los pacientes con DA. Estudios recientes sugieren que la integridad del tejido se altera y permite la penetración de los alérgenos, de toxinas bacterianas y de otras partículas a través de la epidermis, del epitelio del pulmón y de los senos paranasales, donde pueden activar el sistema inmune que conduce a la inflamación cróni-

TABLA 1

Eventos celulares y moleculares en la inflamación alérgica
• Barrera epitelial defectuosa en las mucosas y piel afectadas
• Activación de las células epiteliales y sus citoquinas pro-inflamatorias y la producción de quimioquinas que induce la inflamación y contribuye a la respuesta Th2 : TNF-α, IL-13, IL-25, IL-31, IL-33, TSLP
• Liberación de quimioquinas atraen células Th2 y eosinófilos
• Apoptosis epitelial y extravasación en la DA y asma: IFN-γ, TNF-α, IL-32
• Respuesta innata celular linfoide tipo 2: IL5, IL13
• Respuesta Th2: IL-4, IL-5, IL-13
• Eosinofilia: IL-5, IL-25, IL-33
• La producción local y sistémica: IL-4, IL-13
• La unión de los receptores FcεRI en la superficie de los mastocitos y basófilos y su degranulación
• El músculo liso, la activación de miofibroblastos, hiperreactividad bronquial en asma: IL-4, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33
• La angiogénesis en la inflamación crónica: VEGF, IL-32
• Supervivencia y reactivación de la migración de células inflamatorias y su interacción con células residentes del tejido y otras células inflamatorias: IL-2, IL-4
• La activación de otros subconjuntos de células T efectoras, como células Th9, Th17 y Th22 y su contribución a la producción de moco, inflamación de los tejidos y regeneración.

ca severa en estas enfermedades.

La activación de las células epiteliales y la liberación de IL-25, IL-31, IL-33 y TSLP contribuyen a respuestas tipo 2 de las células T y las células linfoides innatas (Figura 2). Estas citocinas desempeñan un papel en la producción de IgE específica a alérgenos, en la eosinofilia, la permeabilidad del endotelio para el reclutamiento de células inflamatorias a los tejidos inflamados, en la producción de moco y la disminución del umbral de la contracción de las células del músculo liso.

El descubrimiento de las ILCs ha cambiado nuestra percepción de los linfocitos T considerados como los principales secretores de citocinas y efectoras de inmunidad y nos ha hecho conscientes de la inmunidad celular innata como una fuente completamente no considerada de las citocinas efectoras.. Particularmente ILCs tipo 2 pueden contribuir a inflamación de tipo Th2, similar a las células Th2 en modelos de ratón. Las

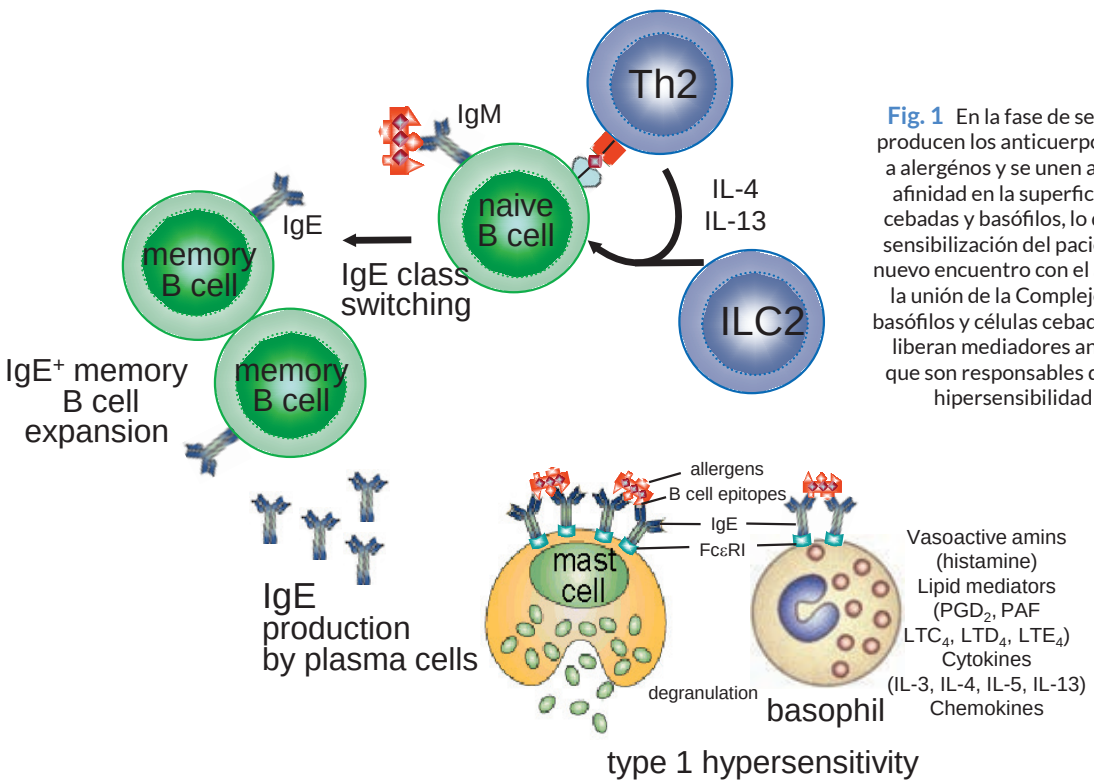


Fig. 1 En la fase de sensibilización. Se producen los anticuerpos IgE específicos a alergénos y se unen a la FcεRI de alta afinidad en la superficie de las células cebadas y basófilos, lo que conduce a la sensibilización del paciente. Cuando un nuevo encuentro con el alérgeno provoca la unión de la Complejos IgE-FcεRI en basófilos y células cebadas sensibilizados, liberan mediadores anafilactogénicas que son responsables de la reacción de hipersensibilidad inmediata.

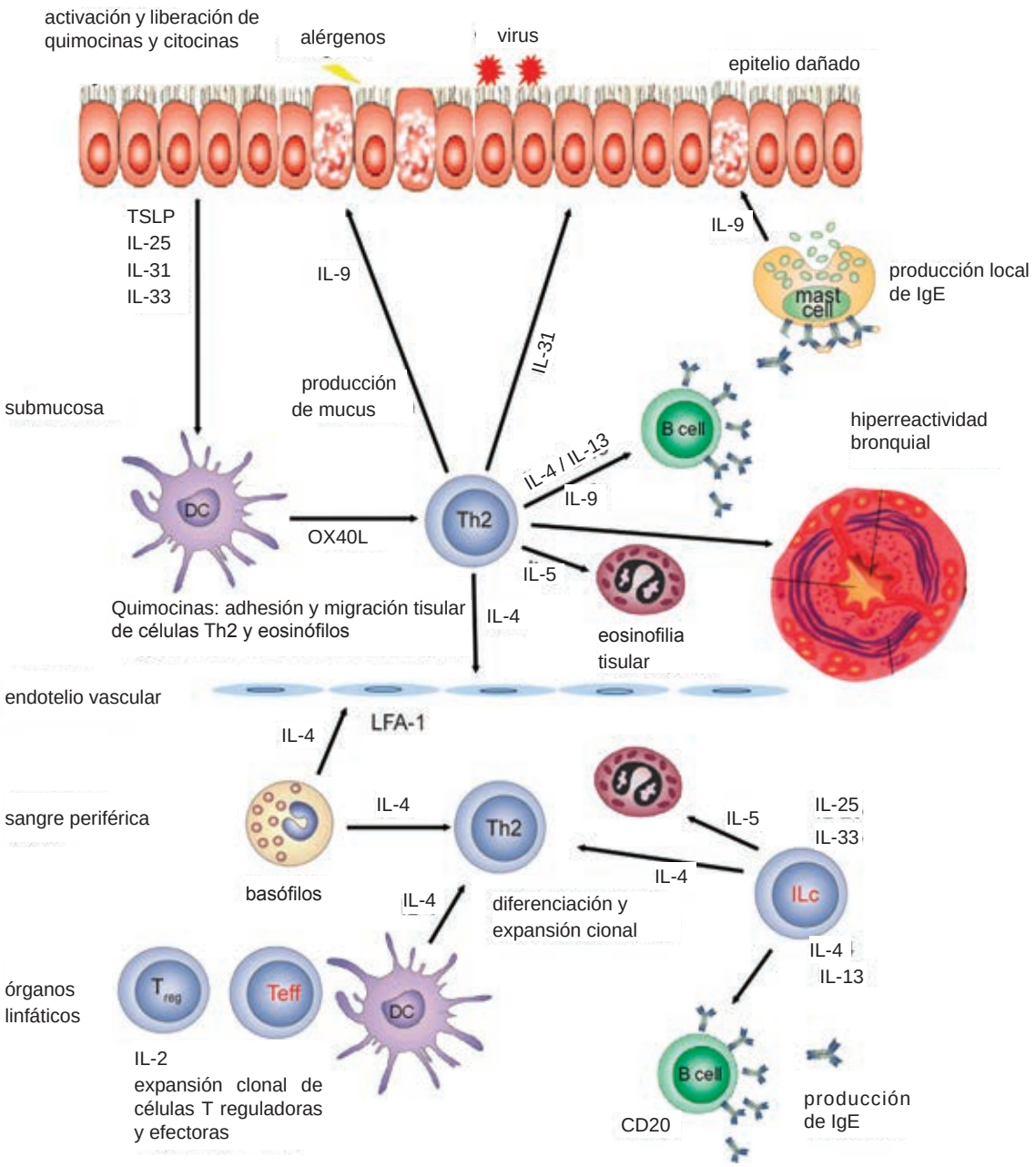
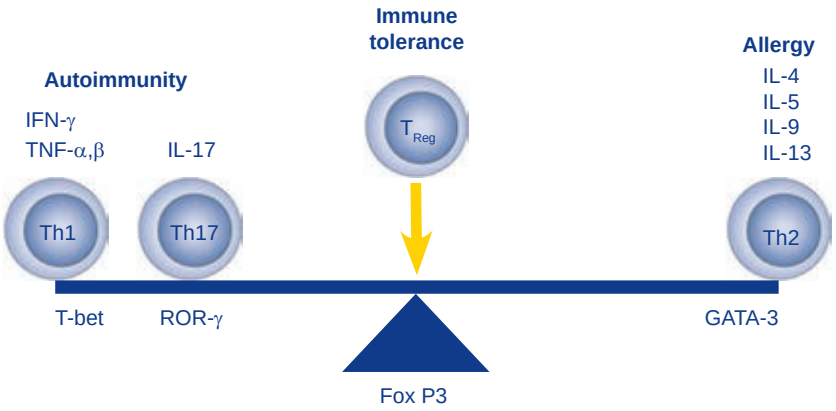


Fig. 2 Mecanismos patogénicos en la inflamación alérgica. Permeabilidad epitelial y la activación y la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-13, TSLP, IL-31, IL-33) induce a la inflamación y contribuye a la respuesta Th2. Células epiteliales altamente activadas sufren apoptosis, resultando en erosión.. Las quimiocinas son actores esenciales para el reclutamiento de las células inflamatorias, que es seguido por la supervivencia y la reactivación de la migración de células inflamatorias y su interacción con células residentes del tejido y otras células inflamatorias. Células linfoides innatas (ILC2) juegan un papel en la activación y el reclutamiento de células T y B; y son los proveedores en fase temprana de las citosinas de reclutamiento de las células Th2 y T. El entorno inmune tipo Th2 se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33 procedentes de las células Th2 y células residenciales. La eosinofilia es inducida por IL-5, IL-25, IL-33. La producción local y sistémica de IgE se lleva a cabo en pacientes alérgicos con la participación de IL-4, IL-13. Otros subconjuntos de células T efectoras, tales como células Th9, Th17 y Th22 también juegan un papel parcial en la inflamación, la producción de moco y la cicatrización de los tejidos. La activación del músculo liso, de miofibroblastos y la hiperreactividad bronquial es relacionada a la IL-4, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33. Varias quimiocinas y moléculas de la vía del ácido araquidónico y otras moléculas pequeñas juegan un papel en el reclutamiento de células inflamatorias y mayor aumento de las cascadas inflamatorias.



	Th1	Treg	Th2
Transcription factors	T-bet	FoxP3	GATA-3
Major functions	Delayed type of hypersensitivity, macrophage activation limited B cell help/ inhibition	inhibition of Th1 and Th2 cells inhibition of mo/mac inhibition of DC maturation peripheral tolerance	chronic eosinophilic inflammation with high IgE
Beneficial role	Chronic intracellular infections: leishmaniasis, leprosy, virus infections	immunotherapy transplantation autoimmunity allergy/asthma pregnancy	arthritis autoimmunity helminth inf. pregnancy

Fig. 3 Concepto de desarrollo en la tolerancia de células T en la alergia y autoinmunidad. Después del descubrimiento de los subconjuntos de células Th1 y Th2 en 1986, se pensó que las células Th1 juegan un papel en infecciones y autoinmunidad y las células Th2 en la enfermedad alérgica. Ambos subconjuntos fueron considerados que tenían papeles recíprocos en la regulación del uno al otro. Después de la introducción de las células Treg, se demostró que aunque es recíproca la regulación entre los subconjuntos de célula Th individuales, las células Treg juegan un papel importante en la inducción de la tolerancia inmune en la alergia, autoinmunidad, trasplantes de órganos, cáncer, embarazo y en las infecciones crónicas.

células Th1 también contribuyen eficazmente en la fase efectora de las enfermedades alérgicas con su papel en la apoptosis del epitelio en el asma y en la AD. En los últimos años, **la inducción de la tolerancia inmune** se ha convertido en un objetivo prioritario para las estrategias de prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Tolerancia inmune a los alérgenos puede ser definido como el establecimiento de una tolerancia clínica a largo plazo contra los alérgenos, lo que implica inmunológicamente cambios en el tipo de respuesta de memoria de las células T y B alérgeno-específicas, así como en los umbrales de activación de las células cebadas y de los basófilos de tal manera que no causan más síntomas alérgicos (Figura 3). Las células reguladoras T y B y la producción de los anticuerpos bloqueadores de la IgE específica al alérgeno del isotipo IgG4 juegan un papel esencial en la tolerancia al alérgeno. Mecanismos similares de tolerancia inmunológica se realizan en apicultores expuestos a alta dosis de alérgeno y en los dueños de gatos (que no desarrollan la alergia), después de la inmunoterapia alergeno-específica, y en individuos que naturalmente superan las enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**:736-749.
2. Akdis M, Akdis, AC. Immune Tolerance. In: N Franklin Adkinson Jr BSB, Wesley Burks, William W Busse, Stephen T Holgate, Robert F Lemanske Jr, Robyn E O'Hehir, ed. Middleton's Allergy, 8th Edition, 2013.
3. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:621-631.
4. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:701-721.
5. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012;**18**:673-683.
6. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:773-786.
7. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1087-1096.
8. Rebane A, Zimmermann M, Aab A, Baurecht H, Koreck A, Karelson M et al. Mechanisms of IFN-gamma-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1297-1306.
9. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol* 2012;**24**:707-712.

5 RESPUESTA INMUNE INNATA EN ALERGIA

Michael N. Teng *Richard F. Lockey*
University of South Florida
Tampa, USA

MENSAJES CLAVE

- Las células epiteliales bronquiales y los queratinocitos de la piel juegan un papel importante en asma y dermatitis atópica.
- Las células linfoides innatas Tipo 2 son esenciales para la progresión del asma.
- Las subpoblaciones de células dendríticas pueden jugar tanto un papel proinfamatorio como antiinflamatorio.
- Las células epiteliales, las células dendríticas y las células linfoides innatas juegan un papel crucial durante la fase crónica de la inflamación alérgica, produciendo citoquinas proinflamatorias y quimiocinas que atraen otras células inflamatorias al tejido afectado.
- La inmunidad innata no-específica para el antígeno sirve como el puente para la respuesta inmunitaria adaptativa.

Mientras que se cree que la inflamación subyacente en el asma alérgica, en la rinitis alérgica y en la dermatitis atópica resulta de la actividad de células Th2, la respuesta innata (no específica para el antígeno) contra estos agresiones, suministra inductores clave para el inicio de la inflamación crónica. La respuesta inmunitaria innata comienza con la detección de estos agresiones por parte de las células epiteliales respiratorias y de la piel. El reconocimiento no específico por parte de las células epiteliales sucede por la vía de los receptores de reconocimiento de patrón (PRR), lo cual incluye tanto los PRR´s solubles (colectinas) como los celulares [Receptores tipo Toll (TLR)]. Los PRR´s solubles reconocen los motivos de carbohidrato de los microorganismos y pueden activar la cascada del complemento, iniciando la respuesta inflamatoria. Los PRR´s celulares son mejor conocidos por su interacción con patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP´s). Aunque los TLR´s son mejor conocidos por unirse a productos virales y microbianos, los alérgenos también interactúan con los TLR´s (por ejemplo, la proteína Der p 2 del ácaro del polvo casero, con el TLR4). La unión de los TLR´s y otros PRR celulares disparan la producción de interferón (INF) y citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Tanto la producción de INF tipo I como tipo III son importantes para la defensa antiviral. La producción de los niveles de INF por parte de las células epiteliales de la vía respiratoria de individuos asmáticos disminuye después de una infección viral, sugiriendo que el INF puede jugar un papel protector en la prevención de las exacerbaciones del asma viral. La producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNFα, IL-1, IL-6, IL-25, IL-33, TSLP) por parte de las células epiteliales, es el resultado de la activación del factor de transcripción NFκB.

Las células epiteliales que responden a las agresiones alergénicas también producen IL-25, IL-33 y linfoproteína estromal tímica (TSLP) (Figura 1). Estas citocinas tienen un efecto reductor sobre las células de la inmunidad innata y adaptativa. En particular, las células innatas tipo 2 (ILC2, Neocitos) son importantes para la patogénesis del asma. Las ILC2 se derivan de un progenitor linfoide común y se relacionan con las células inmunitarias innatas NK y RORγt (Figura 2). Las ILC2 responden a la estimulación de la IL-25, IL-33 y la TSLP produciendo altos niveles de citocinas "tipo Th2" (por ejemplo, IL-5, -9, y -13) tras la estimulación. Estas citocinas luego pueden activar eosinófilos (por la vía de la IL-5 y -13) y células cebadas (por la vía de la IL-9) así como linfocitos B y T (Figura 1). Adicionalmente, la secreción de IL-13 induce la producción de moco, el aumento en la contractilidad del músculo liso y la

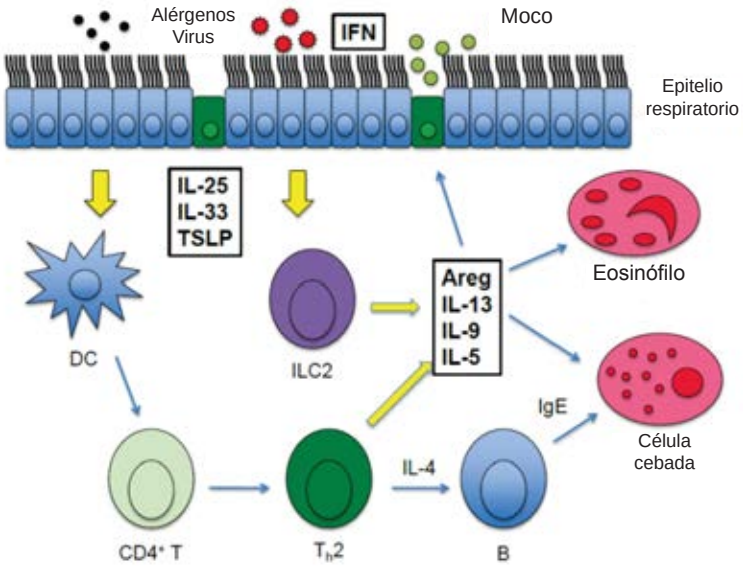


Fig.1 Respuesta inmunitaria innata en asma. La exposición a alérgenos o virus induce la respuesta inmunitaria innata en las células epiteliales de la vía respiratoria. La infección viral induce las respuestas de interferón (IFN) tipo I y III. Las células epiteliales también secretan IL-25, IL-33 y TSLP, las cuales activan células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y células dendríticas (DC). Las ILC2 producen citocinas "tipo Th2" (por ejemplo, IL-5, IL-9, y IL-13). Estas citocinas luego activan eosinófilos, células cebadas y células caliciformes para causar la enfermedad. Las ILC2 también producen anfiregulina (Areg) para inducir la remodelación de la vía respiratoria. El tráfico activo de DC hacia los órganos linfoides para iniciar respuestas de células T contra los alérgenos/virus promueve la patogénesis de la enfermedad. Adaptado de la referencia 3.

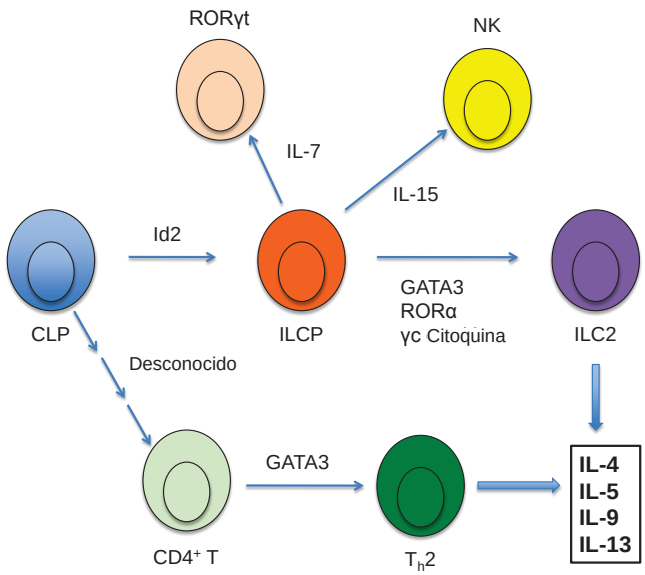


Fig. 2 Diferenciación de células ILC2. Los precursores de ILC (ILCP) se derivan de una célula progenitora linfoide común (CLP) en un proceso dependiente de Id2. Las ILCP se diferencian adicionalmente en RORγt, NK y células ILC2 a través de la actividad de los factores de transcripción (GATA3, RORα) y las citocinas (IL-7, IL-15). Las células CLP también se diferencian en células Th2 a través de la maduración tímica. Las células ILC2 y Th2 secretan un grupo de citocinas solapadas. Adaptado de la referencia 3.

activación de los macrófagos alveolares por una vía alternativa, lo cual conduce al incremento de la producción de IL-33. Las ILC2 también secretan anfiregulina, la cual puede estar involucrada en el remodelamiento de la vía respiratoria. La TSLP también direcciona la maduración de las células dendríticas pulmonares inmaduras (por sus siglas en inglés: DC) hacia células dendríticas convencionales capaces de presentar antígenos a las células T. Estas DC activadas por el alérgeno luego inician la respuesta inmunitaria adaptativa, característica de las enfermedades atópicas de la vía respiratoria.

En resumen, la inmunidad innata juega un papel clave en la iniciación del asma. El reconocimiento de agresiones por células epiteliales de las vías aéreas conduce a la activación de ILC2, que producen citocinas tipo Th2 y células dendríticas que estimulan la respuesta de las células T CD4+ alérgeno específicas, lo cual es necesario para el progreso del asma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol* 2013;**34**:540-547.
2. Hirota JA, Knight DA. Human airway epithelial cell innate immunity: relevance to asthma. *Curr Op Immunol* 2012;**24**:740-746.
3. Licona-Limon P, Kim LK, Palm MW, Flavell RA. Th2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013;**14**:536-542.
4. Minnicozzi M, Sawyer RT, Fenton MJ. Innate immunity in allergic disease. *Immunol Rev* 2011;**242**:106-127.
5. Vercelli D, Gozdz J, von Mutius E. Innate lymphoid cells in asthma: when innate immunity comes in a Th2 flavor. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2014;**14**:29-34.

6

CÉLULAS DENTRÍTICAS

Bart N. Lambrecht
Gent University
Gent, Belgium

MENSAJES CLAVE

- Las células dendríticas son de las primeras células inmunológicas en ponerse en contacto con los alérgenos en las superficies mucosas y pueden examinar los antígenos intraluminales extendiendo sus dendritas a través de la barrera epitelial.
- En el ganglio linfático valoran el tipo de antígeno hallado y subsiguientemente inducen la diferenciación de las células CD4 T colaboradoras y la activación de las células CD8 T así como la transferencia de algunos antígenos que encontraron hacia las células B.
- En el pulmón y la piel las células dendríticas tiene un rol muy importante en la fase crónica de la inflamación alérgica al producir quimiocinas que atraen otras células inflamatorias hacia tejidos inflamados.
- El conocer la forma en la cual las células dendríticas inducen y mantienen la inmunidad Th2 determinará nuevos enfoques terapéuticos selectivos para las enfermedades alérgicas.

La respuesta inmune adaptativa a los alérgenos se caracteriza por una vía humoral (producción de IgE por los linfocitos B), y una vía celular, (linfocitos CD8 y CD4 que responden al alérgenos en el contexto de las moléculas MHCI y MCHII). Previo a la respuesta de la inmunidad adaptativa inducida por alérgenos ambientales o alimentarios, el alergeno debe atravesar las barreras naturales del organismo, (piel, membranas mucosas), y llegar a las células del sistema inmune que están recirculando por los ganglios linfáticos, (GL). Las células dendríticas, (CD), son de las primeras células del sistema inmune en contactar a los alérgenos en las superficies mucosas. En el pulmón, en el intestino y en la piel las CD se encuentran entra las células epiteliales basales y estudian los antígenos intraluminales extendiendo sus dendritas a través de la barrera epitelial, (Figura 1).

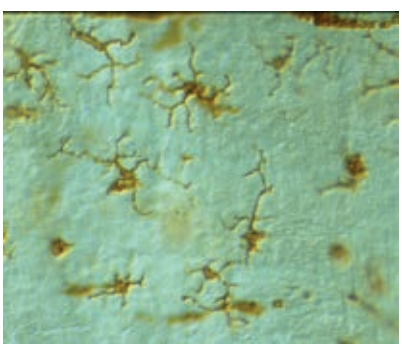


Fig. 1 Las células dentríticas cruzanla barrera epitelial.

Después de haberse unido al antígeno y procesarlo, las CD migran al GL y presentan este antígeno procesado a los linfocitos T vírgenes, lo que provoca una expasión clonal de estos linfocitos diferenciándose ellos en células T antígeno específicas, (Figura 2). Las CD que llegan al GL de acuerdo al tipo de alérgeno o de germen patógeno hallado en la periferia inducen la diferenciación de los CD4 T colaboradores, (Figura 3), la activación de los CD8 T efectores y transfieren algunos de los antígenos procesados hacia las células B. Las CD del pulmón de ratas expuestas a ácaros del polvo casero, (por sus siglas en inglés HDM), son necesarias y suficientes para determinar una sensibilización Th2 a HDM. Las CD del pulmón y de la piel también tienen un rol definitorio en la fase crónica de respuesta alérgica, produciendo quimiocinas que atraen otras células inflamatorias hacia los tejidos periféricos, (Figura 2). Además la IgE alérgeno-específica, a través del receptor FcεRI y la alergeno expecífica a través del receptor FcγRIII favorecen el acoplamiento de los alérgenos a las CD aumentando aún más las reacciones inmunes Th2. Tanto en la sensibilización como en la provocación con

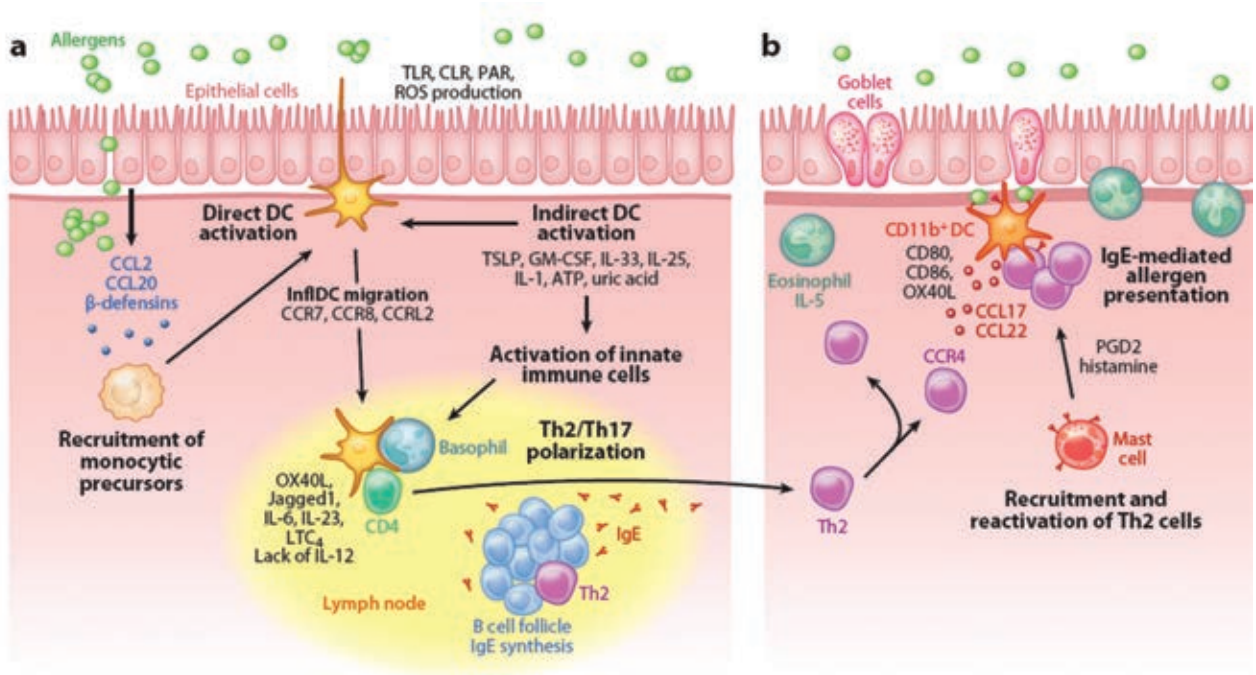


Fig. 2 Role of dendritic cells in inflammation and T-cell polarisation.

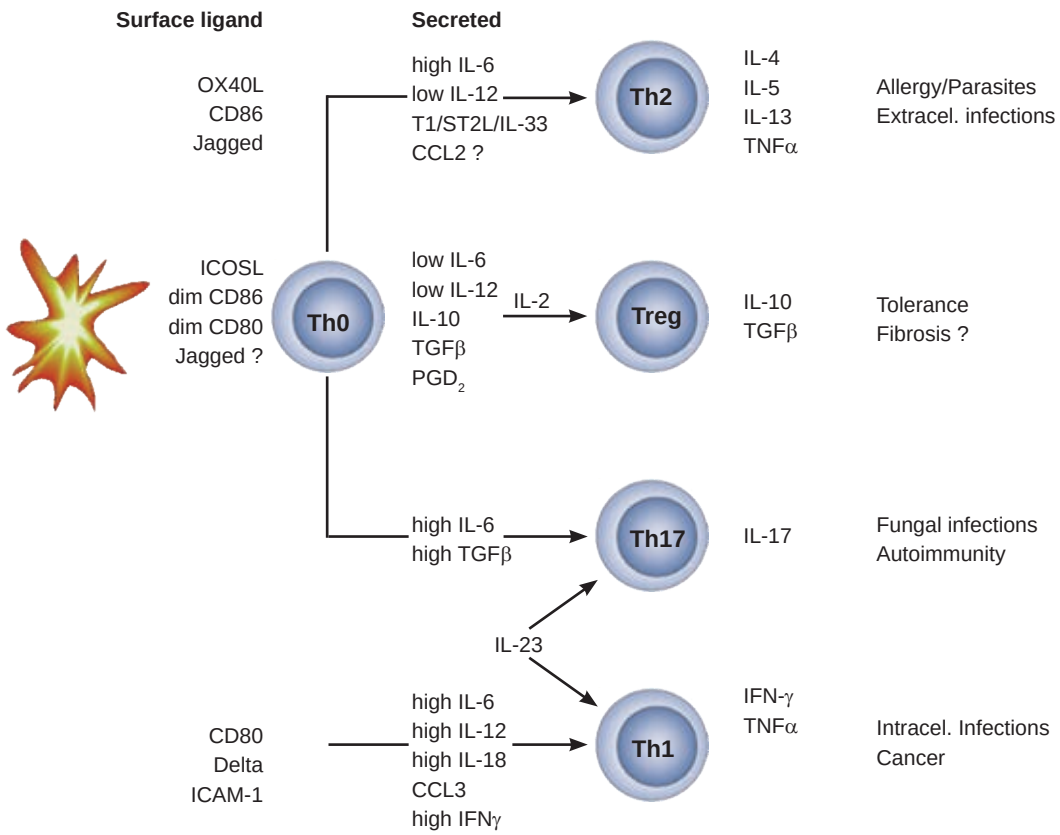


Figure 3 Factors that affect T-cell differentiation.

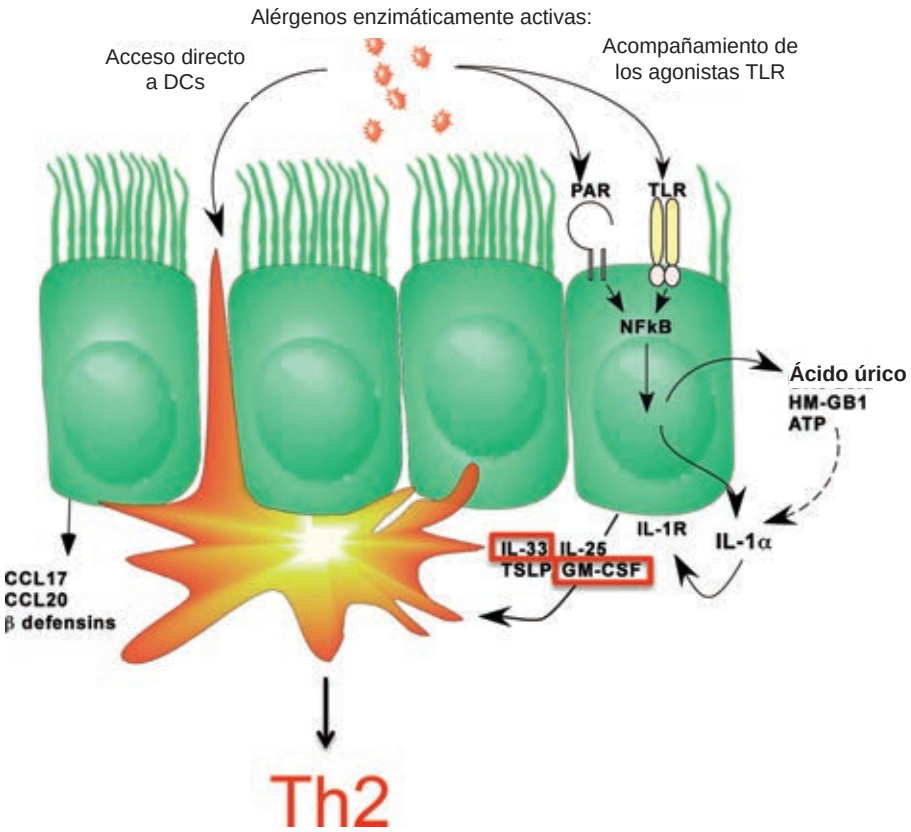


Fig. 4 La interacción de células dentríticas y de células epiteliales que conduce al proceso inflamatorio.

alérgenos las CD se encuentran en contacto con las células epiteliales vecinas. La estimulación por parte de los alergenos de receptores de reconocimiento de patrones en las células epiteliales -como el TLR4, *("Toll like receptor 4")*-, o de receptores activadas por proteasas resulta en la producción de quimiocinas y citocinas por las células epiteliales, (Figura 4), que reclutan más CD y las programan para estimular respuestas Th2. Células epiteliales y otras células de sistema inmune innato producen señales endógenas de peligro como el ácido úrico, ATP y Sector 1 del Grupo de Alta Movilidad, (HM.GB1, *"High Mobility Group Box 1")* que pueden tener el mismo efecto sobre las CD.

Los paciente con dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma tienen un aumento de las CD activadas con IgE en los tejidos inflamados. No es de extrañar que los tratamientos enfocados a la función de las CD en alergia sea una opción terapéutica. Sin embargo, eliminando completamente la función de las CD induciría una inmunodeficiencia. Por lo cual es muy importante conocer como las CD inducen y mantienen selectivamente la función inmune Th2 para tener nuevas opciones terapéuticas en alergia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lambrecht BN, Hammad H. Lung dendritic cells in respiratory viral infection and asthma : from protection to immunopathology *Ann Rev Immunol* 2012;**30**:243-270.
2. Plantinga M, Guilliams M, Vanheerswynghels M, Deswarte K, Branco-Madeira F, Toussaint W et al. Conventional and monocyte-derived CD11b(+) dendritic cells initiate and maintain T helper 2 cell-mediated immunity to house dust mite allergen. *Immunity* 2013;**38**:322-335.
3. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012;**18**:684-692.
4. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009;**15**:410-416.
5. Kool M, Willart MA, van Nimwegen M, Bergen I, Pouliot P, Virchow JC et al. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity* 2011;**34**:527-540.

7 CÉLULAS NATURAL KILLER Y CÉLULAS NATURAL KILLER-T

Günnur Deniz
Istanbul University
Istanbul, Turkey

MENSAJES CLAVE

- Las células natural killer (NK, literalmente traducido: 'asesinos naturales') muestran una función reguladora potente mediante la secreción de diversas citocinas o el contacto célula-célula. Así, regulan las respuestas innata y adaptativa y mantienen la homeostasis inmune.
- Las células NK expresan subpoblaciones similares a las células T colaboradoras, tales como las células NK1, NK2 y NK reguladoras.
- La comprensión de los mecanismos que participan en el origen de las enfermedades alérgicas es esencial para desarrollar estrategias de tratamiento y prevención
- Los descubrimientos recientes en los subconjuntos de células NK apoyan su papel en las enfermedades alérgicas.

Más allá de la heterogeneidad en la patogénesis del asma, el conocimiento actual destaca el predominio de un subgrupo con respuesta inmunitaria tipo TH2 y eosinofilia. Sin embargo, el asma alérgica puede además involucrar respuestas inmunes innatas independientes de células T. Varias poblaciones de células linfoides innatas (ILC), incluyendo las células 'asesinas naturales' o natural killer (NK), las células T γδ T y las células NK1 restringidas por CD1 han sido previamente implicadas en la regulación de la respuesta inmune en el tracto respiratorio.

Las células NK son linfocitos innatos que representan una primera línea de defensa contra la infección y el cáncer. Las vías aéreas son una ruta mayor para la entrada de diversos patógenos al cuerpo; la habilidad de las células NK para responder rápidamente a la infección sugiere un importante rol de estas células en las infecciones pulmonares agudas. El reciente desarrollo en nuestra comprensión de las subpoblaciones de células NK apoya su rol en las enfermedades alérgicas contribuyendo a la generación de células Th1 o Th2 alérgeno-específicas, así como la inducción o supresión de la IgE. La existencia *in vivo* e *in vitro* de subpoblaciones de células NK en humanos, similares a las células Th1 y Th2, con distintos patrones de producción de citocinas, como las células NK secretoras y no secretoras de IFN-γ apoyan firmemente este concepto (Figura 1). La subpoblación NK secretora de IFN-γ mostró un patrón de citocinas similar al típico Th1. En contraste, la subpoblación NK no secretora de IFN-γ estuvo compuesta de células NK productoras de IL-4, IL-5 e IL-13. Estos resultados demuestran que en los seres humanos las células NK circulantes conservan subpoblaciones efectoras con distintos perfiles de producción de citocinas y pueden mostrar diferentes propiedades inflamatorias. Además, se ha reportado que los pacientes con rinitis alérgica tuvieron un mayor porcentaje y citotoxicidad de células NK en comparación con los pacientes no atópicos. El porcentaje medio de células NK secretoras de IL-4 e IL-13 fue significativamente mayor, mientras que las células NK IFN-γ^+ no fueron significativamente menores en pacientes con rinitis alérgica en comparación con los controles no atópicos. Dado que las células NK son células importantes en la inmunidad innata y la iniciación de respuestas inmunes, sus diferentes patrones de producción de citocinas pueden ser importantes en el cambio del entorno de citocinas y la inducción de la diferenciación de las células T.

Las células natural killer-T (NK-T) son células T únicas, restringidas por CD1d, con marcadores de superficie celular NK. Estas células pueden jugar un rol importante en la patogé-

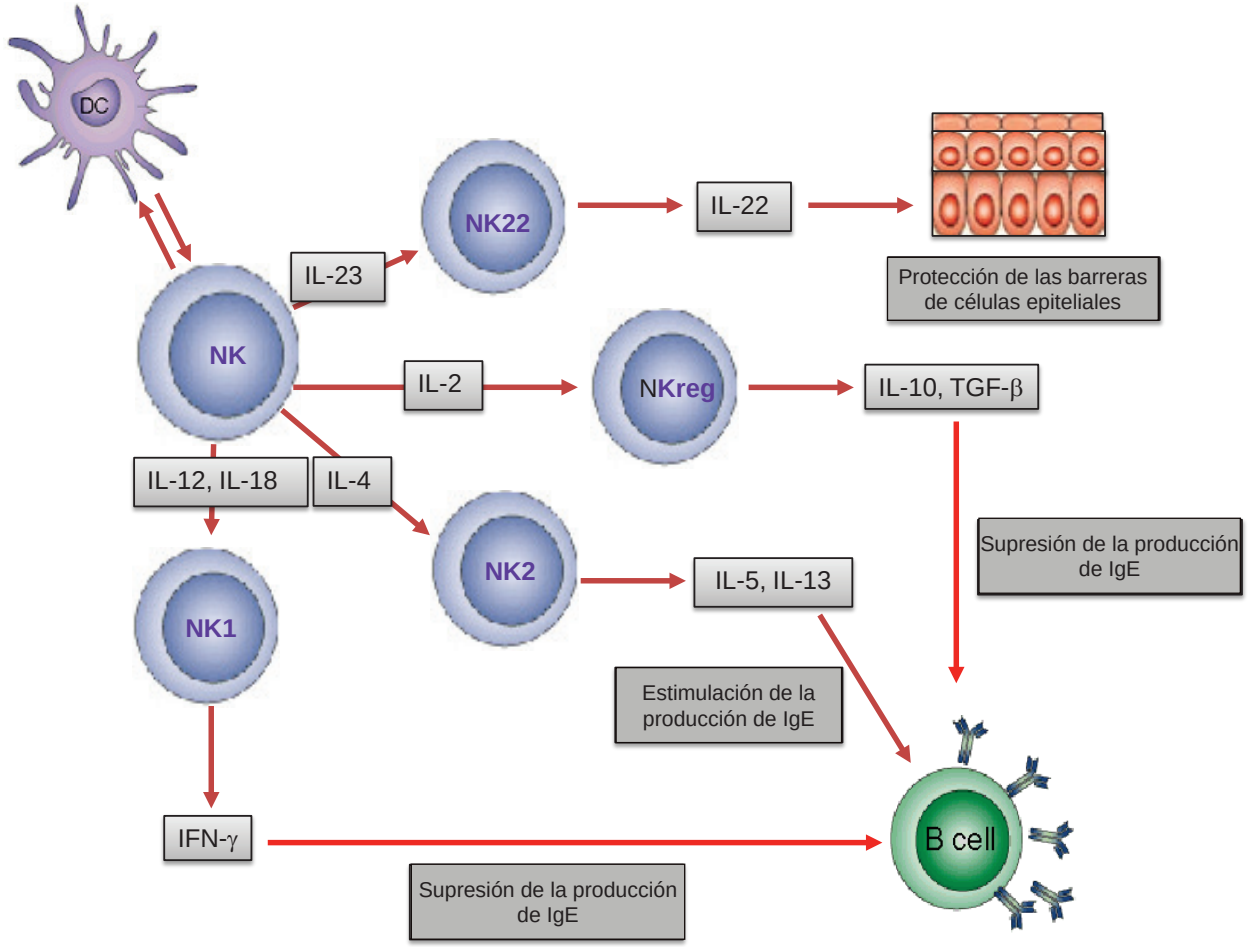


Fig. 1 Las células NK se dividen en cuatro diferentes subpoblaciones según las citocinas que secretan. Las células NK se han detectado en estrecho contacto con las células dendríticas. Las células NK cultivadas en IL-12 e IL-18 (NK1) producen IFN-γ ae inhiben la producción de IgE, mientras que las células NK cultivadas en IL-4 (NK2) producen IL-5 e IL-13 y estimulan la producción de IgE. Las células NK reguladoras producen IL-10 y TGF-β y suprimen la producción de IgE. La subpoblación NK22 secretora de IL-22 podría tener un rol en la protección de las barreras de células epiteliales. . (*Modificado por J Allergy Clin Immunol, 132/3, Deniz G,van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases, 527-35, Copyright 2013, with permission from Elsevier.*)

nesis del asma. Las células NK-T invariantes y las células T $CD4^+$ no convencionales, restringidas por MHC clase II, se encontraron predominantes en los pulmones y en el líquido del lavado broncoalveolar de pacientes con asma alérgica. Aunque las células NK-T restringidas por CD1d podrían desempeñar un papel en la modulación del fenotipo asmático, no son los controladores críticos de la respuesta asmática y como máximo tienen un papel modulador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol* 2012;**24**:707-712.
2. Pichavant M, Matangkasombut P, Dekruyff RH, Umetsu DT. Natural killer T cells regulate the development of asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;**5**:251-260.
3. Mesdaghi M, Vodjgani M, Salehi E, Hadjati J, Sarrafnejad A, Bidad K et al. Natural killer cells in allergic rhinitis patients and nonatopic controls. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;**153**:234-238.
4. Deniz G, Erten G, Kücüksezer UC, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E et al Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol* 2008;**180**:850-857.
5. Deniz G, van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:527-35.
6. Deniz G, Akdis M, Aktas E, Blaser K, Akdis CA. Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN-gamma-secreting and IFN-gamma-nonsecreting NK cells. *Eur J Immunol* 2002;**32**:879-884.

8 CÉLULAS LINFOIDES INNATAS

Hirohisa Saito
National Research Institute for Child Health & Development
Tokyo, Japan

MENSAJES CLAVE

- Las células linfoides innatas (CLI) son células con morfología linfoide, pero carentes de receptores de antígeno rearreglados, así como de marcadores mieloides y de células dendríticas.
- Son células derivadas del precursor comprometido de CLI.
- Las CLI del grupo 1 (CLI-1) liberan IFN-γ, pero no citocinas de patrón Th2, y Th17 bajo la influencia de IL-12 e IL-18.
- Las CLI del grupo 2 (CLI-2) podrían tener un papel en las enfermedades alérgicas y la inflamación eosinofílica a través de la liberación de las citocinas tipo Th2 IL- 5, IL-9 e IL-13, al ser estimuladas con IL-25, IL-33 y Linfopoyetina Tímica Estromal
- Las CLI del grupo 3 (CLI-3) podrían tener un papel en algunas enfermedades alérgicas crónicas mediante la liberación de las citocinas Th17 IL-17 e IL-22.

DEFINICIÓN Y ONTOGENIA

Las células linfoides innatas (CLI) son células con morfología linfoide, pero carentes de receptores de antígeno rearreglados, dependiente del gen activador de la recombinación (RAG). También carecen de marcadores del linaje mieloide y de células dendríticas (Lineaje – (Lin-). De acuerdo con esta definición, las células asesinas naturales (NK) y las células inductoras del tejido linfoide (LTi) se incluyen dentro de la población de células CLI. Las células NK median las respuestas inmunitarias iniciales frente a virus y células cancerosas. Las células LTi son esenciales para la formación de los ganglios linfáticos.

Podemos clasificar a las células CLI en 3 grupos: Las células del grupo 1 (CLI1) se definen por su capacidad de producir IFNγ y su incapacidad de producir citocinas asociadas a las células Th2 y Th17. Se desarrollan bajo la influencia de IL-12 e IL-18. Las células del grupo 2 (CLI2) son capaces de producir citocinas del patrón Th2 (IL-5, IL-9 e IL-13) en respuesta a las citocinas derivadas del epitelio IL-25, IL-33 y Linfopoyetina Tímica Estromal (TSLP). Las células CLI del grupo 3 (CLI3) pueden producir las citocinas del patrón Th17 IL-17 e/o IL-22 en presencia de IL-1β e IL-23. Algunas CLI3 expresan el receptor desencadenante de la citotoxicidad natural (NCR) NKp46 (CLI3 NCR+). Las células CLI3 NCR+ pueden producir IL-22, pero no IL-17, mientras que las células CLI3 NCR-- son capaces de producir IL-17 pero no IL-22. Sin embargo, es de hacer notar que las células CLI3 NCR-- pueden también producir IL-22. Se ha sugerido recientemente que las CLI se derivan de un precursor CLI comprometido, no asociado en su desarrollo con las células NK ni las LTi.

PAPEL DE LAS CLI EN ALERGIA

ILas CLI2 incluyen células cooperadoras naturales Lin- SCA1+ que se encuentran en grupos linfoides asociados a grasa, nuocitos Lin-SCA1+ y células cooperadoras innatas tipo 2 Lin-SCA1- derivadas de ganglios linfáticos de ratones inyectados con IL-25 e/o IL-33 o infectados con N brasiliensis. Las CLI2 son importante en la resistencia del huésped frente a los nematodos. Aunque las células Th2 son una importante fuente de citocinas tipo 2 durante las reacciones alérgicas y asmáticas, las CLI2 también contribuyen con la patogenia de la enfermedad, especialmente donde se libera IL-25, IL-33 y TSLP por parte del epitelio inflamado y lesionado. Las CLI2 humanas tienen propiedades similares a las de sus contrapartes murinas. Adicionalmente, las CLI2 humanas expresan CRTh2 (moléculas homóloga al receptor quimiotáctico expresada en las células Th2) en su superficie. Las células CLI3 productoras de IL-17 juegan un papel en la inflamación neutrofílica en un endotipo particular de asma mediante la producción de IL-1β por parte de macrófagos estimulados con patrones moleculares asociados a lesión (DAMPs) y/o patrones moleculares asociados a

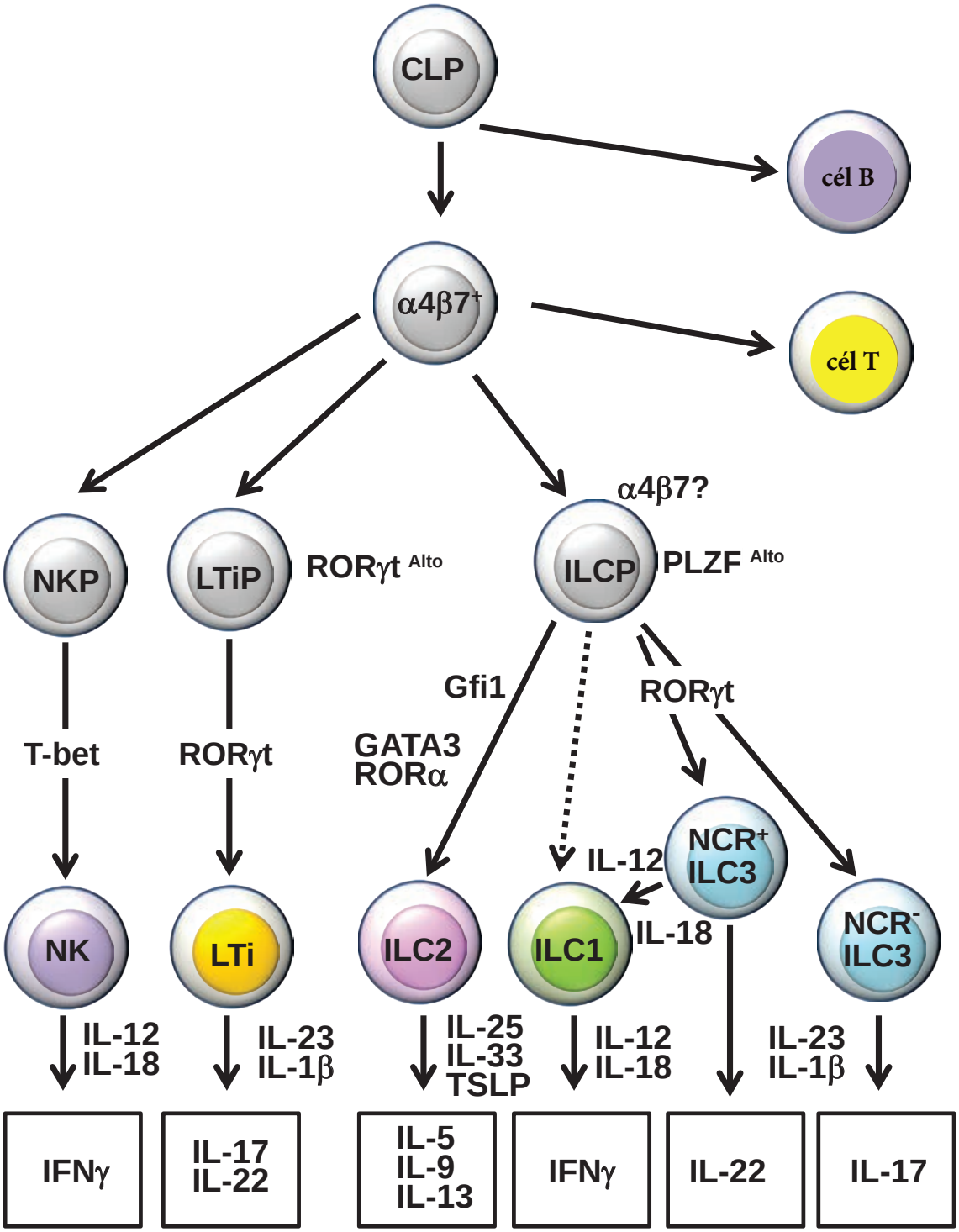


Fig. 1 Ontogenia de las células linfoides innatas (CLIs). Un precursor comprometido (ILCP) con un alto nivel de factor transcripcional PLZF (2) puede originar CLI1, CLI2, y CLI3, pero no células LTi ni NK, que se originan de un progenitor común α4β7+ compartido por los 3 linajes CLI. El desarrollo de las CLI2 depende de los factores transcripcionales Gfi1, GATA3 y RORα. Las CLI3 requieren del factor transcripcional RORγt para su desarrollo y función. Aunque las células CLI3 NCR+ pueden dar origen al CLI1 si se estimulan con IL-12 e IL-18, la vía de diferenciación no se comprende bien aún.

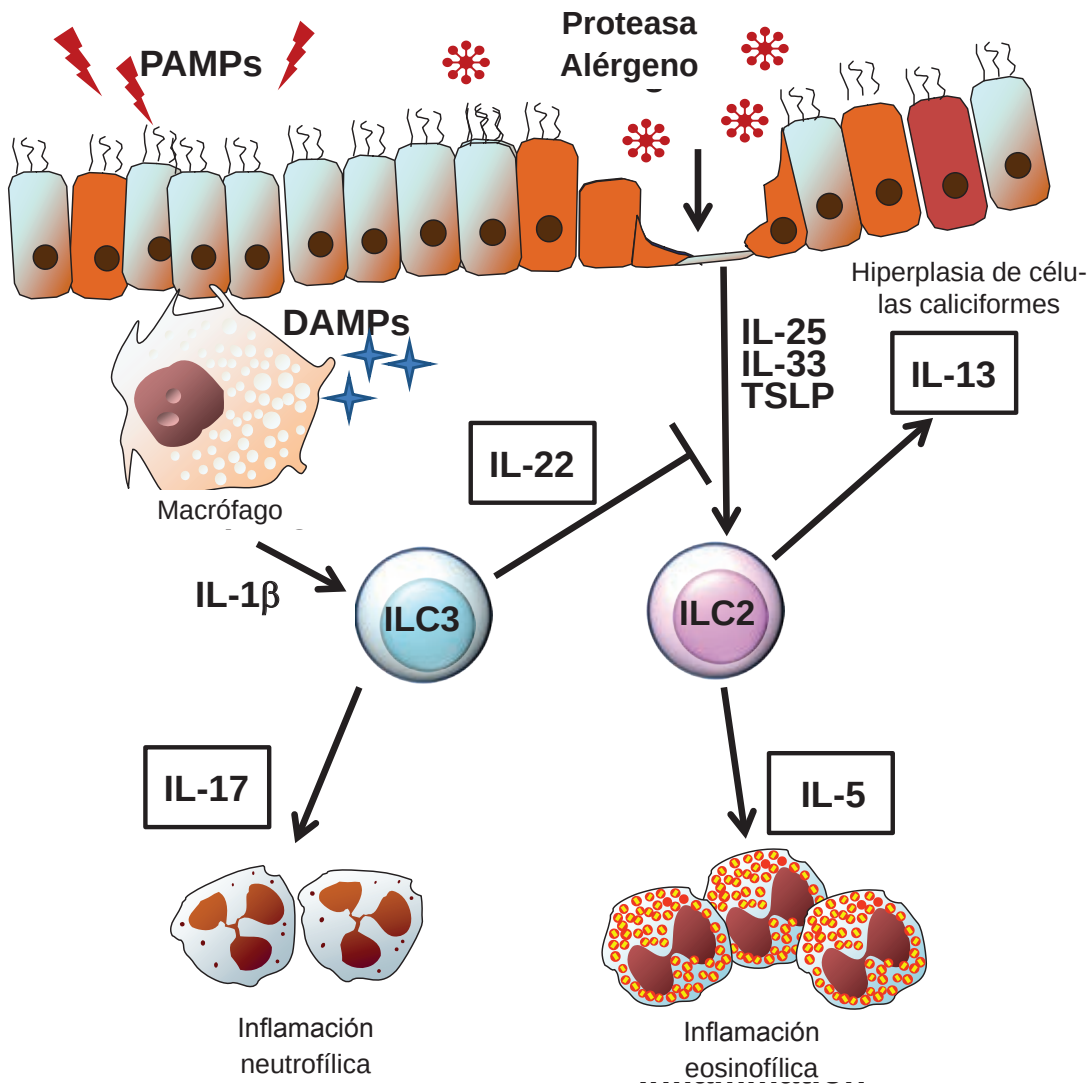


Fig. 2 El papel de las CLI en alergia. Los tejidos epiteliales pueden liberar IL-25, IL-33 y TSLP en respuesta a alérgenos con actividad proteasa, tales como la papaína o los ácaros del polvo casero, DAMPs, PAMPs y citocinas tipo Th2.En respuesta a las citocinas derivadas del epitelio, las CLI2 pueden liberar IL-13, la cual induce inflamación y remodelación (como hiperplasia de células caliciformes) del tejido, e IL-5, la cual puede inducir inflamación eosinofílica. Las CLI3 liberan IL-17, la cual puede inducir inflamación neutrofílica, e IL-22, la cual inhibe la liberación de citocinas activadoras de CLI2.

patógenos (PAMPs). La expresión de IL-22, citocina de la familia de la IL-10 que puede ser liberada por las CLI3, las células LTi o por las Th17, está incrementada en la inflamación alérgica crónica del pulmón y la piel. La IL-22 inhibe la producción de IL-25 e IL-33, citocinas activadoras de las CLI2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells-a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:145-149.
2. Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, Bendelac A. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature* 2014 [Epub ahead of print Feb 9] doi: 10.1038/nature13047.
3. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells--how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:75-87.
4. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014;**20**:54-61.

9 MASTOCITOS

Stephen J. Galli
Stanford University
Stanford, USA

MENSAJES CLAVE

- Los mastocitos se desarrollan en prácticamente todos los tejidos a partir de precursores sanguíneos.
- Los mastocitos son la principal fuente de histamina y de otros mediadores que participan en la anafilaxia y en otras enfermedades alérgicas.
- Los mastocitos se pueden activar rápidamente (en minutos) y liberar mediadores cuando los anticuerpos IgE unidos a los receptores de IgE (FcεRI) en la superficie celular reconocen a un alérgeno.
- Los mastocitos también pueden activarse y liberar mediadores mediante otras sustancias, que actúan independientemente de la IgE.
- Los mastocitos pueden ser beneficiosos para mejorar la resistencia a los venenos de animales y la defensa del huésped frente a ciertos parásitos.

¿QUÉ SON LOS MASTOCITOS?

En los seres humanos y otros vertebrados, los mastocitos se localizan en prácticamente todos los tejidos, a menudo cerca de las superficies epiteliales (p.ej., la piel, el sistema respiratorio y el tracto gastrointestinal) y adyacentes a los vasos sanguíneos, nervios, células del músculo liso y fibroblastos. Los precursores de los mastocitos se originan en la médula ósea, circulan por la sangre, y luego penetran en los tejidos donde completan su maduración, convirtiéndose en células repletas de gránulos citoplasmáticos (Figura 1 A y C). En estos gránulos se almacenan sustancias producidas por los mastocitos (también llamadas "mediadores") que cuando se liberan ejercen acciones importantes sobre otras células. Los gránulos de los mastocitos contienen la mayor parte de la histamina del cuerpo y prácticamente toda la heparina, así como diferentes proteasas (Tabla 1). Cuando los mastocitos se "activan" (es decir, se estimulan y liberan sus mediadores) liberan histamina, heparina y proteasas mediante "degranulación" (Figura 1B , D); y también secretan muchos otros mediadores que no se almacenan, sino que los sintetizan los mastocitos activados, como son leucotrienos, prostaglandinas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento peptídico (Tabla 1). En las enfermedades alérgicas, en las infecciones parasitarias y en otras entidades puede haber un aumento de los mastocitos en los tejidos afectados.

¿CÓMO SE ACTIVAN LOS MASTOCITOS Y SE LIBERAN SUS MEDIADORES?

Los mastocitos expresan en su superficie cientos de miles de receptores de alta afinidad (FcεRI) que se fijan firmemente a la porción Fc de los anticuerpos IgE. Cada mastocito puede fijar anticuerpos IgE que reconocen alguno de los diferentes alérgenos de pólenes, alimentos, ácaros del polvo, medicamentos, etc.

Los mastocitos se activan cuando un antígeno se une y entrecruza dos moléculas de IgE contiguas, lo que produce un agregado de los FcεRIs, unidos a IgE, enviando así una señal a las células para que liberen sus mediadores (Figura 1 B y D).

Los mastocitos se pueden activar también de forma independiente a la IgE, p.ej., por sustancias producidas por microorganismos, algunos neuropéptidos y componentes de venenos animales (Tabla 2).

Los sujetos que tienen IgE específica frente a un alérgeno y que se exponen a éste por vía sistémica pueden sufrir una activación muy rápida de un gran número de mastocitos lo que originaría una anafilaxia en pocos minutos. Los ratones que carecen genéticamente de mastocitos

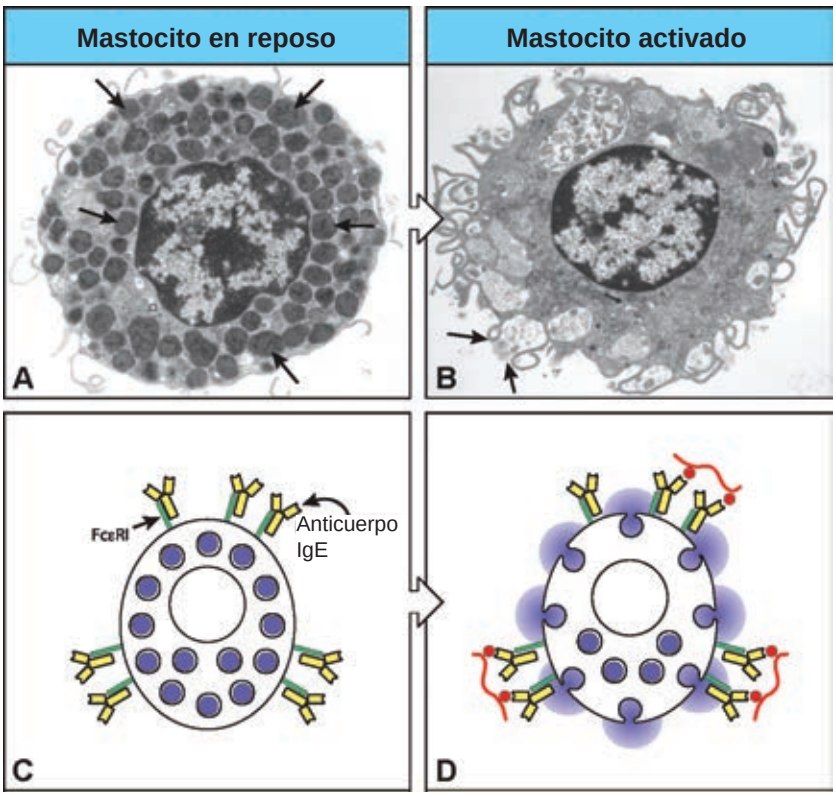


Fig.1 (A, C) El mastocito en reposo (microscopio electrónico en A y dibujo en C) contiene numerosos gránulos citoplasmáticos (indicado por flechas en A) y presenta IgE alérgeno-específica (símbolos amarillos en C) unida a receptores FcεRI (símbolos verdes en C) localizados en su superficie (B, D). Cuando el alérgeno (símbolos rojos en D) es reconocido por dos anticuerpos IgE adyacentes unidos a los receptores FcεRI del mastocito, se agregan los FcεRIs de la superficie celular produciendo la activación mastocitaria y la liberación del contenido de los gránulos mediante su fusión con la membrana plasmática (indicado por las flechas en la imagen de microscopio electrónico de B y en el dibujo de D). Estos mastocitos activados también secretan productos sintetizados de novo que no se encuentran almacenados en los gránulos.
(Figura modificada de Fig. 9.44 en Pharhm P. The immune System. 3rd edition, Copyright 2009 desde The Immune System by Pharham. Reproducido con el permiso de Garland Ciencia / Taylor & Francis LLC. Las imágenes de micrografías electrónicas A & B son cortesía de Ann M. Dvorak.)

TABLA 1

MEDIADORES DEL MASTOCITO

	MEDIADORES	EFECTOS BIOLOGICOS*
Preformados, almacenados en los gránulos y secretados tras la activación (en minutos)	Histamina	• Aumenta la permeabilidad vascular y la vasodilatación • Contracción del músculo liso bronquial • Causa picor y dolor • Influye en la respuesta inmunitaria y en la función de algunos nervios
	Heparina	• Anticoagulante • Necesaria para almacenar otros mediadores en los gránulos
	Proteasas (p.ej., Triptasa, quimasa, carboxipeptidasa A3)	• Degrada ciertas proteínas y péptidos, como componentes de los venenos animales • Regula la remodelación tisular • Convierte la angiotensina I en angiotensina II (quimasa)
Sintetizados y secretados tras la activación (en minutos para mediadores lipídicos, y horas para péptidos †)	Mediadores lipídicos (p.ej., leucotrienos, prostaglandinas)	• Regulan la migración y la función de los leucocitos • Aumentan la permeabilidad vascular • Inducen vasoconstricción o vasodilatación (según el tipo de mediador) • Contraen o relajan el músculo liso (vías respiratorias, tracto gastrointestinal) • Estimulan la secreción de moco
	Citocinas, quimiocinas, factor de crecimiento de péptidos	• Muchos efectos sobre otras células (leucocitos y células estructurales) que pueden estimular o suprimir la inflamación y / o remodelación tisular

* *Sólo se mencionan algunos de los numerosos efectos biológicos de estos mediadores.*

† *Algunos de estos pueden estar presentes en los gránulos y por lo tanto también pueden liberarse rápidamente tras la activación del mastocito.*

TABLA 2

MECANISMO DE ACTIVACION DE LOS MASTOCITOS*

Mecanismo de Activación †	Lugar donde ocurre	Comentarios
Entrecruzamiento de la IgE unida a FcεRI en la superficie del mastocito por antígenos reconocidos por la IgE	Anafilaxia, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma alérgica, algunos tipos de urticaria	El lugar de activación del mastocito depende del lugar de exposición al antígeno; en la anafilaxia, hay una distribución sistémica del antígeno por todo el organismo.
Reacción de sustancias microbianas o residuos de células dañadas o muertas con los receptores (receptores de tipo Toll u otros receptores de reconocimiento) localizados en la superficie o en el interior del mastocito.	Varios tipos de infección viral o bacteriana; áreas con daño o muerte celular	La exposición de los mastocitos a algunas de estas sustancias pueden influir en su respuesta a otras señales de activación, como la IgE y el antígeno.
Reacción de péptidos endógenos con sus receptores en la superficie del mastocito	Diferentes procesos patológicos o mecanismos de defensa del huésped que mantienen la salud	Péptidos endógenos que pueden activar algunos tipos de mastocitos, como neuropetidos, endotelina-1, y productos de la activación del complemento (C3a, C5a)
Reacción de péptidos exógenos con sus receptores en la superficie del mastocito que reconocen estos péptidos	Envenenamiento por veneno de reptiles	Algunos de los péptidos del veneno tienen una estructura similar a los péptidos endógenos que pueden activar a los mastocitos; las proteasas liberadas por degranulación en la activación mastocitaria, pueden degradar y reducir así la toxicidad de algunos componentes de los venenos

* *Además de los mecanismos de activación mastocitaria hay ciertos estímulos que pueden disminuir el grado de activación de los mastocitos.*

† *La activación de los mastocitos mediada por IgE o antígeno específica puede producir la liberación de muchos o todos los mediadores enumerados en la Tabla 1. Por el contrario, otros mecanismos de activación pueden dar lugar a la liberación selectiva de productos almacenados en los gránulos (p.ej., en respuesta a ciertos péptidos) o citocinas, quimiocinas y factores del crecimiento (p.ej., en respuesta a sustancias microbianas).*

(aunque tengan basófilos y otras células procedentes de la médula ósea que puedan fijar IgE) no sufren anafilaxia mediada por IgE o ésta aparece muy atenuada, lo que demuestra que los mastocitos participan de forma muy importante en esta reacción aguda, nefasta y potencialmente mortal.

La activación mastocitaria mediada por IgE puede participar en las reacciones de fase tardía (que ocurren horas después de la exposición al alérgeno) y en la inflamación alérgica crónica (p.ej. asma alérgico) mediante la acción de los mediadores mastocitarios sobre las células estructurales e inflamatorias de los tejidos afectados.

¿LOS MASTOCITOS APORTAN SALUD O SÓLO ENFERMEDAD?

Desde un punto de vista evolutivo, los mastocitos no se han desarrollado para producir enfermedad.

Posiblemente el papel beneficioso de los mastocitos consiste en aumentar la respuesta del huésped frente a algunos parásitos y otros patógenos, además de mejorar la resistencia innata y adquirida frente a determinados venenos animales.

Los mastocitos también pueden limitar la patología producida por respuestas inmunitarias innatas o adquiridas mediante la producción de mediadores con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galli SJ, Metcalfe DD, Arber DA, Dvorak AM. Basophils and mast cells and their disorders. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, eds. Williams Hematology, 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010;63:915-932.
2. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;**18**:693-704.
3. Reber L, Marichal T, Galli SJ. New models for analyzing mast cell functions in vivo. *Trends Immunol* 2012;**33**:613-625.
4. Marichal T, Starkl P, Reber LL, Kalesnikoff J, Oettgen HC, Tsai M, Metz M, Galli SJ. A beneficial role for Immunoglobulin E in host defense against honeybee venom. *Immunity* 2013;**39**:963-975.

10 BASÓFILOS

Hajime Karasuyama
Tokyo Medical and Dental University
Tokyo, Japan

MENSAJES CLAVE

- Por tiempo prolongado en los estudios de la Inmunología se había descuidado a los basófilos, debido a su pequeño número y similitud fenotípica con los mastocitos.
- El hallazgo de que los basófilos secretan grandes cantidades de citocinas del patrón Th2 (IL-4 e IL-13) terminaron con esta visión mantenida por tanto tiempo de los basófilos como parientes menores de los mastocitos, con escasa función.
- Los basófilos circulan normalmente en la sangre, y son reclutados en los tejidos afectados en diversos trastornos alérgicos, incluyendo rinitis alérgica, urticaria crónica, dermatitis atópica y asma.
- El reciente desarrollo de herramientas analíticas en modelos murinos ha identificado la participación crucial y no redundante de los basófilos en una variedad de respuestas inmunitarias, incluyendo la alergia.

Los basófilos son los granulocitos menos abundantes y representan menos del 1% de los leucocitos periféricos. Su existencia fue documentada por primera vez por Paul Ehrlich hace más de 100 años, pero su significado funcional fue un enigma durante largo tiempo. Los basófilos comparten ciertas características con los mastocitos residentes en los tejidos, incluyendo la presencia de gránulos basofílicos en el citoplasma, la expresión en su superficie de receptores para Ig E (FcεRI), y la liberación de mediadores químicos en respuesta a diversos estímulos (Tabla 1). Por lo tanto, se les ha considerado con frecuencia y en forma errónea como parientes o presursores secundarios y redundantes de los mastocitos, residentes de los tejidos. En efecto, en la clínica se ha usado a los basófilos como reemplazo de los menos accesibles mastocitos tisulares para la cuantificación in vitro de la respuesta de tipo inmediato contra alérgenos en pacientes alérgicos.

Los basófilos circulan en sangre periférica y en condiciones homeostáticas rara vez están presentes en los tejidos periféricos, en contraste con los mastocitos. La vida media de los basófilos circulantes es de aproximadamente 2 días, mientras que los mastocitos sobreviven durante meses en los tejidos periféricos. Aunque estas diferencias sugieren que los basófilos y los mastocitos pueden tener un papel diferente in vivo, no se ha suministrado evidencias definitivas al respecto hasta hace poco tiempo. Los basófilos liberan histamina preformada, leucotrieno C4 formado de novo y citocinas del tipo Th2 (IL-4 e IL-13), todas ellas sustancias participantes en las reacciones alérgicas. De hecho, se ha demostrado que los basófilos infiltran los tejidos en varios trastornos alérgicos,

TABLA 1

Diferencias entre basófilos y mastocitos		
	Basófilos	**Mastocitos**
Lugar de origen	médula ósea	médula ósea
Lugar de maduración	médula ósea	tejidos periféricos
Localización anatómica	sangre periférica	tejidos periféricos
Tiempo de vida	corto (varios días)	largo (semanas o meses)
Capacidad proliferativa	-	+

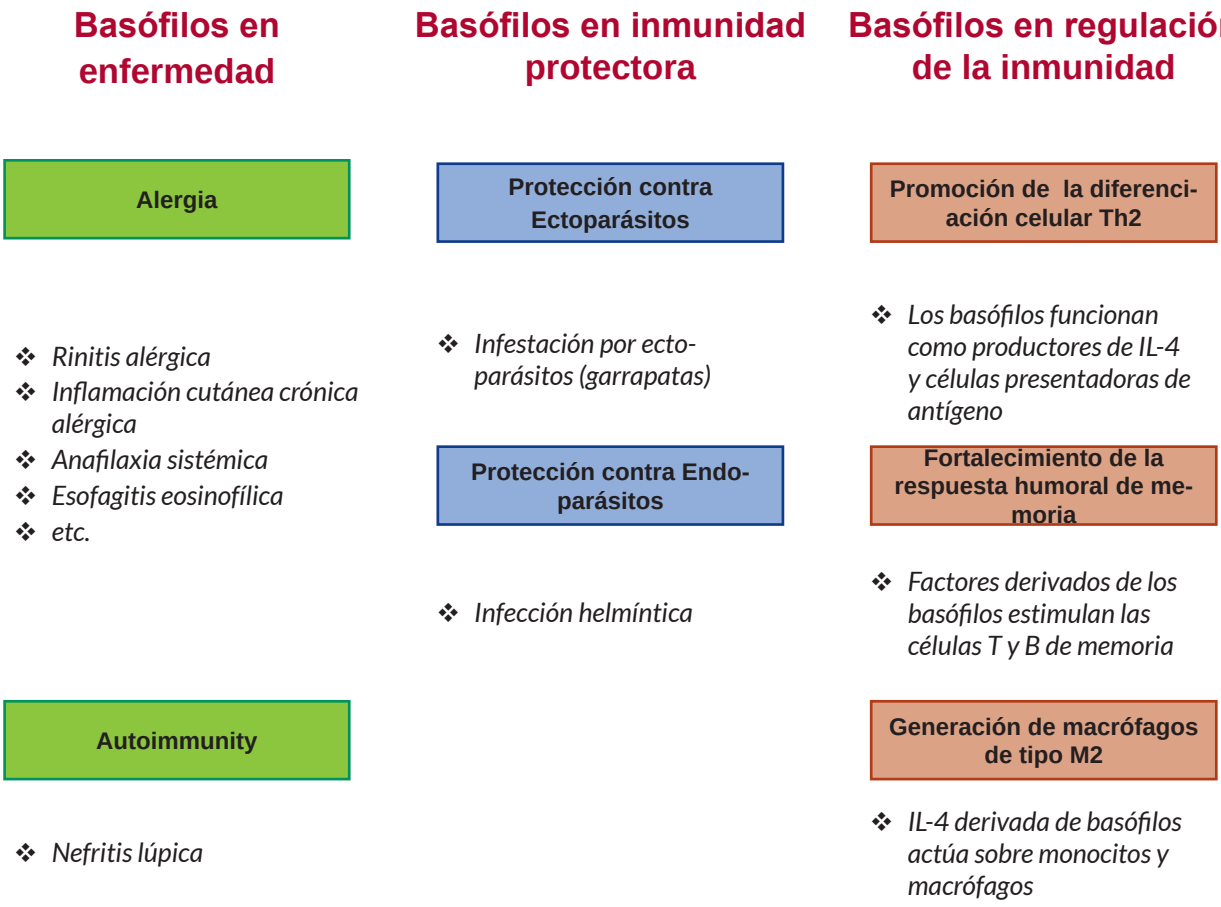


Fig. 1 Funciones de los basófilos no apreciadas previamente y develadas por estudios en ratones.

incluyendo rinitis alérgica, urticaria crónica, dermatitis atópica y asma.

Sin embargo, el inmenso influjo de esosinófilos en estas respuestas ha ocultado por mucho tiempo la importancia de la infiltración basofílica y se ha mantenido en duda si los basófilos tienen un papel crucial o si son solamente redundantes con los mastocitos.

El desarrollo reciente de herramientas analíticas para la función de los basófilos in vivo, incluyendo el estudio de ratones deficientes en basófilos, ha identificado el papel central y no redundante de los basófilos en una variedad de respuestas inmunitarias en modelos murinos, tales como reacciones alérgicas (rinitis alérgica, inflamación alérgica cutánea crónica, anafilaxia sistémica y esofagitis eosinofílica), autoinmunidad (nefritis lúpica), inmunidad protectora frente a infecciones parasitarias (ectoparásitos y helmintos intestinales), y regulación de la inmunidad innata y adquirida (generación de células Th2 y macrófagos tipo M2 así como intensificación de la inmunidad humoral) (Figura 1).

Es de hacer notar que el número de basófilos reclutados hacia los tejidos afectados de los modelos murinos es mucho menor que el de eosinófilos, al igual que se observó en pacientes alérgicos, sugiriendo que los basófilos pueden jugar papeles clave en el desarrollo y exacerbación de los trastornos alérgicos en seres humanos a pesar de su reducido número. Por ello, los basófilos y sus productos podrían ser blancos promisorios para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol* 2011;**29**: 45-69.
2. Falcon, F.H., Knol, E.F., Gibbs, B.F. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:939-947.
3. Schroeder JT. Basophils: emerging roles in the pathogenesis of allergic disease. *Immunol Rev* 2011;**242**:144-160.
4. Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:789-801.
5. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:362-75.

11

EOSINÓFILOS

Hans-Uwe Simon
University of Bern
Bern, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Los eosinófilos son células multifuncionales.
- En las enfermedades alérgicas la eosinofilia es primordialmente mediada por células T productoras de IL-5.
- Eosinófilos pueden causar disfunción orgánica, tanto por citotoxicidad como por fibrosis.
- Terapias específicas antieosinofílicas han demostrado ser eficaces en el asma.

Los eosinófilos son células efectoras granulocíticas diferenciadas, que sintetizan y almacenan moléculas biológicamente activas que incluyen proteínas citotóxicas, mediadores lipídicos, péptidos quimiotácticos y citocinas. Se consideran como células multifuncionales capaces de modular tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa, (Fig.1). Los eosinófilos se generan en la médula ósea bajo la acción de las eosinopoietinas, (IL-3, IL-5, GM-CSF); ya maduros pasan a la sangre periférica para colonizar los órganos linfáticos y hematopoiéticos, tales como la médula ósea, ganglios linfáticos, bazo y timo. El valor normal en sangre de los eosinófilos varía entre 50-500 x 10^9/L. La cantidad de eosinófilos en sangre puede aumentar en varias reacciones inflamatorias incluyendo las enfermedades alérgicas. Varias propuestas de clasificación de alteraciones relacionadas con los eosinófilos han sido publicadas. En las enfermedades alérgicas la eosinofilia es habitualmente mediada por células T productoras de IL-5.

Las observaciones clínicas apuntan hacia un papel potencial de los eosinófilos en la patogenia de las enfermedades alérgicas. La eosinofilia elevada y la infiltración de eosinófilos en los tejidos con frecuencia se correlaciona con la gravedad de la afección. Por ello los tratamientos encaminados a reducir el número de eosinófilos son habitualmente efectivos en las enfermedades alérgicas. Además, la cantidad de eosinófilos en el esputo ha demostrado ser de valor para predecir la eficacia del tratamiento anti-eosinofílico en pacientes con asma. Por ejemplo, ajustando el tratamiento del asma basado en la eosinofilia del esputo inducido es eficaz en disminuir las exacerbaciones del asma.

El rol exacto de los eosinófilos en la patogenia de las enfermedades alérgicas es actualmente objeto de intenso estudio. En el asma, las proteínas citotóxicas y los derivados óxido-reactivos del eosinófilo han demostrado producir lesiones de las células epiteliales bronquiales, causando un defecto en la barrera. Los eosinófilos producen mediadores lipídicos como el leucotrieno C4 y el factor activador de plaquetas, (PAF), que producen broncoconstricción. Además los eosinófilos amplifican las reacciones inmunes de las células TH2 por generación de citocinas. El rol de los eosinófilos en asma experimental ha sido puesto en evidencia en ratas con déficit de eosinófilos que han mostrado una disminución de la activación de las células T y de la producción de moco así como una disminución de la hiperreactividad bronquial.

Los eosinófilos participan asimismo en la reparación y la remodelación tisular. Tratamientos anti-eosinofílicos específicos con anticuerpos anti-IL-5 han demostrado una disminución de la fibrosis en el asma alérgico y la esofagitis eosinofílica. La fibrosis peri-bronquial también se ha visto disminuída en el asma experimental en ratas con disminución de eosinóficos. Por lo tanto

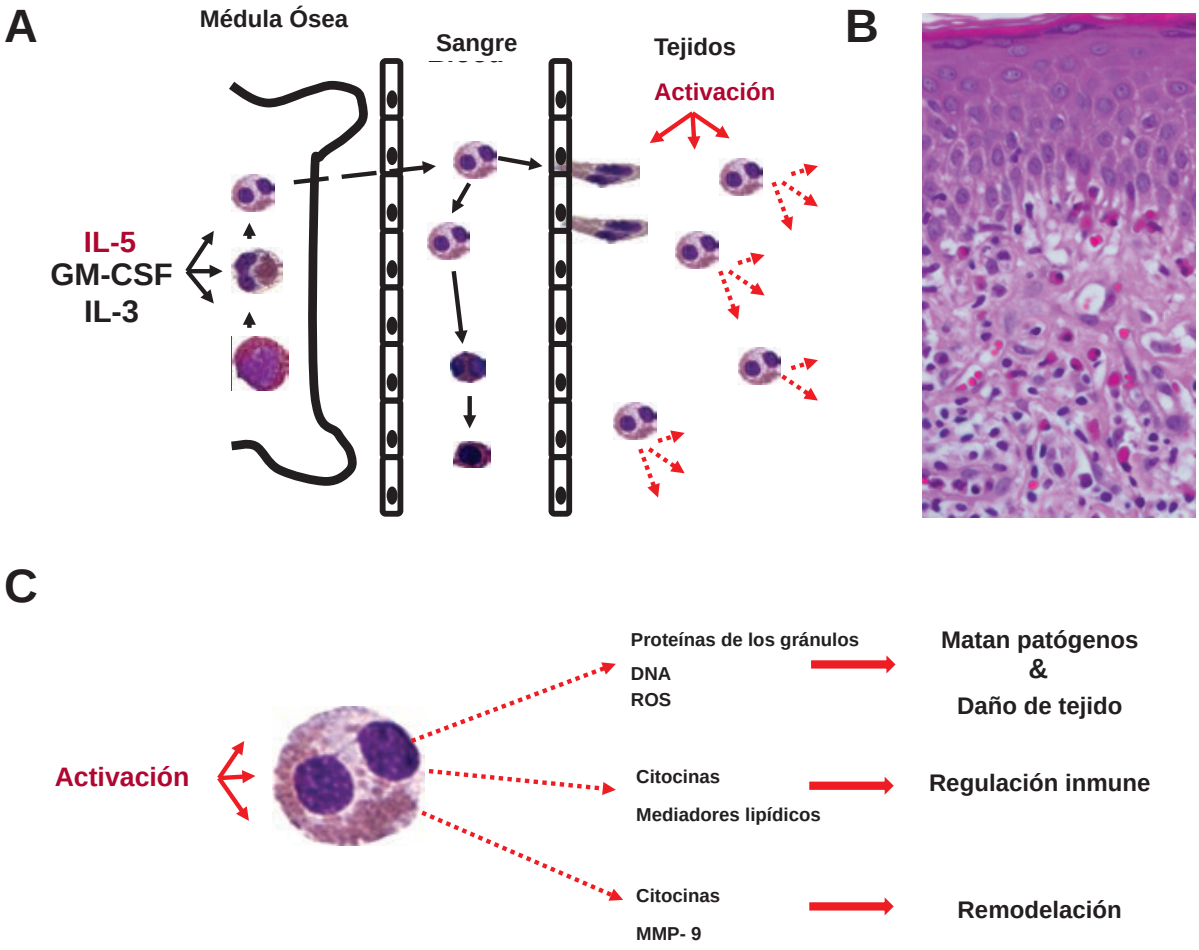


Fig. 1 Infiltración y rol de los eosinófilos en las enfermedades. (A) Los eosinófilos se originan de células progenitoras hematopoiéticas pluripotenciales y luego restringidas a una línea celular. Maduran en la médula ósea bajo la influencia de las citocinas eosinopoyéticas, (IL-3, IL-5, y GM-CSF). Los eosinófilos una vez madurados pasan a la sangre periférica y pueden infiltrar a los tejidos inflamados como sucede en las enfermedades alérgicas. En los sitios de inflamación los eosinófilos se activan y su apoptosis se retarda, (revisión de Geering B, Stoeckle C, Conus S, Simon HU. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils. Trends Immunol 2013;34: 398-409.) En condiciones no inflamatorias se produce la apoptosis de los eosinófilos sin infiltración de tejidos fuera de los sistemas hematopoiético y linfático. (B): Un ejemplo de infiltración de eosinófilos en los tejidos: Infiltración de eosinófilos en la dermis de un paciente con alergia medicamentosa. Corte de tejido coloreado con hematoxilina-eosina, (aumento a x63). (C): Los eosinófilos son células multifuncionales. Cuando los eosinófilos son activados liberan de sus gránulos proteínas y compuestos óxido reactivos, ("reactive oxygen species" ROS), que son capaces de destruir a gérmenes patógenos y también a células de distintos tejidos determinando posibles disfunciones orgánicas. Lo eosinófilos además liberan DNA mitocondrial que junto con las proteínas granulares determinan la formación de "trampas" eosinofílicas extracelulares, (revisión de Simon D, Simon HU, Yousefi S. Extracellular DNA traps in allergic, infectious, and autoinmune diseases. Allergy 2013;68: 409-416). Además, por la liberación de citocinas y mediadores lipídicos los eosinófilos participan en la regulación inmune y la remodelación tisular.

los eosinófilos pueden contribuir en las alteraciones orgánicas tanto por citotoxicidad como por fibrosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1291-1300.
2. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012;130:607-612.
3. Radonjic-Hoesli S, Simon HU. Novel targeted therapies for eosinophil- associated diseases and allergy. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2014;55:in press.
4. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol 2013;13:9-22.

12 CÉLULAS T

Carsten B. Schmidt-Weber
Technical University Munich and Helmholtz Center Munich, Germany

MENSAJES CLAVE

- La respuesta alérgica depende en gran medida de la memoria inmunológica, ya que tiende a recurrir.
- Los síntomas alérgicos correlacionan con la activación de células T particularmente del tipo Th2.
- En pacientes asintomáticos las células T también reaccionan al contacto con los alérgenos y podrían mediar tolerancia hacia los alérgenos mediante supresión activa de la respuesta inmune.

MEMORIA INMUNOLÓGICA- BUENA CONTRA PATÓGENOS, MALA PARA ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y AUTOINMUNES

La memoria inmunológica supone un acontecimiento clave en la evolución, que permitió el éxito de los organismos más grandes sobre las criaturas de menor tamaño, y generó organismos con vidas más largas; sin embargo, la capacidad de recordarse patógenos, también tiene sus desventajas.

Una de las características clave de alergia es la recurrencia de los síntomas con cada estación. Esto semeja la función del sistema inmunológico de memorizar determinantes de ciertos patógenos o estructuras inofensivas como autoantígenos y alérgenos. La respuesta inmune inapropiada, causada por disregulación de la tolerancia es la base de patologías autoinmunes y alérgicas.

Los linfocitos T participan activamente tanto en la tolerancia como en la memoria inmunológica a través de su receptor (TCR), el cual es capaz de reconocer un repertorio muy amplio de estructuras inmunogénicas, competencia que adquieren tanto por la generación de rearreglos de múltiples segmentos génicos, como por un proceso flexible de fusión.

Además de la estructura sofisticada de los TCRs, la activación y diferenciación de estas células se genera por la integración de múltiples señales provenientes de los tejidos, del sistema inmune y del medio ambiente externo; este proceso de integración involucra a las células presentadoras de antígenos (APC), las cuales digieren alérgenos/antígenos del medio ambiente y los presentan al linfocito T mediante una molécula con una diversidad similar a la del TCR: el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). El MHC lleva al péptido digerido, a la superficie de la APC liberando señales adicionales esenciales para la activación de las células T; las células T activadas de manera exitosa, se subdividen y al terminar la respuesta inmune, algunas sobreviven produciendo células de memoria, las cuales son capaces de expandirse rápidamente y reproducir una respuesta inmune que ha sido montada previamente de manera exitosa. Esta generación de células de memoria produce una inmunización efectiva contra agentes infecciosos (vacunación) y también se ha visto que gobierna la hiposensibilización de la inmunoterapia alérgeno específica (AIT).

PROCESO DE TOMA DE DECISIONES EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El proceso de activación de linfocitos T y sus interacciones, así como la subsecuente dirección que se le da a la respuesta inmune son objeto de investigación desde hace mucho tiempo ya que se ha considerado que estas decisiones constituyen la "black box" de la tolerancia.

El objetivo de estas investigaciones es prevenir la pérdida de la tolerancia inmune mediante iniciativas de salud pública (ej: medidas anti-contaminación ambiental, dietas, etc.), aumentando la efectividad de la inmunoterapia específica, mejorando las estrategias de vacunación y

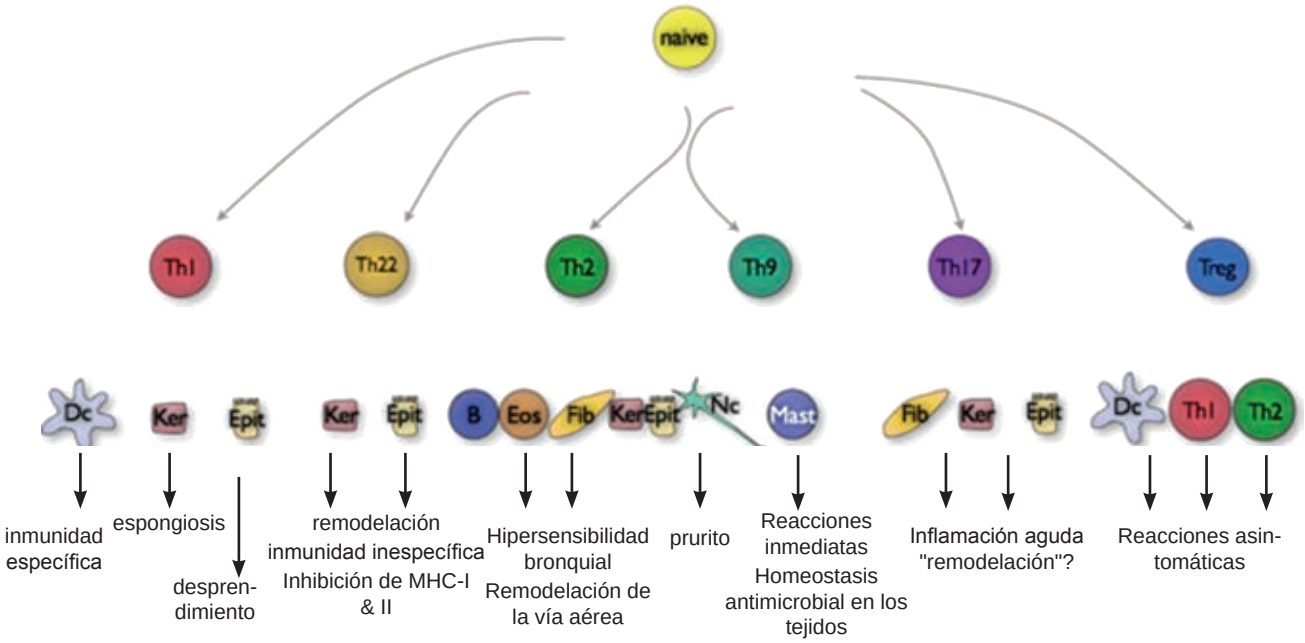


Fig. 1 Diferentes fenotipos de células T que surgen a partir de las células T naive (no activadas, células T sin experiencia con atígenos) que se activan al relacionarse con las células presentadoras de antígenos y sus citocinas (no presentadas). La figura demuestra una variedad de células tanto del sistema inmune como de origen no inmune (mesentéricas) que responden a estos estímulos.

desarrollando nuevas terapéuticas para prevención de el daño a tejidos como ocurre en el intestino, piel y vía aérea.

La dirección de la respuesta del sistema inmune se refleja por la actividad de los linfocitos T, principalmente por interleucinas (IL), mediadores secretados por ellos. Las interleucinas tienen varias funciones y caracterizan el impacto regulatorio de las células T sobre otras células inmunes y los tejidos; las interleucinas típicas de una respuesta "Th-2" incluyen: IL-5 , IL-13 e IL-4; esta última esencial para la producción de IgE parámetro diagnóstico clave de alergia; por otro lado las células T que responden a patógenos y que se relacionan con autoinmunidad, generalmente expresan una respuesta tipo "Th-1 o Th-17" con liberación de IFN-γ e interleucinas como IL-17.

El estudio de las señales mediadas por células T está apenas comenzando, pero hasta el momento ha revelado que las células T pueden mediar directamente el daño epitelial y el depósito de colágeno (Figura 1).

FINALIZANDO LA RESPUESTA INMUNE

En individuos sanos, se han demostrado respuestas de activación inmune in vitro, lo que sugiere que existen mecanismos que mantienen estos procesos bajo control y por lo tanto a los individuos asintomáticos. La caracterización de las células T reguladoras (Treg) representan un descubrimiento clave en la terminación de la respuesta inmune, ya que suprimen de manera activa la respuesta de otras células particularmente las células Th1, Th2 y Th17.

Se cree, de manera hipotética, que los nuevos fenotipos de las células T reguladoras, median señales anti-inflamatorias, asumiéndose que la AIT genera células Treg.

Las investigaciones futuras así como las estrategias farmacéuticas tendrán como objetivo reforzar los mecanismos regulatorios con la finalidad de reconstituir la tolerancia inmune con una mínima alteración en la respuesta anti-patógenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:247-254.
2. Stott B, Lavender P, Lehmann S, Pennino D, Durham S, Schmidt-Weber CB. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:446-54 e5.
3. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, Pennino D, et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med* 2011;**365**:231-238.
4. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Crameri R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;**199**:1567-1575.
5. Pennino D, Bhavsar PK, Effner R, Avitabile S, Venn P, Quaranta M, et al. IL-22 suppresses IFN-gamma-mediated lung inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:562-570.

13 CÉLULAS B

Azza Abdel-Gadir *Talal Chatila*
Harvard Medical School
Boston, USA

MENSAJES CLAVE

- Por la producción de anticuerpos IgE alérgeno especifico, las células B contribuyen a la fisiopatología de una amplia variedad de enfermedades alérgicas.
- Las células Th2 $CD4^+$, que producen IL-4 y expresan CD40, dirigen el cambio hacia IgE y la diferenciación de las células B.
- La reciententemente descritas células B reguladoras inhiben la sobre expresión de las respuestas inmunes.
- Dilucidar los mecanismos reguladores de la bifurcación de las respuestas de las células B, en células B reguladoras versus células productoras de IgE es promisorio para intervenciones terapéuticas.

Las células B son cruciales en el desarrollo de las enfermedades alérgicas en virtud de la producción de anticuerpos IgE alérgeno específicos, los cuales juegan un rol clave en iniciar las reacciones de hipersensibilidad inmediata y contribuyen a la fisiopatología de un rango completo de enfermedades alérgicas desde el asma, la dermatitis atópica y la alergia a drogas y alimentos, entre otras. La producción de IgE por células B supone recombinación en los locus de la cadena pesada de Inmunoglobulinas en cadena pesada de IgE (Cε). Las células Th2 CD4+, que producen IL4 y expresan CD40L, dirigen la diferenciación en células B-IgE. Se ha sugerido que hay dos caminos hacia la producción de IgE luego de una segunda exposición al antígeno.

La primer vía consiste en la diferenciación de la célula plasmática IgE, desde el precursor de IgG1 por una secuencia de cambios desde Cγ1 hacia Cε, avanzando en la producción de alta afinidad de anticuerpos IgE por hipermutacion somática (maduración de la afinidad). La segunda vía involucra la diferenciación de células B de memoria -generadas durante la primera respuesta inmune en células plasmáticas, llevando a una robusta respuesta de anticuerpos IgE de memoria. La relativa contribución de cada vía en la generación de enfermedades promovidas por los anticuerpos IgE debe ser establecida (Figura 1).

La alta variabilidad de la correlación entre los niveles de anticuerpos IgE alérgeno-específicos y la susceptibilidad a anafilaxia indica que otros factores, como anticuerpos IgG, tienen profundas influencias en las respuestas mediadas por IgE. La inmunoterapia con aeroalergenos ha demostrado que estimula la producción de anticuerpos IgG1 e IgG4 alérgeno–especificos, que protegen contra enfermedades inhibiendo la interacción del alérgeno con IgE fijada a su receptor FcεRI en la superficie de los mastocitos y basófilos, previniendo su degranulacion. Recientemente, la mayor atención ha sido puesta en las células B reguladoras que inhiben la activación de la respuesta inmune. Varios grupos han propuesto que la reducción de células B reguladoras empeoran síntomas de enfermedades alérgicas como la hipersensibilidad por contacto y la anafilaxia. Las células B reguladoras se caracterizan por la producción de citocinas reguladoras inhibitorias, IL-10 y TGF-β. Se ha encontrado un incremento de IL-10 producida por las células B en infecciones por *S. mansoni* y la transferencia *in vivo* de esas células previene anafilaxia en ratones receptores. Las células B reguladoras proliferan cuando se estimula con el antígeno caseína de la leche en pacientes tolerantes a la leche, pero no en pacientes con alergia a la leche. Akdis y colaboradores recientemente encontraron un incremento de células B reguladoras IL-10+ en apicultores no alérgicos expuestos

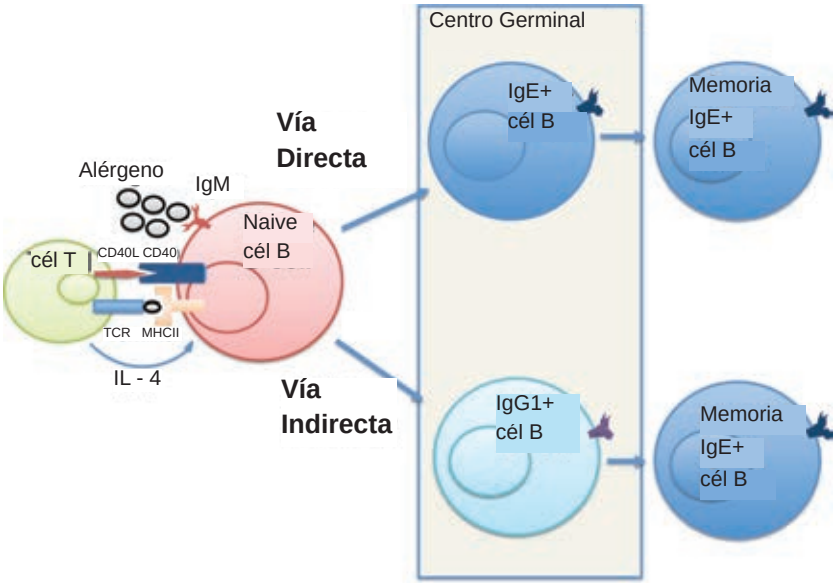


Fig. 1 Vías para la generación de células B de memoria. La interacción de las células Th2 con las células B alérgeno-específicas, generan el cambio hacia células B de memoria productoras de IgE o de IgG1. Las primeras podrían diferenciarse directamente a células plasmáticas IgE positivas ante una subsecuente respuesta, mientras que las últimas primero requieren un cambio desde la cadena Cγ1 hacia la cadena Cε previo a diferenciarse en células plasmáticas.

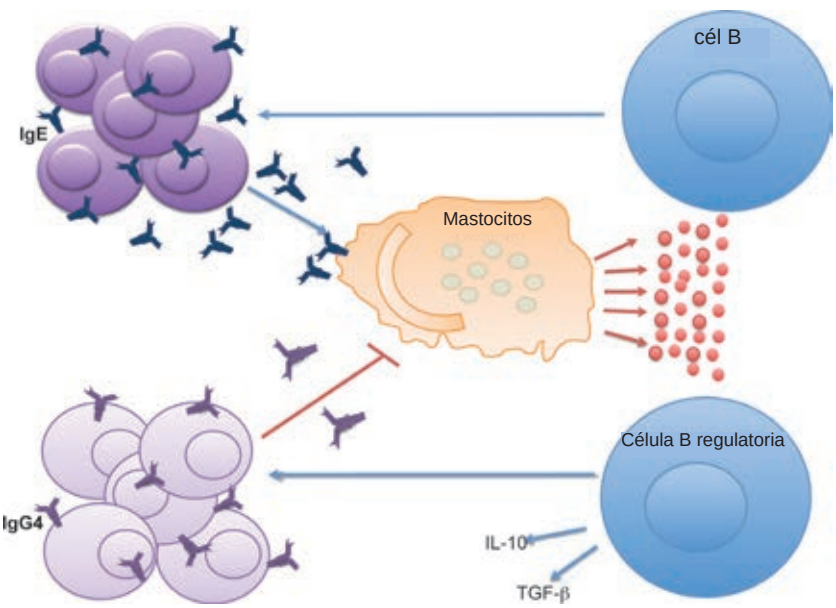


Fig. 2 Las acciones opuestas de IgE e IgG4 en las respuestas alérgicas. La IgG4 alérgeno específica, generada durante la inmunoterapia, bloquea la interacción del alérgeno con la IgE y anula el efecto de la respuesta IgE dependiente. Las células B reguladoras promueven tolerancia al diferenciarse en células plasmáticas productoras de IgG4 alérgeno – especifica.

a dosis altas de veneno. Ellos revelaron que las células B reguladoras se desarrollan específicamente hacia células plasmáticas productoras de IgG4. (Figura 2). En consecuencia, los mecanismos reguladores de la bifurcación de las células B en células B reguladoras contra células B productoras de IgE se muestran promisorios para intervenciones terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;**6**:761-771.
2. Xiong H, Dolpady J, Wabl M, Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* 2012;**209**:353-364.
3. Talay O, Yan D, Brightbill HD, Straney EE, Zhou M, Ladi E, et al. IgE+ memory B cells and plasma cells generated through a germinal-center pathway. *Nat Immunol* 2012;**13**: 396–404.
4. Lee JH, Noh J, Noh G, Choi WS, Cho S, Lee SS. Allergen-specific transforming growth factor-β-producing CD19(+) CD5(+) regulatory B-cell (Br3) responses in human late eczematous allergic reactions to cow's milk. *J Interferon Cytokine Res* 2011;**31**: 441–449.
5. Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, Mangan NE, Atzberger A, Fallon PG. Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**: 1114–1124.
6. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Sollner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1204–1212.

14 INMUNOGLOBULINA E Y OTROS ANTICUERPOS EN ALERGIA

Hannah Gould *Yih-Chih Chan*

King's College London
London, United Kingdom

MENSAJES CLAVE

- Los anticuerpos de la clase IgE son el centro de la respuesta alérgica.
- Los anticuerpos IgE son sintetizados y secretados por células B alergeno específicas, que han sufrido un cambio de la cadena pesada de la IgE y se han diferenciado hacia células plasmáticas secretoras de IgE.
- Para la sensibilización de las células y la subsecuente activación alergénica, la IgE se une al receptor FcεRI de los mastocitos y de las células presentadoras de antígeno (en este caso presentadoras de alérgeno).
- Los síntomas inmediatos de la alergia son causados por la liberación de potentes mediadores fisiológicos producidos por mastocitos activados por alérgeno, mientras que la activación de la células presentadoras de antígeno, indirectamente induce nuevas células B alérgeno específicas para producir más IgE.
- La inmunoterapia con alergenos puede generar anticuerpos alérgeno específicos de las clases IgG e IgA que compiten con la IgE por los alérgenos.

La IgE es una de las cinco clases de anticuerpos de los mamíferos junto con: IgM, IgA, IgD, IgG (Figura 1). Hay cuatro subclases de IgG (IgG 1 - 4) y dos subclases de IgA (IgA1, IgA2), conformando para los humanos un total de 9 diferentes clases, incluidas las subclases.

Cada persona puede virtualmente producir un anticuerpo para reconocer cualquier potencial antígeno a través de la combinación de varios mecanismos. El repertorio inicial de la IgM generado en la médula ósea por la recombinación del gen "V(D)J" y la variada combinación de los nucleótidos de unión, es notablemente diversa, y resulta de la adaptación por estimulación antigénica de las células B en la respuesta inmune. Esto conlleva a proliferación celular y la formación de centros germinales en el tejido linfoide donde ocurren dos procesos: Hipermutación somática (HMS) y recombinación que lleva a cambio de clase –class-switch- (CRC). La HMS introduce puntos de mutación en los sitios de unión antigénica, lo que puede aumentar o disminuir la afinidad por el antígeno, resultando en una selección de mutaciones de alta afinidad que compiten por el antígeno en un proceso llamado maduración por afinidad. El CRC reemplaza la región constante de la cadena pesada por una de las diferentes clases codificadas en grupos de arreglos de codificaciones mas adelante en la secuencia del complejo VDJ en el gen de la inmunoglobulina que se está expresando (Figura 2). Esto cambia la clase de anticuerpo y la forma en la cual pueda entrar en contacto con diferentes celulas efectoras del sistema inmune. Las reacciones de los centros germinales pueden también ocurrir en los órganos blanco de la alergia.

Los anticuerpos de la clase IgE son el centro de la respuesta alérgica (Figura 3). Son sintetizados y secretados por células B que expresan IgE, y que se han diferenciado hacia células plasmáticas secretoras de IgE. La IgE se une a los mastocitos y a las células presentadoras de antígeno que portan el receptor de alta afinidad de IgE, FcεRI, si son células sensibilizadas para la activación alergénica. Los mastocitos activados por alergenos liberan fisiológicamente potentes moléculas que causan los síntomas de la alergia. Las células presentadoras de antígenos activadas, estimulan las células T ayudadoras tipo 2 (Th2), las cuales a su vez inducen la producción de más anticuerpos alérgeno específicos, en un sistema de retroalimentación positivo inducido por alérgenos.

Los anticuerpos con la misma especificidad o reactividad cruzada pero de otra clase de anticuerpo, pueden competir con la IgE por la unión antigénica y prevenir o suprimir la respuesta alérgica. Esto ocurre con la inmunoterapia alérgeno específica, la cual es-

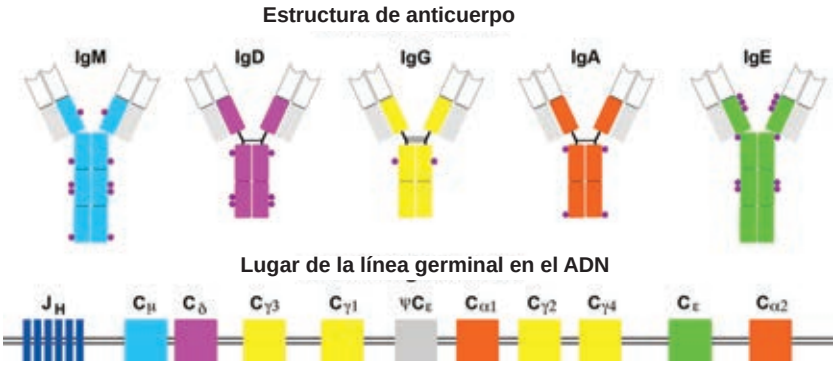


Fig. 1 Las cinco clases de anticuerpos tienen la misma estructura básica de las "inmunoglobulinas" con dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas, cada una con su región variable (en blanco) contiene el sitio de combinación antigénica y la región constante específica de clase, mostrada en diferentes colores. La región constante distintiva ε de la cadena pesada de la IgE se muestra en verde. Los carbohidratos unidos a la proteína se representan como pequeños círculos de color púrpura. Las diferentes regiones constantes son codificadas por grupos de arreglos en la línea germinal del locus del gen para las cadenas pesadas en el cromosoma 14 humano, enseguida de la region variable de la cadena pesada del gen que expresa la cadena pesada.

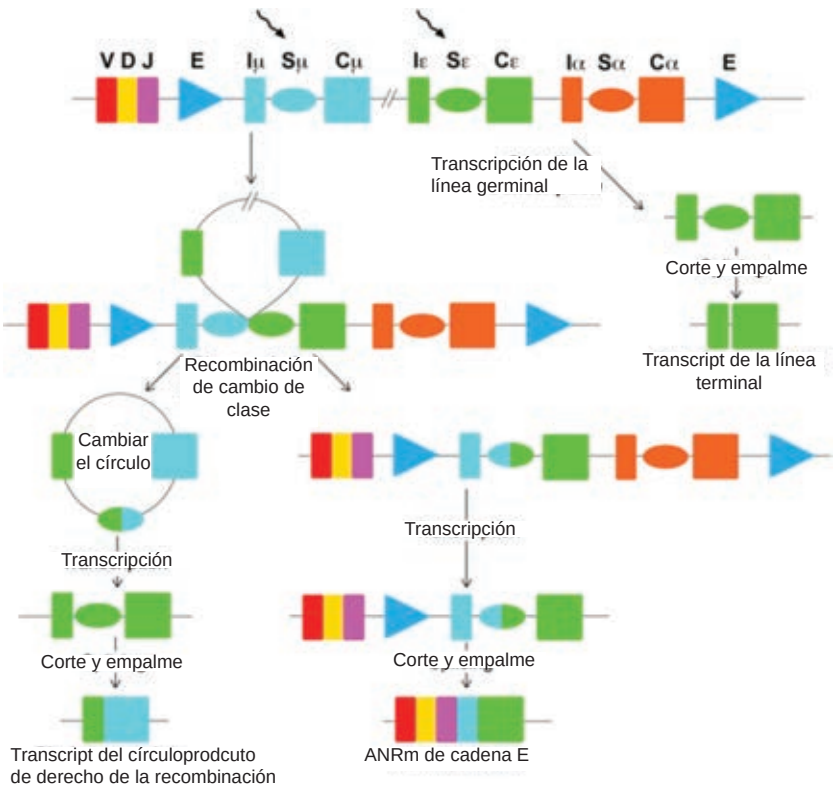


Fig. 2 Para la expresión de la IgE se requiere la recombinación para el cambio de clase. El locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina contiene el rearreglo de la región variable (VDJ) ligado al facilitador transcripcional (E, del inglés ' enhancer') y una serie de tres elementos que se requieren para la expresión completa de la cadena pesada, un exón interviniente (I), una región de cambio (S) y una región constante (C). Durante la recombinación del cambio de clase [VDJ, I y la parte proximal de S son recombinados con la parte distal de S dentro de otra cinta de línea germinal (I, S y C distinguidos por las letras griegas correspondientes a la nueva clase de anticuerpo expresado). La secuencia interviniente es eliminada y los extremos terminales se unen para formar un círculo. Previo a la recombinación, citocinas específicas estimulan la transcripción de la línea germinal desde el exón I, de los dos genes que subsecuentemente sufren recombinación. El transcript de la línea germinal correspondiendo al gen que se va a expresar, ayuda a estimular la subsecuenta recopilación. El promotor del exón I en el círculo del cambio, ahora adherido al gen que previamente se expresó, se mantiene aún activo por un tiempo, produciendo un transcript del círculo, cuya secuencia puede ser usada para identificar los genes que se han recombinado. El nuevo gen de inmunoglobulina en el cromosoma acortado por la recombinación, es expresado desde el promotor VDJ, resultando en la síntesis de mARN y subsecuentemetne en la proteína de la cadena pesada de la inmunoglobulina. La cadena liviana se mantiene igual después de la recombinación de la cadena pesada.

timula una respuesta Th2 modificada, causando una intensa regulación en alta de IgG4 e IgA2, que pueden competir por la unión al alergeno con IgE. Se cree que esta desviación inmune alérgeno específica de IgE hacia IgG4 e IgA2, puede contribuir al éxito de la inmunoterapia alergeno específica (Figura 4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. Nat Rev Immunol 2008; 8:205-17.
2. Gould HJ, Takhar P, Harries HE, Durham SR, Corrigan CJ. Germinal-centre reactions in allergic inflammation. Trends Immunol 2006; 27:446-52.
3. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. Allergol Int 2013; 62:403-13.

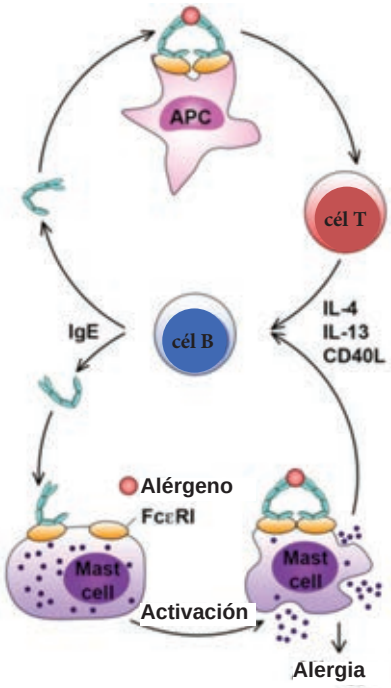


Fig. 3 La IgE une fuertemente a los mastocitos y la célula presentadora del antígeno, a través del receptor de alta afinidad, FcεRI. Los alergenos específicos pueden tener reacción cruzada con el complejo del receptor de IgE de los mastocitos, induciendo a las células a sufrir degranulación con la liberación de mediadores que generan la respuesta alérgica y la producción de IL-4, IL-13, y la expresión de CD40L, por la célula presentadora del antígeno y el mastocito. Estas citocinas llevan a la proliferación de células B y al posterior cambio hacia IgE en las células B, expresando otros isotipos en un circuito de retroalimentación positiva, resultando en la generación incluso de más IgE.

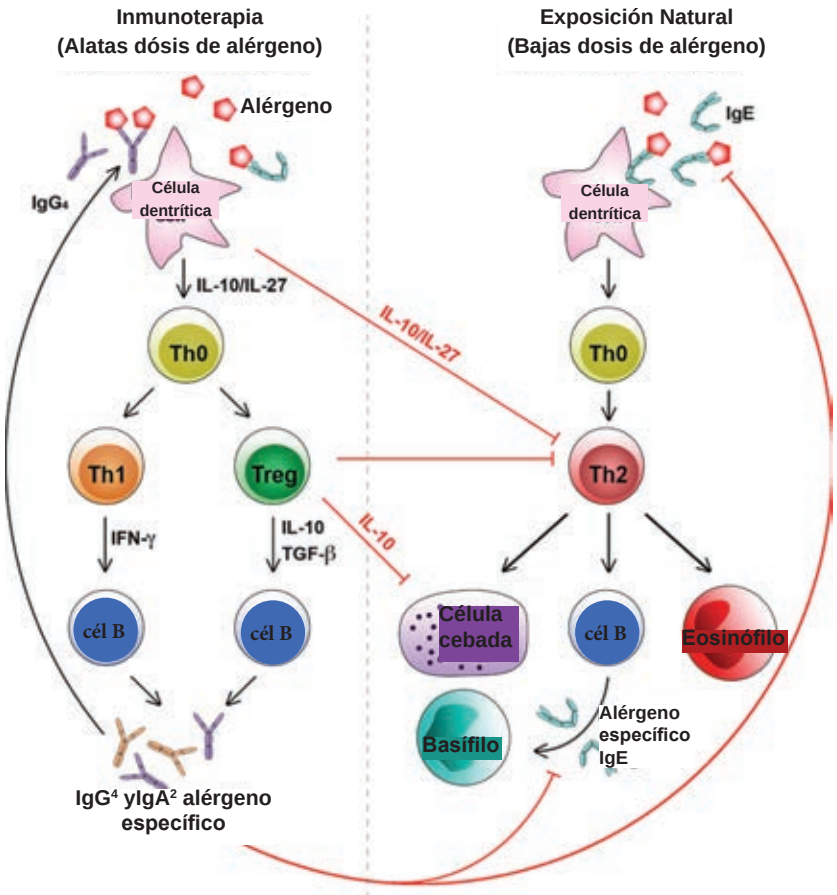


Fig. 4 La exposición natural a los alérgenos podría inducir la producción de IgE alergeno específica en individuos sensibilizados por la estimulación de las células presentadoras de antígenos en una respuesta inmune medida por la célula T ayudadora 2 (Th2). Esta IgE sensibiliza células efectoras (mastocitos, basófilos, y eosinófilos) y conlleva a la producción de IgE alérgeno específica por las células B. La exposición a altas dosis de alérgenos a través de la inmunoterapia induce la secreción de IL-10/IL-27 desde las células dendríticas lo que conduce a la supresión de la respuesta Th2 por desviación de la diferenciación de las células T hacia células T ayudadoras 1 (Th1) y células T reguladoras (Treg). Las citoquinas resultantes, IFN-γ IL-12, IL-10 y TGF-β lead llevan a la generación de anticuerpos IgG4 e IgA2 alérgeno específicos que compiten con la IgE por el alérgeno.

15 EL PAPEL DE LOS SUPERANTÍGENOS EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Donald Y. M. Leung
National Jewish Health
Denver, USA

MENSAJES CLAVE

- El *Staphylococcus aureus* es un disparador importante de la dermatitis atópica y puede contribuir en la gravedad de la rinosinusitis y del asma
- S. aureus exacerba las enfermedades alérgicas liberando factores de virulencia tales como superantígenos y toxina alfa
- Los factores de virulencia del estafilococo alteran la respuesta del huésped hacia los alérgenos y microorganismos
- La respuesta inmune Th2 de la piel y la deficiencia de filagrina incrementan la susceptibilidad de la piel atópica a la colonización y a la infección por S. aureus

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad crónica de la piel más común en la población general. Se presenta frecuentemente en la infancia y es el preludio para el desarrollo de la alergia alimentaria, el asma y la rinitis alérgica. La gran mayoría de pacientes con DA presentan respuesta inmune en la piel y sistémica de tipo Th2, lo cual permite una sensibilización a alérgenos e incrementa la colonización con *Staphylococcus aureus (S. aureus).* Estos pacientes también presentan un defecto en la diferenciación terminal de sus queratinocitos dérmicos, por lo cual se reduce la expresión de proteínas protectoras de la piel, tal como la filagrina y disminuye la secreción de péptidos antimicrobianos necesarios para la protección de la piel contra virus y bacterias invasoras. La disminución en la función de barrera se debe a una combinación de mutaciones genéticas que codifican proteínas de la barrera de la piel, como la filagrina, con la disminución en la concentración de proteínas de diferenciación epitelial, inducida por las citocinas tipo Th2 y por IL-22. La pérdida de filagrina se ha asociado a la fácil penetración de los alérgenos a través de la piel y al aumento del crecimiento de y de la infección por *S. aureus* (Figura 1). El *Staphylococcus aureus* desencadena y mantiene la inflamación de la piel en la DA mediante la producción de factores de virulencia, tales como los superantígenos y la toxina alfa (Figura 2).



Fig.1 Niño con dermatitis atópica sobre infectado con Staphylococcus aureus que secreta superantígeno *(Reimpreso de J Allergy Clin Immunol, 125/1, Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications, 4-13, Copyright 2010, con permiso de Elsevier).*

Los superantígenos son potentes activadores policlonales de los linfocitos T y también estimulan la liberación de las citocinas desde las células presentadoras de antígeno (Figura 3). La evidencia que sustenta el papel de los superantígenos en la DA incluye la observación de que la mayoría de los pacientes con DA producen anticuerpos IgE dirigidos contra los superantígenos localizados en la piel, correlacionando la concentración de estos anticuerpos IgE con la intensidad de la afección de la piel. Los basófilos y mastocitos de la piel provenientes de pacientes con IgE anti-superantígeno, liberan histamina ante la exposición a los superantígenos pero no responden a los superantígenos contra los cuales no tienen IgE específica. De manera importante el superantígeno conocido como enterotoxina B del estafilococo

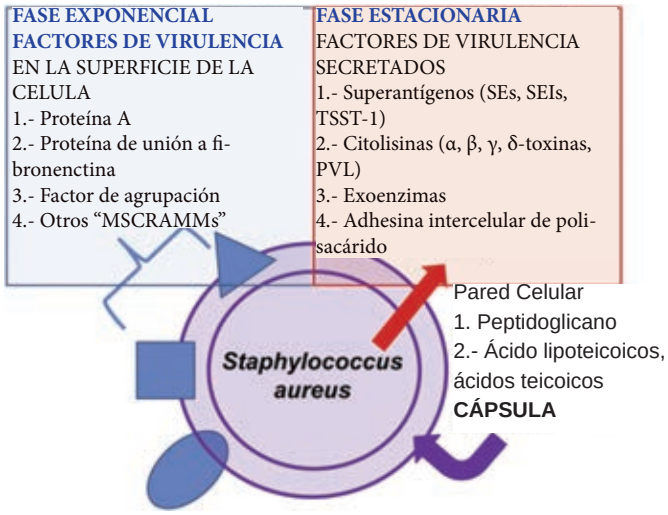


Fig. 2 Producción de factor de virulencia por S. aureus (*Modificado de J Allergy Clin Immunol, 125/1, Boguniewicz M, Leung DY. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, and its relevance to atopic dermatitis, 39-49, Copyright 2010, con permiso de Elsevier)*

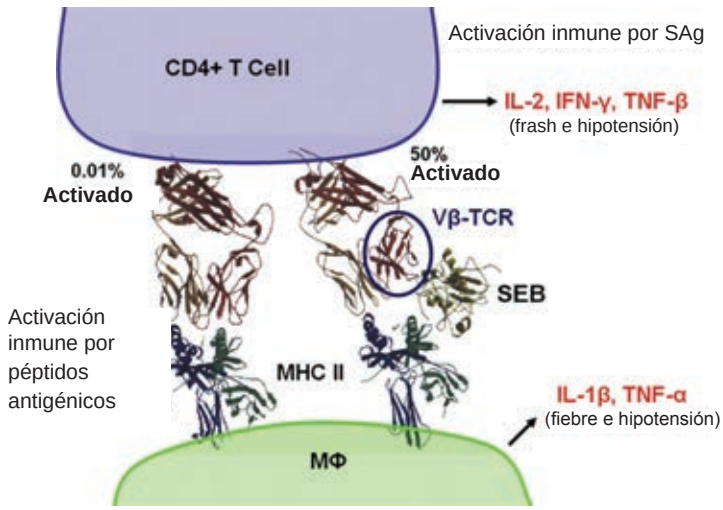


Fig. 3 Modelo de activación del linfocito TCD4+ y de los macrófagos mediante SEB, comparado con la activación de las mismas células por péptidos antigénicos. En comparación con la activación por péptidos, la activación por el SEB produce estimulación policlonal de la célula T. *(Modificado de J Allergy Clin Immunol, 125/1, Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DYM. Secreted virulence factor comparison between methicilin-resistant an methicilin-sensitive Staphylococcus aureus, and its relevance to atopic dermatitis, 39-49, Copyright 2010, con permiso de Elsevier)*

(SEB), al aplicarse sobre la piel, induce cambios eccematoides. Por otro lado, una vez que la célula T reguladora es estimulada con el SEB, pierde su actividad inmunosupresora, lo cual sugiere un nuevo mecanismo mediante el cual los superantígenos podrían incrementar tanto la activación de la célula T como la inflamación en pacientes con DA. Los superantígenos también estimulan de manera selectiva la resistencia de los linfocitos T a los corticoesteroides y la secreción de IL-31, una citocina que produce intenso prurito y que induce eccema en modelos animales.

El tratamiento de los pacientes con DA debe ser dirigido hacia reparar la barrera dérmica mediante la disminución de la inflamación en la piel. Los pacientes con DA infectados con S. aureus deben recibir antibióticos ya que puede reducir la intensidad de la afección de su piel. Tomados en conjunto estas observaciones cumplen los postulados de Koch y sustentan una participación de los superantígenos estafilocócicos en la DA.

Por otro lado, cada vez hay más datos que sugieren que en algunas situaciones clínicas, S. aureus participa en la gravedad de la rinosinusitis y del asma, al intensificar la inflamación de la vía aérea, al promover la producción de IgE policlonal y al inducir resistencia a los corticoesteroides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**: 4-13.
2. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;**347**:1151-1160.
3. Irvine AD, McLean WHI, Leung DY. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *N Engl J Med 2011*;**365**:1315-1327.
4. Gittler JK, Shemer S, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**:1344-54.
5. Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DYM. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:39-49.
6. Boguniewicz M, Leung DY. The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**: 511-512.

16

CITOCINAS EN ALERGIA

Lars K. Poulsen
National University Hospital
Copenhagen, Denmark

MENSAJES CLAVE

- Las citocinas actúan como mensajeros entre el sistema inmune y otras células del cuerpo.
- Varios grupos de citocinas son responsables de la sensibilización a un alérgeno y de provocar la inflamación alérgica.
- Hay citocinas sensoras, citocinas instructoras de células T, citocinas efectoras, citocinas de resolución y quimiocinas.
- Las acciones integradas de las citocinas en el desarrollo, la activación y finalmente, la resolución de la inflamación se llama red de citocinas de alergia.

Las citocinas son proteínas solubles o péptidos que actúan como las hormonas -mensajeros- del sistema inmune y entre otras células del organismo. Confieren la comunicación célula-a-célula que puede tener lugar entre células adyacentes *(juxtacrina)* o células en diferentes órganos del cuerpo (*para- o endocrina).* La señal de una citocina se entrega a través de un receptor en la superficie celular, y dado que diferentes células pueden expresar el mismo receptor, una citocina puede tener varias funciones *(pleiotropía)* dependiendo de la célula diana. También una célula diana puede tener receptores para varias citocinas similares lo que permite la redundancia.

Se han descrito más de 100 citocinas y sus nombres son confusos, ya que no existe una nomenclatura unificada. Algunas llevan el nombre de dónde estaban cuando se las encontró por primera vez y/o de su función, como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), otras llevan el nombre de la primera función identificada, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y algunas incluso pueden tener varios nombres que les han dado diferentes grupos de investigación. Un intento de unificar la nomenclatura se hizo con la palabra interleucina - que significa mensajero entre células de la serie blanca de la sangre- seguida de un número, pero se han descubierto más moléculas y similares, por lo que en lugar de sólo interleucina-1 (IL-1), ahora tenemos IL-1α, IL-1β and IL-1RA 1RA (= antagonista del receptor de la interleucina 1).

Varios grupos de citocinas son responsables de los diferentes fases de la sensibilización (la construcción de la respuesta inmune alérgica) y de la activación alérgica (reacciones tras la exposición a un alérgeno):

Las citocinas de detección/sensoras: IL-33, IL-25, TSLP. Se liberan de las células epiteliales de las membranas mucosas y dan señal a las células dendríticas presentadoras de los alérgenos para que capten a los alérgenos entrantes y los lleven a los ganglios linfáticos.

Las citocinas instructoras de las células T instruirán a las células T colaboradoras (CD4+) indiferenciadas para convertirse en diferentes tipos de células, cada una de ellas equipada para realizar diferentes tipos de respuestas inmunológicas: IL-12 e interferón -γ producirán células T colaboradoras de tipo 1 (Th1) que ayudan a la lucha contra bacterias y virus, IL-4 conduce a células Th2 que luchan frente a grandes parásitos multicelulares como los lombrices, pero que desafortunadamente también crean la respuesta inmune alérgica. También existen otros tipos de células Th tales como Th17 (se cree que son activas en la lucha contra infecciones bacterianas o fúngicas, pero desafortunadamente también involucradas en enfermedades autoinmunes), y las T reguladoras (que amortiguan la inflamación).

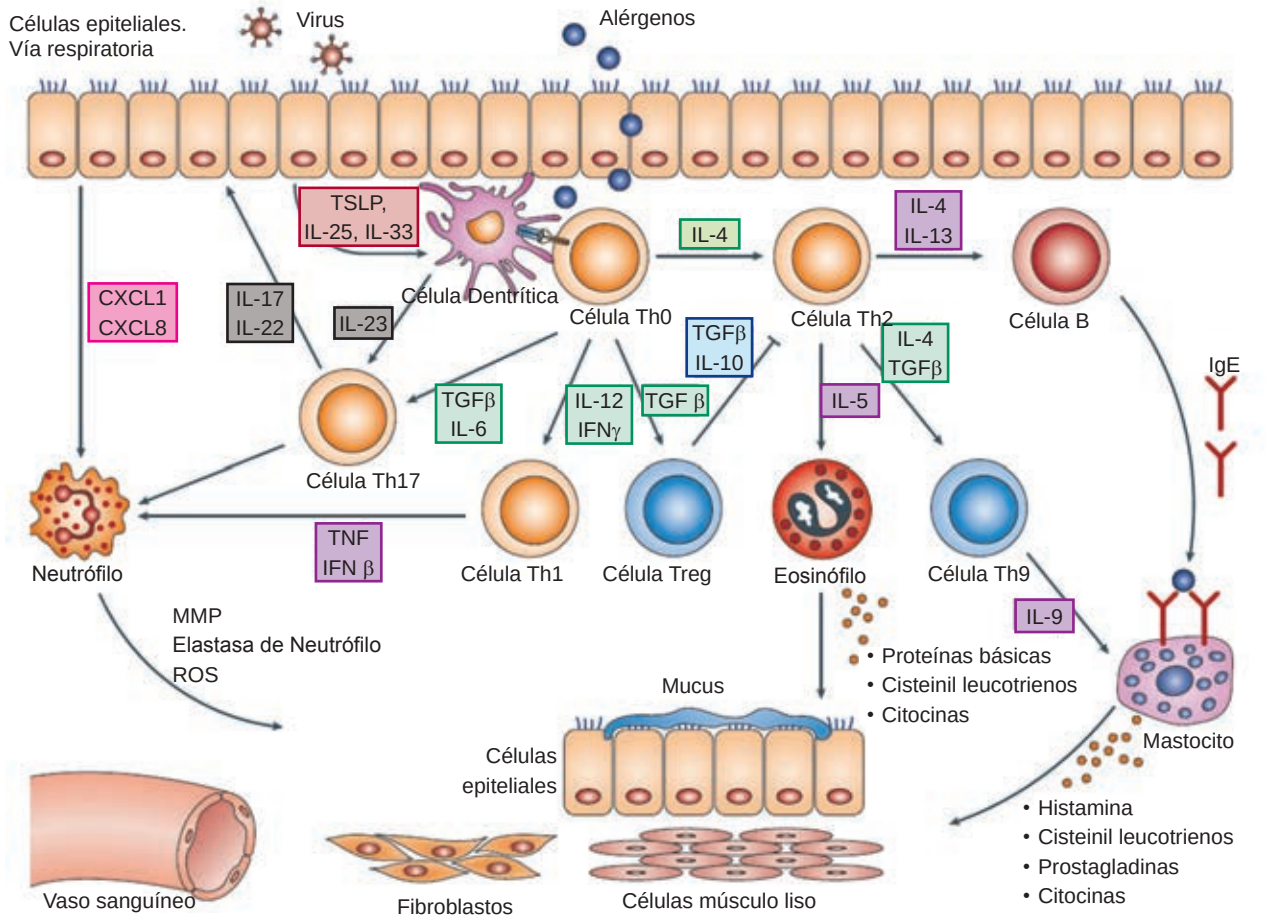


Fig. 1 La compleja interacción de las citocinas en la inflamación alérgica: rojo- citocinas sensoras; verde- citocinas instructoras de las células T; violeta– citocinas efectoras de células T; azul– citocinas de resolución; rosa– quimiocinas.

Las citocinas de células T efectoras en la alergia son las citocinas mediante las cuales las células T colaboradoras ejercen sus acciones: las células Th2 liberan IL-4 e IL-13 que instruyen a las células B para producir el anticuerpo de la alergia IgE, IL-5 que estimula la médula ósea para formar los granulocitos eosinofílicos, e IL-9 que junto con la IL-13 crean la inflamación alérgica por ejemplo, en el pulmón como es el caso del asma.

Las citocinas de resolución como la IL-10 y el Factor de crecimiento transformante β (TGF-β) comprenden un pequeño, pero importante grupo de citocinas que modulan la inflamación alérgica, restaurando la homeostasis del sistema inmune.

Las quimiocinas son un grupo especial de citocinas que atraen a los leucocitos al sitio de la inflamación, y el sistema inmunológico las utiliza para mover los leucocitos dentro de los tejidos, cuando han dejado el torrente sanguíneo.

Las acciones integradas de las citocinas en el desarrollo, la activación y finalmente la resolución de la inflamación se llama la *red de citocinas de la alergia*. Dado que varias de estas citocinas juegan un papel clave en la alergia, son muchos los intentos que se están haciendo para utilizarlas terapéuticamente en las llamadas terapias biológicas en las que las acciones de las citocinas se antagonizan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; **454**:445-454

2. Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. Ann Med 2007;**39**:440-456.

3. Williams CM, Rahman S, Hubeau C, Ma HL. Cytokine pathways in allergic disease. *Toxicol Pathol* 2012;**40**:205-215.

17 MIGRACIÓN CELULAR Y QUIMIOCINAS

Cristiana Stellato
University of Salerno
Salerno, Italy

Gilda Varricchi **Gianni Marone**
University of Naples Federico II, Italy

MENSAJES CLAVE

- La migración celular en el sistema inmune es un proceso de múltiples pasos y altamente regulado, que involucra moléculas de adhesión celular, factores quimiotácticos y sus receptores y que es necesario para la vigilancia inmune homeostática , así como para el reclutamiento coordinado de las células inflamatorias hacia los sitios de inflamación.
- Las quimiocinas representan una superfamilia de pequeñas proteínas que regulan el tráfico de las células inmunes y el reclutamiento y la activación de ciertos tipos específicos de leucocitos hacia los sitios de la inflamación.
- Las quimiocinas se dividen en cuatro subclases - CC, CXC, CX3C y C - y activan células blanco a través de receptores específicos para clases de quimiocinas con siete dominios transmembranos
- La desregulación del sistema de las quimiocinas juega un rol crucial en las enfermedades inflamatorias crónicas, trastornos metabólicos, cáncer y en el envejecimiento
- Como estrategia terapéutica el antagonismo de los receptores de quimiocinas ha mostrado hasta ahora sólo un éxito parcial, y actualmente se investiga cómo apoyarlo con la intervención en vías reguladoras específicas más río-abajo, que modula la red de quimiocinas.

El sistema inmune depende de un proceso de migración estrictamente regulado, para mantener ordenada la división en compartimentos de las células del sistema inmune, dentro de los órganos linfoides, para la implementación de la vigilancia inmune de la homeostasis, así como para una apropiada respuesta a los ataques ambientales a través de las respuestas efectoras del sistema inmune innato y adaptativo. Los leucocitos circulantes y las células inmunes residentes en los tejidos se mueves desde los compartimientos hematopoyéticos hacia el vascular, y de allí se adentran a los tejidos a través de un proceso de múltiples pasos mediado por receptores. Este proceso involucra a muchas clases de moléculas de tráfico, incluyendo moléculas de adhesión (selectinas e integrinas) con sus contraligandos y quimioatrayentes, ya sean derivados lipídicos o pertenecientes a la superfamilia de las quimiocinas. Es esta naturaleza combinada de los distintos patrones de expresión y activación de estas moléculas y sus receptores en células inmunes y células estructurales, asociado con su modulación en respuesta a factores ambientales--como en el caso de situaciones inflamatorias o cancerígenas--, lo que finalmente provee un alto nivel de especificad en el tráfico celular.

Las quimiocinas constituyen una superfamilia de pequeños polipéptidos, de los cuales el primer miembro identificado, CXCL8, fue inicialmente caracterizado por su actividad quimioatrayente de leucocitos específica y potente, de allí el nombre de quimiocina, el cual es derivado de la abreviatura de " citocina quimiotáctica". Las quimiocinas están divididas en las subfamilias CXC, CC, CX3C y C, basadas en el número y en la localización de los residuos de cisteína conservados. Ellas se unen a receptores, con siete dominios transmembranas, acoplados a proteína G que son específicos para cada subclase; con múltiples miembros compartiendo el mismo receptor (Tabla 1). La señalización posterior involucra múltiples y diferentes vías que son altamente específicas según el tipo celular, según el receptor, y según el contexto, que producen diversos resultados funcionales. Entre estos resultados, dentro de las funciones de las quimiocinas, permanecen como

TABLA 1

Nomenclatura de las Familias de Quimiocinas y de sus Receptores Asociados.

Nombre Estándar	Receptor de Quimiocina	Liga Humana	Receptor de Quimiocina (S)
CXC-Quimiocina			
CXCL1	4q21.1	GROα/MGSAα	CXCR2>CXCR1
CXCL2	4q21.1	GROβ/MIP-2α	CXCR2
CXCL3	4q21.1	GROβ/MIP-2β	CXCR2
CXCL4	4q21.1	Factor de plaquetas -4	CXCR3 (CD183)
CXCL4L1	4q12-q21	PF4V1	CXCR3 (CD183)
CXCL5	4q21.1	ENA-78	CXCR2
CXCL6	4q21.1	GCP-2	CXCR1,CXCR2
CXCL7	4q21.1	NAP-2	CXCR2
CXCL8	4q21.1	IL-8	CXCR1,CXCR2
CXCL9	4q21.1	MIG	CXCR3 (CD183)
CXCL10	4q21.1	IP-10	CXCR3 (CD183)
CXCL11	4q21.1	I-TAC	CXCR3 (CD183)
CXCL12	10q11.21	SDF-1α/β	CXCR4 (CD184)
CXCL13	4q21.1	BCLC	CXCR5
CXCL14	5q31.1	BRAK	CXCR4 (CD184)
CXCL15*			
CXCL16	17p13	SR-PSOX	CXCR6
CXCL17	19q13.2	DMC	Desconocido
C-quimiocinas			
XCL1	1q24.2	Lymphotactin/α	XCR1
XCL2	1q24.2	Lymphotactin/β	XCR1
CX_3C-quimiocinas			
CX_3CL1	16q13	Fractaluina	CX_3CR1
CC-quimiocinas			
CCL1	17q11.2	I-309	CCR3
CCL2	17q11.2	MCP-1	CCR2
CCL3	17q12	MIP-1α	CCR1, CCR5 (CD195)
CCL3L1	17q21.1	LD78β	CCR1, CCR5 (CD195)
CCL3L3	17q21.1	LD78β	CCR1, CCR5 (CD195)
CCL4	17q12	MIP-1β	CCR5 (CD195)
CCL4L1	17q12	LAG-1	CCR5 (CD195)
CCL4L2	17q12	CCL4L	CCR5 (CD195)
CCL5	17q12	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5 (CD195)
CCL6*			
CCL7	17q11.2	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3
CCL8	17q11.2	MCP-2	CCR3, CCR5 (CD195)
CCL9*			
CCL10*			
CCL11	17q11.2	Eotaxina	CCR3
CCL12*			
CCL13	17q11.2	MCP-4	CCR2, CCR3
CCL14	17q12	HCC-1	CCR1, CCR5 (CD195)
CCL15	17q12	HCC-2	CCR1, CCR3
CCL16	17q12	HCC-4	CCR1, CCR2
CCL17	16q13	TARC	CCR4
CCL18	17q12	PARC	Desconocido
CCL19	9p13.3	ELC	CCR7 (CD197)
CCL20	2q36.3	MIP-3α, LARC	CCR6
CCL21	9p13.3	SLC	CCR7 (CD197)
CCL22	16q13	MDC	CCR4
CCL23	17q12	MPIF-1	CCR1
CCL24	7q11.23	Eotaxina-2	CCR3
CCL25	19p13.3	TECK	CCR9
CCL26	7q11.23	Eotaxina-3	CCR3
CCL27	9p13.3	CTACK	CCR10
CCL28	5p12	MEC	CCR3/CCR10

**No ortólogo humano descrito*

Modificado desde Bachelerie et al., Pharmacol. Rev. 66: 1-79, 2014, with update on Pubmed Library and Genebank.

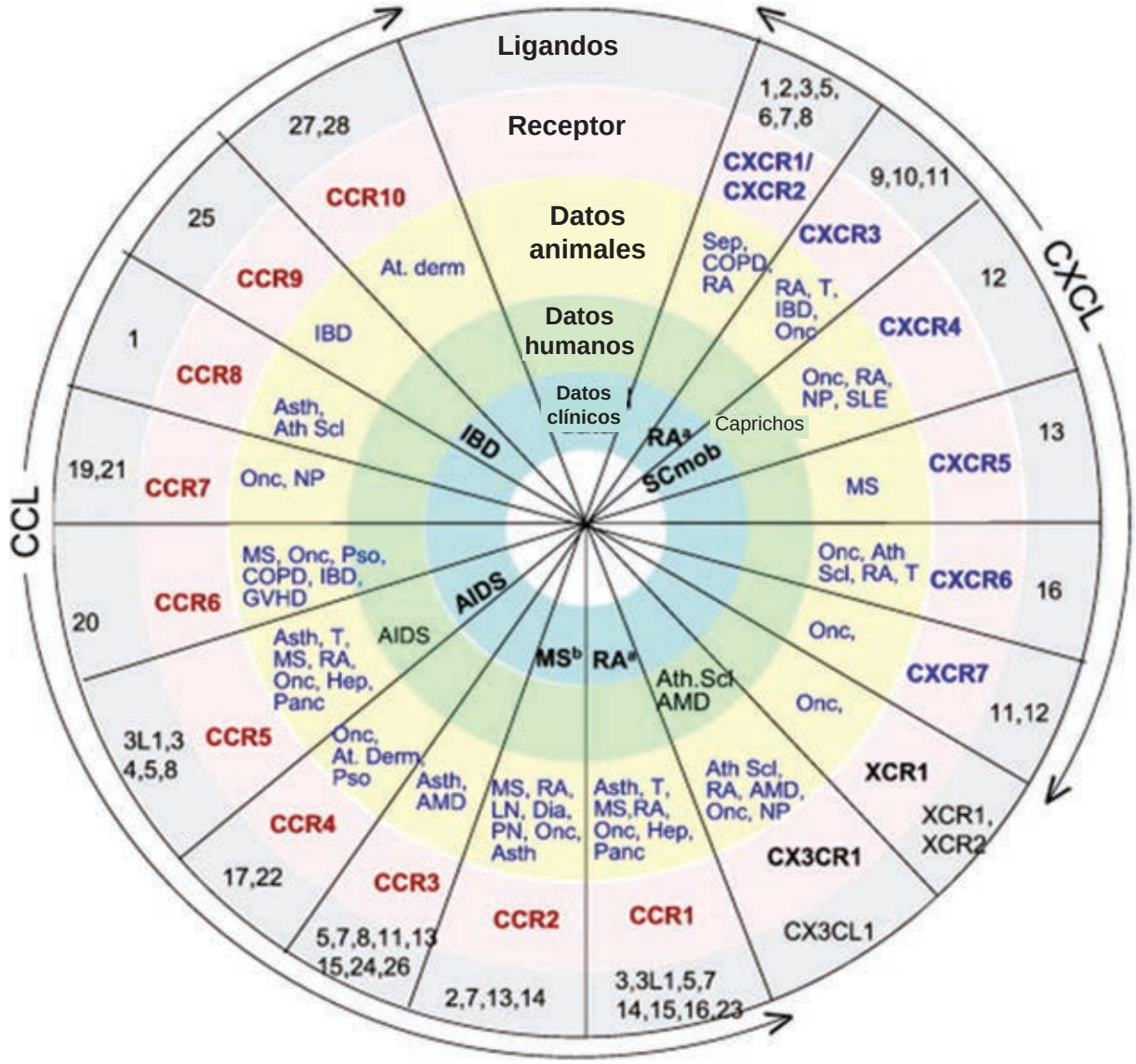
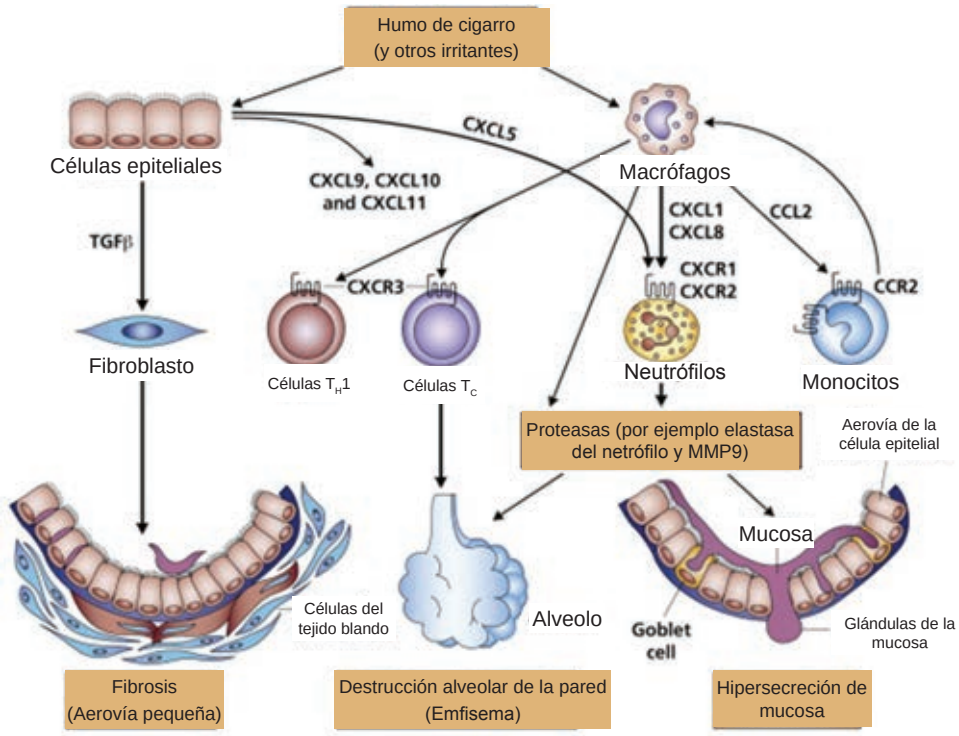


Fig. 1 Asociación de las quimiocinas CC y CXC (CCL y CXCL indicadas por las flechas externas, los números de los miembros están listados en la porción gris externa del círculo) y sus receptores (listados en la porción rosada de abajo) para una selección de enfermedades, obtenidas de modelos animales y de datos obtenidos de muestras humanas y de estudios clínicos. Abreviaciones : Sep, Sepsis; RA, Artritis reumatoidea, T, Trasplante; IBD, Enfermedad Inflamatoria Intestinal; Onc, Oncología; SLE, Lupus Eritematoso Sistémico; MS, Esclerosis Múltiple; ATH Scl; Ateroesclerosis; COPD : Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; AMD, Degeneración Macular Aguda; NP, Dolor Neuropático; Asth , Asma; At. Derm; Dermatitis Atópica; Hep, Hepatitis; Panc, Pancreatitis; Pso, Psoriasis; GVHD, Enfermedad Injerto contra Huésped. (Modificado con permiso de Garin y Proudfoot, Exp. Cell. Res. 317: 602 – 612, 2011.)

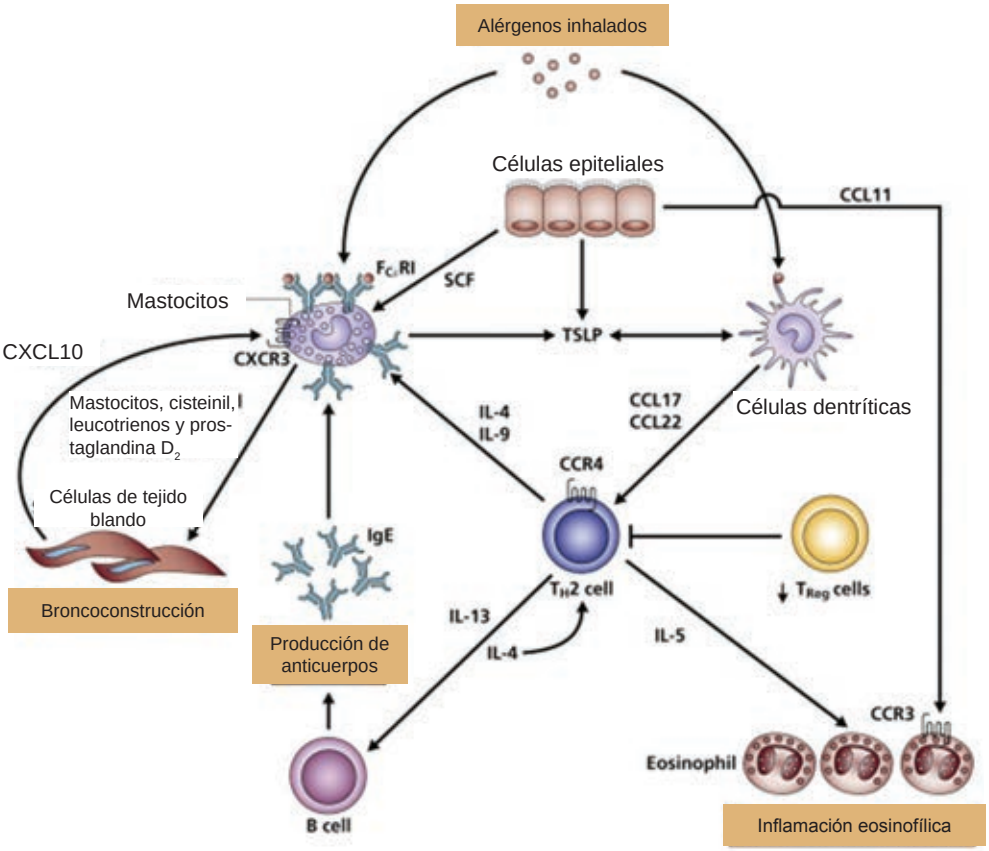
fundamentales y característicos, el control del tráfico de las células inmunes en la homeostasis y la regulación del reclutamiento de los leucocitos, su fenotipo y su activación en la respuesta inmune innata y adaptativa. El rol clave de las quimiocinas en las enfermedades inflamatorias crónicas actualmente está firmemente establecido (Figura 1).

En estos contextos, las subclases CXC y CC, aunque superpuestas entre ellas, difunden su control sobre diferentes tipos celulares; con los miembros CXC actuando en funciones efectoras relevantes en las enfermedades caracterizadas por respuestas neutrofílicas impulsadas por respuestas Th1 y Th17, como el EPOC, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn y en fenotipos

Asma


Humo de cigarro
(y otros irritantes)
Células epiteliales
CXCL5
CXCL9, CXCL10
and CXCL11
Macrófagos
CXCL1
CXCL8
CCL2
TGFβ
CXCR3
CXCR1
CXCR2
CCR2
Fibroblasto
Células T_H1
Células T_C
Neutrófilos
Monocitos
Proteasas (por ejemplo elastasa
del netrófilo y MMP9)
Aerovía de la
célula epitelial
Mucosa
Células del
tejido blando
Alveolo
Goblet
cell
Glándulas de la
mucosa
Fibrosis
(Aerovía pequeña)
Destrucción alveolar de la pared
(Emfisema)
Hipersecreción de
mucosa

COPD


Alérgenos inhalados
Células epiteliales
CCL11
$Fc_εRI$
SCF
Mastocitos
TSLP
CXCL10
CXCR3
Mastocitos, cisteinil,
leucotrienos y pros-
taglandina D_2
IL-4
IL-9
CCL17
CCL22
Células dentríticas
CCR4
Células de tejido
blando
IgE
T_H2 cell
T_{Reg} cells
Broncoconstrucción
Producción de
anticuerpos
IL-13
IL-4
IL-5
CCR3
Eosinophil
B cell
Inflamación eosinofílica

específicos del asma severa; mientras las quimiocinas CC dan forma a la función y el tráfico de los leucocitos en procesos inflamatorios ricos en eosinófilos y dependientes de los Th2, como el asma alérgica, la dermatitis atópica en etapas iniciales, enfermedades eosinofílicas gastrointestinales (Figura2). Entre las quimiocinas CC, la CCL2/Proteína – 1 Quimioatrayente de Monocitos (MCP-1) es un regulador potente y no redundante de monocitos, basófilos y células dendríticas, y participa en la polarización de las células T de memoria hacia el perfil Th2.

Las subfamilias CX3C y C están representadas por un único miembro cada una, la primera por CX3CL1/ Fractalkina, la cual es la única quimiocina asociada a la membrana celular, y la linfotactina, respectivamente.

El ámbito de capacidades regulatorias de las quimiocinas se ha expandido en las últimas décadas, ya que a casi todos los tipos celulares, se les ha encontrado que expresan perfiles bien regulados de receptores funcionales de quimiocinas: en las células estructurales, como los fibroblastos, las células endoteliales y epiteliales, así como en las células tumorales. Mediante la regulación de la proliferación, diferenciación celular y apoptosis, y controlando la angiogénesis y el remodelamiento de la matriz extracelular--directa o indirectamente, el sistema de quimiocinas también es primordial en la inflamación y en la angiogénesis relacionada con el cáncer, asi como en la supervivencia e invasividad de las células tumorales y está críticamente involucrado en el proceso paso a paso de la cicatrización de heridas.

La inhibición en el reclutamiento de los leucocitos es un mecanismo importante de la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides y es un objetivo importante para nuevas terapias que se enfocan selectivamente en vías de reclutamiento específicas. El intentar de generar un antagonismo de las funciones mediadas por las quimiocinas ofrece retos importantes, en parte por la redundancia de los miembros en cada subclase, pero principalmente por la complejidad del control de su expresión, que abarca desde mecanismos de transcripción a post-translacionales y mecanismos dependientes de la matriz extracelular; que son afectados de manera distinta en situaciones específicas de enfermedad. Hasta ahora, el antagonismos de un sólo receptor de quimiocinas, solo ha mostrado éxito parcial como estrategia terapéutica, y actualmente se investiga cómo apoyarla con la intervención simultánea en vías reguladoras específicas más río-abajo, que modulan la red de quimiocinas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rot A, von Andrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokinese grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol* 2004;**22**:891-928.

2. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 2005;**6**: 1182-1190.

3. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610-621.

4. Garin A, Proudfoot AE. Chemokines as targets for therapy. *Exp Cell Res* 2011;**317**:602-612.

5. Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med* 2012;**18**:705-715.

6. Fan J, Heller NM, Gorospe M, Atasoy U, Stellato C. The role of post-transcriptional regulation in chemokine gene expression in inflammation and allergy. *Eur Respir J* 2005;**26**:933-947.

7. Bachelerie F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, Combadiere C, Farber JM, Graham GJ et al. International Union of Pharmacology. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2014;**66**:1-79.

Fig. 2 Participación de las quimiocinas y sus receptores en la respuesta inflamatoria en el asma bronquial y el EPOC. En el asma, las quimiocinas derivadas de las células dendríticas y epiteliales provocadas por los alérgenos inhalados, reclutan y activan células Th2 y eosinófilos a través del CCR4 y el CCR3, respectivamente, contribuyendo a la generación de una respuesta inflamatoria mediada por IgE. En el EPOC, las quimiocinas liberadas por las células del epitelio pulmonar y los macrófagos luego de la exposición a humo de cigarrillo y / o contaminantes ambientales, generan un infiltrado rico en neutrófilos / monocitos, dirigidos por las células Th1/Th17, que contribuyen a la respuesta inflamatoria y determinan el daño estructural pulmonar. (Reimpreso con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Immunol, Barnes PJ, Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, 8, 183 – 192, copyright 2008.)

18 REGULACIÓN DE LA RESPUESTA ALÉRGICA MEDIADA POR COMPLEMENTO

Marsha Wills-Karp
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
Baltimore, USA

MENSAJES CLAVE

- El filogenéticamente antiguo sistema de activación del complemento se encuentra activado en los pulmones de los individuos asmáticos.
- Diversos desencadenantes ambientales del asma incluyendo alérgenos, contaminantes del aire, humo de cigarrillo, y virus activan el sistema del complemento y sirven de mediadores en la respuesta inmune mediada por linfocitos Th2.
- Polimorfismos genéticos en los genes C3 y C3aR1 están asociados con susceptibilidad al desarrollo de asma en niños y adultos.
- La modificación de la activación de las vías del complemento pueden proveer una nueva estrategia para el tratamiento del asma

Se piensa que el asma surge como resultado de una respuesta aberrante y polarizada de los linfocitos T cooperadores tipo 2 (TH2) hacia alérgenos ambientales inocuos. Sin embargo, los mecanismos que guían esta respuesta inmune aberrante aún permanecen elusivos. Como un sistema inmune filogenéticamente antiguo, la activación del sistema de complemento, es una sofisticada red de proteínas solubles y proteínas unidas a las membranas. Ha evolucionado a reconocer "peligro o patrones asociados a patrones moleculares" de organismos foráneos a través de una red de receptores de reconocimiento de patrones (por sus siglas en inglés, PRRs). La activación de estos PRRs culmina en la generación de C3 y en la producción de dos anafilotoxinas proinflamatorias C3a y C5a, que inducen inflamación y la formación del complejo de ataque a membrana, el cual produce lisis de células foráneas. Las anafilotoxinas C3a y C5a son potentes mediadores proinflamatorios que se unen a receptores específicos en la superficie de las células. Regulan muchos procesos observados en el asma, incluyendo la activación de leucocitos, la contracción del músculo liso y la secreción de moco.

Consistente con el rol de C3–C3a en el asma, la exposición a una variedad de disparadores ambientales del asma en modelos animales ha mostrado activar directamente el complemento en la superficie de las vías respiratorias. Se ha demostrado que la eliminación genética de C3 en modelos animales protege contra la respuesta asmática producida por alérgenos, contaminantes y exposición a VSR y la y la producción de citocinas tipo Th2, sugiriendo que la producción de C3a en la superficie de la vía aérea sirve como una vía común para la inducción de respuestas inflamatorias mediadas por Th2 y por lo tanto a su vez, dirigiendo y/o exacerbando la enfermedad. (Figuras 1, 2, 3). El mecanismo exacto por el cual el C3 regula la respuesta alérgica es desconocido, pero evidencias recientes sugieren que el C3a puede tanto aumentar la captación del antígeno por las células presentadoras de antígeno, y de este modo aumentar la sensibilización a alérgenos; como iniciar el reclutamiento y la activación de varias células asociadas con la patogénesis del asma (figura 4).

En humanos, la provocación segmentaria con alérgeno resulta en un incremento significativo en los niveles de C3a en el lavado bronquioalveolar de los asmáticos, pero no en los voluntarios sanos. Esta diferencia en la producción de C3a entre individuos con asma y aquellos sin asma sugiere que puede haber alteraciones en el control genético en la producción, en la activación o en la respuesta de varios componentes del complemento que pueden producir susceptibilidad al asma. De hecho, se han reportado asociaciones en niños y adultos

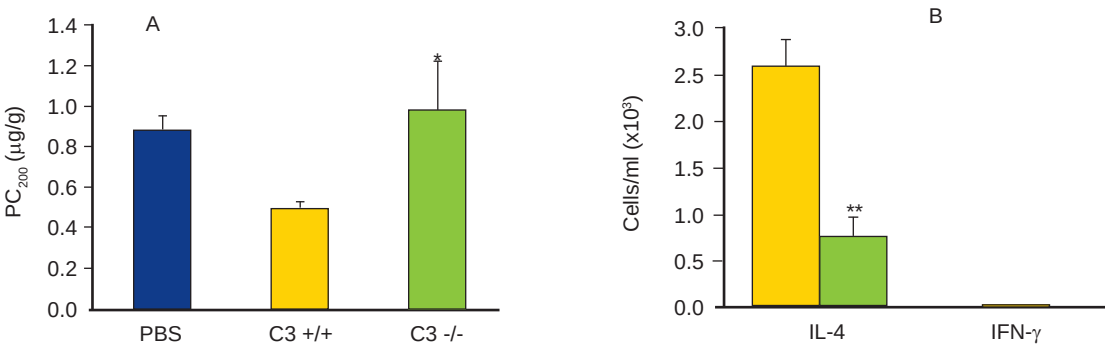


Fig. 1 El asma inducida por alérgenos es dependiente de C3. A) El efecto de la deficiencia de C3 en la hiperreactividad de la vía aérea (HRVA) en ratas anestesiadas de $C3^{-/-}$ and $C3^{+/+}$. La HRVA fue medida 24 horas después del ultimo reto y es expresada como la concentración de Acetilcolina (en microgramos por gramos) que aumentó la resistencia basal de la vía aérea un 200% (PC_{200}). Las células del pulmón productoras de IL-4 e IF-γ-por $C3^{-/-}$ (■) and $C3^{+/+}$ fueron cuantificadas 24 horas después del último reto por alérgenos. (Reproducido de Drouin SM, Corry DB, Kildsgaard J, Wetsel RA. 167:4141-4145, Copyright 2001 con permiso de American Association of Immunologists.).

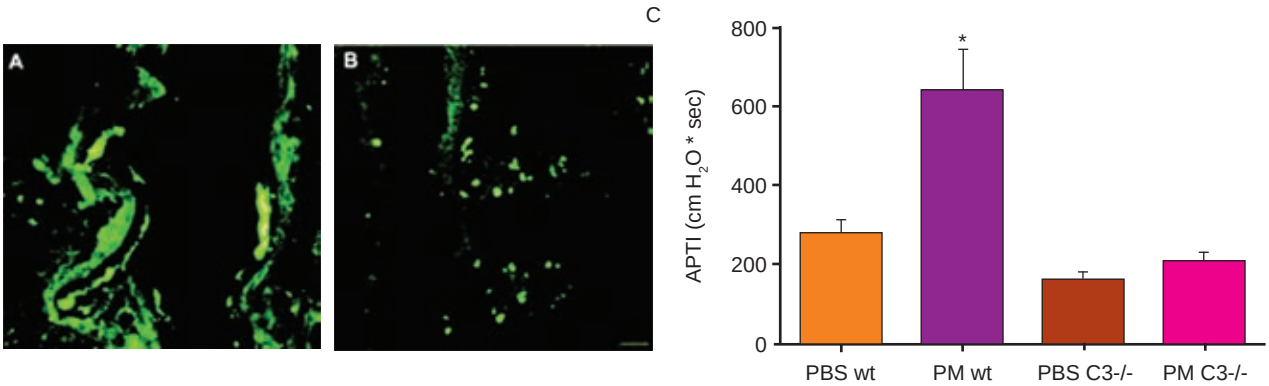


Fig. 2 La hiperreactividad de la vía aérea inducida por contaminación ambiental es dependiente de C3. Secciones de pulmón de ratas expuestas a PM fueron teñidas con anticuerpos anti monoclonales anti C3 (A) o anti-isotipo control (B). La tinción de C3 específica es observada en la capa epitelial de la vía aérea. C) La reactividad de la vía aérea a la estimulación por acetilcolina está significativamente reducida en las ratas deficientes de C3 después de la exposición a material particulado (MP) en comparación con las ratas salvajes expuestas a MP.)P<0.05) (Modificado del American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, revista oficial de la Sociedad Americana del Tórax, Walters DM, Breysse PN, schoefield B y col, 27, 413-418, Copyright 2002 con permiso de American Thoracic Society)

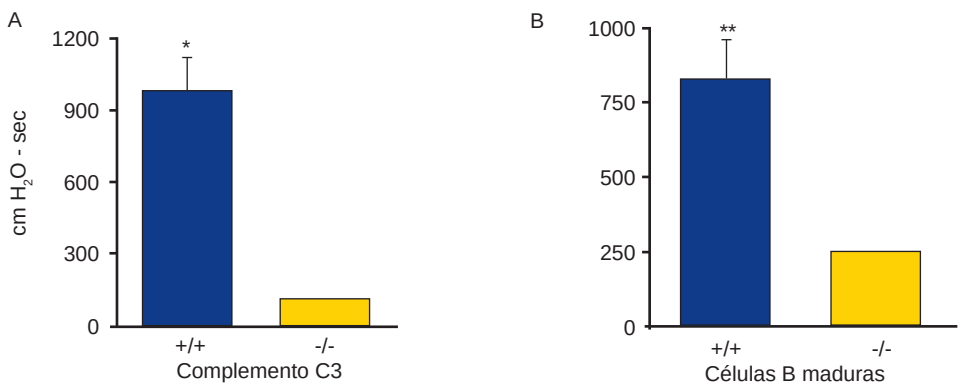


Fig. 3 3 La hiperreactividad de la vía aérea al virus sincitial respiratorio (RSV) es dependiente de C3. La hiperreactividad de la vía aérea en ratas salvajes y en ratas deficientes de C3 y de células B retadas con RSV 7 días después de la inmunización con RSV fijado con formalina.(A) B6129F2 WT (C3+/+) y ratas deficientes de C3 (C3−/−), y (B) C57BL/10 (B+/+) and B10 µMT (B−/−). HRVA al reto con acetilcolina se define como el aumento integrado en tiempo de la presión pico del flujo de aire. (*Modificado de Journal of Experimental Medicine, Polack FP, Teng MN, Collins PL, et al., 196, 859-65, Copyright 2002 with permission from The Rockefeller University Press*).

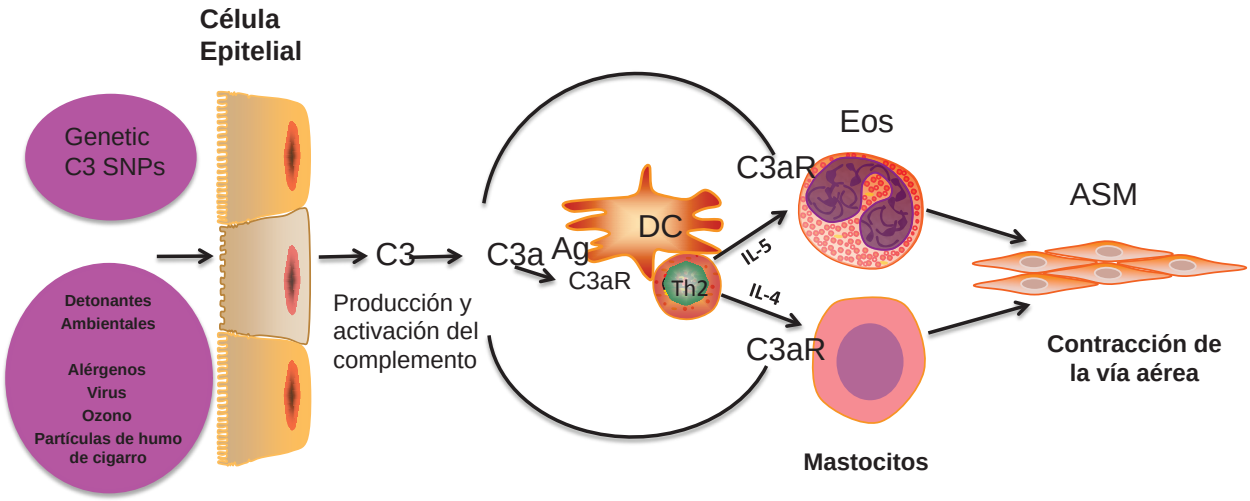


Fig. 4 La activación de las vías de complemento regula la respuesta inmune mediada por Th2. Después de la exposición a una variedad de disparadores ambientales de asma en individuos genéticamente susceptibles, C3 es producido y secretado por células epiteliales que cubren la vía aérea. El C3 es cortado en su forma activa, C3a, presumiblemente por proteasas, tanto contenidas en el alérgeno como producidas por el epitelio. C3a después se une a su receptor, C3aR1 en las células presentadoras de antígeno, aumentando la captación de antígenos por estas células. Las CPA ya cargadas de antígeno entonces estimulan la diferenciación de las células T primitivas a células TH2. Las citocinas TH2 de vuelta reclutan y activan a las células efectoras de la respuesta alérgica , eosinófilos y células cebadas. Durante la fase efectora de la respuesta, C3a puede puentear a su receptor en estas células efectoras aumentando su reclutamiento y activación. Los factores de crecimiento y las sustancias broncoactivas de estas células conducen a un incremento del crecimiento del músculo liso y su capacidad contráctil.

entre polimorfismos simples de nucleótidos (SNPs) en el gen C3 y el asma atópica. De manera interesante, la frecuencia de estos SNPs es alta, sugiriendo que estos polimorfismos pueden haber conferido cierta ventaja evolutiva en el pasado y quizás en la protección contra infecciones parasitarias.

A pesar de que estamos en las etapas iniciales del entendimiento del rol de la cascada del complemento en la patogénesis del asma, se podría postular que cambios en la activación de componentes específicos del complemento debido a diferencias en la exposición a diferentes disparadores ambientales o alteraciones genéticas en la familia de los genes del complemento o la convergencia de ambos factores, pueden jugar un rol importante en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades alérgicas. Futuras investigaciones en los mecanismos por los cuales C3a modula el asma alérgica pueden ofrecer nuevos abordajes terapéuticos para el tratamiento del asma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drouin SM, Corry DB, Kildsgaard J, Wetsel RA. Cutting edge: the absence of C3 demonstrates a role for complement in Th2 effector functions in a murine model of pulmonary allergy. *J Immunol* 2001; **167**:4141-4145.
2. Walters DM, Breysse PN, Schofield B, Wills-Karp M. Complement Factor 3 mediates particulate matter–induced airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; **27**:413-418.
3. Polack FP, Teng MN, Collins PL, Prince GA, Exner M, Regele H, et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med* 2002;**196**:859-865.
4. Wills-Karp M. Complement activation pathways: a bridge between innate and adaptive immune responses in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2007;**4**:247-251.
5. Barnes KC, Grant AV, Baltadzhieva D, Zhang S, Berg T, et al., Variants in the gene encoding C3 are associated with asthma and related phenotypes among African Caribbean families. *Genes Immun* 2006;**7**:27-35.
6. Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, et al. Variations in the C3, C3a receptor and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. *Hum Genet* 2004; **115**:295-301.

19 MEDIADORES LIPÍDICOS DE HIPERSENSIBILIDAD E INFLAMACIÓN

Marek Sanak
Jagiellonian University Medical College
Krakow, Poland

MENSAJES CLAVE

- Los mediadores lipídicos regulan tanto el estado fisiológico como el proceso inflamatorio de las vías respiratorias.
- Los cisteinil leucotrienos y la prostaglandina D_2 ason los mediadores inflamatorios mejor estudiados en las enfermedades alérgicas y la hipersensibilidad.
- Otros mediadores lipídicos como eoxinas proinflamatorias y lipoxinas antiinflamatorias participan también en las reacciones alérgicas.
- Un grupo de fosfolípidos y ceramidas interactúan con la respuesta inmune en las reacciones alérgicas.

Desde que se descubrió que la broncoconstricción y el edema pueden estar mediados por cisteinil leucotrienos, los mediadores lipídicos han atraido una gran atención.

El efecto biológico de los mediadores lipídicos está determinado por la afinidad a su receptor así como por la transducción intracelular de su señal, y los receptores difieren en su especificidad y distribución celular. Los mediadores lipí- dicos son difíciles de estudiar debido a su metabolismo complejo, sus similitudes químicas y su rápida inactivación. Sus niveles en vías aéreas se pueden medir localmente en esputo inducido, aire exhalado o en el lavado bronquial y nasal, mientras que la producción sistémica puede ser cuantificada en orina.

La regulación del tono de las vías respiratorias, su secreción o inflamación, involucra numerosos mediadores (Figuras 1 y 2). El epitelio respiratorio produce prostaglandina E_2 (PGE_2), sla cual es secretada hacia su superficie apical. Se ha demostrado que su exceso puede promover lesión tisular disminuyendo el aclaramiento de partículas sólidas por los macrófagos alveolares; en niños asmáticos la producción sistémica incrementada de PGE_2 cse ha visto relacionada con una disminución concomitante de la eliminación de partículas de carbono por los macrófagos. Además, las células epiteliales del aparato respiratorio secretan hacia la superficie basal ácido 15-hidroxieicosapentaenoico (15-HETE). Tras la estimulación con citocinas Th2 (IL-4, IL-13), el epitelio respiratorio del paciente asmático presenta una metaplasia mucosa y se amplifica la producción de 15-HETE. Este último puede metabolizarse a eoxinas, isómeros de cisteinil leucotrienos. La concentración de eoxinas (EXC_4, EXD_4 and EXE_4) aumenta en conjunto con cisteinil leucotrienos en niños con asma. Además, se ha observado que los niveles de EXD_4 and EXE_4 se correlacionan con hiperreactividad bronquial.

Uno de los fenotipos de asma se caracteriza por la sobreproducción de cisteinil leucotrienos. Estos asmáticos tienen hipersensibilidad a los Anti Inflamatorios No Esteroi- deos (AINEs) y rinosinusitis crónica. Los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (AERD), producen un exceso de prostaglandina D_2, aunque estos hallazgos se encuentran también en otros fenotipos de asma eosinofílica. Durante una prueba de provocación con aspirina, la broncoconstricción en estos pacientes está mediada por el aumento en la producción local y sistémica de cisteinil leucotrienos, lo cual constituye un hallazgo característico de esta enfermedad.

La integridad de la función pulmonar es mantenida por la PGE_2, la cual inhibe la inflamación en concentraciones fisiológicas. Pero la PGE_2 en altas concentraciones puede promover lesión tisular.

Otros mediadores lipídicos son liberados por células activadas únicamente. Estos actúan como

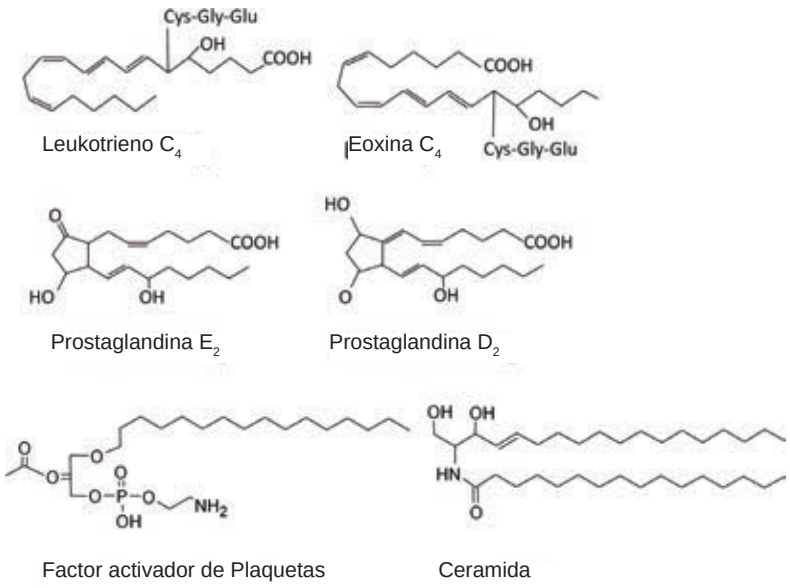


Fig. 1 Las principales clases de mediadores lipídicos de la inflamación en las vías aéreas son los cistenil leucotrienos, eoxinas y prostanglandinas. El factor activador de plaquetas y ceramidas de igual forma son liberados durante la reacción alérgica.

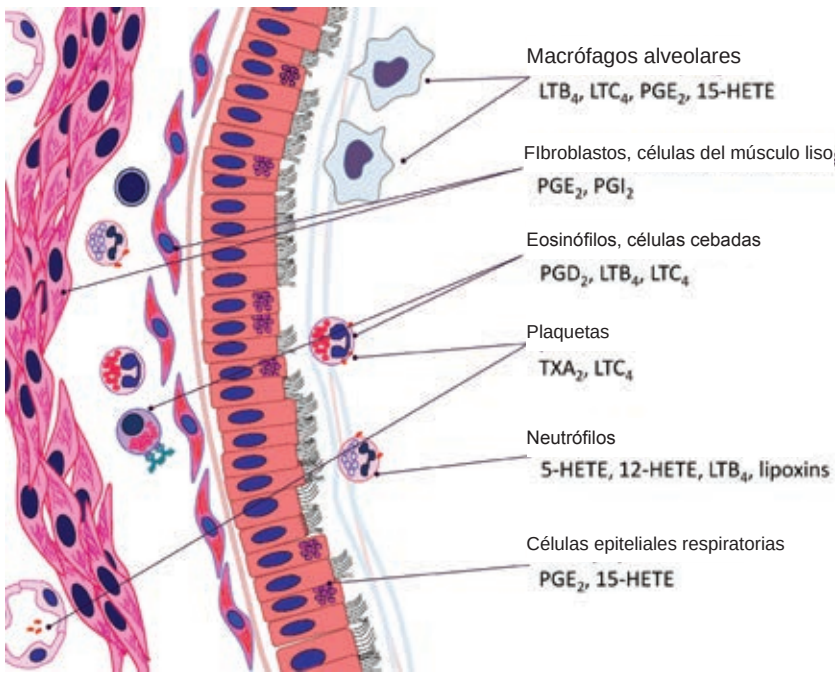


Fig. 2 Los mediadores lipídicos son producidos en las vías aéreas por células estructurales e inflamatorias. En general, las células inflamatorias que infiltran los tejidos producen mediadores pro-inflamatorios, mientras que las células estructurales secretan mediadores anti-inflamatorios. La excesiva producción de mediadores lipídicos por parte de las células epiteliales y macrófagos promueve la inflamación.

autacoides altamente activos produciendo la quimioatracción de neutrófilos (12-HETE, leucotrieno B4), eosinófilos y células linfoide (PGE_2). Algunos proveen señales para la terminación de la inflamación (lipoxinas, resolvinas, protectinas) y su biosíntesis requiere de la interacción celular. Las oxilipinas bioactivas también se generan de ácidos grasos poli-insaturados por especies reactivas de oxígeno en reacciones no enzimáticas. Una clase aparte de mediadores lípidos son los fosfolípidos y las ceramidas. El factor activador de plaquetas, un éter de la fosfatidilcolina de alquilacetil glicerol es el mediador más potente de la anafilaxia y la broncoconstricción. Las ceramidas son importantes constituyentes de la membrana celular y ayudan a mediar la apoptosis. Los mediadores lipídicos pueden establecer un puente entre la respuesta inmune celular y las enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brugha RE, Mushtaq M, Round T, Gadhvi DH, Dundas I, Gaillard E, et al. Carbon in airway macrophages from children with asthma. *Thorax* 2014 in press.
2. Jakieła B, Gielicz A, Plutecka H, Hubalewska M, Mastalerz L, Bochenek G, et al. Eicosanoid biosynthesis during mucocilliary and mucous metaplastic differentiation of bronchial epithelial cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013;**106**:116-23.
3. Sachs-Olsen C, Sanak M, Lang AM, Gielicz A, Movinckel P, Lødrup Carlsen KC, et al. Eoxins: a new inflammatory pathway in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:859-867.
4. Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Niżankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:1141-1147.
5. Haworth O, Levy BD. Endogenous lipid mediators in the resolution of airway inflammation. *Eur Respir J* 2007;**30**:980-950.
6. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;**358**:28-35.

20 MEDIADORES LIPÍDICOS EN LA RESOLUCIÓN DE INFLAMACIONES ALÉRGICAS

Evangelos Andreakos
Academy of Athens
Athens, Greece

MENSAJES CLAVE

- La inflamación no resuelta subyace en la patogenia de enfermedades alérgicas.
- La resolución de la inflamación, es un proceso activo, finamente organizado y complejo.
- La resolución de la inflamación involucra mecanismos antiinflamatorios, regulación inmune, muerte celular y mecanismos relacionados con mediadores lipídicos.
- Mediadores lipídicos proresolutivos especializados, derivados del Omega 3, como las protectinas, resolvinas y maresinas son mediadores claves en la resolución de la inflamación.
- Las enfermedades alérgicas son asociadas con defectos en la generación de SPMs.
- La producción de SPMs sintéticos o compuestos que estimulan su producción son la promesa en la terapéutica del tratamiento de las enfermedades alérgicas.

La persistente y no resuelta inflamación subyace en la patogenia de enfermedades alérgicas que incluyen rinitis y asma, y determinan la intensidad de los síntomas y la cronicidad de la enfermedad. Los mecanismos que controlan la resolución de la inflamación han comenzado recientemente a ser dilucidados.

La resolución es un proceso activo y altamente organizado, similar a la complejidad del comienzo y de la progresión de la inflamación. Comienza tempranamente en la respuesta inflamatoria e involucra la inducción de redes antiinflamatorias y reguladoras, cuyo objetivo es reducir las señales proinflamatorias e inducir los circuitos biosintéticos que estimulan la producción de mediadoras lipídicos proresolutivos (SPMs, por sus siglas en inglés) esenciales para retornar a la homeostasis. El equilibrio relativo entre pro y anti-inflamatorio y respuestas pro-resolutivas, influenciadas por exposiciones ambientales y factores de estilo de vida, eventualmente determinan si la respuesta inflamatoria persistirá o terminará.

El punto central de resolución de la inflamación son los lípidos bioactivos derivados de los ácidos grasos poliinsaturados del Omega 3 y Omega 6 (PUFA). La temprana oxigenación del ácido araquidónico en prostaglandinas y leucotrienos ocurre durante la iniciación de la respuesta inflamatoria y es seguida por la generación de lipoxinas, lípidos con propiedades antiinflamatorias y proresolutivas, en un proceso llamado "cambio de clase de mediadores lipídicos". Mientras la respuesta inflamatoria progresa, se empieza a observar la producción de SPMs, derivados del Omega 3 PUFAs como las protectinas, resolvinas y maresinas (Figura 1). Estas actúan de manera específica, mediante receptores acoplados a proteína G para revertir la vasodilatación y suprimir la infiltración leucocitaria, desactivar las células inflamatorias, promover la limpieza de células apoptóticas y de escombros tisulares, y reparar el tejido dañado, llevando a la restauración de la homeostasis.

Notablemente, SPMs derivados del Omega 3 contienen función antimicrobiana. PD1, es inducido por TLRs antivirales y exhibe una potente actividad antiviral, mientras que varias protectinas y resolvinas mejoran las defensas antibacteriales. Esto tiene implicaciones significantes para el rol de los mediadores lipídicos en las exacerbaciones de las enfermedades alérgicas, que son desencadenadas por infecciones. La biosíntesis de SPMs es dependiente de la 5-lipooxigenasa y 12,15-lipooxi-

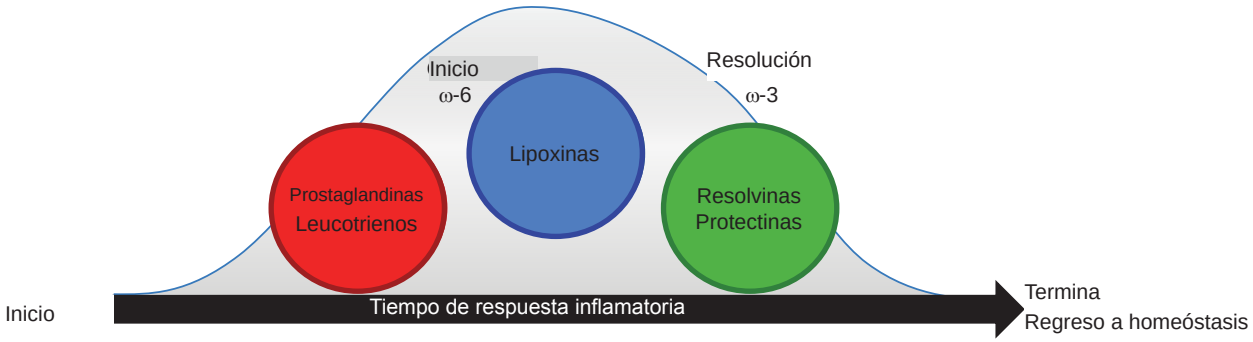


Fig. 1 Generación de eicosanoides y mediadores lipídicos pro-resolutivos a medida que la inflamación progresa. Mientras que la respuesta inflamatoria avanza, sobreviene la producción de lípidos pro-resolutivos derivados del ácido omega 3 PUFA, tales como las protectinas , resolvinas y maresinas. Esto actúa de manera orquestada para terminar la inflamación y asegurar la transición a la homeostasis.

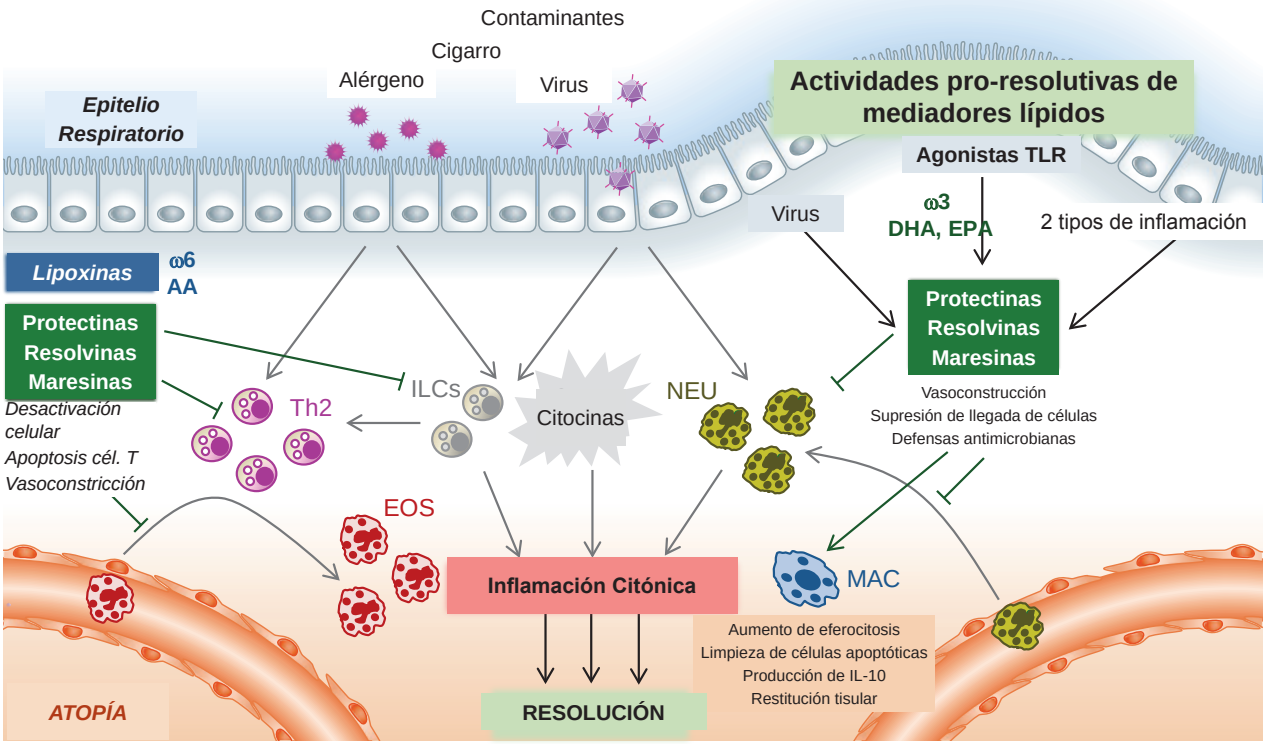


Fig. 2 Actividades pro- resolutivas de lípidos bioactivos derivados de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y omega 6 (PUFA), en alergias respiratorias. Los mediadores lipídicos especializados pro-resolutivos (SPMs) son generados en respuesta a infecciones virales, estimulación de los receptores tipo Toll (TLR) o inflamación tipo 2. Los SPMs actúan en forma conjunta para revertir la vasodilatación, prevenir la infiltración de leucocitos, desactivar células inflamatorias incluyendo células TH2 y linfocitos de la respuesta innata, estimular la función fagocitaria de células y los efectos antimicrobianos de los macrófagos, promover la limpieza de células apoptóticas y detritus y reparar el tejido dañado, restaurando eventualmente la homeostasis. AA, ácido araquidónico; DHA, ácido docosahexanoico, EPA, ácido eicosapentainóico; EOS, eosinófilos; MAC, macrófago; NEU neutrófilo. (Adaptado de Andreakos E. Asthma exacerbations: a molecular dichotomy between antiviral and pro-inflammatory responses revealed; EMBO Mol Med. 2012;4 (12): 1231-3. Modificado con permiso de Creative Common Attribution License or equivalent)

genasa, enzimas claves que realizan la oxigenación de los PUFAs. La disponibilidad de sustratos, el momento exacto de la expresión y de la activación de estas y otras enzimas claves, en última instancia determinará qué SPMs se producirán, dónde y cómo.

Surgen evidencias que los SPMs son esenciales para la resolución de la inflamación alérgica. La lipoxina A4 (LXA4) ha sido encontrada tanto en secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica o rinosinusitis crónica, como en el lavado broncoalveolar y el aire exhalado de pacientes con asma, y se han vinculado niveles bajos de LXA4 con la severidad de la enfermedad. También se ha demostrado que la LXA4 inhibe la producción de IL 13 por células linfoides innatos humanos y que resuelve la inflamación alérgica en roedores. De manera similar, la protectina D1 (PD1) ha sido detectada en el aire exhalado condensado de pacientes con asma y niveles bajos de PD1, fueron observados durante las exacerbaciones. PD1 y resolvinas D1 y E1 además se han usado para promover la resolución de inflamación alérgica de las vías aéreas en modelos experimentales de ratones. En función de la información actual, SPMs pueden afectar múltiples procesos durante la respuesta alérgica como se ilustra en la Figura 2. En conclusión, aunque recién se está investigando, el campo de la resolución de la inflamación genera expectativas para la aplicación de SPMs o sustancias que estimulen su producción para el tratamiento de enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnig C, Cernadas M, Dutile S, Liu X, Perrella MA, Kazani S et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013;**5**:174ra26.
2. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol* 2009;**71**:489-507.
3. Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev Physiol* 2014;**76**:467-492.
4. Koltsida O, Karamnov S, Pyrillou K, Vickery T, Chairakaki AD, Tamvakopoulos C et al. Toll-like receptor 7 stimulates production of specialized pro-resolving lipid mediators and promotes resolution of airway inflammation. *EMBO Mol Med* 2013;**5**:762-775.
5. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell* 2013;**153**:112-125.
6. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;**8**:349-361.

21 ALERGIA Y LAS BARRERAS EPITELIALES

Stephen T. Holgate
University of Southampton
Southampton, UK

El asma es un desorden que restringe la conducción de aire a través de las vías aéreas.

Se caracteriza por episodios de broncocontricción, superpuesta a una hiperrespuesta de la vía aérea que generalmente responde a medicamentos broncodilatadores.

La inflamación es otra característica del asma, la cual, en un grado variable, responde a corticoides y se asocia frecuentemente con alergia.

Este concepto de alergia resultando en inflamación mediada por IgE, mastocitos y eosinófilos, ha sido fuertemente apoyada por células T del subtipo Th2, capaces de liberar una matriz de citoquinas y quimiocinas ligadas a la cascada alérgica.

Sin embargo, este abordaje simplista, no ha ido de la mano con estrategias terapeúticas dirigidas hacia los componentes individuales de esta cascada, por lo que si bien identifican a un subgrupo de pacientes llamados respondedores, no ha proporcionado una tratamiento ubicuo que calce para todos los pacientes.

Estos poco alentadores resultados originan el cuestionamiento que el actual modelo Th2 explique adecuadamente esta enfermedad y su amplio rango de manifestaciones.

MENSAJES CLAVE

- El epitelio en el asma crónica semeja una herida crónica con disminución de su función de barrera.
- Esto se manifiesta como un aumento en la susceptibilidad al daño generado por virus, la contaminación y por alergenos, sosteniendo una reparación aberrante con mas inflamación y remodelación.
- La compilación del crecimiento morfogenético epitelial y los factores de transcripción sugieren la activación persistente de la unidad trófico mesenquimal epitelial (EMTU).
- Un nuevo abordaje para la prevención y el tratamiento podría enfocarse en el incremento de la flexibilidad de la vía aérea, más que suprimir la inflamación una vez presente.
- Un ensamblaje inadecuado de las uniones estrechas intercelulares ha sido demostrada en el asma, la dermatitis atópica y la rinosinusitis crónica.

ACTIVACIÓN DE LA UNIDAD TRÓFICA MESÉNQUIMO- EPITELIAL

En adición a la inflamación, la fisiopatología del Asma está dominada por cambios estructurales que incluyen el daño epitelial, metaplasia mucosa, angiogénesis y proliferación del músculo liso. En el año 2000, nosotros propusimos que esas características estructurales eran semejantes a una herida crónica de la vía aérea, en la que el daño epitelial se acompaña de una producción aberrante de mediadores y factores de crecimiento que no tan solo direccionan la remodelación, sino que también sostienen la inflamación crónica (Figura 1).

Nosotros nos referimos a esta interacción como unidad trófica mesenquimo-epitelial (por sus siglas en inglés EMTU), debido a que muchos de los mecanismos de señalización son similares a los encontrados durante el desarrollo del pulmón fetal.

AUMENTO DE LA SUCEPTIBILIDAD DEL EPITELIO ASMÁTICO AL DAÑO

La vía aérea en el asma crónica es más susceptible a lesiones, según lo revelado por la mayoría de nuevos genes descubiertos por GWAS y que son expresados preferentemente en el epitelio.

También existe fuerte evidencia de la expresión defectuosa de genes

Aumento de la susceptibilidad del apitelio a los daños causado por los agentes ambientales y productos de células inflamatorias.

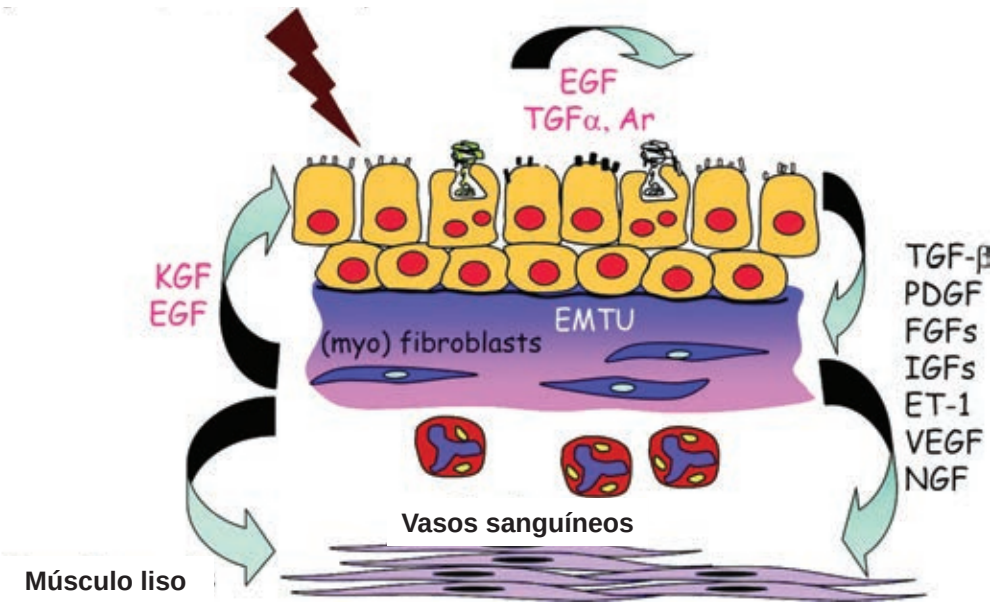


Fig. 1 Representación esquemática de la unidad trófica mesenquimo-epitelial (EMTU) en el asma activa. El incremento de la suceptibilidad del epitelio a agentes ambientales tales como alergenos con actividad biológica, virus respiratorios y la contaminación en conjunto con el retraso en la reparación, dan origen a la secreción de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas que ocasionan tanto la remodelación de la pared, como la inflamación crónica de la vía aérea.

involucrados en vías antioxidativas que llevarían al daño titular de la vía aérea cuando es expuesta a virus y a la contaminación ambiental. Incluso bajo condiciones basales, el epitelio asmático muestra aumento de la expresión de biomarcadores de apoptosis (caspasas, fragmento P85 de PARP), indicando la pérdida de elasticidad de este epitelio.

Tanto en el niño como en el adulto, la vía aérea asmática es más vulnerable a virus respiratorios comunes, habitualmente inocuos, como los rhinovirus (RVs), adenovirus y coronavirus.

Al infectarse con subclases de RVs mayores y menores, las células epiteliales del asmático fallan en eliminar adecuadamente los virus, llevando a un aumento en la proliferación y muerte de células citotóxicas, además de la liberación de mediadores inflamatorios.

Este mecanismo explica las exacerbaciones del asma en relación a cuadros virales, el efecto relativamente débil de los corticoides y el perfil inflamatorio mixto que consta de neutrófilos/eosinófilos.

El defecto primario parece radicar en el primer paso que involucra la producción de interferones antivirales (INFs) de tipo β y λ después de que el RNA viral de doble cadena se une al TLR3 microsomal (Figura 2).

Al menos parte de este defecto puede ser explicado por el aumento en la producción basal de TGFβ para reducir la fosforilación de SMAD3 y para aumentar las señales nucleares inhibitorias provenientes de SOCS1 y 3. In vitro IFNβ exógeno puede restaurar los mecanismos de defensa antivirales defectuosos del epitelio asmático, por lo que su uso inhalatorio puede ser una nueva estrategia terapéutica para exacerbaciones graves.

En efecto, cuando se administra IFNβ1α diariamente por 14 días, desde los primeros síntomas del resfrío en un paciente asmático grave, casi se suprimen las exacerbaciones post-virales, manteniendo a la vez, biomarcadores de defensa antivirales en la secreción respiratoria.

EL EPITELIO ASMÁTICO EXPRESA UNAALTERACIÓN DE LOS FENÓMENOS DE REPARACIÓN

El epitelio también contribuye a la persistencia del asma, a través del aumento de las vías de remodelación que originan una reparación aberrante. La sobreexpresión de la familia de receptores del factor de crecimiento epidermal (EGF) y su fosforilación en el epitelio asmático, aumenta en proporción con la gravedad de la enfermedad, y no se acompaña de una respuesta proliferativa

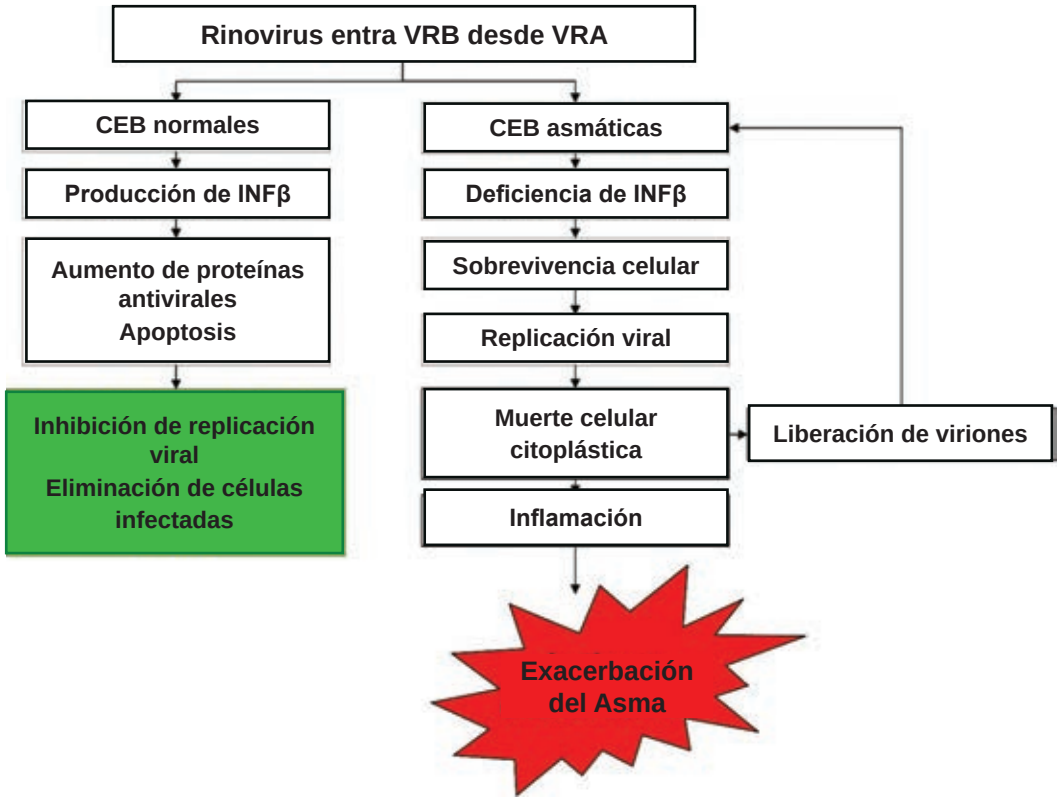


Fig. 2 CEB: células epiteliales bronquiales en el asma crónica existe un defecto en la producción de INFs antivirales por parte de la inmunidad innata. Estos INFs se producen cuando TLR3, TLR5 y TLR7 son activados por ácidos nucleicos virales, gatillando una respuesta antiviral. Esto resulta en aumento de la supervivencia viral, replicación y eventual destrucción citotóxica de las células epiteliales con la consiguiente liberación de mediador inflamatorios que contribuyen a la exacerbación. El defecto parece localizarse en el Paso 1 de la cascada antiviral que involucra defectos en la señalización del Factor Regulatorio de Interferones (IRF) 3 sobre los genes regulatorios de INFs, resultando en la disminución de la producción de INF, en la reducción de la señalización vía el receptor común de INFs y, por lo tanto, reducción de la amplificación de las señales antivirales vía IRF7 en el Paso 2. La vía de IRF7 por si misma permanece intacta, por esta razón una pequeña cantidad de IFNβ logrando restaurar una respuesta antiviral completa como se muestra en el panel de la izquierda. Bajo este principio es que IFNb1α inhalado ha sido desarrollado para la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones de asma grave. (*From Holgate S.T. Arshad SH, Roberts GC, Howarth PH et al. A new look at the pathogenesis of asthma. Clin Sci. 2009; Reprinted with permission under the Creative Common Attribution License or equivalent*).

apropiada, por la movilización hacia el núcleo de las células epiteliales de inhibidores del ciclo celular, tal como P_{21}^{waf}. El resultado neto de esto, es el retraso de la reparación del epitelio luego de la exposición a injurias ambientales, aumentando la producción de factores de crecimiento profibróticos, angiogénicos y miogénicos, tales como TGFβ PDGFs, IGFs, FGFs and VEGFs que finalmente llevan a la remodelación (5). El epitelio del niño asmático expresa características similares. Al cultivarlo como una monocapa y sometido a una injuria, restituye lenta e incompletamente, sugiriendo que la anormalidad es intrínseca al asma y no está relacionada con la edad.

INADECUADO ENSAMBLE DE LAS UNIONES INTERCELULARES EN EL ASMA

Hay evidencia creciente de que la función de barrera epitelial dada por las uniones intercelulares, se encuentra permanentemente alterada en el asma.

Este defecto en la función de barrera persiste en cultivos de células epiteliales diferenciadas. El paso repetido de este defecto, indica una anormalidad intrínseca unida al aumento de la metaplasia mucosa, a la reducción de la ciliogénesis y de la respuesta del sistema inmune innato. El aumento de la permeabilidad se ve reforzada por las interacciones de células T dentro del epitelio, así como por la acción de alergenos con actividad biológica (ej:proteasas), infecciones virales y exposición a la contaminación, todo en conjunto perturba las uniones intercelulares.

¿EL ASMA ES UN DESORDEN DE LA PERCEPCIÓN EPITELIAL DEL AMBIENTE INHALADO?

Este epitelio pro-asmático puede originarse a raíz de la manera en la que el epitelio percibe el ambiente inhalatorio, se trata de una sensibilidad alterada relacionada con la expresión de factores de transcripción involucrados en la morfogénesis del pulmón fetal, tales como el incremento de SPDEF secundario a la disminución de NKX2-1 (TTF-1). El análisis de vías regulatorias ha

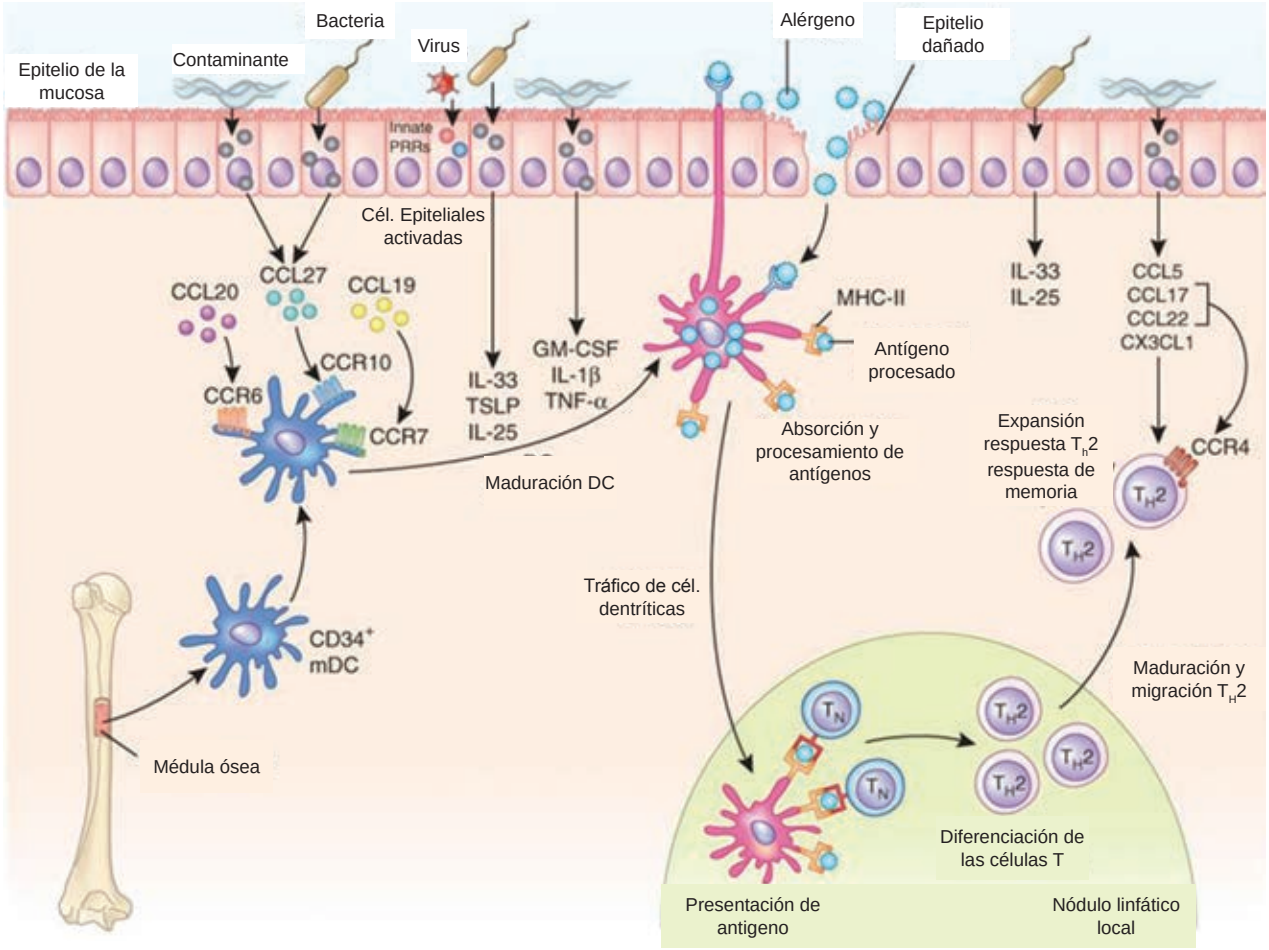


Fig. 3 Representación esquemática del rol de los factores de transcripción epiteliales involucrados en la morfogénesis del pulmón fetal, tales como SPDEF, FoxA2, TTF1 que son capaces de interactuar con factores de transcripción clave de la cascada alérgica, tales como STAT6, dirigiendo la metaplasia de la mucosa y orquestando la cronicidad de la inflamación de tipo Th2 y la remodelación tisular. En el asma , el set point para la respuesta a injurias ambientales está alterado, reduciendo la flexibilidad de la vía aérea y aumentando el escenario de herida crónica representado en la figura 1 y en el costado derecho de la figura de arriba. (*Modificado con permiso de Holgate S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. Immunol Rev 2011; 242: 205-219, with permission from Willey Blackwell.*).

demostrado que adicionalmente a la regulación del punto de ajuste ('set-point') para la producción de moco en células epiteliales, los mismos factores de transcripción actúan orquestando las inmunidad innata (incluyendo las respuestas de INFs a infecciones virales) y las vías inflamatorias que originan una respuesta alérgica del tipo Th2.

Todo esto lleva a la conclusión, que los diferentes subtipos de asma tienen su origen en la manera en la que el epitelio "lee" el ambiente y traduce esto a lo largo de discretas vías que determinan manifestaciones variables de la enfermedad y de la respuesta a diferentes intervenciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holgate S.T. Stratified approaches to the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2013;**76**: 277-291.
2. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105** (2 Pt 1): 193-204.
3. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Expt Med* 2005;**201**: 937-947.
4. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012;**18**: 73-83.
5. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I,et al Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**: 549-556.
6. Maeda Y, Chen G, Xu Y, Haitchi HM, Du L, Keiser AR, et al. Airway epithelial transcription factor NK2 homeobox 1 inhibits mucous cell metaplasia and Th2 inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**:421-429.

22 PROTEASAS EPITELIALES Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Ömer Kalayci
Hacettepe University School of Medicine
Ankara, Turkey

MENSAJES CLAVE

- Las proteasas son enzimas digestivas fisiológicamente importantes, y generan péptidos desde precursores proteícos. De cualquier forma tanto las proteasas como los inhibidores de las mismas son jugadores activos de la inflamación.
- Las proteasas pueden ser endógenas o exógenas. Casi todos los alérgenos inhalables como el polen, ácaros y hongos tienen proteasas.
- Las proteasas ejercen su actividad a través de unos Receptores Activados por Proteasas, PAR 1-4, los cuales son sumamente relevantes en el Asma y otras Alergias.
- Las proteasas deshacen las uniones intercelulares, pueden penetrar en los tejidos y activar de forma directa a las células, independientemente de las cascadas clásicas de activación.

Las Proteasas consisten de de un grupo de moléculas con diversos efectos fisiológicos y patológicos. El cuerpo humano está equipado con una gran variedad de inhibidores de proteasas que controlan su actividad. De cualquier forma estos inhibidores de proteasas pueden también participar en la inflamación.

Las Proteasas están presentes de forma natural en todos los organismos. Dependiendo de su sitio de acción catalítica, se denominan serina-, cisteína-, aspartato-, y metalo-proteasas. Las proteasas endógenas son producidas por inflamación de otras células, las más importantes las células cebadas (quimasa y triptasa), neutrófilos (catepsina y elastasa) y células epiteliales (trombina). Casi todos los alérgenos incluyendo los ácaros del polvo, pólenes, hongos y cucaracha así como muchas bacterias por ejemplo el estafilococo aureus y virus como el rinovirus y la influenza tienen actividad significativa de proteasas .

Fisiológicamente las proteasas funcionan como enzimas digestivas, producen péptidos activos a partir de sus precursores y generan inmunidad innata contra organismos multicelulares como los parásitos, los cuales son muy grandes para ser fagocitados.También participan en procesos patológicos como las enfermedades alérgicas. (Tabla 1). La acción de las proteasas puede ser mediada a través del Receptor de Activación de Proteasas (PAR) 1-4. Ellos son receptores de unión a la proteína G y están presentes en todos los tipos celulares. La acciòn de las proteasas, dependientes de PAR resulta en: un aumento en la liberación de citocinas pro-inflamatorias por parte de las células epiteliales, células endoteliales, células inflamatorias, queratinocitos y fibroblastos; aumento en la producción de IgE; angiogénesis, aumento en la migración, infiltración y degranulación de células inflamatorias; proliferación y contracción de la musculatura lisa de la vía aérea; proliferación y activación de células caliciformes y aumento en la producción de moco. (Figura 1).

Algunas de las acciones de la proteasas son independientes de su receptor (PAR-independiente) y son básicamente funciones de proteasas exógenas. Ellas aumentan la producción de citocinas pro-inflamatorias por parte de las células del epitelio respiratorio, activan a los eosinófilos y aumentan la producción de moco. Su actividad altamente relevante para las enfermedades alérgicas, es el efecto combinado de proteasas sobre las uniones estrechas celulares del epitelio y la adhesión de moléculas. Gracias a su habilidad para separar las uniones occludens de las proteínas occludina y claudina así como a la activación de MMP9

TABLA 1

Proteasas en inflamación

Origen	Proteasa	Mecanismo de acción	Acciones
Exógena	Pólenes Hongo Ácaros Cucaracha Hymenopteros Bacterias Virus	Dependiente de PAR Independiente de PAR	Ruptura de uniones estrechas Ruptura de uniones estrechas Adjuvantes de Th2 Secreción de citocinas proinflamatorias Promoción de la síntesis de IgE Activación de: células epiteliales queratinocitos células inflamatorias musculatura lisa de la vía aérea
Endógena	Trombina Plasmina Triptasa Quimasa Plasmina Kalikreina Tripsina Elastasa Catepsina G	La mayoría dependiente de PAR	Activación de células endoteliales células epiteliales queratinocitos fibroblastos musculatura lisa de la vía aérea Todas las células

*(PAR) Protease Activated Receptor: Receptor Activado por Proteasas.

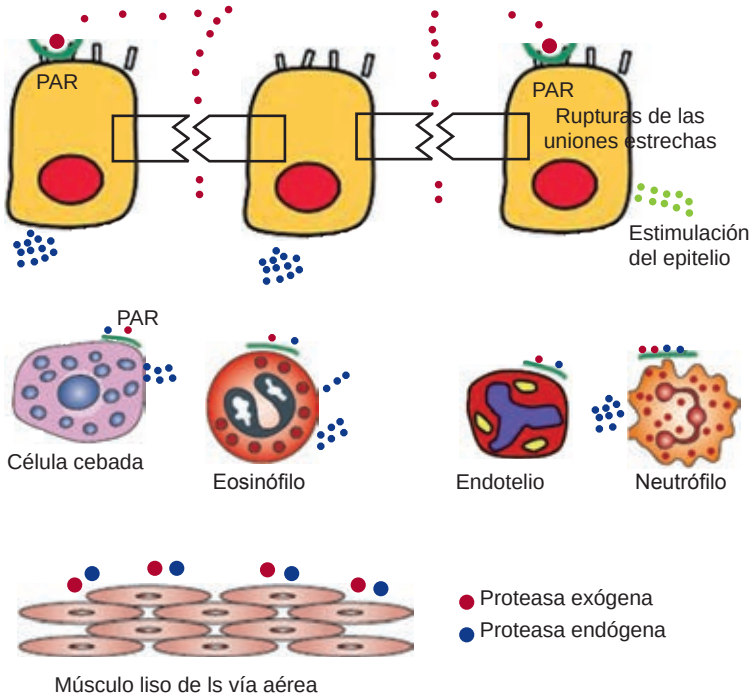


Fig. 1 Acción de las Proteasas mediadas por Receptor Activado por Proteasas (PAR)

(que activa otras proteasas celulares), las proteasas pueden penetrar a través de las uniones intercelulares en la barrera de la mucosa epitelial y la epidermis. Esto permite la entrada de moléculas alergénicas a los tejidos, donde pueden ejercer sus funciones las proteasas que contienen estos alergenos y desencadenar actividad inmunológica estimulante. Este concepto que emerge recientemente, conlleva a la posibilidad de que la actividad de las proteasas de los alérgenos pudiera ser crítica, no solamente para mantener la inflamación tisular observada en las enfermedades alérgicas si no también que sea importante desencadenante de las mismas. Además esta penetración inicial de las proteasas puede generar subsecuentemente la estimulación de una gran variedad de células no dependientes de anticuerpos IgE ni de otros mecanismos inmunológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacquet A. Interactions of airway epithelium with protease allergens in the allergic response. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:305-311.
2. Birben E, Sackesen C, Turgutoglu N, Kalayci O. The role of SPINK5 in asthma related physiological events in the airway epithelium. *Respir Med* 2012;**106**:349-55.
3. Takai T, Shigaku I. Barrier Dysfunction Caused by Environmental Proteases in the Pathogenesis of Allergic Diseases. *Allergol Int* 2011;**60**:25-35.

23 MECANISMOS INMUNORREGULADORES EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Willem van de Veen ***Mübeccel Akdis***

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Se ha estudiado la tolerancia inmune a los alérgenos en pacientes que reciben inmunoterapia específica con alérgenos (AIT) y en modelos de exposición elevada a alérgenos, como los apicultores y los dueños de gatos.
- El primer evento en la tolerancia inmune a los alérgenos es la desensibilización precoz de los mastocitos y basófilos
- Es esencial la inducción de linfocitos T reguladores (Treg) alérgeno-específicos caracterizados por la expresión de múltiples factores supresores: CD25, CTLA-4, PD1, RUNX, HR2, IL-10 y TGF-beta
- Se ha descrito la inducción de linfocitos Breg productores de IL-10 tras la exposición a dosis elevadas de Ag y tras la administración de AIT, junto con un incremento en la producción de IgG4 alérgeno-específica, que se relaciona específicamente con los linfocitos Breg productores de IL-10
- En el proceso de tolerancia a los alérgenos también se produce una disminución de la activación y migración de los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos a los tejidos afectados

La alergia se caracteriza por una respuesta dominante Th2 alérgeno-específica y su consecuente inducción de IgE. Son muchos los factores que influyen en la fisiopatología de las enfermedades alérgicas, incluyendo la susceptibilidad genética, la vía/momento/dosis de la exposición al alérgeno, las características estructurales del alérgeno y la exposición a los microorganismos.

En las últimas décadas, los mecanismos de inmunorregulación que pueden mediar la tolerancia de los seres humanos a los alérgenos han sido objeto de una intensa investigación. Estos mecanismos se han evaluado en pacientes que recibían inmunoterapia específica con alérgenos (AIT), a la vez que en sujetos sanos expuestos a dosis elevadas de alérgenos, como los apicultores o las personas que tienen un gato. En estos modelos humanos *in vivo* se ha demostrado que los mecanismos que conducen a la tolerancia periférica a los alérgenos incluyen una desensibilización precoz de los mastocitos y basófilos, la inducción de linfocitos T y B reguladores (Treg y Breg), la regulación de la producción de inmunoglobulinas alérgeno-específicas y la interferencia con la migración y la activación de los eosinófilos, mastocitos y basófilos tisulares.

Los linfocitos Treg y Breg desempeñan un papel clave en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia frente a los alérgenos. Estas células producen citocinas inmunorreguladoras, como la IL-10 y el TGF-β. TGF-β es una citocina pleiotrópica que posee un amplio abanico de funciones, entre las que se incluyen la supresión de la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B, así como el control de la inflamación y de la remodelación de las vías respiratorias. Por su parte, la IL-10 es una citocina antiinflamatoria clave, que inhibe directamente la activación de los linfocitos T efectores a través de la supresión de vías co-estimuladoras de estas células, e indirectamente mediante la supresión de la capacidad de presentación de antígenos de las DC. La IL-10 también suprime la activación de los mastocitos y de los eosinófilos, interviniendo así en las respuestas inmediatas y tardías. Tanto los linfocitos Treg como los Breg contribuyen a la producción de IgG4 y a la supresión de la producción de IgE. Las células Breg 1 (Br1) inducibles, que producen IL10, están desviadas hacia la producción de anticuerpos antiinflamatorios IgG4. Estas células pueden desempeñar un papel

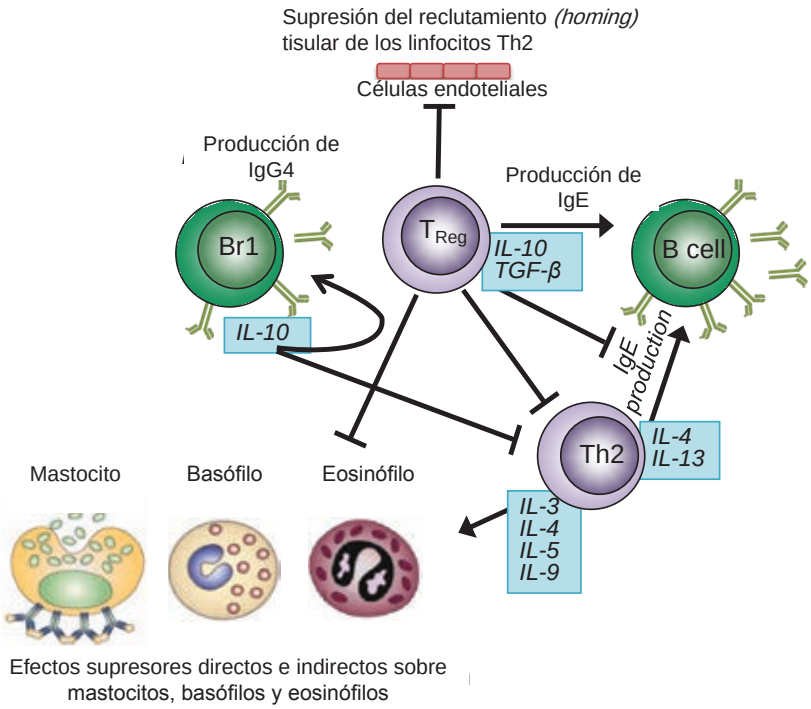


Fig. 1 Papel de los linfocitos Treg y Breg en la supresión de la inflamación alérgica. Los linfocitos Treg y sus citocinas, fundamentalmente la IL-10 y el TGF-β ssuprimen la respuesta inmunitaria Th2 y controlan las enfermedades alérgicas mediante distintos mecanismos. Las flechas negras indican los efectos reguladores y supresores de los linfocitos Treg sobre: los linfocitos B, induciendo la producción de IgG4 e IgA y suprimiendo la de IgE; los linfocitos Th2, mediante la supresión de la proliferación y el reclutamiento *(homing)* tisular; los mastocitos, basófilos y eosinófilos, a través de efectos supresores directos e indirectos; y sobre la activación y las propiedades proinflamatorias de las células epiteliales, mediante supresión directa e indirecta. Además, los linfocitos Br1, que producen IL-10, suprimen a los linfocitos T efectores y contribuyen a la síntesis de IgG4.

en la inducción de tolerancia a los alérgenos, puesto que se ha observado un incremento en el número de linfocitos B productores de IL-10 específicos para el alérgeno del veneno de abeja, la fosfolipasa A2, en los apicultores alérgicos al veneno de la abeja que recibieron AIT.

La susceptibilidad de los mastocitos y los basófilos a la desgranulación inducida por los alérgenos se reduce ya tras la primera inyección de AIT. Esto puede ser el resultado de una degranulación subclínica de estas células causada por el alérgeno, que conlleva un incremento en los umbrales de activación observados . Además, se ha observado, en las primeras seis horas tras la administración de inmunoterapia con venenos, un rápido incremento en la expresión del receptor H2 de histamina (HR2) en los basófilos. La activación de los HR2 es capaz de suprimir la degranulación de los basófilos mediada por FcεRI. La histamina puede ser liberada por los basófilos que se activan durante la AIT y es capaz de regular también las respuestas de los linfocitos T. Los HR2 inhiben tanto las respuestas Th1 como las Th2. Por lo tanto, parece que los HR2 suponen un mediador clave en la supresión de las respuestas Th2 y en la inducción de tolerancia a los alérgenos. Es esencial realizar una intensa investigación en esta área para conocer por completo las vías moleculares de la tolerancia a los alérgenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Rückert B, Akdis C.A, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008;**205**:2887-2898.
2. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**12**:1153-1162.
3. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1153-1158.
4. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1204-1212.
5. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:18-27.
6. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:1467-1472.
7. Akdis M, Akdis CA. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov* 2009;**8**:645-660.

24 LA REGULACIÓN NEURO-INMUNE DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA

Harald Renz
Philipps-University of Marburg
Marburg, Germany

MENSAJES CLAVE

- Las respuestas neurogenéticas desbalanceadas pueden contribuir a la patogénesis de las enfermedades alérgicas y otras enfermedades inflamatorias.
- El reflejo axónico participa en la respuesta inflamatoria aguda de la rinitis alérgica y del asma y es más grave en pacientes asmáticos debido un alto grado de plasticidad neuronal.
- Se encontraron altos niveles de neurotrofinas en pacientes asmáticos, que desempeñan un papel crucial en la persistencia de la eosinofilia, la inflamación mediada por Th2, activación de mastocitos, mientras que incrementan la producción de IgE por los linfocitos B.
- Existe una urgente necesidad del desarrollo de marcadores biológicos que evalúen el estado de desregulación en pacientes asmáticos, junto con el desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos que tengan como objetivo restablecer la homeostasis neurogénica.

La fisiopatología del asma es compleja y heterogénea mostrando variabilidad interindividual, así como intraindividual. Además de la intensa desregulación en las funciones inmunes innatas y adaptativas, las respuestas neurogénicas desbalanceadas contribuyen substancialmente a la enfermedad. (Figura 1).

La hiperreactividad de las vías aéreas es considerada el sello característico del asma. La contractilidad de las células del músculo liso bronquial es controlada por varios tipos de neuronas incluyendo las neuronas simpáticas (adrenérgica), parasimpáticas (colinérgica) y no adrenérgica-no colinérgicas (NANC). Esta clase de neuronas son parte de la red de inervación de las vías aéreas y de los pulmones.

Las neuronas controlan las funciones de los pulmones a través del reflejo axónico (Figura 2). Esto se explica mejor con las neuronas sensoriales, las cuales toman las señales estimulatorias en las vías respiratorias y las transmiten al sistema nervioso central (SNC) a través de las neuronas sensoriales. Entre los estímulos capaces de excitar a estas neuronas tenemos a contaminantes no específicos como las partículas del humo de tabaco, el ozono, NO2 (dióxido de nitrógeno), así como también señales causadas por microbios o alérgenos. El daño celular causado

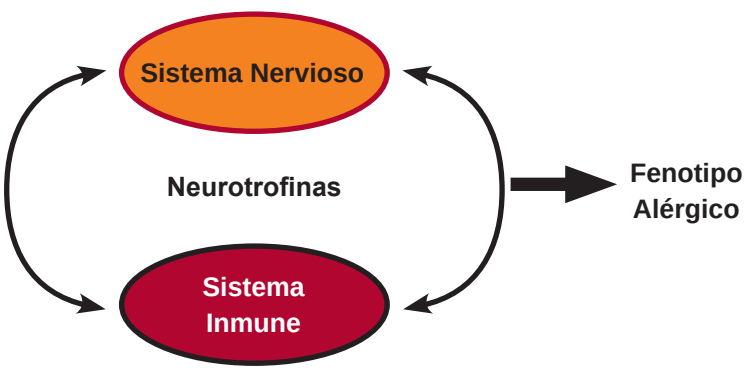


Fig. 1 Las neurotrofinas contribuyen a la comunicación bidireccional entre los nervios y el sistema inmune..

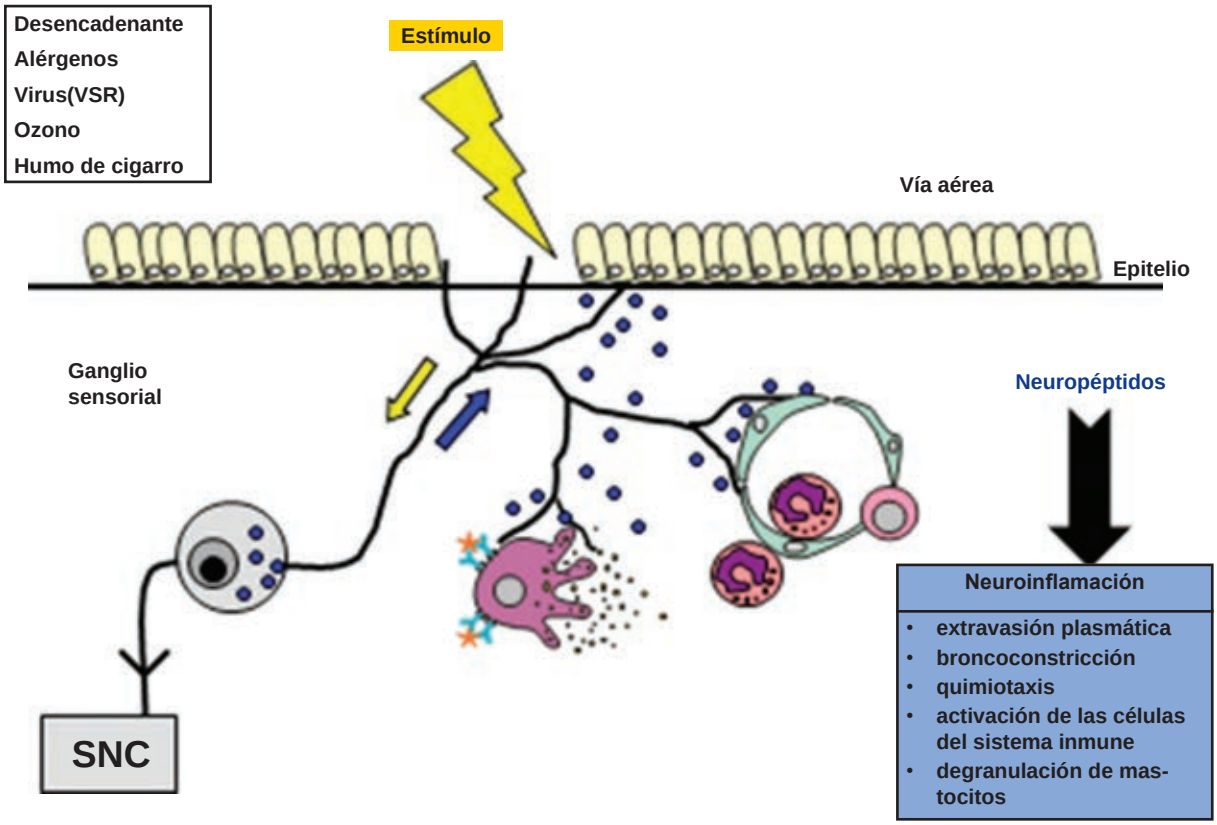


Fig. 2 Inflamación neurogénica - El reflejo axónico

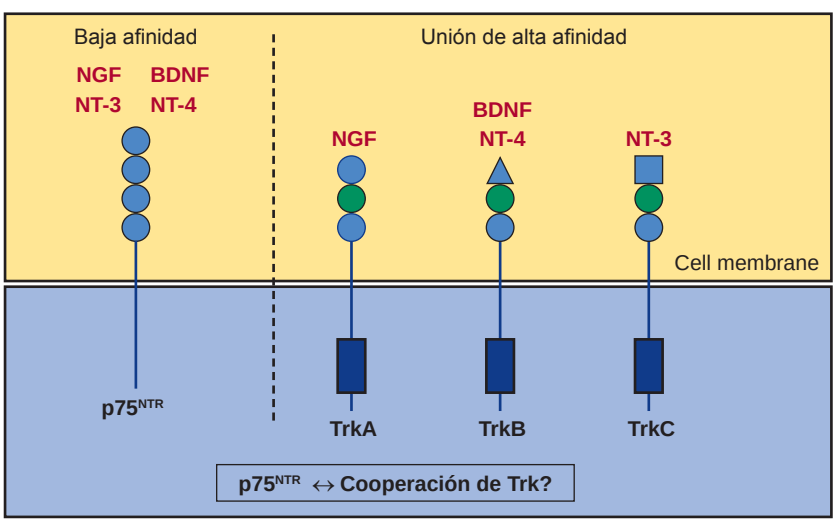


Fig. 3 Neurotrofinas y receptores.

por infecciones y por replicaciones virales es un importante desencadenante del reflejo axónico. Las señales de los nervios eferentes son enviadas de regreso desde el cuerpo celular de las neuronas hacia la periferia del pulmón. Dentro del cuerpo celular se producen y almacenan neuropéptidos. El bombardeo aferente de las neuronas desencadena no sólo la producción, sino también el transporte retrógrado de estos neuropéptidos de vuelta al lugar de la irritación y activación. Estos péptidos liberados localmente (que incluye taquiquinina, neuro- quinina y otros) desempeñan un papel importante como mediadores de eventos proinflamatorios agudos como la vasodilatación, el reclutamiento de células inflamatorias, la activación de mastocitos y eosinófilos, y otros. Por ello, el reflejo axónico es un ejemplo importante de como las

TABLA 1

La familia de los FCN (NGF) por sus siglas en inglés) y sus receptores en el asma
❖ Aumento de la inflamación por TH-2 (FCN, p75)
❖ Estímulos anti-apoptosis (FCN, FNDC, p75) • Eosinófilos • Células plasmáticas pulmonares
❖ Broncoconstricción (FCN, p75)
❖ Control neuronal de la hiperreactividad de las vías aéreas (FNDC)
❖ Epitelialización

neuronas participan activamente en la respuesta inflamatoria aguda en la rinitis o el asma.

El reflejo axónico se agrava en pacientes asmáticos debido al alto grado de plasticidad neuronal observada en muchas enfermedades crónicas. El desarrollo de la red neuronal periférica, el estado de activación, y la diferenciación de neuronas y diversos subtipos están rigurosamente controlados por otro grupo de mediadores denominados neurotrofinas (Gráfico 3). Las neurotrofinas pertenecen a una familia de mediadores que controlan las funciones neuronales y además, ejercen importantes mecanismos efectores en muchas otras células, incluyendo las células del sistema inmune. El prototipo de la familia de las neurotrofinas es el Factor de Crecimiento Nervioso (FCN ó por sus siglas en inglés NGF). El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (FNDC ó por sus siglas en inglés BDNF) y otros miembros de esta familia han sido también extensamente estudiados. Las neurotrofinas dan señales a través de dos diferentes clases de receptores, el receptor pan-neurotrófico p75 y los receptores neurotróficos de alta afinidad TRKA, B y C. Además, estos receptores se muestran en diferentes grados y se extienden a células del sistema inmune innato y adaptativo.

Un importante avance para comprender mejor el componente neurogénico del asma fue la descripción del incremento de los niveles de neurotrofinas en pacientes asmáticos (observado en esputo, lavado broncoalveolar -LBA ó BAL-, tejidos, sangre). Más estudios mecanísticos desarrollados en humanos y ratones revelan además que el FCN y el FNDC desempeñan un papel crucial en la persistencia de la eosinofilia, la inflamación mediada por Th2, activación de mastocitos, mientras que incrementan la producción de IgE por los linfocitos B. Por lo tanto, las neurotrofinas son consideradas como los principales actores en la persistencia de una respuesta inflamatoria previamente existente (Tabla 1).

Existe una urgente necesidad del desarrollo de mejores herramientas de diagnóstico para evaluar el estado de desregulación en pacientes asmáticos. El desarrollo de marcadores biológicos innovadores debe ir mano a mano con el desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos que tengan como objetivo restablecer la homeostasis neurogénica en esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nockher WA1, Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: from neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:583-589.
2. Nockher WA1, Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:67-71.
3. Braun A, Appel E, Baruch R, Herz U, Botchkarev V, Paus R, et al. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. *Eur J Immunol* 1998;**28**:3240-3251.
4. Braun A, Lommatzsch M, Mannsfeldt A, Neuhaus-Steinmetz U, Fischer A, Schnoy N, et al. Cellular sources of enhanced brain-derived neurotrophic factor production in a mouse model of allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;**21**:537-546.
5. Kerzel S, Päth G, Nockher WA, Quarcoo D, Raap U, Groneberg DA, et al. Pan-neurotrophin receptor p75 contributes to neuronal hyperreactivity and airway inflammation in a murine model of experimental asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;**28**:170-178.
6. Nassenstein C, Braun A, Erpenbeck VJ, Lommatzsch M, Schmidt S, Krug N, et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. J *Exp Med* 2003;**198**:455-467.
7. Abram M, Wegmann M, Fokuhl V, Sonar S, Luger EO, Kerzel S, et al. Nerve growth factor and neurotrophin-3 mediate survival of pulmonary plasma cells during the allergic airway inflammation. *J Immunol* 2009;**182**:4705-4712.
8. Sonar SS, Schwinge D, Kilic A, Yildirim AO, Conrad ML, Seidler K, et al. Nerve growth factor enhances Clara cell proliferation after lung injury. *Eur Respir J* 2010;**36**:105-115.
9. Hahn C1, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:787-794.

25 VÍA AÉREA UNIFICADA Y REGULACIÓN INMUNE

Claus Bachert
University of Ghent
Ghent, Belgium

MENSAJES CLAVE

- Las vías aéreas superiores e inferiores están a menudo enfermas al mismo tiempo.
- Un alto porcentaje de los niños pequeños con asma están sensibilizados a alérgenos inhalables.
- Existe un aumento de riesgo para desarrollar asma de aparición tardía en pacientes con rinosinusitis crónica.
- Estos pacientes a menudo no son atópicos, pero expresan IgE a entero-toxinas estafilocócicas.
- Además de alérgenos inhalantes IgE específica para entero-toxinas-estafilocócicas, está relacionada con el asma.

Está bien establecido que las vías respiratorias altas e inferiores están unidas entre sí, por lo tanto, los llamamos "Vías Aéreas Unificadas". El desarrollo de asma comienza en general, tempranamente en a vida, y el asma se manifiesta antes de los 16 años; usualmente, este inicio temprano del asma es precedido por síntomas de rinitis. Más del 80% de los niños con asma están sensibilizados a alérgenos, y la atopia en este grupo de edad aumenta la morbilidad de la enfermedad. Además, la atopia juega un papel crítico en el inicio de los ataques de asma en este grupo de edad, en particular durante infección viral. También en una etapa posterior de la vida, la rinitis es un potente predictor del asma, y la atopia, aumenta significativamente el riesgo para el desarrollo de asma de comienzo tardía.

Un estudio reciente epidemiológico en toda Europa sobre la prevalencia de la rinosinusitis crónica (por sus siglas en inglés, CRS), una enfermedad que se manifiesta en la nariz y los senos paranasales, confirmó la bien conocida asociación entre la rinitis alérgica y el asma de aparición temprana, pero también demostró un claro aumento en el riesgo de padecer asma de aparición tardía en pacientes con CRS. Así, mientras que los pacientes más jóvenes con asma con frecuencia se quejan de síntomas de rinitis alérgica, los pacientes mayores con asma a menudo sufren de enfermedad sinusal con síntomas como obstrucción nasal, pérdida del olfato y dolor facial/cefalea. CRS pueden ser diferenciada en CRS sin pólipos nasales (CRSsNP) y con pólipos nasales (CRSwNP), con base en los síntomas (la pérdida del olfato es típico para CRSwNP, dolor de cabeza y dolor facial son típicos para CRSsNP) y con base en la endoscopia nasal (presencia de pólipos nasales bilaterales) y la tomografía computarizada. De estos fenotipos, CRSwNP tiene un claro incremento en el riesgo de comorbilidad con asma en poblaciones caucásicas.

La Enfermedad alérgica de las vías respiratorias se caracteriza por la síntesis de moléculas de IgE en la mucosa, que se fijan en las células dendríticas y en las células cebadas. Estas células así armadas con IgE liberan mediadores específicos y citoquinas tras el contacto con el alérgeno,. Con el predominio de las células Th2 y se orquestra una inflamación de tipo eosinofílica, que involucra interleucinas clave (ILs), tales como IL-4 e IL-5. Mecanismos muy similares, a pesar de que los pacientes con CRSwNP a menudo no son atópicos, también prevalece en los asmáticos de aparición tardía con enfermedad sinusal. Entre el grupo de pólipos nasales, especialmente el endotipo positivo para IL-5, muestra predominantemente una inflamación eosinofílica, y tiene un alto riesgo para la comorbilidad asma (hasta en 70%). En estos pacientes, la IgE sérica total a menudo se ve incrementada, independiente de la condición atópica del paciente. Anticuerpos IgE frente a super-

(CRS) RSC: Rinosinusitis crónica

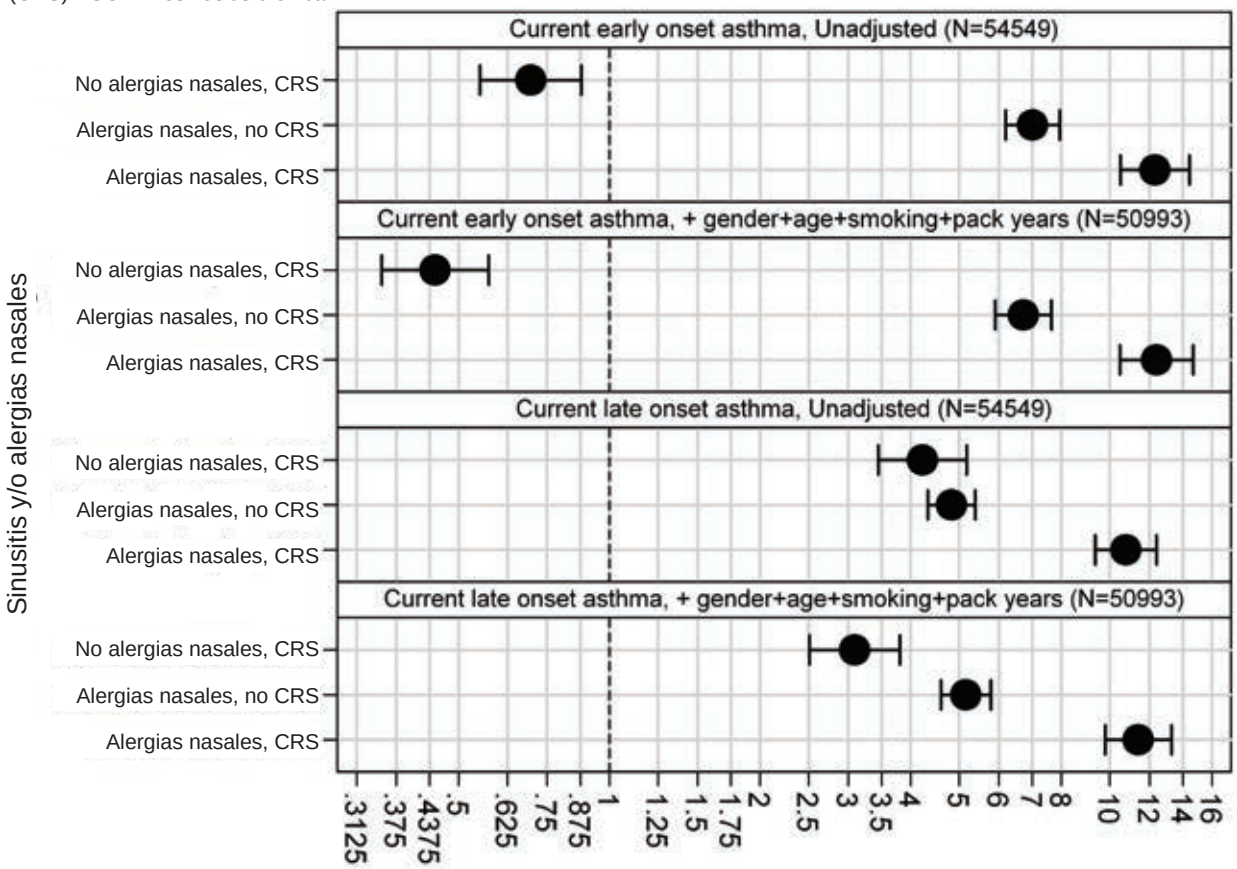


Fig. 1 La asociación (proporción del riesgo relativo, con un intervalo de confianza del 95%) de asma temprana y la de aparición tardía con alergia nasal (asma de aparición temprana) y la rinosinusitis crónica (asma de aparición tardía). *(Modificado con permiso de Jarvis D, Newson R, Lotvall J,et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. Allergy 2012;67:91-98, con permiso de from Willey Blackwell)*

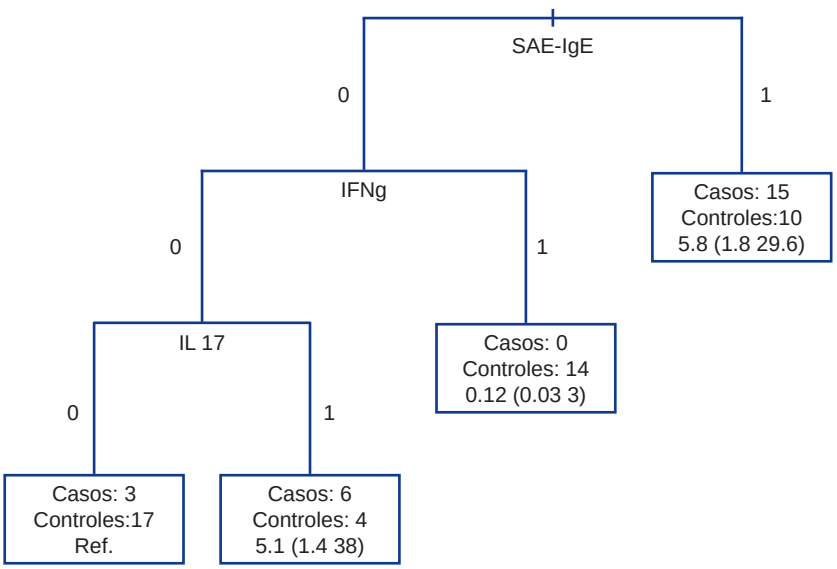


Fig. 2 Árbol de clasificación para comorbilidades de asma en pacientes con pólipos nasales : positivos a SE-IgE (clasificación categórica determinante) se asocia con un riesgo significativamente mayor de sufrir de asma concomitante. (*Modificado* de J Allergy Clin Immunol, 126/5, Bachert C, Zhang N, Holtappels G,Presence of IL-5 protein and IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with co-morbid asthma, 962-968, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

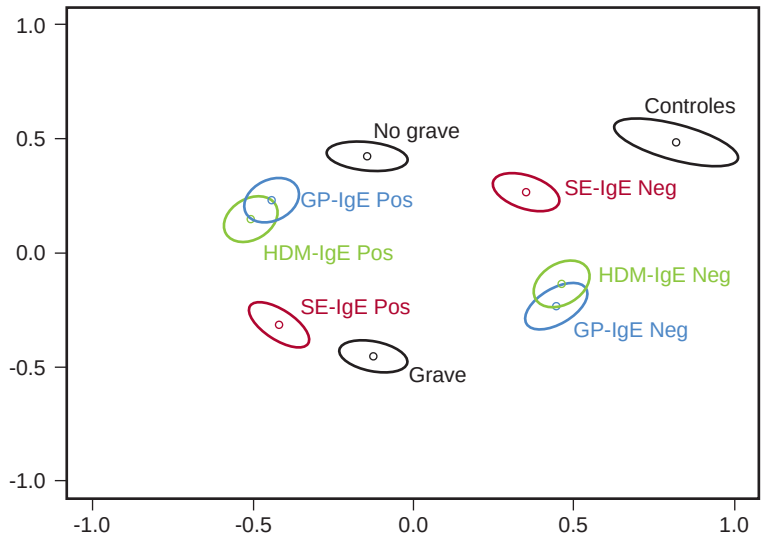


Fig. 3 Mapa de análisis de múltiples correspondencias factoriales con intervalo de confianza del 95%, situando las relaciones entre los parámetros y gravedad de la enfermedad. SE-IgE está situado cerca de asma grave, mientras que IgE de polen de pasto (GP) y del ácaro del polvo casero (HDM) se sitúan cerca del asma no grave. *(Reprinted from J Allergy Clin Immunol, 130/2, Bachert C,van Steen K, Zhang N, Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an independent risk factor for asthma, 376-381, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)*

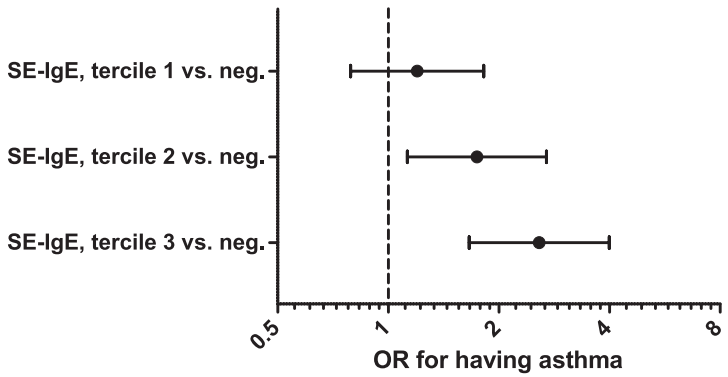


Fig. 4 *Proporciones para presencia de asma para cada uno de los terciles de suero SE-IgE en un Estudio pan-Europeo involucrando aproximadamente 3000 pacientes. La concentración de SE-IgE es asociado significativamente con aumento de riesgo de sufrir asma (Modificado con permiso de Tomassen P, Jarvis D, Newson R, et al.Staphylococcus aureus enterotoxin specific IgE and its association with asthma in the general population: a GA2LEN. Study. Allergy 2013;68:1289-97, with permission from Willey Blackwell.)*

antígenos de Staphylococcus aureus (SE-IgE) pueden ser detectados en una gran proporción de estos pacientes en las vías aéreas superiores, pero también en el suero, con el aumento de la gravedad del asma. Anticuerpos SE-IgE están asociados significativamente con asma grave, con el uso de corticoesteroides orales, con las hospitalizaciones dentro de los últimos 12 meses, y con los parámetros de función pulmonar. Además de los anticuerpos IgE frente a alergenos inhalados, los anticuerpos SE-IgE son también asociados con un mayor riesgo de asma en la población general europea, de acuerdo a un reciente estudio epidemiológico que investigo más de 55.000 pacientes. La IgE local por lo tanto necesita ser reconocida como un importante mediador de la enfermedad de las vías respiratorias. Las herramientas de diagnóstico del asma deben incluir preguntas sobre síntomas nasales y sinusales, eosinófilos en sangre, IgE total y anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos inhalantes y SEs también en sujetos no atópicos. El tratamiento de las vías respiratorias superiores en estos pacientes podría apoyar, el manejo de las vías respiratorias inferiores, y por lo tanto debe ser parte de la estrategia terapéutica individual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;**372**:1049-1057.
2. Jarvis D, Newson R, Lotval J, Hastan D, Tomassen P, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;**67**:91-98.
3. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Shixi L, et al. Presence of IL-5 protein and IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with co-morbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:962-968.
4. Bachert C, van Steen K,Zhang N, Holtappels G,, Cattaert T, Maus B, et al. Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:376-381.
5. Tomassen P, Jarvis D, Newson R, Van Ree R, Forsberg R, Howarth P, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin specific IgE and its association with asthma in the general population: a GA²LEN. Study. *Allergy* 2013;**68**:1289-97
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;**23**:1-298.

26 LA GENÉTICA DE LA ALERGIA

Stephan Weidinger
University Hospital Schleswig-Holstein
Kiel, Germany

MENSAJES CLAVE

- La investigación epidemiológica y genética ha proporcionado evidencia firme de la existencia de determinantes genéticos de enfermedades atópicas, con una heredabilidad reportada por encima del 80%.
- Las enfermedades atópicas son complejas, con rasgos poligénicos influenciados por múltiples genes de patogénesis.
- Resultados de estudios que usan la asociación del mapeo de alta densidad sugieren que los eventos en el epitelio y en la función de la inmunidad innata son los mayores conductores de la patogénesis.
- La detección de las interacciones entre los genes susceptibles y los desencadenantes ambientales a los largo del tiempo, así como la identificación de factores epigenéticos como una potencial fuente subestimada de herencia oculta, serán los mayores objetivos para los próximos años.

Las enfermedades atópicas (eccema, asma, rinitis) afectan un número cada vez mayor de individuos a nivel mundial y representan un problema de salud global. Las investigaciones epidemiológicas y genéticas han proporcionado evidencia firme acerca de la existencia de determinantes genéticos de enfermedades atópicas con una herencia reportada hasta del 80% (Figura 1). Las enfermedades atópicas son rasgos poligénicos, complejos, influenciados por múltiples genes; como para otros rasgos complejos, la identificación de los genes causantes se ve obstaculizada por fenotipos diferentes, locus heterogéneos, penetrancia incompleta e interacción con factores no genéticos desconocidos, así como la hasta ahora pobremente entendida interrelación de estas enfermedades entre si y con la IgE. Recientemente se ha vuelto posible descifrar mediante el mapeo de alta densidad, la etiología poligénica de algunas enfermedades complejas, permitiendo un avance en la definición de genes productores de enfermedad y arrojando resultados con una riqueza sin precedentes, todo esto aunado a un nivel de reproductibilidad sorprendentemente alto; en cuanto a las enfermedades alérgicas, los resultados de estos estudios, sugieren que la interaccion de la inmunidad innata con las alteraciones del epitelio por ejemplo las alteraciones heredadas de proteínas estructurales son los mayores responsables de la patogénesis. Con la excepción de unos pocos loci individuales que ejercen grandes efectos en algunos fenotipos, por ejemplo mutaciones de filagrina en dermatitis atópica (Figura 2), la ma- yoría de los loci ejercen efectos más modestos cuando son considerados de manera aislada, y a pesar del gran progreso en el campo, sólo una pequeña proporción de la herencia total es explicada por factores de riesgo ya conocidos. Cada vez es más evidente que los factores genéticos en las entidades más comunes suelen solaparse en lugar de proporcionar discriminadores directos que sugieran mecanismos moleculares compartidos e ilustrando la necesidad de una clasificación más precisa de las enfermedades alérgicas en función de su fenotipo y de su base molecular (Figura 3). Es de destacar que el incremento observado en la prevalencia de enfermedades alérgicas no es primariamente genético, sino que es debido a los cambios drásticos en las condiciones ambientales y en el estilo de vida moderna que hacen que una vulnerabilidad genética se manifiesta. La detección de interacciones moleculares entre los genes susceptibles y los desencadenantes ambientales y la identificación de factores epigenéticos como una potencial fuente de herencia oculta serán las mayores tareas para los

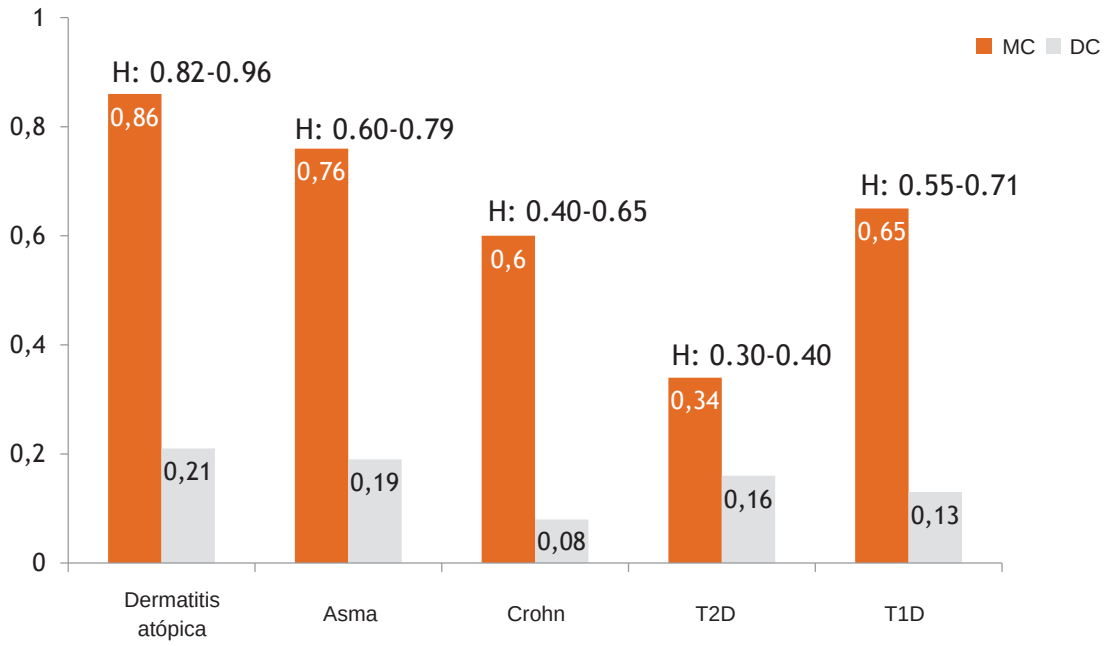


Fig. 1 Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado una predisposición genética para el desarrollo de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica (DA) los estudios en gemelos muestran claramente una mayor tasa de concordancia entre gemelos monocigótos (MC), en comparación con gemelos dicigótos (DC) (para DA: 0.72-0.77 vs 0.15 - 0.23) y análisis de segregación, que sugieren que los factores genéticos representan más del 80% de la variabilidad en la susceptibilidad para dermatitis atópica.

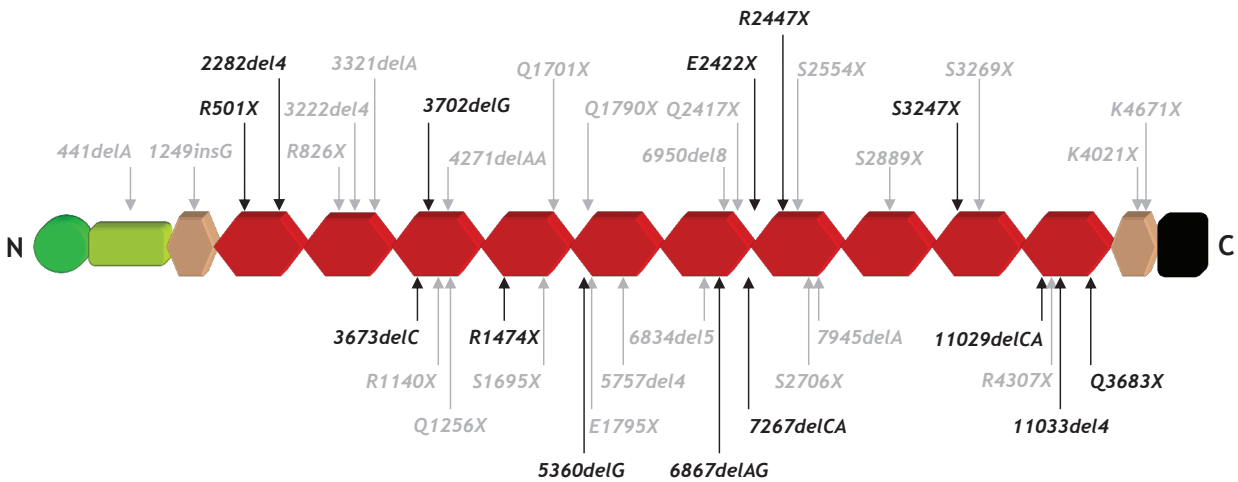


Fig.2 La fuerte asociación de baja-frecuencia cero-mutaciones ('null-mutations')de Filagrina (FLG) con la dermatitis atópica es una de los vínculos más fuertes encontrados entre genotipo-fenotipo observado en trastornos genéticos complejos, e ilustra la importancia de los defectos en la barrera epitelial y su relación con el desarrollo de enfermedades alérgicas.

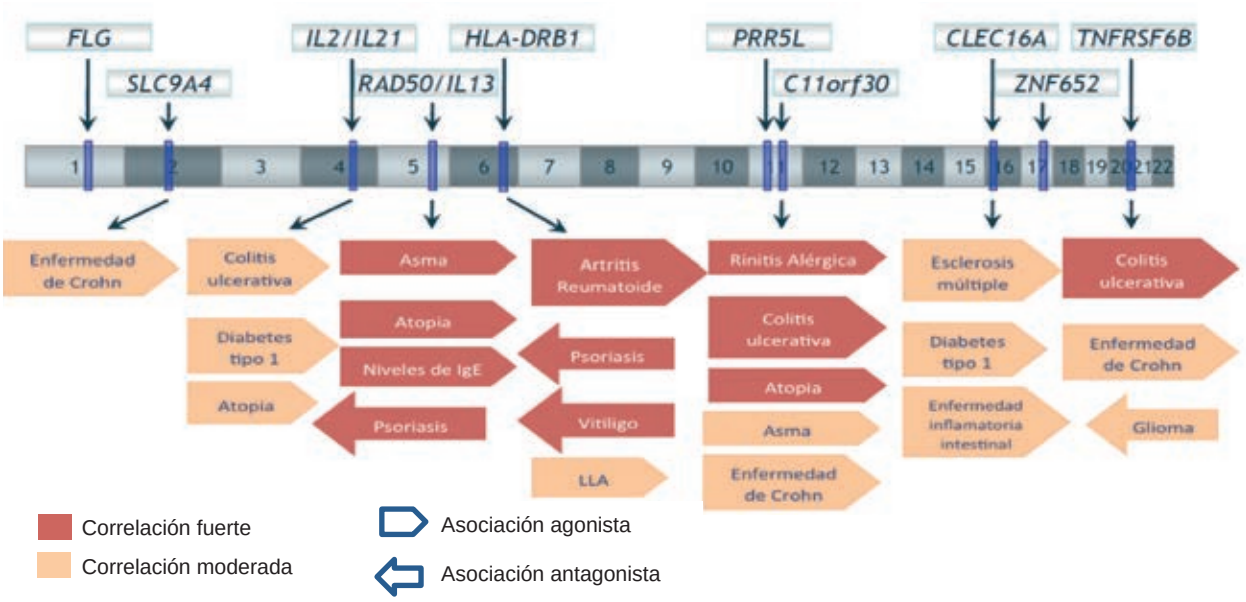


Fig. 3 La mayoría de los loci de riesgo establecido para la dermatitis atópica, también están implicados en el desarrollo de otras enfermedades inmunológicas, con efectos tanto agonistas, como antagonistas.

próximos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodriguez E, Matanovic A, Marenholz I, H et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013;**45**:808-812.
2. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;**41**:596-601.
3. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;**365**:1315-1327.
4. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;**363**:1211-1221.
5. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2012;**44**:187-192.
6. Weidinger S, Baurecht H, Naumann A, Novak N. Genome-wide association studies on IgE regulation: are genetics of IgE also genetics of atopic disease? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;**10**:408-417.

27 EPIGENÉTICA DE LA ALERGIA

R. Sharon Chinthrajah Kimberly Vu *Morvarid Tavassoli* Kari C. Nadeau

Stanford University
Stanford, USA

MENSAJES CLAVE

- Las modificaciones epigenéticas ocurren debido a cambios en la expresión del material genético y pueden producirse por tres procesos: metilación del ADN, modificaciones de las histonas o cambios mediados por microARN .
- Así como en la genética , las marcas epigenéticas son heredados en cada división celular y pueden persistir a través de diversas generaciones. Esto podría explicar en parte el aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas.
- Los genes presentes en las células del sistema inmunológico relacionadas con esta patología pueden modificarse en forma epigenética por diversas variables, tales como las exposiciones del medio ambiente, la dieta y la microbiota.
- En gemelos idénticos con diferente estado asmático, se hallaron diferentes marcas epigenéticas en genes inmunológicos clave de su genoma

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la actividad génica que no son producidos por cambios en la secuencia del ADN (Figura 1) . Estos cambios incluyen, por ejemplo, modificaciones en las histonas, que constituyen proteínas estructurales que soportan el ADN. La modificación de las histonas (agregando o removiendo grupos acetilos) determina el "empaquetamiento" del ADN y la habilidad de la célula de acceder y leer la secuencia asociada. El ADN también puede modificarse mediante el agregado directo de grupos metilos a las bases de citosina, lo cual restringe el acceso a la transcripción de ADN a ARNm. Finalmente la expresión génica también puede ser regulada a nivel post- transcripcional mediante micro ARN. Los micro ARN pueden modificar a los productos transcriptos del ARNm y a las histonas para alterar la expresión génica (Figura 2)

Se cree que existen diversos factores ambientales que regulan la expresión génica a través de estos mecanismos y hay varios estudios en curso para identificar posibles exposiciones específicas y su mecanismo de acción (Figura 3). Una de las principales características de los cambios epigenéticos es que se transmiten a las células hijas en cada división celular, de modo tal que sus efectos pueden persistir a largo plazo.

La importancia de la epigenética en determinar fenotipos alérgicos fue claramente ilustrada en estudios en gemelos idénticos, en los cuales uno de los gemelos padecía asma mientras que el otro no. Se observó en estos pacientes gemelos que padecían asma, un patrón de metilación del ADN que difería del hallado en su hermano sano. Un hallazgo notable fue la presencia de un aumento en la metilación y una disminución en la expresión del gen FOXp3, el cual es importante para la función anti-inflamatoria de las células T reguladoras. Además en los gemelos asmáticos se observó una disminución en la actividad de células T efectoras con función antialérgica a través de la metilación del gen del Interferón gamma.

Asimismo, existe evidencia de que algunas marcas epigenéticas pueden transmitirse de padres a hijos de manera trans-generacional, con el consecuente efecto acumulativo a través de múltiples generaciones. Esto tiene particular relevancia al considerar la epidemiología de la patología alérgica que parece encontrarse en expansión en las nuevas generaciones . A nivel poblacional, la sensibilización alérgica parece haberse producido en olas. La primera ola se caracterizó por el desarrollo de rinitis alérgica y asma en países industrializados (EE.UU, Reino Unido, Australia), hace mas de 50 años atrás. La segunda ola es la que se observa en la actualidad con el advenimiento de las alergias alimentarias. Es interesante observar que los países en desarrollo se encuentran actualmente atravesando la primera ola. Esto implica que factores tales como la polución ambiental, la dieta y el estilo de vida podrían estar impul-

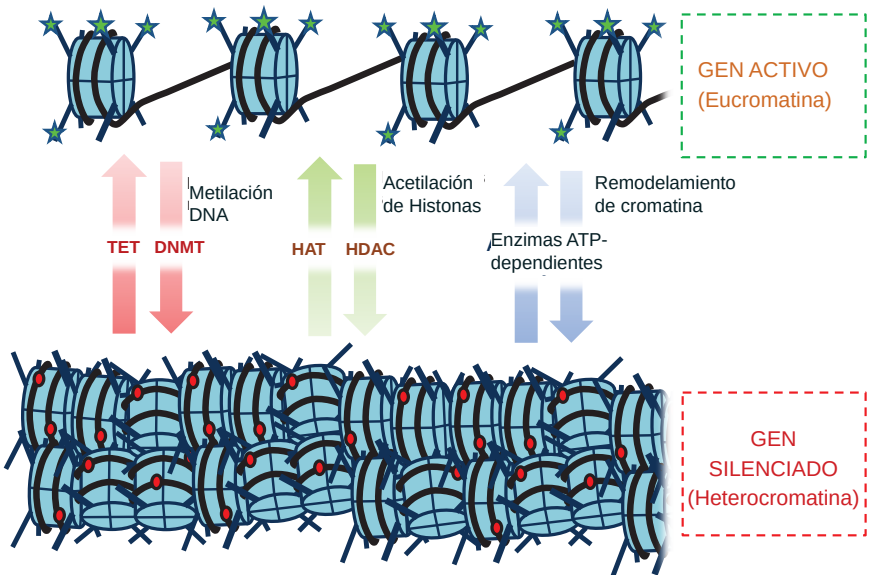


Fig.1 Diferentes mecanismos epigenéticos determinan el estado activo vs el silenciado de un gen. La metilación del ADN incluye el agregado de un grupo metil en una base de ADN citosina (círculo rojo). Esto evita el acceso del gen a factores de transcripción y promueve otros cambios epigenéticos. Las histonas, que son largas moléculas que actúan como un armazón para las cadenas de ADN, pueden ser modificadas en sus colas. Modificaciones tales como la acetilación de histonas (estrellas verdes) pueden favorecer la separación de estas moléculas, permitiendo a la estructura del ADN adoptar una forma más abierta, denominada eucromatina. Por el contrario, otras modificaciones en las histonas han demostrado favorecer el estado mas condensado del ADN (la heterocromatina), en el cual la transcripción es imposible. El remodelado de la cromatina es un proceso activo que requiere la intervención de varias enzimas dependientes de ATP. (HAT= histona acetil transferasa, TET= dioxigenasa de translocación diez once, DNMT= ADN metil transferasa, HDAC= histona deacetilasa).

sando cambios epigenéticos en diversas partes del mundo y estos cambios serían responsables del desequilibrio de la población hacia el fenotipo alérgico.

La epigenética constituye un campo apasionante y en expansión en la investigación en asma y alergia, y provee un nuevo y mayor entendimiento de estos síndromes complejos, así como la posibilidad de desarrollar biomarcadores útiles para el diagnóstico y la caracterización de varios sub- fentotipos alérgicos.

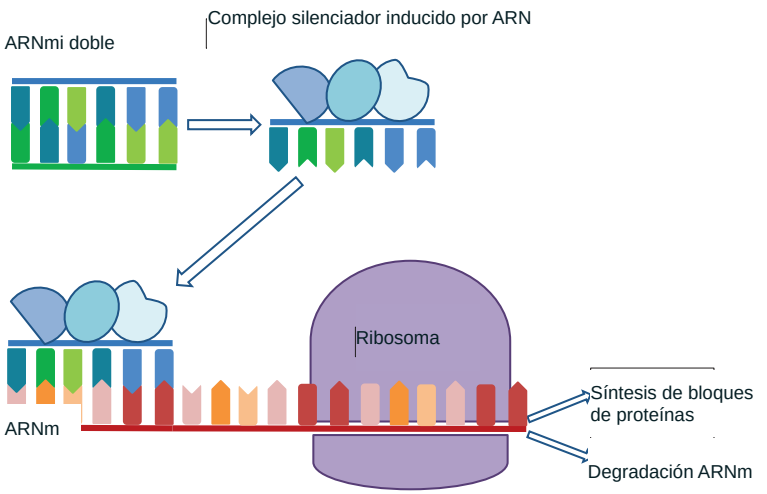


Fig.2 El micro ARN (miARN) es transcripto a partir de ADN eucariota mediante la acción de la ARN polimerasa para constituir una estructura con doble cadena. El procesamiento posterior de los miARN produce una estructura que al unirse con otras proteínas esenciales para la función del miARN, forma un complejo, como se observa aquí en las 3 formas geométricas de color azul. Este complejo se denomina RISC o complejo silenciador inducido por ARN. El RISC se une a secuencias complementarias del ARNm y posee 2 modos de acción: puede ocluir y evitar la traducción del ARNm a proteínas funcionales o puede reclutar otras proteínas para degradar al ARNm ligado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kohli A, Garcia MA, Miller RL, Maher C, Humblet O, Hammond SK, et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN-γ in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clin Epigenetics* 2012;**4**:17.
2. Amarasekera M, Prescott SL, Palmer DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;**31**:175-182.
3. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;**139**:640-647.
4. Begin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2014

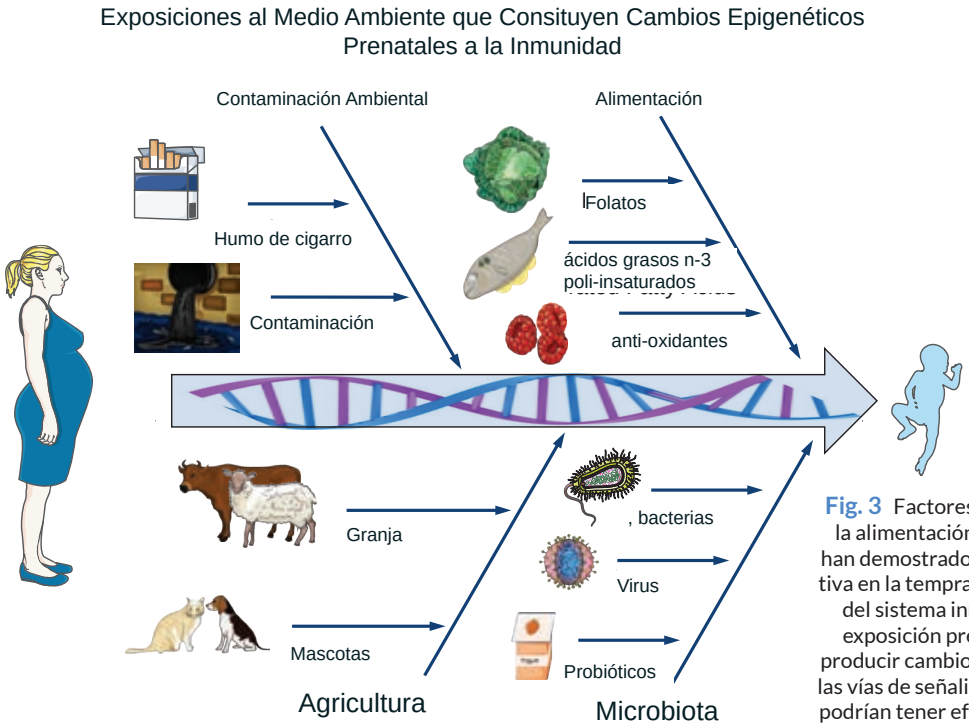


Fig. 3 Factores ambientales como la polución, la alimentación, la agricultura y la microbiota han demostrado tener una implicancia significativa en la temprana programación y el desarrollo del sistema inmunológico. Se postula que la exposición prenatal a estos factores puede producir cambios epigenéticos en los genes y en las vías de señalización de la inmunidad fetal que podrían tener efectos a largo plazo en la vida del niño.

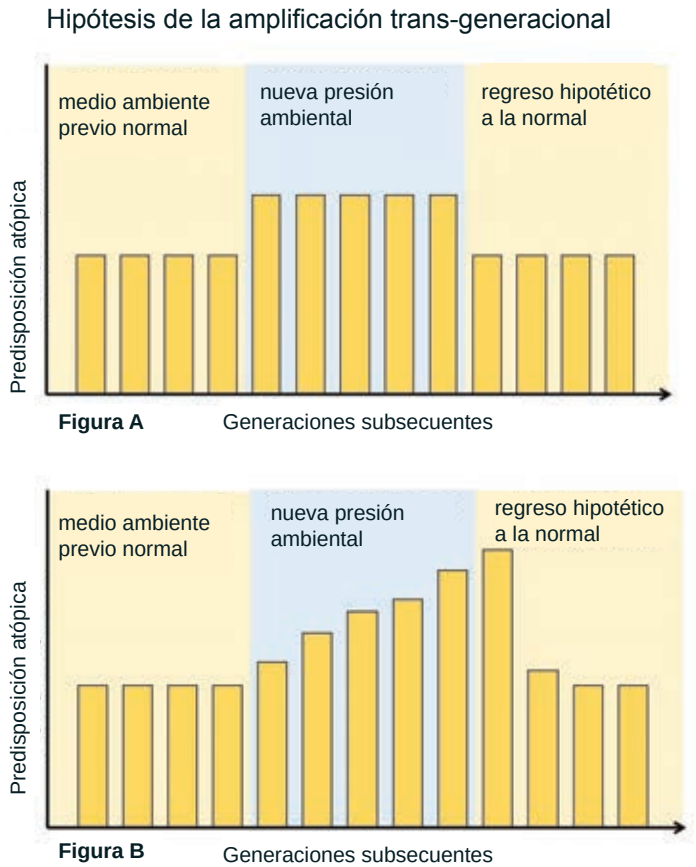


Fig. 4 La figura A describe el modelo transgeneracional de la predisposición a la enfermedad atópica que solamente se basa en factores ambientales estresantes. Este modelo predice que la presión ambiental se correlaciona directamente con el aumento en el riesgo basal genético para la enfermedad sólo en aquellas generaciones que vivieron durante el cambio en el ambiente. La figura B muestra un modelo de herencia epigenética transgeneracional, en el cual un cambio en el ambiente, no solo aumenta el riesgo basal de desarrollar la patología, sino que además induce cambios epigenéticos en generaciones ulteriores, como se observó en modelos animales. Esto podría impulsar una amplificación en la enfermedad atópica que duraría hasta 2 generaciones luego del retorno al ambiente normal.

28 ENDOTIPOS DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Ioana Agache
Transylvania University
Brasov, Romania

Cezmi A. Akdis
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research,
University of Zürich
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- La heterogeneidad de las enfermedades alérgicas en relación a los resultados clínicos significativos, incluyendo la respuesta al tratamiento, estimularon hacia el desarrollo de los conceptos de fenotipos y endotipos.
- Existen varios beneficios al usar los endotipos como lo es la estratificación del tratamiento y la mayor caracterización de los sujetos en estudios genéticos y epidemiológicos, así como en ensayos para el desarrollo de medicamentos.
- Diversos endotipos pueden ser descritos para el asma, la rinitis y la rinosinusitis crónica basados en los mecanismos de inflamación, las causas que lo producen, factores genéticos, factores relacionados a los tejidos y respuesta al tratamiento.
- La traducción de biomarcadores hacia pruebas diagnósticas basadas en rutas específicas es esencial y debe de guiar el diseño de ensayos clínicos futuros que incorporen puntos finales tanto longitudinales como basados en los mecanismos.
- El tratamiento estratificado debe ser guiado por los endotipos, los biomarcadores y los resultados a conseguir.

La heterogeneidad de las enfermedades alérgicas en relación con las manifestaciones clínicamente significativas, incluyendo la respuesta al tratamiento, se ha establecido más allá de cualquier duda. Sin embargo, las guías actuales ignoran la heterogeneidad de la enfermedad y los mecanismos causales, lo que lleva a ensayos clínicos 'en masa' no exitosos o resultados contradictorios en estudios epidemiológicos y genéticos.

Desde el principio se han descrito fenotipos de la enfermedad que explicaban no solo las características clínicas y morfológicas, sino también sus características únicas de respuesta al tratamiento, para abordar la complejidad de la enfermedad. Los fenotipos son características clínicamente relevantes en términos de presentación de la enfermedad, exacerbaciones y respuesta al tratamiento, pero no necesariamente se relacionan con o esclarecen los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Para la mayoría de las enfermedad alérgicas han sido descritos y definidos como endotipos de enfermedad los mecanismos metabólicos, inflamatorios, inmunológicos o de remodelación.

Existen varios beneficios de la endotipificación dentro del marco clínico (Fig. 1). Además, el alinear los modelos animales a endotipos humanos es un acercamiento más relevante a la compresión de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades alérgicas.

Han emergido nuevas y costosas terapias biológicas para las enfermedades alérgicas, que son altamente eficaces sólo para un grupo seleccionado de pacientes. En la enfermedad alérgica, la respuesta a intervenciones focalizadas puede variar entre individuos o incluso en el mismo individuo en relación a la respuesta clínica (efecto disociado). Por lo tanto, el tratamiento dirigido debe ser guiado tanto por biomarcadores, como por la respuesta clínica (Figura 2).

El biomarcador ideal debe ser específico de cada vía, reproducible, fácil de medir, y asequible. La investigación de biomarcadores se está desplazando cada vez más hacia los enfoques multidimensionales, en los que se estudia el valor clínico de una combinación de varios marcadores. La impronta de los biomarcadores en los test diagnósticos de vías es-

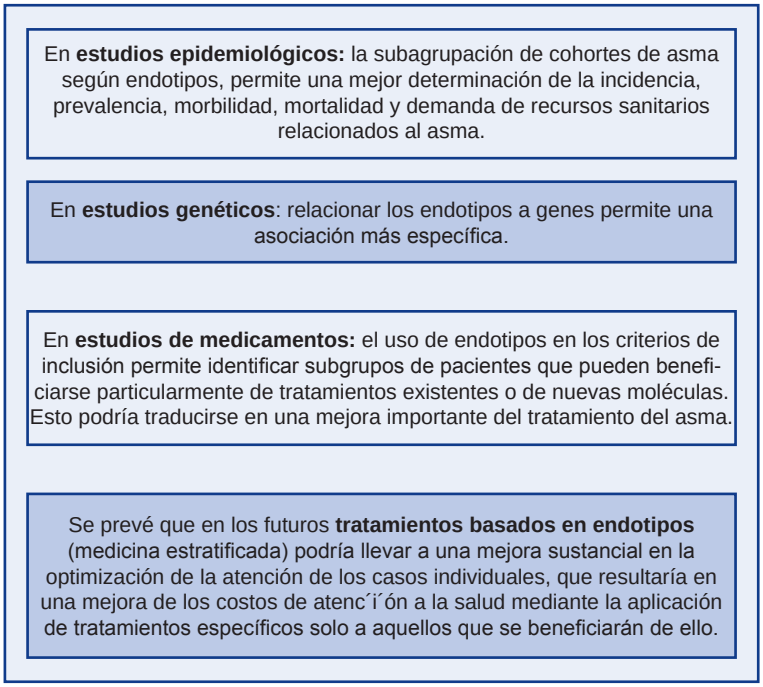


Fig. 1 Ventajas potenciales de la endotipificación *(Modificado de Agache I, Adkis C, Jutel M, Virchow JC,. Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy. 2012;67:835-46, with permission from Willey Blackwell)*

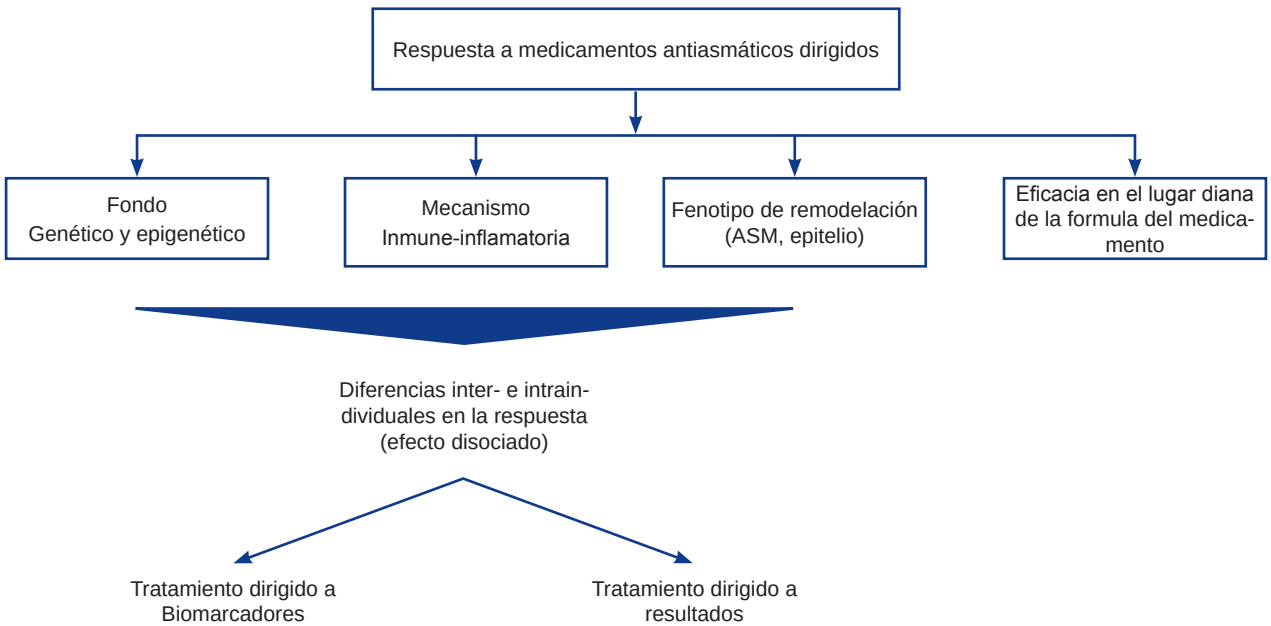


Fig. 2 Respuesta a tratamiento dirigido en asma. (Modificado de Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Jun; 13:249-56)

TABLA 1

Endotipos de asma Th2 alto y Th2 bajo

Endotipo		Biomarcador
Th2 alto	Mediado por IgE a(tópico y no atópico)	IgE en Célula dendrítica, IgE en Célula dendrítica, IgE específica o total en esputo
	Mediado por IL-4/ IL-13	Periostina sérica en esputo IL-13 IL-4 rc α SNPs
	Mediado por IL-5/ Eotaxina 2	Eosinóflos en esputo/sangre Fracción de NO exhalada
	Mediado por PGD2	?
	Intolerante a aspirina	Leucotrienos y prostaglandinas en Esputo/ orina
	Dirigido por Mastocitos/IL-9	?
	Asma eosinofílica del obeso	IL-5 en esputo eosinófilos en submucosa
	Granulomatosis Asmática (dirigida por TH1	Inflamación eosinofílica, Resistencia a corticoesteroides, Marcadores de autoinmunidad
	Respuesta mediada por Inmunidad Innata	PLSP IL-33/ST-2
Th2 bajo	Mediada por inflamación neutrofílica (Th17/ IL-8/purinérgica	Neutrofilia en esputo IgE baja Eosinófilos bajos Alta
	Paucigranulocítica	No inflamación esputo / (biopsias de bronquio) Remodelación prominente
	Enfermedad de las pequeñas vías áreas	Heterogeneidad en ventilación , flujo y resistencia. Inflamación alveolar
	Microbioma no eosinofílica	Asma. Susceptible a exacerbación. Evidencia de infección por PCR
	Mediada por respuesta inmune Innata	LBA/ FNTα en esputo
	Asma No eosinofílica del obeso	L-Arg/ADMA

Abreviaciones

ADMA= dimetil arginina asimétrica; LBA=lavado broncoalveolar; UTME= Unidad trófica del mesénquima-epitelio; L-arg= L-arginina; PCR=reacción en cadena polimerasa; PSN= polimorfismos simples de nucleótidos.

pecíficas es esencial y debe guiar el diseño de futuros ensayos clínicos de grandes muestras, incorporando criterios de valoración de tipo longitudinal y mecanísticos. La selección de parámetros de eficacia es difícil, ya que debe reflejar la intervención mecanística y debe ser relevante tanto para la población en su conjunto como para el individuo en particular.

Mientras para el asma las estrategias terapéuticas basadas en endotipos son cada vez mas exitosas, poca atención se ha prestado para otras enfermedades alérgicas. Además, quedan por resolver los problemas relacionados con el efecto disociado y la eficacia de las drogas en el sitio afectado.

En el caso del **Asma**, los endotipos "Th2 alto" y "Th2 bajo" son bien reconocidos y utilizados para la administración de tratamientos específicos. Múltiples sub-endotipos de Th2-alto y Th2-bajo pueden ser descritos basados en el mecanismo molecular involucrado (Tabla 1).

La aplicación del mismo modelo para la **rinitis alérgica y la rinitis no alérgica** podría ser exitoso en la promoción del tratamiento personalizado, especialmente para las formas graves de la enfermedad. La conexión entre rinitis y asma, tan bien reconocida, debe integrarse y abordarse dentro del marco que provee los endotipos.

Los endotipos de **rinitis**, pueden ser definidos en relación a los mecanismos de inflamación o en términos de respuesta al tratamiento. Los siguientes endotipos han sido propuestos para la rinitis alérgica: inflamación eosinofílica o Th2 (Il-4 / Il-13); esteroides- sensibles, anti-IgE sensibles, anti-IL-5 sensibles, anti- IL-4 / IL-13 sensibles. Para la rinitis no alérgica la definición de endotipos (inflamación eosinofílica o neutrofílica, sensibles o resistentes a corticoides) deben incluir la causa que la provoca: su-

perantígenos, producción local de IgE, auto-anticuerpos. En el mismo sentido, el documento PRACTALL describe múltiples endotipos para la rinosinusitis crónica, caracterizados por las diferencias en la respuesta al tratamiento, incluyendo corticoesteroides tópicos intranasales y agentes biológicos, como la anti-IL-5 y el anticuerpo monoclonal anti-IgE (Figura 2). Algunos de los endotipos de rinosinusitis crónica estaban basados en diferentes biomarcadores relacionados con los mecanismos subyacentes.

La **dermatitis atópica** (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica con mecanismos genéticos e inmunológicos complejos. Múltiples endotipos han sido propuestos, según el mecanismo inflamatorio subyacente, como Th2/IL-22/periostina elevados o Th17/Th1 elevados o en relación a mutaciones genéticas en la expresión de filagrina, MATT o vitamina D. Para la DA tipo Th2, la periostina sérica se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La terapia dirigida tanto a la desregulación de la vía inmuno-inflamatoria como a los defectos de barrera, tiene un futuro promisorio. Han surgido nuevas moléculas blanco como los receptores tipo Toll (Toll-like-receptors), las células linfoides tipo 2 y las proteínas de uniones estrechas. Terapéuticas futuras promisorias son la esfinganina, canabinoides y anticuerpos monoclonales altamente selectivos.

En la **alergia alimentaria,** los fenotipos son útiles para la predicción de reacciones graves. Se pueden distinguir distintos fenotipos en niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca, según los niveles de IgE especifica a leche y caseína, según la activación específica de basófilos frente a leche y según la media de diámetro de la prueba cutánea con leche. En otro estudio la IL-25 se encontró elevada únicamente en niños con respuesta clínica frente a maní, sugiriendo un rol de la IL-25 en la patogénesis de la alergia a maní y como marcador de un fenotipo atópico grave.

En la **alergia a medicamentos** se han descrito múltiples fenotipos para la hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroides (AINEs): enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, enfermedad cutánea exacerbada por aspirina, urticaria-angioedema inducida por múltiples AINEs, la hipersensibilidad mediada por IgE selectiva a AINE y la hipersensibilidad mediada por células T selectiva a AINE, las cuales difieren en la vía patogénica involucrada, así como en los mediadores liberados tras las pruebas de provocación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:355–360.
2. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;**13**:249-256.
3. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835-846.
4. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**: 1479-1490.
5. Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Br J Dermatol* 2014 Apr 11. doi: 10.1111/bjd.12975. [Epub ahead of print]
6. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular Biology of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014. [Epub ahead of print]
7. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:180-186.
8. Aalberse JA, van Thuijl AO, Meijer Y, de Jager W, van der Palen-Merkus T, Sprikkelman AB et al.Plasma IL-25 is elevated in a subgroup of patients with clinical reactivity to peanut. *Clin Transl Allergy* 2013;**3**:40.
9. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:1097-1109.

29 MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Remo Frei ***Liam O'Mahony***

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Existen un amplio rango de modelos animales para una variedad de enfermedades alérgicas
- Los modelos animales son particularmente útiles para identificar nuevos mecanismos inmunológicos celulares y moleculares de alergia
- Ningún modelo animal único recrea completamente todos los aspectos de la respuesta alérgica

Se han desarrollado modelos animales para casi todos los tipos de enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis alérgica, la alergia a alimentos, la anafilaxia, la dermatitis atópica y la conjuntivitis alérgica. Estos modelos son importantes para examinar los mecanismos de la enfermedad, la actividad de una variedad de genes y vías celulares, definir el papel de factores ambientales (como la microbiota), predecir la seguridad de medicamentos nuevos antes de ser usados en ensayos clínicos, definir las vías patogénicas y sugerir nuevas opciones terapéuticas. El modelo animal correcto debería reflejar la fisiopatología de la enfermedad lo más cercano posible y nuevos modelos son esenciales para el desarrollo de nuevas terapias.

Los ratones de laboratorio usualmente no desarrollan alergias espontáneamente por lo que se han desarrollado una serie de protocolos de sensibilización y desafíos. El número de sensibilizaciones y desafíos es decisivo para el desarrollo de formas agudas y crónicas de estos modelos. La naturaleza de la enfermedad alérgica y la respuesta inflamatoria está directamente influenciada por el antecedente genético de los ratones, el alérgeno, el tipo de protocolo de sensibilización y desafío, y la contaminación del alérgeno con sustancias (ej. LPS), que estimula el sistema inmune innato. Ciertos protocolos requieren la combinación del alérgeno con un adyuvante, por ejemplo hidróxido de aluminio (ALOH3, Alum), el cual es uno de los adyuvantes preferidos en modelos de alergia respiratoria. Los parámetros de sensibilización, desafío y análisis de los modelos murinos se resumen en la Figura 1.

Aunque los modelos murinos de alergia proveen información importante sobre los mecanismos de enfermedad, hay algunas limitaciones que deberían ser consideradas. Además de las diferencias genéticas y fisiológicas entre los humanos y los ratones, también hay limitaciones debido a la complejidad de la enfermedad. En otras palabras, los ratones no desarrollan alergia. Uno puede replicar componentes importantes de la enfermedad, pero ningún modelo único copia exactamente todas las características de la alergia. Esto es muy importante de tomar en cuenta cuando se elige el modelo correcto para abordar una pregunta experimental específica. Por ejemplo, se requieren modelos de exposición crónica para examinar muchos de los cambios asociados con respuestas alérgicas dentro de las vías aéreas.

A pesar de las limitaciones de estos modelos, varios estudios llevados a cabo en modelos animales han dado pistas importantes que explican las condiciones fisiopatológicas relacionadas al estatus de enfermedad. Por ejemplo, el papel de la citocinas tipo Th2 y las células T reguladoras en la patogénesis de la enfermedad alérgica han sido particularmente bien estudiadas en modelos animales.

Los estudios clínicos en humanos continúan siendo el estándar de oro para determinar la eficacia clínica de nuevos abordajes terapéuticos.

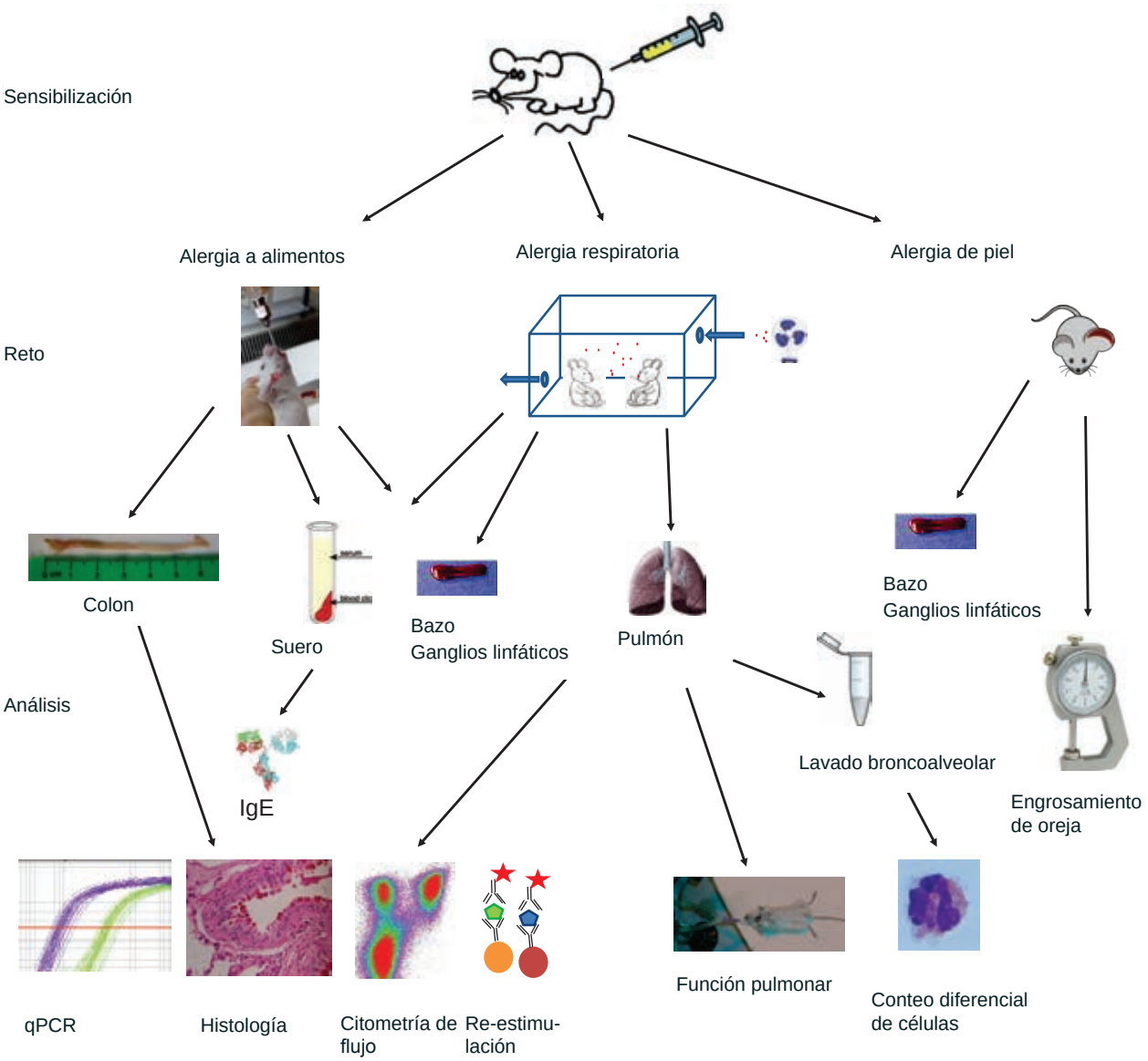


Fig. 1 Sinopsis de los pasos experimentales usados comúnmente en modelos de alergia. Los modelos de ratones de alergia comprenden típicamente una fase de sensibilización, un desafío y una fase de análisis. Después de la sensibilización, se provocan las respuestas alérgicas, dependiendo del modelo, mediante aplicación oral (alergia a alimentos), inhalación (alergia respiratoria) o contacto cutáneo (alergia en piel) del alérgeno. La gravedad y mecanismo de la respuesta alérgica se determinan usando una variedad de tecnologías, enfocadas en modelos orgánicos relevantes o usando una valoración funcional como pruebas de función pulmonar o medidas de engrosamiento de la oreja.

Los modelos murinos continuarán brindando importantes pistas mecanícistas, mientras que modelos mejorados podrán extender nuestro entendimiento de los mecanismos básicos para examinar nuevas opciones terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuchs B, Braun A. Improved mouse models of allergy and allergic asthma--chances beyond ovalbumin. *Curr Drug Targets* 2008;**9**:495-502.
2. Nials AT, Uddin S. Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge. *Dis Model Mech* 2008;**1**:213-220.
3. Lyons A, O'Mahony D, O'Brien F, MacSharry J, Sheil B, Ceddia M et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:811-819.

Sección B



EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

* La epidemia alérgica
* Historia natural de la alergia
* Cohortes de nacimiento
* Factores ambientales de riesgo para la alergia: contaminación exterior / interior y cambio climático
* Midiendo la exposición a alérgenos ambientales
* Factores de riesgo ambiental para la alergia: alimentos
* Factores de riesgo medioambientales para la alergia: el medio ambiente en el hogar
* Factores de riesgo medioambientales para la alergia: ambiente de trabajo
* Factores de riesgo para el asma en la infancia: infección viral y sensibilización alergica
* Factores ambientales de reisgos para alergia: infecciones por helmintos
* Desarrollo de la respuesta inmune perinatal y su rol en el desarrollo de atopia
* Riesgos perinatal y factores protectores para enfermedades alérgicas
* El papel del microbioma

1 LA EPIDEMIA ALÉRGICA

Paolo Maria Matricardi
Charité Medical University
Berlín, Alemania

MENSAJES CLAVE

- En países que se encuentran en la fase de transición epidemiológica, las alergias aparecen inicialmente entre los ricos, pero pronto afectan a la clase media y finalmente a los más carenciados.
- Las alergias alimentarias están emergiendo como una "segunda ola" de la epidemia alérgica y se han vuelto más persistentes.
- Los estudios epidemiológicos sugieren que una alta "carga antigénica" en la edad temprana, provista por infecciones y nutrición, pueden "educar" apropiadamente el sistema inmune y prevenir las enfermedades alérgicas infantiles.
- Una reducida "carga antigénica" implica una reducida estimulación del sistema inmune y contribuye, en los individuos genéticamente predispuestos, a una respuesta inmune desregulada, conduciendo hacia la alergia.
- El descubrimiento de que los factores del estilo de vida promueven la susceptibilidad alérgica, inspirará estrategias de prevención primaria para revertir la tendencia de la epidemia alérgica.

El aumento en la prevalencia a nivel mundial de la rinitis alérgica, del asma y de la dermatitis atópica, ha sido apropiadamente definido como "epidemia alérgica". Durante los dos últimos siglos este fenómeno ha caracterizado a países que han atravesado una fase de transición epidemiológica. Las alergias respiratorias (rinitis alérgica y asma) espercieron primero entre los más ricos, luego se esparcen dentro de la clase media y finalmente también afectaron a la población más carenciada. Siguiendo un patrón similar, las alergias respiratorias y la dermatitis atópica están hoy en día aumentando en países en desarrollo, especialmente en las áreas urbanas (Figura 1) .

Más recientemente, las alergias alimentarias están volviéndose claramente más prevalentes en las poblaciones con estilo de vida occidental (Figura 2). Esta "segunda ola" de alergia epidémica ya está generando una pesada carga en los sistemas de salud que no están bien preparados para afrontar este desafío. La creciente prevalencia de las alergias alimentarias está asociada con anafilaxia fatal en niños y adolescentes.

Una disminución de la diversidad microbiana fue propuesta desde los últimos años de los noventa como la mayor causa de la epidemia alérgica. Esta fase de la hipótesis de la higiene es ahora definida como "hipótesis de biodiversidad", y ha encontrado apoyo específico en varios estudios epidemiológicos: -1) las alergias respiratorias están inversamente relacionadas con el número de diferentes infecciones transmitidas por alimentos. -2) una diversidad más baja de la carga de la flora microbiana en la primera semana de vida; está asociada con el eccema atópico a los 18 meses. (Figura 3); -3) la probabilidad de desarrollar asma en niños de granja está inversamente relacionada con el rango de exposición ambiental a hongos y bacterias.

Dos estudios recientes han mostrado con coherencia, que la reducida diversidad de alimentos en la dieta de los infantes está asociada con la sensibilización atópica y enfermedades alérgicas mas tarde en la niñez (Figura. 4). Una "carga antigénica" suficientemente alta al inicio de la vida, aportada por infecciones y alimentos, es por tanto necesaria para "educar" adecuadamente al sistema inmune y prevenir enfermedades alérgicas en la niñez.

El conocimiento actual es una buena base para identificar los factores protectores de alergia e inspirar

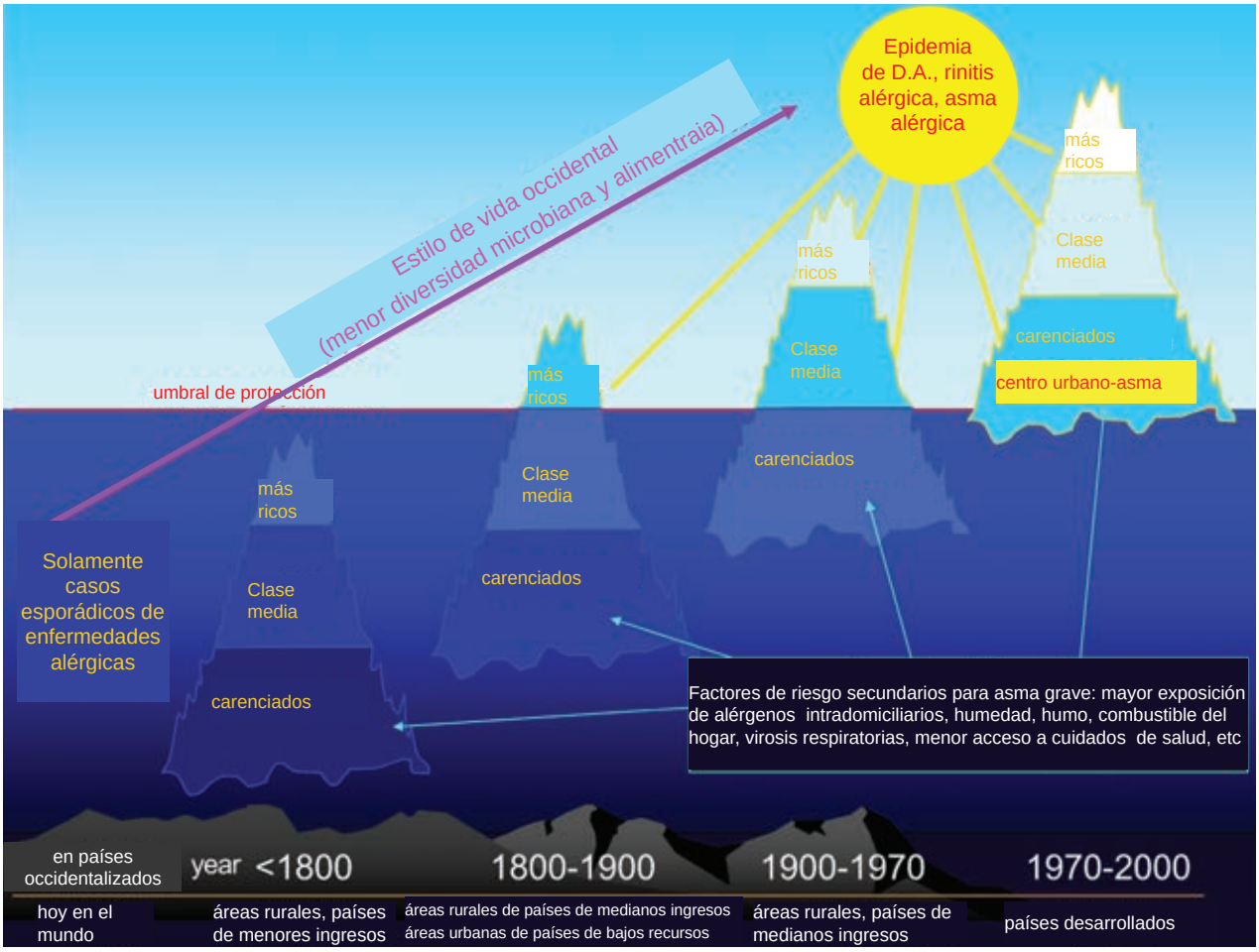


Fig. 1 Distribución de la rinitis alérgica y del asma alérgico, de acuerdo al status socioeconómico y al estilo de vida tipo occidental. *(Reproducido con permiso de Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Vol. 89(S1). Matricardi PM, Bouygue GR, Tripodi S. Inner-city asthma and the hygiene hypothesis, 69–74. Copyright Elsevier 2002.)*

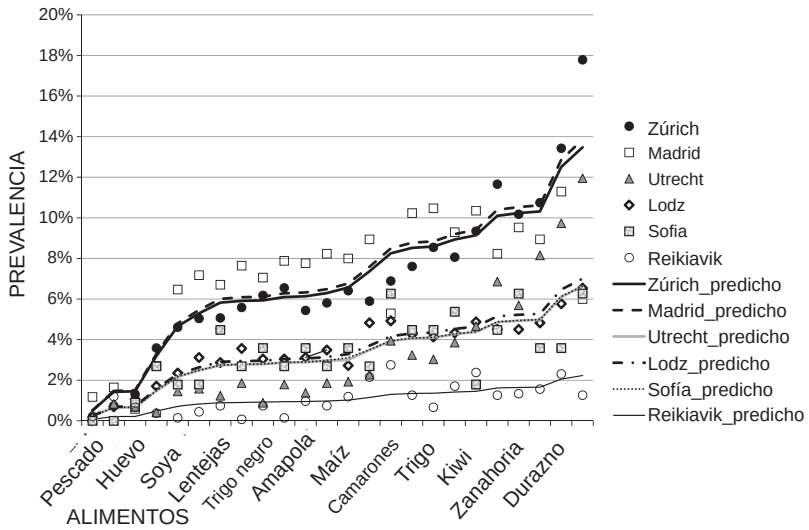


Fig. 2 Observación y valores predictivos de la prevalencia de la sensibilización IgE mediada a alimentos en la población de 20 a 54 años en ciudades europeas. *(Reproducido por Burney PGJ, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence of food sensitization among European adults. Allergy, 2014 69: 365–71, with permission from Willey Blackwell.)*

estrategias de prevención primarias y secundarias, para revertir la tendencia de la epidemia alérgica. La prevención de la alergia basada en la administración de probióticos a las madres embarazadas y niños, desafortunadamente ha generado resultados controvertidos y aún discutidos. Otras estrategias bajo investigación incluyen la administración segura de extractos bacterianos por vía oral o intranasal y la introdu- cción más temprana de alimentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol* 2010;**160**:98-105.
2. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Ped Allergy Immunol* 2011;**22**:155-160.
3. Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998;**19**:113-116.
4. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis C, Benjaponpitak S, Caraballo L et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease. WAO position paper. *WAO Journal* 2013;**6**:3.
5. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:129-134.
6. Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Pekkanen J, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014: **133**:1084-1091.

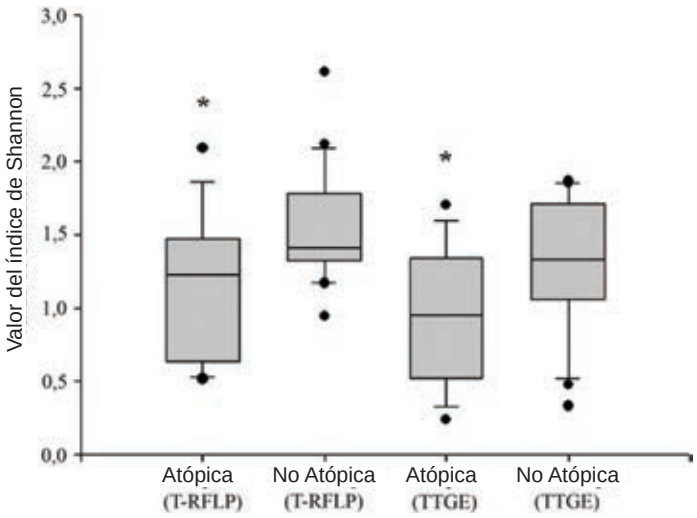


Fig. 3 Índice de Shannon–Wiener después de T-RFLP de 16SrDNA con AluI para el corte y TTGE respectivamente, generados por la micro biota fecal de niños de una semana de vida que a los 18 meses tuvieron eccema atópico o se mantuvieron saludables. Para cada grupo se muestra la media, y los percentiles 10 , 25, 75 y 90 . Para T-RFLP, P < 0.01 y para TTGE, P <0.05 *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 121/1, Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema, 129-134, Copyright 2008, con permiso de Elsevier.)*

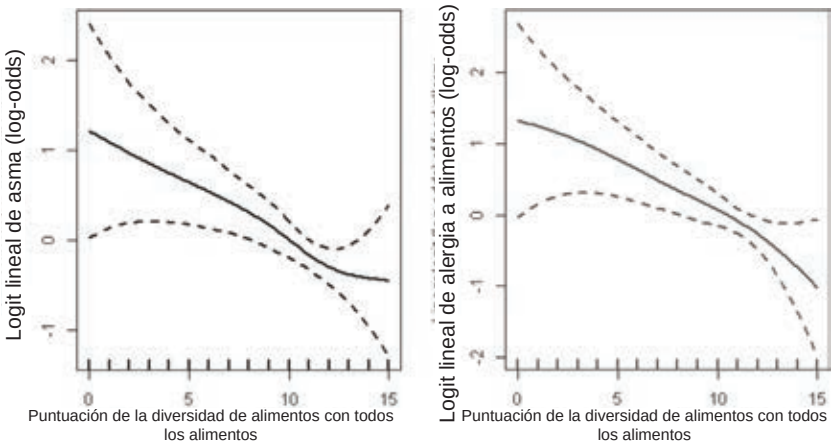


Fig. 4 Asociación del incremento de la diversidad de alimentos introducidos dentro del primer año de vida con (A) asma y (B) alergia alimentaria entre 856 niños que participaron en un estudio de cohorte al nacimiento, Estudio de Protección contra la Alergia en Ambiente Rural (EFARIM por sus siglas en inglés). La figura muestra el rango de diversidad de diferentes alimentos en la población estudiada. Las líneas continuas representan el valor predictivo de (A) asma o (B) alergia alimentaria, como un valor, y las líneas punteadas el correspondiente Intervalo deconfianza. El eje de las Y es el logaritmo lineal de (A) asma y (B) alergia alimentaria y los valores están centrados en 0 (50/50 odds) y extendidos a valores positivos y negativos. Todos los valores han sido ajustados para población de granja, centro de investigación, duración de la alimentación a pecho, padres con alergia, educación materna, sexo y hermanos. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 133/4, Roduit C, Frei R, Depner M et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases, 1056-1064, Copyright 2014, con permiso de Elsevier.)*

2 HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA

Susanne Lau
Charité Medical University
Berlín, Alemania

MENSAJES CLAVE

- La dermatitis atópica (eccema atópico) suele ser la primera manifestación de la enfermedad alérgica. No todos los niños con dermatitis atópica infantil están sensibilizados a alérgenos alimentarios ni desarrollarán algún tipo de alergia clásica.
- La sensibilización a alimentos precede a la sensibilización a alérgenos inhalados. La sensibilización persistente antes y después de los 3 años de edad es un factor de riesgo para el desarrollo de asma en la edad escolar
- La presencia precoz de dermatitis atópica, la sensibilización en los tres primeros años de vida y la historia familiar de atopia son predictivos de la aparición de la enfermedad respiratoria alérgica y de la persistencia del asma hasta la pubertad.
- Los síntomas de eccema infantil en niños suelen resolverse alrededor de la edad escolar, aunque una aparición precoz se asocia más frecuentemente con su persistencia hasta la pubertad, en comparación con los niños con un comienzo más tardío de la enfermedad.
- La remisión del asma alérgica habitualmente no ocurre hasta llegar a los 20 años de edad.

La alergia es frecuente en niños, adolescentes y adultos. Los estudios epidemiológicos, como el estudio alemán MAS (Multicentre Allergy Study), demuestran manifestaciones de enfermedades alérgicas y atópicas relacionados con la edad. En la "marcha atópica" la dermatitis atópica infantil y la alergia alimentaria preceden a la aparición de la patología alérgica respiratoria (rinitis y asma). Sin embargo, existen individuos que presentan exclusivamente patología alérgica respiratoria (por ejemplo, polinosis) y cuyo comienzo es más tardío (durante la edad escolar) sin otras manifestaciones de atopia en la infancia y la etapa pre-escolar. Del mismo modo, también existen niños con eccema infantil sin síntomas clínicos de alergia a alimentos o a alérgenos inhalados. Además la remisión o recidiva de estas entidades patológicas puede ocurrir en cualquier momento.

Los estudios de patrones moleculares de sensibilización a alérgenos polínicos muestran una fase preclínica, en la cual la sensibilización (presencia de anticuerpos séricos IgE) a ciertas moléculas de una fuente de alérgenos (gramíneas o abedul), precede a los síntomas. La probabilidad de presentar manifestaciones clínicas de alergia se incrementa con el número de moléculas reconocidas por la IgE.

DERMATITIS ATÓPICA

La incidencia de la dermatitis atópica y la alergia alimentaria a leche, huevo, trigo y soja es máxima en la infancia, durante los dos primeros años de vida, aunque existe un segundo pico de inicio de dermatitis atópica en niñas durante la pubertad. Dos tercios de los niños con eccema dejaran de padecerlo a los tres años de edad. Sin embargo, en los niños que desarrollan dermatitis atópica más tardíamente (después de los 5 años de vida) es más probable que ésta remita en comparación con aquellos niños que presentan un comienzo de síntomas de la enfermedad de forma más precoz (en el primer año de vida).

ASMA

En la cohorte alemana MAS, la prevalencia del asma es del 4% a los 6 años de edad, siendo más prevalente en varones, y del 9% a los 20 años. La incidencia del asma alérgica es más elevada en la etapa preescolar y en los primeros años de escolaridad (Figura 1). Existe un segundo pico de aparición de asma en niñas durante la pubertad. La historia familiar de atopia es un importante

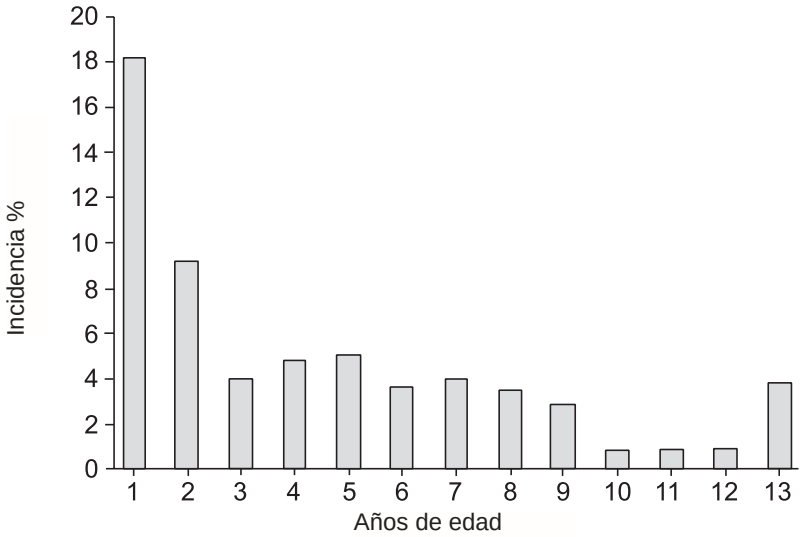


Fig. 1 Incidencia de asma en la cohorte alemana MAS *(De Matricardi PM, Illi S, Grüber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. Eur Respir J 2008;32:585-92; Reproducido bajo permiso de Creative Common Attribution License o equivalente)*

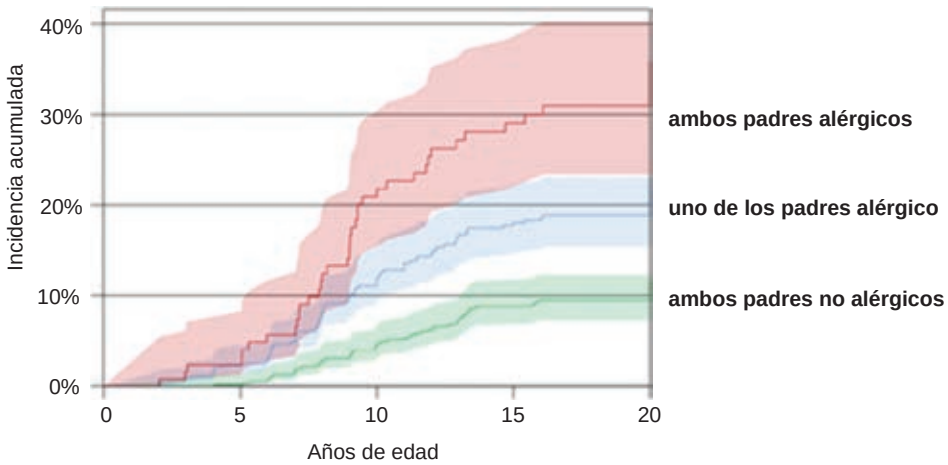


Fig. 2 Historia familiar de asma e incidencia acumulada de las enfermedades alérgicas en los descendientes. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 133/4, Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study, 979-988, Copyright 2014, con permiso de Elsevier.)*

factor de riesgo para el desarrollo del asma (Figura 2). El 29% de los niños de la cohorte alemana MAS con seguimiento completo presentaron episodios de sibilancias durante los primeros 3 años de vida ('sibilantes tempranos'). El 9% comenzó con sibilancias entre los 3 y 6 años de vida (sibilantes tardíos) y otro 9% comenzó con sibilancias después de los 6 años de edad ('sibilantes muy tardíos'). Los sibilantes tempranos persistentes (comienzo de sibilancias antes de los 3 años y que persisten aún después de los 6 años de edad) presentaron las mayores tasas de atopia. En este grupo, la dermatitis atópica precoz, la atopia familiar y la sensibilización temprana (antes de los 3 años de edad), especialmente a alérgenos perennes, resultaron ser los factores de riesgo más importantes para la persistencia del asma/sibilancias a los 11-13 años de edad.

SENSIBILIZACIÓN IGE A ALÉRGENOS

Los primeros alérgenos reconocidos por el sistema inmune en términos de producción de IgE son los alérgenos alimentarios. Los alimentos que más frecuentemente inducen sensibilización IgE-mediada son el huevo, la leche de vaca y el ca- cahuete. Aunque, la sensibilización a alérgenos inhalables como gato, ácaros o pólenes puede estar ya presente durante los 3 primeros

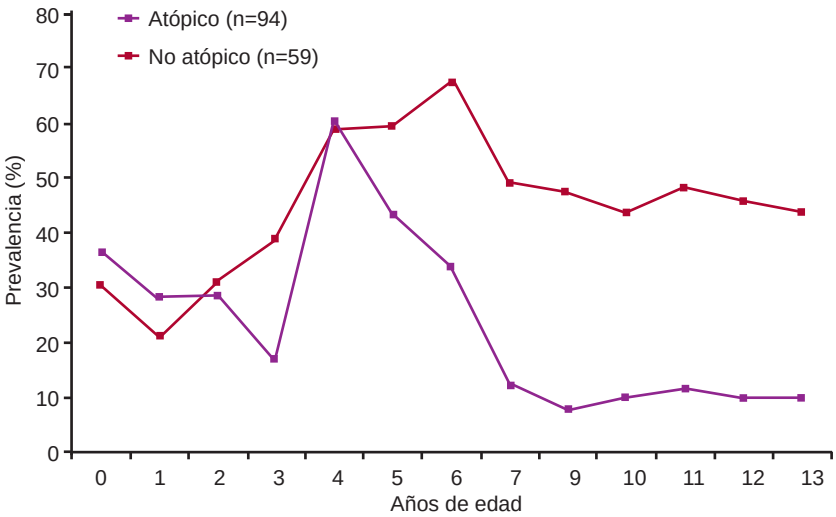


Fig. 3 Prevalencia de sibilancias actuales desde el nacimiento a la edad de 13 años en niños con algún episodio de sibilancias en edad escolar (5-7 años), estratificados por atopia en dicha edad escolar. *(Reproducido de The Lancet, 368, Illi S, von Mutius E, Lau S, et al, Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study,763-70, Copyright 2006, con permiso de Elsevier)*

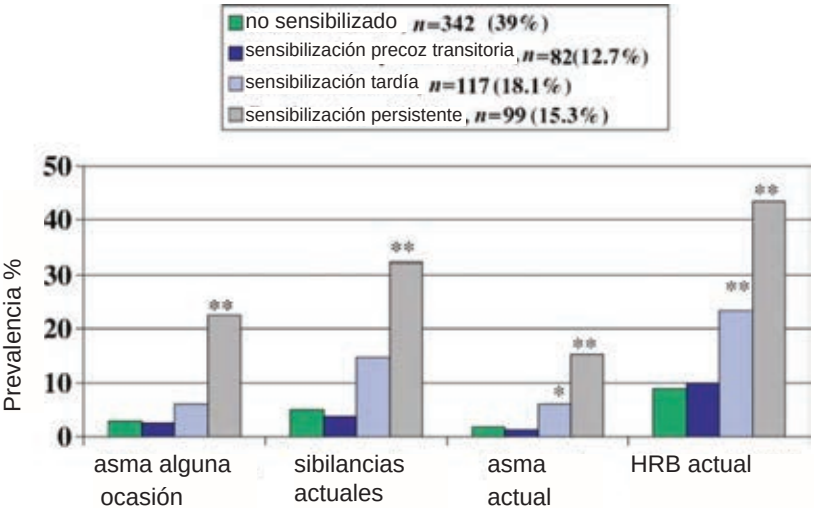


Fig. 4 Prevalencia de asma y síntomas asmáticos a los 7 años de edad, estratificados por patrones de sensibilización e hiperreactividad bronquial (HRB).* p< 0.05; ** p< 0.001. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 108/5, Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood, 709-714, Copyright 2001, con permiso de Elsevier)*

años de vida, en la mayor parte de los niños la relevancia clínica se observa más tardíamente, en la edad escolar.

La atopia (sensibilización) habitualmente es un factor de riesgo para la presencia de asma en la edad escolar (Figura 3).

La sensibilización a alérgenos intradomiciliarios (ácaros y epitelios de mascotas) se asocia con asma alérgica.

Los escolares sensibilizados a alérgenos perennes (ácaros, epitelio de gato) y con alta exposición en las edades tempranas de la vida, presentan un mayor riesgo de alteración de su función pulmonar durante la edad escolar, en comparación con los niños no sensibilizados o aquellos sensibilizados, pero con baja exposición a alérgenos intradomiciliarios en el primer año de vida.

Tanto los niños sensibilizados a cualquier alérgeno antes de los 3 años de edad como los sensibilizados a alérgenos inhalados presentan mayor riesgo de desarrollar asma en la edad escolar (Figura 4).

RINITIS ALÉRGICA

Existe un incremento constante en la incidencia y prevalencia de la rinitis alérgica (RA) desde la edad preescolar y escolar temprana hasta la pubertad.

La RA hasta la edad de 5 años se ha considerado un factor de riesgo para el posterior desarrollo de sibilancias, con un riego relativo ajustado de 3.79 (p<0.001). Esta asociación no es atribuible al tipo o a la gravedad de la sensibilización, ni a la presencia de dermatitis atópica en los primeros 2 años de vida. A nivel poblacional, el 41.5% (IC 95%: 20.0-61.3) de todos los nuevos casos de sibilancias se ha relacionado con RA previa. Ni la RA antes de los 2 años de vida, ni la rinitis no alérgica antes de los 5 años de edad se han asociado significativamente con el desarrollo de sibilancias en la infancia.

La primera manifestación de RA sucede en preescolares, comportándose como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de sibilancias. Los preescolares con rinitis podrían beneficiarse de una valoración precoz de su sensibilización alérgica para identificar a aquellos niños con alto riesgo de desarrollar sibilancias.

RINITIS ALÉRGICA: SENSIBILIZACIÓN A AEROALÉRGENOS

La prevalencia de la sensibilización

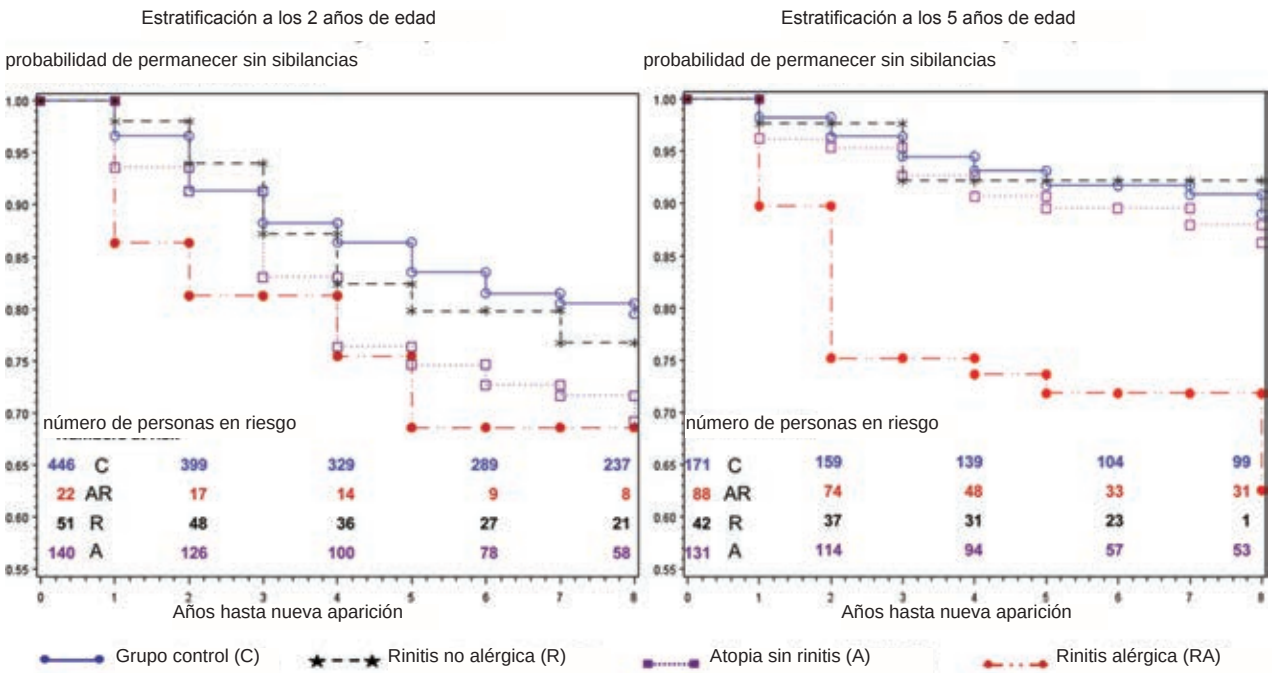


Fig. 5 Probabilidad de aparición de sibilancias, estratificada por 4 fenotipos de rinitis (rinitis alérgica, rinitis no alérgica, atopia sin rinitis y grupo control) a los 2 y 5 años de edad. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 126/6, Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children, 1170-1175, Copyright 2010, con permiso de Elsevier.)*

a 12 meses a alérgenos intradomiciliarios o extra-domiciliarios en la cohorte alemana MAS se incrementó en cada una de las medidas temporales realizadas, alcanzando casi al 60% de los varones y a un tercio de las niñas a la edad de 13 años (en niños con uno o dos padres alérgicos). Los niños con padres no alérgicos estaban menos sensibilizados en comparación con aquellos con padres alérgicos. Independientemente de la historia familiar de sus padres, a los 13 años de edad el número de varones sensibilizados a aeroalérgenos es aproximadamente el doble que el de niñas sensibilizadas.

A la edad de 13 años, el 91% de los 35 niños con RA "grave persistente" (ARIA), estaban sensibilizados al menos a un aeroalérgeno, mientras que esta proporción era sólo de un 70% entre los 56 niños con RA "leve persistente" (p=0.015).

Esta diferencia era similar a los 10 años de edad, aunque se aprecia globalmente una sensibilización discretamente menor en niños con RA (p=0.033). Entre los niños asintomáticos, a los 13 años de edad el 18% (32/175) estaban sensibilizados por lo menos a un aeroalérgeno común, en comparación con el 24% (49/289) de sensibilizados a los 10 años de edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994;**5**:19-25.
2. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**33**:979-988.
3. Hatzler L, Penetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pretense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**:894-901.
4. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:925-931.
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; **368**:763-770.
6. Matricardi P, Illi S, Grueber C, Keil T, Niggemann B, Nickel R et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008:**32**;585-592.
7. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, et al. Multicentre Allergy study (MAS) group. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:1170-1175.
8. Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. A longitudinal population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;**349**:1414-1422.

3 COHORTES DE NACIMIENTOS

Adnan Custovic
University of Manchester
Manchester, RU

MENSAJES CLAVE

- Las enfermedades alérgicas generalmente comienzan tempranamente en la vida, por lo que las cohortes de nacimiento son esenciales para dilucidar los mecanismos y curso natural de la enfermedad así como estrategias de prevención y manejo basadas en la evidencia.
- Los estudios de cohortes de nacimiento han sido fundamentales para demostrar la existencia de la interacción entre los genes y el ambiente en el desarrollo de las alergias y en la identificación de niños con riesgo de padecerlas.
- Varios consorcios (STELAR, MeDALL, EuroPreval/iFAM, EAGLE) han recopilado una serie de estudios en proceso con cohortes desde el nacimiento en marcha para facilitar el intercambio de datos.

En contraste con la mayoría de las enfermedades complejas (por ejemplo diabetes o hipertensión) las enfermedades alérgicas generalmente comienzan tempranamente en la vida. Por lo tanto, la mejor manera de estudiar las alergias es reclutar recién nacidos y darles seguimiento mientras crecen (estudio llamado cohorte desde nacimiento). Las cohortes desde nacimiento resuelven problemas relacionados con la falta de precisión (u omisión) en los recuerdos cuando los pacientes son interrogados sobre los eventos que ocurrieron muchos años atrás. Dichos estudios permiten una cuidadosa valoración longitudinal de los síntomas, estado de sensibilización, patologías, uso de medicamentos y mediciones objetivas como la función pulmonar.

Las alergias son hereditarias pero, a pesar de muchos esfuerzos, se han tenido pocos éxitos para identificar los genes que son importantes y esto tiene su impacto en la atención del paciente. De igual forma muchos factores en el ambiente contribuyen con el desarrollo de las alergias (como la dieta, las inmunizaciones, los antibióticos, las mascotas y el humo de cigarrillo), pero aún no se sabe cómo modificar el medio ambiente para reducir estos riesgos. En cohortes desde nacimientos, las exposiciones ambientales pueden ser medidas para estudiar las complejas interacciones entre ambiente y genes. Estos estudios han sido clave para demostrar la existencia de dichas interacciones en el desarrollo de las alergias, lo cual ha ayudado a explicar las diferencias en estudios de asociaciones de genes alrededor del mundo.

Varios consorcios han reunido una serie de estudios en proceso con cohortes desde el nacimiento para facilitar el intercambio de datos. Por ejemplo, el equipo de estudio para la investigación del asma en la infancia (STELAR, por sus siglas en inglés), del Reino Unido, unió la base de datos de todas las cohortes desde nacimiento de Gran Bretaña diseñadas para estudiar alergias con los expertos en epidemiología e informática en el área de la salud. De manera si- milar en la Unión Europea se fundó MeDALL (mecanismos del desarrollo de la alergia)1 y el EuroPreval/iFAM2 proyecta reunir miles de niños que son parte de diferentes cohortes desde nacimientos alrededor del continente, lo que facilitará la generación de conocimiento en los mecanismos de iniciación de la alergia. Por otro lado las cohortes desde nacimiento del consorcio epidemiológico de genética temprana y curso de vida (EAGLE por sus siglas en inglés) colaboran ampliamente para investigar las bases genéticas de la alergia y los fenotipos del asma en la infancia.

Se han logrado numerosos avances hasta ahora. Los estudios en curso ofrecen la mejor oportunidad de identificar los niños con riesgo de alergias. Este es el primer y crucial paso en la búsqueda de desarrollar estrategias, basadas en la evidencia,

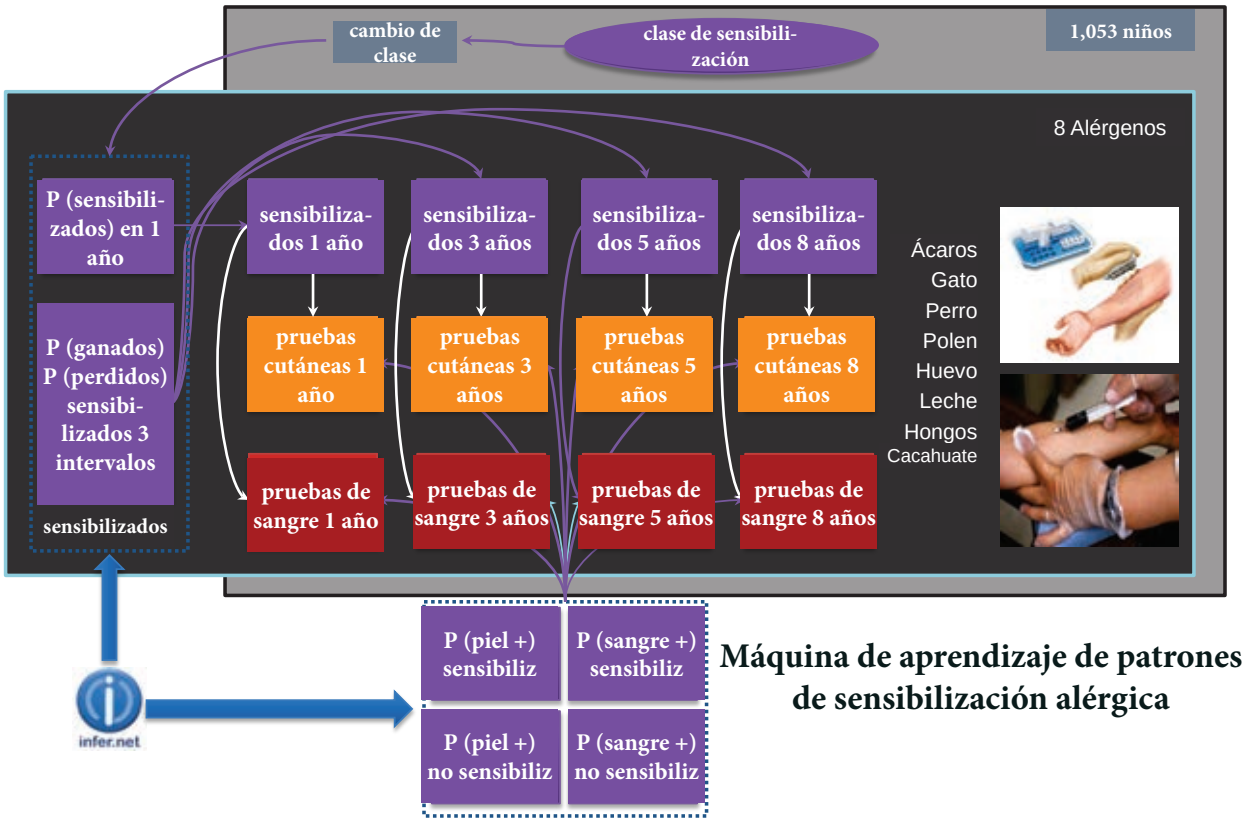


Fig. 1 Los datos longitudinales recolectados de un número de años en cohortes desde nacimiento son una base para el uso del poder de las nuevas técnicas de bases de datos para construir modelos complejos que describan los distintos tipos de enfermedades alérgicas. Al hacerlo, se podrán entender los mecanismos biológicos básicos que subyacen las diferentes alergias, e identificar nuevos objetivos para futuras terapias medicamentosas.

para la prevención, estratificación y manejo personalizado de las alergias (Fig. 1). Las cohortes existentes de individuos, actualmente de varias edades, desde niños hasta adultos, debe ser considerados un tesoro y se deben hacer esfuerzos por mantener financiamiento a largo plazo para estos importantes esfuerzos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holguin F. The atopic march: IgE is not the only road. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:88-90.
2. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:230-239.

4a FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO PARA LA ALERGIA: CONTAMINACIÓN EXTERIOR / INTERIOR Y CAMBIO CLIMÁTICO

Stefanie Gilles *Claudia Traidl-Hoffmann*

Technical University of Munich
Múnich, Alemania

MENSAJES CLAVE

- La alergia es una enfermedad ambiental; es la enfermedad crónica no transmisible más común y de más temprano inicio.
- Los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y la civilización se encuentran tanto en ambientes interiores como exteriores.
- Agentes alérgicos importantes en espacios interiores incluyen el humo del tabaco y compuestos volátiles orgánicos.
- Factores ambientales antropogénicos influyen indirectamente en la alergenicidad del polen a través de sus efectos en las plantas productoras del mismo.
- Los efectos producto de los cambios climáticos contribuyen a un aumento de la carga de alérgenos en el aire exterior.
- El incremento en la evidencia de factores ambientales de riesgo para la alergia 'hechos-por-el-hombre' destaca la importancia de crear estrategias de prevención para mejorar la salud publica

Las enfermedades alérgicas son una gran carga socioeconómica en todo el mundo. Existe una falta de conocimiento, de educación y de entrenamiento público para el manejo de la alergia y por consiguiente una urgente necesidad para crear estrategias de prevención eficientes. La tendencia al incremento de las alergias se asocia con cambios en el estilo de vida, tales como la mejora de las medidas higiénicas, reducción en la cantidad de integrantes en la familia y control de las infecciones, que en conjunto, dan lugar a un "bajo desafío" del sistema inmunológico. Por otro lado, los cambios en el estilo de vida, incluyen la exposición a contaminantes ambientales interiores y exteriores los cuales son potencialmente dañinos y sospechosos de mantener a nuestro sistema inmune en un constante estado de alerta. ¿Como encaja esto en conjunto?

FACTORES DE RIESGO INTRAMUROS

En la civilización occidental, la mayoría de las personas pasan una parte considerable de su vida en el interior. La exposición intramuros a los ácaros, hongos, productos químicos y partículas inhaladas pueden provocar y/o exacerbar enfermedades alérgicas. Los contaminantes intramuros mejor evaluados son los compuestos orgánicos volátiles (COV) y el humo del tabaco ambiental (HTA), que son una mezcla de compuestos orgánicos volátiles, monóxido de carbono y partículas sólidas. LINA (Estilo de vida y los factores ambientales y su influencia sobre el riesgo de alergia en los recién nacidos) fue un subgrupo de cohorte desde nacimiento, en donde la exposición prenatal y temprana al humo de tabaco en el ambiente se correlacionó positivamente con la circulación de precursores de eosinófilos y basófilos en la sangre del cordón umbilical, lo que indica los efectos promotores de la alergia en niños susceptibles. En un modelo murino de asma alérgica, la exposición a largo plazo a los compuestos orgánicos volátiles emitidos por cloruro de polivinilo (PVC) en el suelo aumentó la inflamación pulmonar alérgica aguda y crónica.

FACTORES DE RIESGO EXTRAMUROS

El alto grado de tráfico y la urbanización son características de la civilización occidental. En un reciente meta-análisis de estudios prospectivos multicéntricos, no se encontró ninguna asociación clara de la contaminación del aire relacionada con la sensibilización alérgica en niños (Figuras 1 y 2). Otros estudios sí muestran asociación de la exposición a partículas de diesel (DEP), NO2, ozono y materia particulada (MP), con asma, rinitis alérgica o sen-

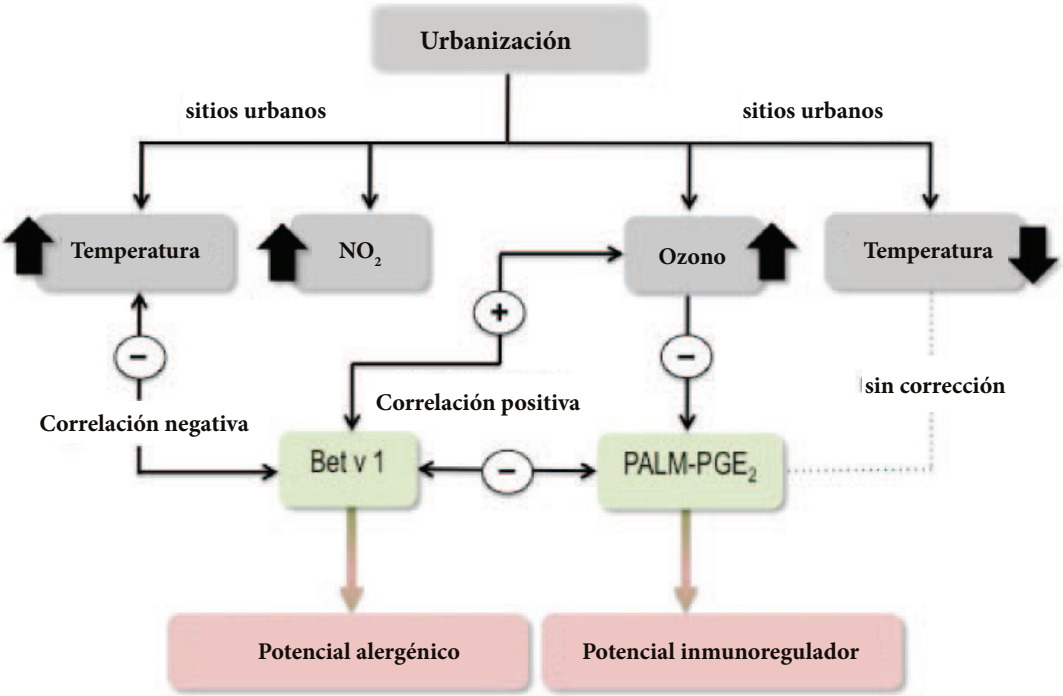


Fig. 1 Modificación inducida por los contaminantes antropogénicos a los alérgenos del polen.

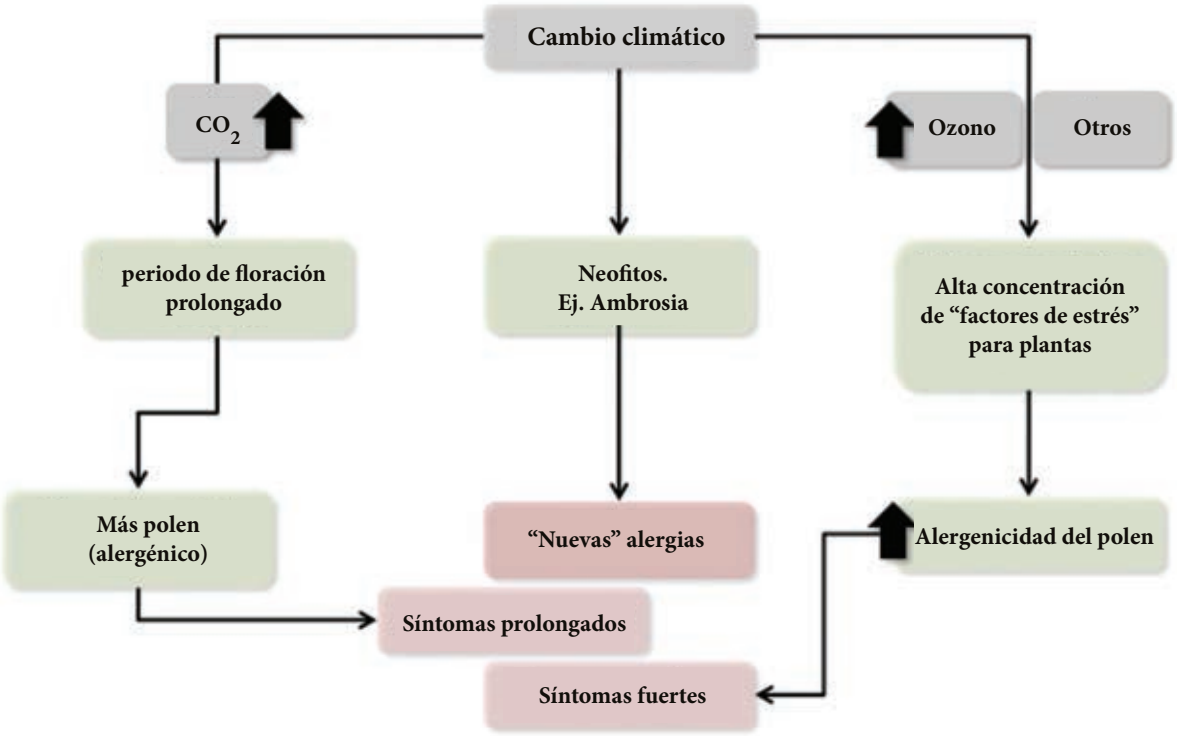


Fig. 2 Impacto del cambio climático en el ecosistema de las plantas productoras de polen

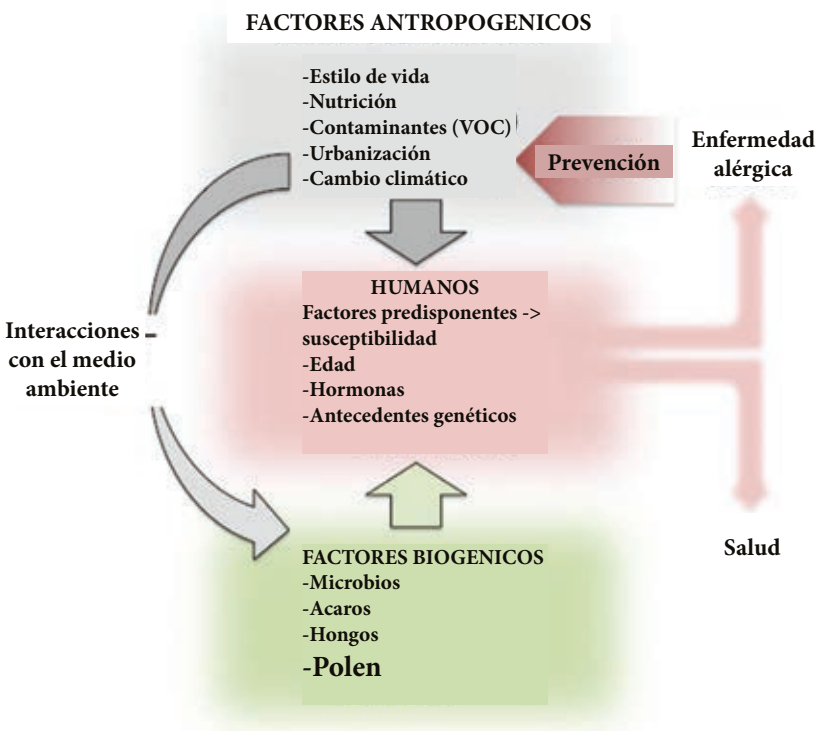


Fig. 3 La compleja interacción entre el huésped y los factores ambientales que conduce a enfermedades alérgicas: factores antropogénicos pueden actuar aumentando directa o indirectamente la susceptibilidad genética en individuos con predisposición al modificar/potenciar otros factores biogénicos.

sibilización a aeroalérgenos. Estos resultados contradictorios ilustran cómo la exposición y factores de confusión, por ejemplo, la predisposición genética, el estilo de vida y la nutrición interactúan estrechamente en el cambio de la salud a la enfermedad (Figura 3). Aparte de los efectos directos de los contaminantes externos en humanos, las plantas productoras de polen están sujetas a modificaciones por contaminantes antropogéni- cos (Figuras 1 y 2). Recientemente hemos identificado al ozono ambiental como un factor importante que influye en el contenido de alérgenos y composición lipídica adyuvante del polen de abedul. Esto ilustra cómo los factores antropogénicos ambientales, a través de sus efectos sobre el portador del alérgeno, pueden influir indirectamente en la salud de los pacientes alérgicos.

RIESGOS RELACIONADOS CON LOS CAMBIOS CLIMATOLÓGICOS

El calentamiento global está asociado con niveles elevados de CO2 y períodos prolongados de vegetación. Esto, a su vez, provoca estaciones de floración prolongadas, lo que podría aumentar la carga de polen alergénico. La dispersión agresiva de neófitos alergénicos, como Ambrosia artemisiifolia, en el sureste y partes de Europa central condicionan sensibilización *de novo* en las poblaciones expuestas. Por otra parte, la exposición al polen de ambrosía puede producir síntoma incluso en pacientes sensibilizados a la artemisa, debido al alto grado de reactividad cruzada entre especies.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ring J, Akdis C, Behrendt H, Lauener RP, Schaeppi G, Akdis M, and participants of the Global Allergy Forum, Davos 2011. Davos Declaration: Allergy as a global problem. *Allergy* 2012;**67**:141-143.
2. Weisse K, Lehmann I, Heroux D, Kohajda T, Herberth G, Roeder S et al. The LINA cohort: indoor chemical exposure, circulating eosinophl/basophil (Eo/B) progenitors and early life skin manifestations. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:1337-1346.
3. Boenisch U, Boehme A, Kohajda T, Moegel I, Schuetze N, von Bergen M et al. Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *PLoS One* 2012;**7**: e39817.
4. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:767-776.e7.
5. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**: 1331-1337.
6. Fuertes E, Standl M, Cyrys J, Berdel D, von Berg A, Bauer CP et al. A longitudinal analysis of associations between traffic-related air pollution with asthma, allergies and sensitization in the GINIplus and LISAplus birth cohorts. *Peer J* 2013;**1**:e193.
7. Beck I, Jochner S, Gilles S, McIntyre M, Buters JTM, Schmidt-Weber C, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS One* 2013;**8**: e80147.
8. Ziello C, Sparks TH, Estrella N, Belmonte J, Bergmann KC, Bucher E, et al. Changes to airborne pollen counts across Europe. *PLoS One* 2012;**7**: e34076.

4b MIDIENDO LA EXPOSICIÓN A ALÉRGENOS AMBIENTALES

Isabella Annesi-Maesano
French Institute of Health and Medical Research and UPMC Sorbonne University
París, Francia

MENSAJES CLAVE

- Se necesitan evaluaciones precisas de las concentraciones de alérgenos para definir los umbrales de exposición que inducen sensibilización, síntomas y exacerbaciones de las enfermedades alérgicas.
- Los riesgos de alergia respiratoria o de la provocación de síntomas pueden disminuir al reducir la exposición.
- Las medidas de control deben basarse en el monitoreo de la exposición al alérgeno, realizado conforme a procedimientos bien definidos y validados

Un factor clave para el desarrollo de alergia respiratoria es el contacto entre el órgano respiratorio y el aire inhalado que contiene a los alérgenos. Los alérgenos en el aire se pueden encontrar en una variedad de fuentes (Tabla 1). Los riesgos de alergia respiratoria o la provocación de los síntomas pueden disminuir mediante la reducción de la exposición. Las medidas de control deben basarse en el monitoreo de la exposición al alérgeno, realizado conforme a procedimientos bien definidos y validados.

Para medir la exposición a alérgenos en el aire, es imprescindible informar la presencia de las fuentes de alérgenos (recuento de ácaros, presencia de animales domésticos), ya que los niveles de alérgenos pueden permanecer altos cuando no hay fuentes o su número es bajo. La elección de los procedimientos óptimos depende de la configuración y los objetivos de la monitorización de los alérgenos (Figura 1): estudios epidemiológicos (población) sobre la relación dosis-respuesta, estudios de intervención, diagnóstico y seguimiento individual de pacientes, identificación de riesgos por grupos de enfermedades, identificación de casos de "nueva alergia", como parte del monitoreo de rutina o de un programa de vigilancia de la salud.

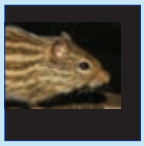
Se puede evaluar los niveles de alérgenos en el aire interior, en el polvo asentado o en una muestra de aire. Se recolecta una muestra de polvo de la cama, la alfombra o un sofá aspirando por 2 minutos con una aspiradora o un dispositivo de recolección, en un metro cuadrado de la cama/alfombras/sofá. La presencia de alérgenos se cuantifica con un ensayo de ELISA. Recientemente, un método alternativo de muestreo por limpieza ha sido implementado para recoger los alérgenos del polvo del suelo, donde los alérgenos se miden por un método de PCR cuantitativa en tiempo real. Sin embargo, los métodos que utilizan polvo asentado, no podrían proporcionar mediciones precisas de los alérgenos inhalados. Para medir alérgenos en el aire ambiental, se ha desarrollado una técnica que incluye la recolección de una muestra integrada por partículas en suspensión totales a través de un impactador. Los extractos de las muestras del aire se analizan entonces por un método modificado de ELISA usando una amplificación de la señal generada por colorimetría.

Los alérgenos prevalentes en el exterior son los pólenes y hongos. En general, se evalúan los recuentos de polen y moho, y no de sus alérgenos derivados. Un conteo de polen no es más que una medida de la cantidad de polen que está en el aire. Se expresa en términos de una concentración del polen en el aire en un área específica, en un determinado momento en el tiempo. La medida exacta es granos de polen por metro cúbico durante un período de 24 horas.

El recuento de hongo, al igual que los niveles de polen, es una medida de la cantidad de esporas de hongo

TABLA1

Alérgenos ambientales comunes y sus posibles reacciones

Alérgenos		Dónde, cuándo
Polen *Lpl p 1, Phl p5, Cyn d1, Amb a 1, Bet v ...*		Aire libre Primavera/verano/ otoño
Hongos *Alt 1, Cla 1 ...*		Tanto en el interior (perenne) como en el aire libre (estacional). Intradomiciliario, los hongos se pueden encontrar en cualquier lugar húmedo y oscuro. Al aire libre, los hongos son resultado de la degradación de la vegetación. Los hongos flotan fácilmente en el aire.
Ácaros del polvo casero *Dermatophagoides pteronyssinus (europeo), Dermatophagoides farinae (americano), Blomia tropicalis. Derp 1, Derf 1, Blo...*		Intradomiciliario. Encontrado en el polvo doméstico, colchones, ropa de cama, muebles tapizados, alfombras y cortinas. Se alimentan de la descamación de la piel. Se desarrollan en ambientes cálidos y húmedos.
Mascotas Gato (Fel d 1), perro (Can 1)		Intradomiciliario. Los principales alérgenos son proteínas secretadas por glándulas sebáceas de la piel de los animales y la caspa en la descamación de la piel, así como proteínas en la saliva, la cual se pega a la piel cuando el animal lame. La orina es también una fuente de alérgenos. Cuando la sustancia portadora de los alérgenos se seca, se dispersan en el aire.
Hámster, ardillas, conejos	  	Intradomiciliario/ocupacional. La orina es la principal fuente de alérgenos
Plagas Ratón, rata (Mus m1, Rat 1)	 	La orina es la principal fuente de alérgenos.
Cucaracha Blatella germanica (cucaracha alemana) (Bla g 1)		Partículas pequeñas de proteína arrojadas o excretadas por las cucarachas

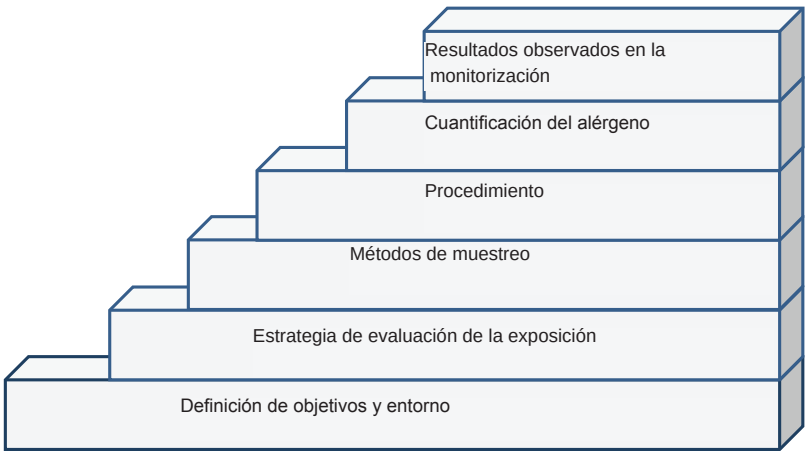


Fig. 1 Proceso de selección por pasos de los métodos y herramientas de evaluación de alérgeno (modificado de ref.1)



Fig.2 Evaluación de polen y hongos: A: trampa de polen; B y E: medición por ELISA; C y D: evaluación microscópica de pólenes y mohos.

que está en el aire en un área determinada en un momento dado. El monitoreo diario de los niveles de polen y hongo durante las estaciones en que están presentes es uno de los pasos más proactivos para controlar el asma y las alergias. Los conteos de polen y hongos son recolectados a través de una trampa especial de muestreo que se coloca típicamente en una azotea a varios pisos sobre el suelo (Figura 2). El dispositivo tiene una superficie pegajosa que recoge los granos de polen y esporas de hongos del aire. Se utiliza un microscopio electrónico para reconocer a un polen específico u hongo.

Datos recientes han demostrado que los niveles de polen y hongo no representan la exposición al alérgeno. El aire puede ser muestreado para alérgenos del polen y hongos con una cascada impactadora de alto volumen para recolectar por etapas las partículas de materia (PM)>10 µm, 10 µm>PM>2.5 µm, and 2.5 µm>PM>0.12 µm. Los alérgenos se determinan por un método específico de ELISA.

Es necesaria una evaluación precisa de las concentraciones de alérgenos para definir los umbrales de exposición que inducen sensibilización, los síntomas y las exacerbaciones de las enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raulf-Heimsoth M, Buters J, Chapman M, Cecchi L, de Blay F, Doekes G, et al. Monitoring of occupational and environmental aeroallergens- EAACI Position Paper. *Allergy* (in press)
2. Polzius R, Wuske T, Mahn J. Wipe test for the detection of indoor allergens. *Allergy* 2002;**57**:143-145.
3. Krop EJ, Jacobs JH, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Heederik DJ. Allergens and β-Glucans in Dutch Homes and Schools: Characterizing Airborne Levels. *PLoS One* 2014;9: e88871.
4. Buters JT, Weichenmeier I, Ochs S, Pusch G, Kreyling W, Boere AJ et al. The allergen Bet v 1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts. *Allergy* 2010;**65**:850-858.

4c

FACTORES DE RIESGO AMBIENTAL PARA LA ALERGIA: ALIMENTOS

Scott H. Sicherer
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Nueva York, EUA

MENSAJES CLAVE

- Los factores de riesgo ambiental que pueden influir en la alergia alimentaria, junto con la atopía, incluyen la "teoría de la higiene", la deficiencia de vitamina D, la disminución del consumo de grasas saludables y antioxidantes, y la obesidad.
- Las teorías que sugerían que la ingesta de alergenos alimentarios en la infancia temprana era un factor de riesgo para desarrollar una alergia han sido refutadas.
- La exclusión de alergenos alimentarios durante la infancia temprana podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la alergia, ya que evita la inducción de la tolerancia oral durante un período de sensibilización por exposición cutánea.
- La alergia alimentaria es el resultado de una interacción compleja de factores genéticos, inmunológicos y ambientales, siendo un desafío la identificación de estrategias efectivas para su prevención.

La prevalencia de la alergia alimentaria parece haber aumentado. Los factores ambientales parecen ser la causa de este aparente aumento, y no la predisposición genética. Otro efecto a considerar puede ser la desregulación inmune atribuible a la "teoría de la higiene". Otras teorías para explicar el incremento de la atopía, con la alergia alimentaria como simple espectador, incluyen la deficiencia de vitamina D, atribuible al mayor uso de protectores solares y el menor tiempo de exposición a la luz solar; la reducción del consumo de omega 3, de grasas insaturadas y de antioxidantes; y el incremento de la obesidad, la cual pueden representar un estado inflamatorio. Sin embargo, para la influencia ambiental en la alergia alimentaria en particular, se torna relevante el papel de la exposición a las proteínas de los alimentos.

Probablemente como respuesta a los primeros estudios que sugerían que los bebés expuestos a las proteínas de leche de vaca tenían un riesgo mayor de alergia a la leche comparados con aquellos que recibían leche materna o fórmulas hipoalergénicos, entre otras observaciones, varios paneles de expertos y organizaciones profesionales sugirieron la evitación de alérgenos en los bebes de riesgo. Algunas guías incluían la exclusión de alérgenos durante el embarazo y la lactancia. El objetivo era prevenir la exposición a alérgenos alimentarios en presuntos sistemas inmunes inmaduros y propensos a la alergia.

Sin embargo, algunos estudios sugieren que la evitación prolongada de alérgenos alimentarios puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la alergia alimentaria, mas que preventivo. ¿Cómo puede suceder esto? Una posibilidad es que la exposición temprana permite la tolerancia oral. Por ejemplo, en un estudio de prevalencia de alergia al maní comparando niños judíos británicos contra israelíes, hubo una tasa 10 veces mayor de alergia en Gran Bretaña, donde la ingesta temprana de maní fue comparativamente muy baja (figura 1). El tiempo de la ingesta podría ser sólo una parte de la historia. Las rutas de exposición no relacionadas con la ingesta alimentaria pueden ser fuertemente sensibilizantes: por ejemplo, a pesar de la ingesta de frutas crudas, algunas personas desarrollan el síndrome polen-fruta causada por la inhalación de proteínas de pólenes homólogas al alimento, evitando la tolerancia oral. De igual manera, se ha sugerido que la exposición cutánea especialmente a través de la piel inflamada, (por ejemplo en la dermatitis atópica) antes de la ablactación -durante la exclusión alimentaria- podría ser una ruta de sensibilización, evadiendo la tolerancia oral (figura 2). Una evidencia adicional es que los rangos de consumo casero de maní, par-

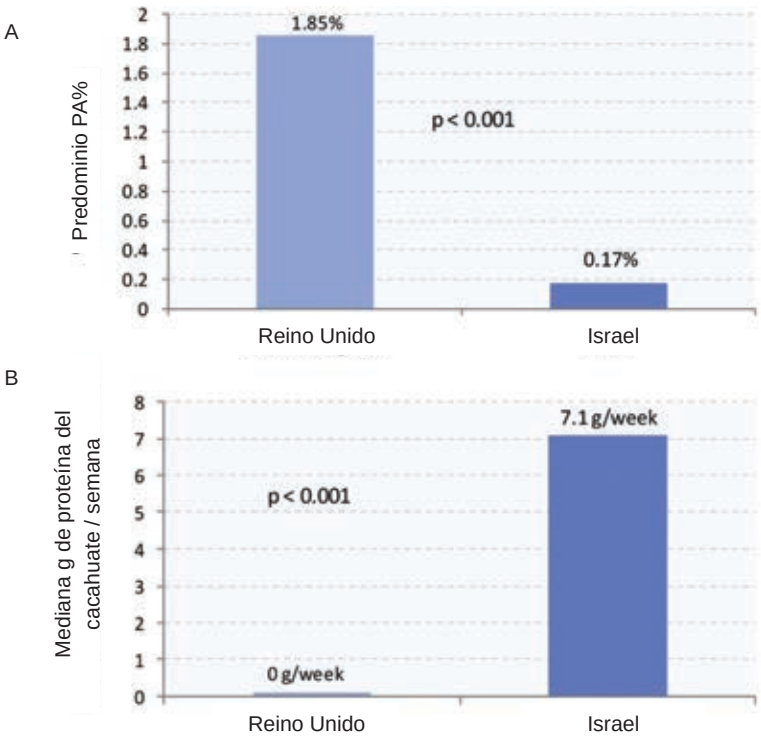


Fig. 1 El consumo temprano de maní fue asociado a un menor rango de alergia al maní. A) Prevalencia de alergia al maní en niños de 4 a 18 años. B) Consumo de proteínas de maní 8 a 14 meses; Gran Bretaña n= 5271; Israel n= 5615. (*Datos de Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2008; 122(5):984-91. Reimpreso de J Allergy Clin Immunol, 129/5, Lack G. Update on risk factors for food allergy, 1187-1197, Copyright 2012, con permiso de Elsevier.*)

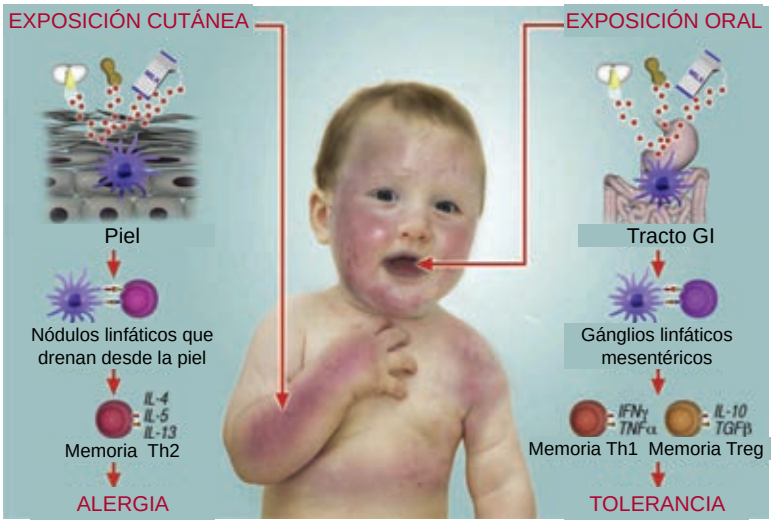


Fig. 2 Exposición cutánea a alérgenos alimentarios, especialmente a través de la piel inflamada, puede ser una ruta de sensibilización. Concomitantemente con una falta de exposición oral para inducir tolerancia, el efecto podría promover alergia alimentaria. (*Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 129/5, Lack G. Update on risk factors for food allergy, 1187-1197, Copyright 2012, con permiso de Elsevier.*)

ticularmente aquellos productos contaminados indirectamente por él que incrementan la exposición ambiental, son un factor de riesgo para la alergia al maní, especialmente si el bebé no lo había ingerido anteriormente. Las anteriores recomendaciones de evitar los alérgenos alimentarios durante el embarazo, la lactancia y para los niños durante el destete han sido sustancialmente desestimadas, aunque siga habiendo ejemplos contrarios y se necesiten más estudios (Figura 3). Por último, los determinantes ambientales y genéticos de la alergia alimentaria son complejos, presentando un desafío para identificar las estrategias preventivas. (Figura 4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:291-307.
2. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**:1187-1197.
3. Fox AT, Sasieni P, Du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:417-423.
4. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;**1**:29-36.

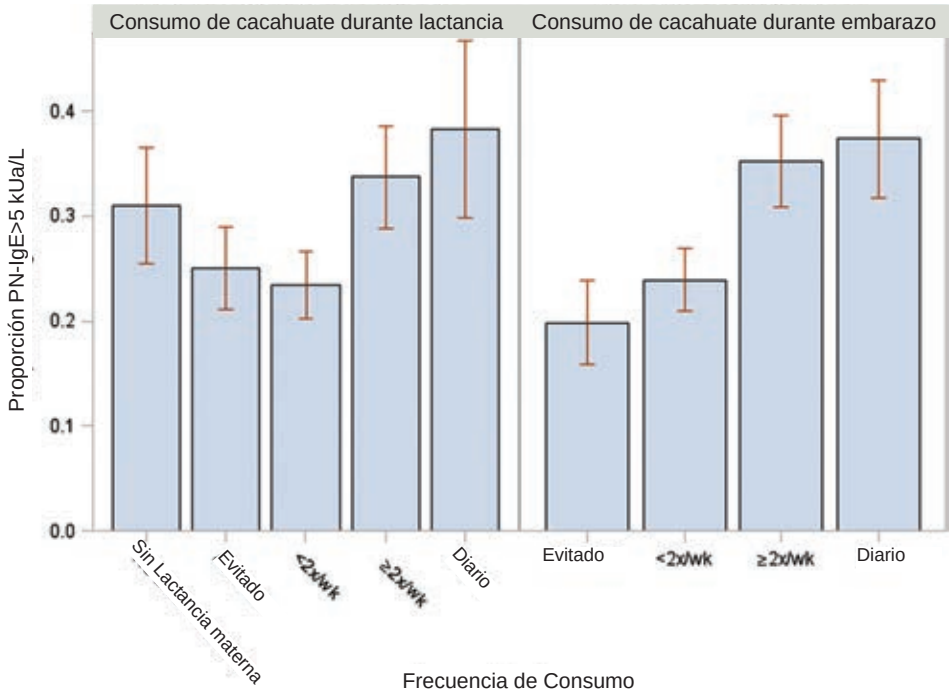


Fig. 3 Aunque algunos estudios sugieren que la ingesta materna de alérgenos durante el embarazo y la lactancia no incrementan el riesgo de sensibilización/alergia alimentaria, persisten controversias y se necesitan más estudios. Un estudio con bebés de alto riesgo sugiere que una gran ingesta de maní durante el embarazo está relacionada con niveles más altos de Ig E específica para maní en la primera infancia. (P < 0,001). (*Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 126/6, Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants, 1191-1197, Copyright 2010, con permiso de Elsevier.*)

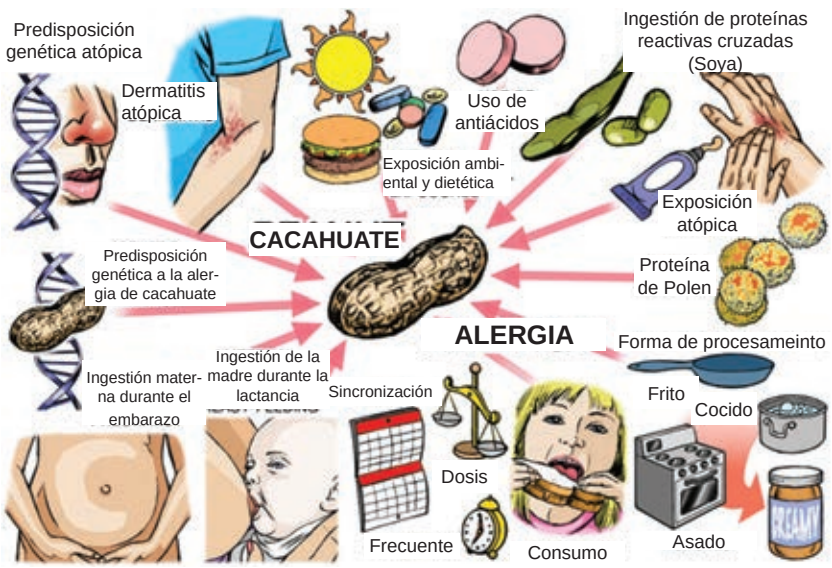


Fig. 4 La compleja interrelación entre genética, inmunología y medio ambiente probablemente conspira para resultar en alergia alimentaria, tomando como ejemplo el maní. (*Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 120/3, Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic, 491-503, Copyright 2007, with permission from Elsevier.*)

4d FACTORES DE RIESGO MEDIOAMBIENTALES PARA ALERGIA: EL MEDIO AMBIENTE DEL HOGAR

Thomas A.E. Platts-Mills
University of Virginia
Charlottesville, EUA

MENSAJES CLAVE

- Durante la última mitad del siglo 20, los alérgenos perennes de interiores progresivamente ganaron importancia y se convirtieron en los principales alérgenos relacionados con asma en todo el mundo.
- Mientras el hogar del individuo es un importante sitio de exposición, es ahora claro que la exposición a alérgenos intradomiciliarios en otras viviendas o en la escuela puede jugar un importante papel en la sensibilización y los síntomas.
- Comparando la sensibilización de los niños con asma en diferentes comunidades, es claro que la prevalencia en la comunidad de un alérgeno en particular puede ser tan importante como los niveles específicos en el hogar del niño.
- Aunque los ácaros del polvo son ubicuos en climas húmedos, pueden estar completamente ausentes en ambientes ultra secos como Norbotten (Suecia) y apartamentos en Chicago.

EL AUMENTO DE LA VIDA EN INTERIORES Y EL AUMENTO DEL ASMA

Entre 1950 y el 2000 se dio un aumento paralelo comparable entre el entretenimiento electrónico en espacios interiores y el incremento del asma en los niños.

Los cambios originados en el estilo de vida han llevado a un mayor tiempo que se pasa en interiores y "mejoras" progresivas en los hogares. Estos cambios no sólo han permitido la acumulación de alérgenos en tapetes, sofás, camas, etc., sino que en climas húmedos han permitido el crecimiento abundante de los ácaros de polvo. Sobre este mismo periodo la mayoría de los estudios han mostrado una fuerte asociación entre la sensibilización para alérgenos del interior y el asma en niños mayores de 5 años y adultos jóvenes (Tabla 1).

EXPOSICIÓN EN EL HOGAR Y LA COMUNIDAD COMO UNA CAUSA DE SENSIBILIZACIÓN

Los niños pasan más del 95% de su tiempo en el hogar, la escuela u otros ambientes cerrados. Inicialmente se asumió que el hogar era el sitio primario de sensibilización, sin embargo, dos hallazgos han hecho confuso esta afirmación.

1. Estudios diseñados para evitar la exposición a ácaros de polvo llevados a cabo en Manchester y Sidney no condujeron a la prevención de sensibilización para este alérgeno. La explicación para este hallazgo parece encontrarse en que la exposición relevante a los alérgenos de los ácaros puede ocurrir en otras casas. En ciudades del Reino Unido o la costa de Australia muchos otros hogares de la comunidad pueden contener ácaros. En el norte de Suecia o Chicago, muy pocos niños se vuelven alérgicos a los ácaros porque las casas son muy secas para el crecimiento de los ácaros.

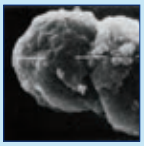
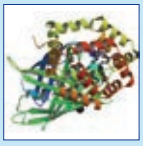
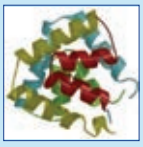
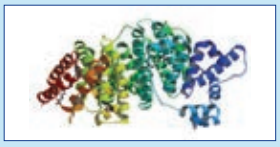
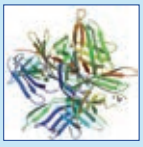
2. Muchos pero no todos los estudios sobre exposición a gatos han encontrado menor sensibilización para gatos entre los niños con mayor exposición (Figura 1). Respecto a los alérgenos de gato es ahora claro que Fel d 1 de partículas de caspa está presentes en escuelas y casas donde no hay gatos. Así, la exposición de los niños sin gato a estos ambientes es suficiente para causar la sensibilización.

RELACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓNCON CON EL ASMA

Aunque la sensibilización de alérgenos intradomiciliarios está fuertemente relacionada con asma, esta relación no es tan simple. La sensibilización establecida mediante prueba cutánea tipo *prick,*

TABLA 1

Alérgenos relacionados con asma

Fuente	Partículas	Alérgenos	PM (kDa)	Estructura
 Ácaro de polvo		Der p 1 Der p 2 Der p 10 Der p 11	25 16 33 102	 
 Cucaracha	 Excrementos	Bla g 1 Bla g 2 Bla g 4 Bla g 5	47 39 21 23	
 Gato		Fel d 1 Fel d 2 Fel d 4 Cat IgA	10 69 10 200†	 
 Alternaria		Alt a 1 Alt a 2 Alt a 3	17 22 14	
 Hierbas		Lol p 1	17*	

Los alérgenos relacionados con el asma están predominantemente en el intervalo de peso molecular (PM) de 15 KD a 50 KD, y la mayoría de los principales alérgenos están presentes, con una proporción significativa (> 10%), en los extractos usados para las pruebas cutáneas de alergia o en los exámenes in vitro (www.allergen.org). Sin embargo, los alérgenos originados de gatos, ácaros, cucarachas u hongos, por lo general no se encuentran suspendidos en el aire al ser demasiado grandes para ser volátiles lo que se debe a que la presión de vapor saturado de las moléculas con peso molecular mayor a 10,000 se aproxima a cero. Por lo tanto toda exposición relevante es en forma de partículas. Las propiedades aerodinámicas de las partículas determinan cuanto tiempo permanecen en el aire y su volumen es el que determina cuántos alérgenos pueden llevar (5).

*¥ Glicosilada con alfa-gal; * Glicosilada con MUXF3*

es común encontrarla en niños no asmáticos, así como también puede ser común en aldeas rurales del África o Ecuador, donde ninguno de los niños tiene asma alérgica. Sin embargo, uno de los rasgos más llamativos del asma entre los niños y adultos en las sociedades con estilo de vida occidental o con alto grado de higiene es que los títulos de anticuerpos IgE para ácaros, cucarachas, gato y Alternaria pueden ser muy altos, tanto como ≥30 UI/ml. Hemos visto asociación altamente significativa entre el título de anticuerpos IgE para ácaros o gato y la gravedad del asma (Figura 2). Además, estudiando niños en Costa Rica, encontramos una fuerte asociación entre el título de anticuerpos IgE para ácaros y el impacto de la infección por rinovirus adquirida en la comunidad sobre las sibilancias (Figura 2).

CONCLUSIONES

El incremento en el asma se ha documentado como sibilancias en el estudio ISAAC, también con el uso de inhaladores, o con la presentación de asma aguda en el servicio de urgencias o en el hospital. En cada uno de estos aspectos la evaluación de la sensibilización mostró una fuerte correlación entre el asma, y los alérgenos perennes y predominantemente intradomiciliarios. En áreas rurales de África, Ecuador, Nepal, etc., se puede encontrar sensibilización mediante la prueba

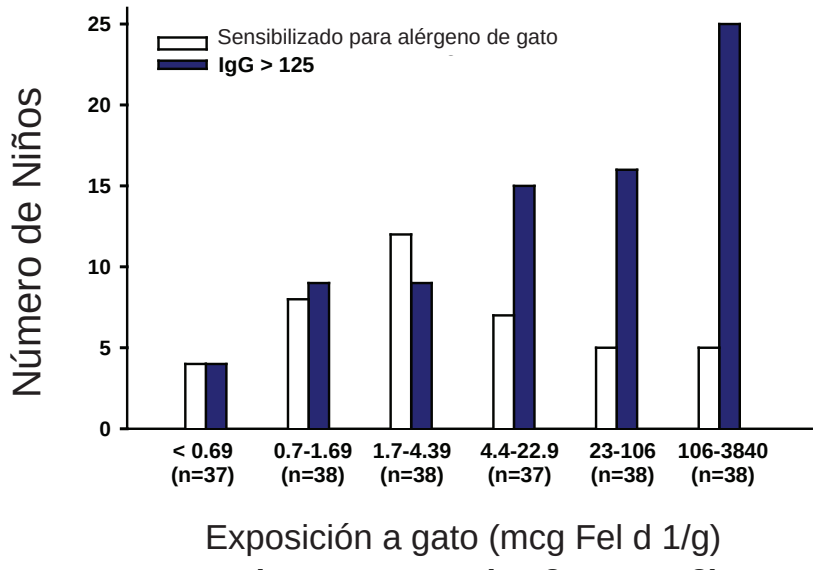


Fig. 1 Prevalencia de sensibilización para alérgenos de gato y de anticuerpos IgG para Fel d 1 en seis grupos de niños de educación media (11 años de edad) con un amplio rango de concentraciones de Fel-d1 en el polvo de sus casas. En los grupos de más alta exposición, la prevalencia de IgG para Fel-d1 fue más alta mientras que la prevalencia de sensibilización fue significativamente más baja. *(Reimpreso de The Lancet, 357, Platts-Mills T, Vaughan J, Squillance S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study, 752-756, Copyright 2001, con permiso de Elsevier.)*

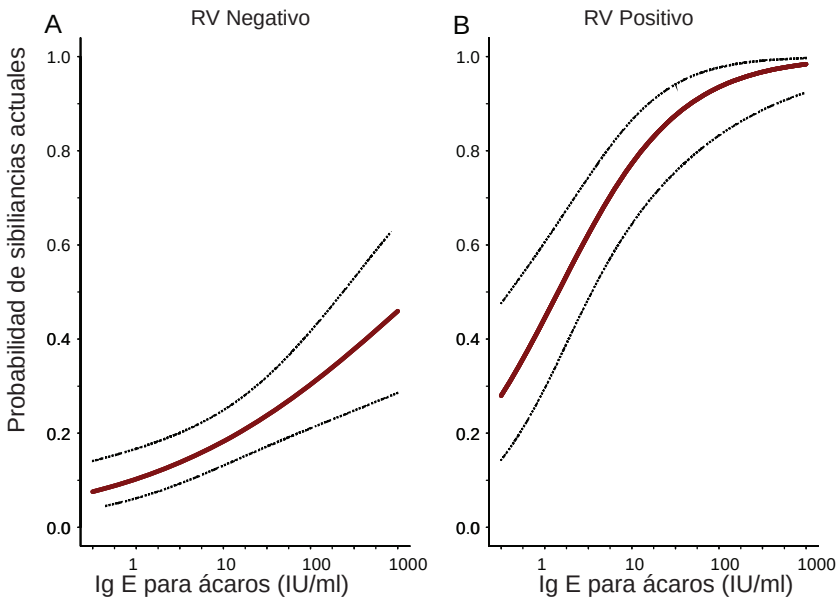


Fig. 2 Probabilidad de sibilancias actuales basada en el incremento de los títulos de anticuerpos IgE para D. pteronyssinus en niños con prueba negativa para rinovirus (RV) usando PCR en tiempo real (A) comparado con niños con prueba positiva para el rinovirus (B). *(Reimpreso de J Allergy Clin Immunol, 129/6, Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TA, et al, High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus., 1499-1505, Copyright 2012, con permiso de Elsevier.)*

cutánea tipo *prick,* pero las sibilancias están más probablemente correlacionadas con la evidencia de infección por áscaris u otros parásitos. En recientes estudios en Costa Rica, Nueva Zelanda, Ghana, Ecuador y Norbotten (Suecia), se ha encontrado evidencia consistente de que el modelo occidental de asma se relaciona con altos niveles de anticuerpos IgE para uno o más de los alérgenos perennes. Así, en general tenemos un modelo donde el incremento en el tiempo que se pasa en interiores con edificios sobre-calefaccionados y poco ventilados lleva a la sensibilización al alérgeno predominante en la comunidad, que puede derivarse de ácaros, cucarachas o epitelio de animales. El importante aumento en la prevalencia del asma en niños es más probablemente debido a la combinación de una mayor exposición a alérgenos intradomiciliarios asociado a un estilo de vida sedentario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sears, M.R., Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton Ret al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;**349**: 1414-1422.
2. Erwin, E.A., Wickens K, Custis NJ, Siebers R, Woodfolk J, Barry D, Crane J, Platts-Mills TA et al Cat and dust mite sensitivity and tolerance in relation to wheezing among children raised with high exposure to both allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:74-79.
3. Platts-Mills, T., Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;**357**:752-756.
4. Perzanowski , M.S., Ronmark E, Platts-Mills TA, Lundack B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteen-age children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:696-702.
5. Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Rev* 2011;**242**:51-68.

4e FACTORES DE RIESGO MEDIOAMBIENTALES PARA ALERGIA: AMBIENTE DE TRABAJO

Roy Gert van Wijk
Erasmus Medical Center
Roterdam, Países Bajos

MENSAJES CLAVE

- Los sensibilizantes (alergénos de alto y bajo peso molecular (APM, BPM) e irritantes pueden llevar a enfermedades relacionadas con el trabajo. Existe una superposición entre las diferentes categorías de agentes desencadenantes. Los sensibilizantes también pueden tener propiedades irritantes los cuales pueden conllevar al surgimiento de nuevas enfermedades ocupacionales así como al empeoramiento de enfermedades preexistentes.
- El nivel de exposición es considerado como el factor clave para el desarrollo de rinitis y asma ocupacional
- La atopia es un factor de riesgo para el desarrollo de sensibilización mediada por IgE a los alérgenos de alto peso molecular, sin embargo la presencia de atopia no puede ser usada para identificar y excluir a trabajadores susceptibles.
- La influencia del hábito de tabaquismo en el desarrollo de las alergias ocupacionales puede depender de los alérgenos específicos involucrados.

Los factores ambientales en los sitios de trabajo pueden llevar a varias condiciones alérgicas y no alérgicas. La rinitis o el asma ocupacional así como la tos crónica ocupacional pueden desarrollarse tras la exposición a ciertos agentes en el trabajo. Los agentes sensibilizantes, en la mayoría de los casos alérgenos de alto peso molecular (APM) y a veces de bajo peso molecular (BPM), pueden inducir una reacción alérgica mediada por IgE, responsable de asma y rinitis alérgicas ocupacionales. Con menos frecuencia, exposiciones múltiples o aisladas pueden llevar a rinitis o asma no alérgica inducida por irritantes. Aparte de estas enfermedades ocupacionales, los estímulos ambientales en el trabajo pueden llevar a un empeoramiento de la rinitis, el asma o la tos preexistentes (rinitis, asma o tos exacerbada por el trabajo). La figura 1 muestra ejemplos de alérgenos y estímulos responsables de diferentes patologías relacionadas con el trabajo. La tos crónica en el trabajo puede ser considerada como una enfermedad separada de las patologías relacionadas con el trabajo. La tabla 1 muestra las ocupaciones y causas de tos crónica relacionada con el trabajo. Hay una cierta superposición entre las diferentes categorías de agentes desencadenantes. Los sensibilizantes pueden tener propiedades irritantes. Los irritantes por su parte pueden conllevar a enfermedades ocupacionales pero también a empeorar enfermedades pre-existentes.

El nivel de exposición es considerado el factor principal para el desarrollo de enfermedades ocupacionales. El riesgo aumenta con exposiciones más altas, pero se sabe menos sobre el impacto del patrón de exposición (duración, continua o intermitente, pico de exposiciones).

Además de la exposición, los factores del huésped pueden determinar el riesgo de rinitis y asma ocupacional. La atopia es un factor de riesgo para el desarrollo de sensibilización mediada por IgE a los alérgenos de APM en el ambiente de trabajo, y en menor medida para la aparición de asma y rinitis ocupacional. La presencia de atopia no puede ser usada para identificar y excluir a trabajadores susceptibles. El hábito del tabaquismo también ha sido asociado con algunas alergias relacionadas con el trabajo, tales como alergias a pimientos y sales de platinos, pero no en otros. Posiblemente, la influencia del cigarrillo en el surgimiento de alergia ocupacional depende de los alérgenos específicos involucrados. Finalmente,

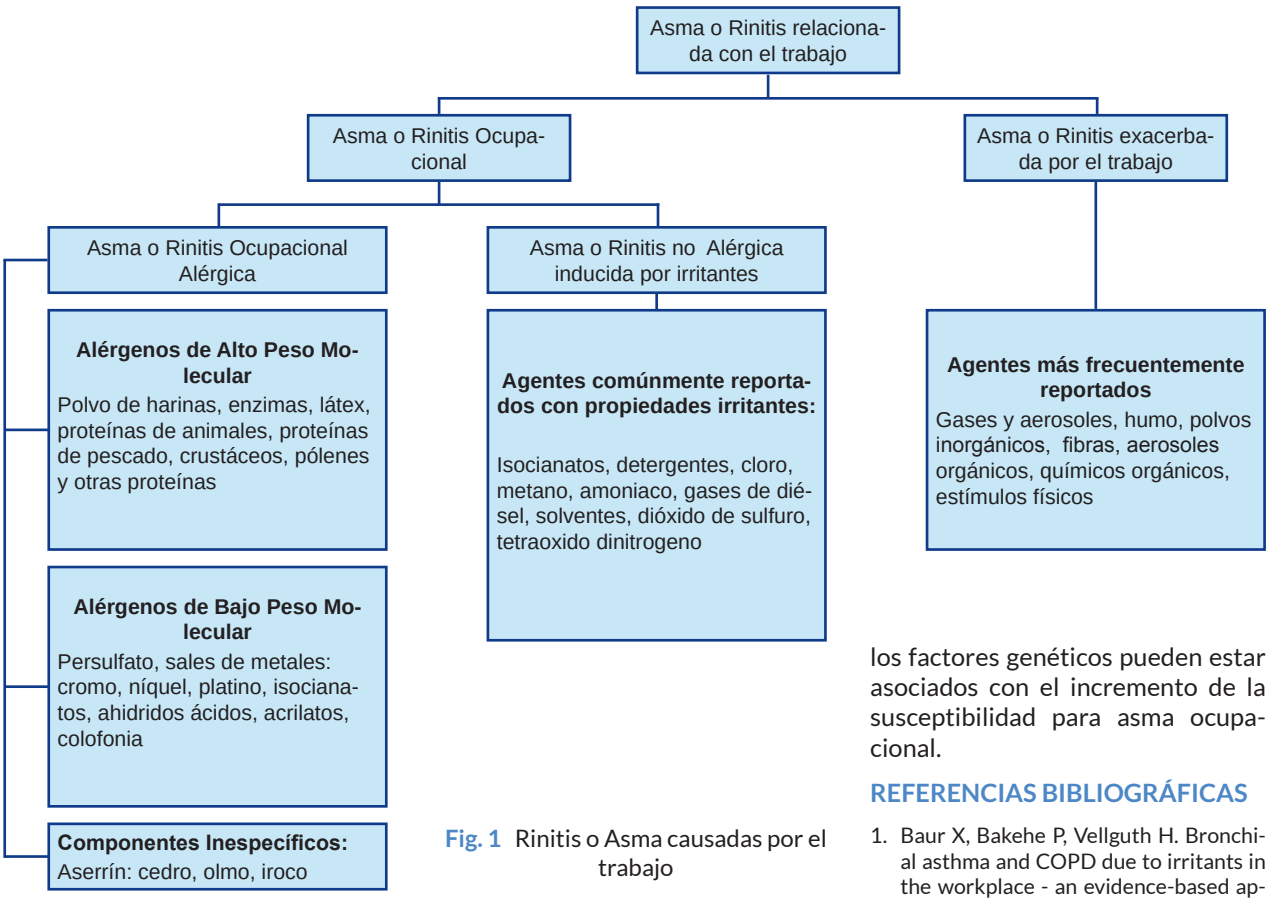


Fig. 1 Rinitis o Asma causadas por el trabajo

TABLA 1

Agentes causales de tos crónica relacionada con el trabajo	
Ocupación	**Agentes**
Mineros	Metil metacrilato
Producción de cemento y botellas de vidrio	Poliaminas alifáticas
Granjeros	Granos y harinas
Industria alimenticia	Especias
Industria de hongos	Polvo por colapso de World Trade Center
Industria de la madera	Vapor de gases, polvo y humo
Técnicos dentales	Hacinamiento en granjas de ganado bovino y porcino
Bomberos	Productos de Limpieza
Panaderos	Exposición pasiva a humo de cigarro
Mecánicos	
Industria de especias	
Invernaderos	
Limpieza	

Reproducido con permiso de Moscato G, Pala G, Cullinan p, et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. Allergy 2014; 69: 292–304, con permiso de Willey Blackwell.

los factores genéticos pueden estar asociados con el incremento de la susceptibilidad para asma ocupacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace - an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol* 2012;**7**:19.
2. Gautrin D, Malo JL. Risk factors, predictors, and markers for work-related asthma and rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;**10**:365-372.
3. Lemiere C, Begin D, Camus M, Forget A, Boulet LP, Gerin M. Occupational risk factors associated with work-exacerbated asthma in Quebec. *Occup Environ Med* 2012;**69**:901-907.
4. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:545-550.
5. Moscato G, Pala G, Cullinan P, Folletti I, Gerth van Wijk R, Pignatti P et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy* 2014;**69**:292-304.
6. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, Malo JL, Perfetti L, Quirce S, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009;**10**:16.
7. Tarlo SM. Irritant-induced asthma in the workplace. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;**14**:406.

4f FACTORES DE RIESGO PARA EL ASMA EN LA INFANCIA: INFECCIÓN VIRAL Y SENSIBILIZACIÓN ALERGICA

Frederick J. Rubner *Robert F. Lemanske Jr.*
University of Wisconsin - Madison
Madison, EUA

MENSAJES CLAVE

- Las enfermedades virales productoras de sibilancias en la edad preescolar son factores de riesgo para el desarrollo de asma en la infancia, siendo el rinovirus humano (HRV) el de mayor impacto.
- La sensibilización a aeroalergenos en los primeros dos o tres años de vida, aumenta adicionalmente el riesgo de desarrollar asma en los niños que tienen sibilancias inducidas por virus.
- Las enfermedades productoras de sibilancias debido a HR, pueden llevar al desarrollo de asma a través de dos vías, dependiente e independiente de la sensibilización alérgica.

El asma es la enfermedad crónica de mayor prevalencia de la infancia. Debido a su carga significativa tanto en la salud como en el aspecto socioeconómico, los investigadores alrededor del mundo han buscado definir los factores ambientales y genéticos que contribuyen al comienzo del asma en la vida temprana. Un factor ambiental importante demostrable en múltiples estudios ha sido las infecciones del tracto respiratorio. Desde una perspectiva genética, la atopia y la variación genética del locus 17q21 (que aparenta ser independiente de la atopia), son factores de riesgo para el desarrollo del asma. Interesantemente, ambos parecen ser dependientes, al menos en parte, del antecedente de haber presentado enfermedades sibilantes producidas por rinovirus humano (HRV, por sus siglas en inglés) en edad preescolar.

INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES EN LA INFANCIA TEMPRANA Y EL ASMA EN LA INFANCIA

Aunque se ha documentado que la infección en la infancia temprana por virus respiratorio sincitial (por sus siglas en inglés RSV) contribuye al riesgo de asma a futuro, recientes avances en las pruebas diagnósticas moleculares permiten a los investigadores establecer una relación entre las enfermedades productoras de sibilancias por rinovirus humano HRV y el asma. En una evaluación de una cohorte de alto riesgo al nacimiento, Jackson y colaboradores encontraron que la infección con HRV en los primeros tres años de vida, fue el virus más significativamente asociado al desarrollo de asma a la edad de 6 años (Figura 1).

Los mecanismos responsables de este desarrollo, están siendo intensamente evaluados en la actualidad. Wark y colaboradores encontraron que células de pacientes asmáticos tenían disminución en la producción de interferones tipo I y III, dos importantes citocinas en la respuesta inmune innata del huésped a infecciones virales. Recientemente, Caliskan y colegas demostraron que una variación alélica en un locus genético altamente replicable para asma, se asoció con un riesgo significativo para asma solamente en niños que tuvieron sibilancias por infección por HRV (no RSV) en la vida temprana. Debido a que los genes contenidos en este locus tienen funciones que involucran el flujo de calcio a través de la membrana y la respuesta de la proteína desplegada, es posible que alteraciones en estas vías puedan influenciar adicionalmente la respuesta inmune del huésped a infecciones virales en momentos críticos del desarrollo del pulmón. Recientemente, se ha notado que infecciones con HRV-C están asociadas con una enfermedad clínica más significativa, que pudiera incluso ser de mayor gravedad en niños atópicos.

INFECCIONES VIRALES COMBINADAS CON SENSIBILIZACIÓN A AEROALÉRGENOS

La relación de la atopia con el desarrollo subsecuente de asma está ampliamente reconocida. La sensibilización a aeroalérgenos en los primeros 2 a 3 años de vida ha sido reportada como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma. El desarrollo de múltiples sensibilizaciones tempranas no solamente aumenta el

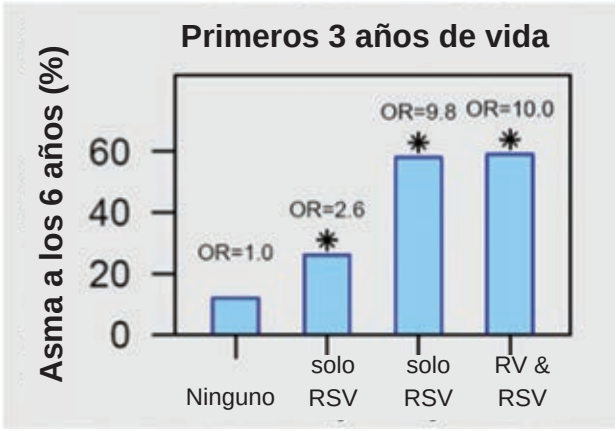


Fig.1 En una cohorte de alto riesgo en el nacimiento, la infección con HRV en los primeros tres años de vida fue el virus más significativamente asociado al desarrollo de asma a la edad de 6 años.

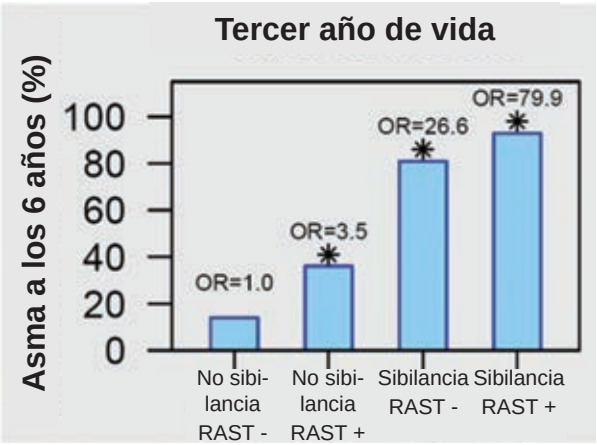


Fig. 2 La sensibilización aeroalergénica sin sibilancias por HRV en la edad preescolar, aumenta el riesgo de asma a los seis años. Si ambos, sibilancias por HRV y sensibilización alergica están presentes a los tres años, el riesgo de desarrollar a la edad de 6 años aumenta de forma importante

riesgo de desarrollar asma en la infancia, sino también su gravedad clínica en términos de tasas de admisiones hospitalarias.

Las enfermedades productoras de sibilancias en edad preescolar y el desarrollo de sensibilización alérgica pueden de manera independiente, aumentar el riesgo de asma. La presencia de ambas puede influenciar adicionalmente el desarrollo de asma, como es demostrado por datos generados en dos estudios independientes en dos cohortes de alto riesgo al nacimiento. En una de las cohortes de alto riesgo al nacimiento, la sensibilización a aero-alérgenos sin datos documentados de sibilancias inducidas por HRV en edad preescolar, aumentó el riesgo de asma a la edad de 6 años (OR=3.4) (Figura 2). Si ambos, sibilancias por RV y sensibilización a aero-alérgenos estaban presentes a los 3 años, el riego de desarrollar asma a la edad de 6 años estuvo sustancialmente elevado (OR =80).

Jackson y colaboradores, evaluaron longitudinalmente cuál desarrollo ocurre primero: sensibilización alérgica predisponiendo a enfermedad sibilante inducida por virus, o lo contrario. Utilizaron un modelo estadístico de cuatro estadios. El estudio encontró que es más probable que la sensibilización alérgica preceda a las sibilancias inducidas por virus. Es más, las enfermedades sibilantes producidas por HRV fueron las infecciones que más probablemente representaban esta secuencia temporal. La sensibilización alérgica puede aumentar la inflamación de las vías aéreas bajas y los síntomas, basados en la capacidad del número de receptores de IgE como su puenteo, de estar asociado con una producción reducida de interferones tipo I y III por las células dendríticas, con una disminución de la defensa del huésped a los virus (Figura 3).

INFLUENCIA DE ENFERMEDADES SIBILANTES POR HRV INDEPENDIENTE DE ATOPIA

Los estudios de genoma extenso acerca de los riesgos para el asma en la infancia han revelado un locus de alta sensibilidad en el cromosoma 17q21. La variación genética en esta región 17q21 ha sido asociada con un incremento del asma en la infancia pero no con la atopia. Caliskan y colegas demostraron que esta asociación está de hecho limitada solamente a niños que tuvieron enfermedad con sibilancias por HRV en los primeros tres años de vida. De manera importante, este aumento de riesgo atribuible al tipo de genoma es totalmente independiente de la sensibilización alérgica (atopia).

CONCLUSIÓN

Al menos dos vías de mecanismos diferentes pueden predisponer al niño al asma (Figura 4), ambas dependientes de antecedentes de enfermedades sibilantes. La primera vía, denominada 17q21, parece ser dependiente de un locus de sensibilidad para asma y totalmente independiente de la sensibilización alérgica. La segunda vía, denominada FcεRI, es dependiente del desarrollo de sensibilización alérgica. La continua evaluación de los mecanismos responsables de estas vías con suerte proveerá de conocimientos para el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**: 667-672.
2. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;**372**:1100-1106.
3. Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, Bonnelykke K, Stein MM, Du G et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood onset asthma. *N Engl J Med* 2013;**368**:1398-1407.

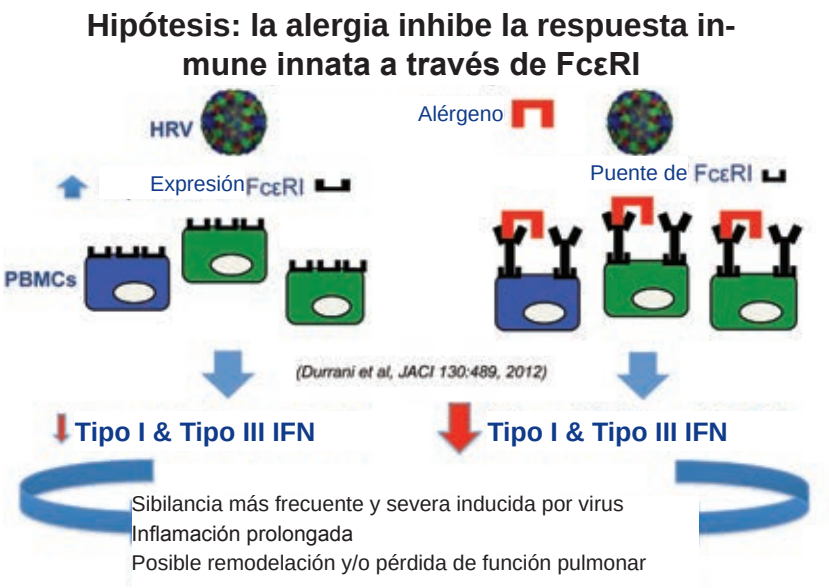


Fig. 3 El proceso de sensibilización alérgica puede influenciar las respuestas inmunes innatas a la infección por rinovirus humano (HRV). La incubación de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) con HRV sin el puenteo de los receptores de alta afinidad para anticuerpos IgE (FcεRI)(panel izquierdo) resulta en una disminución en la producción de interferones tipo I y III (IFN). Siguiendo el puenteo de este receptor (panel derecho) esta disminución está aún más reducida.

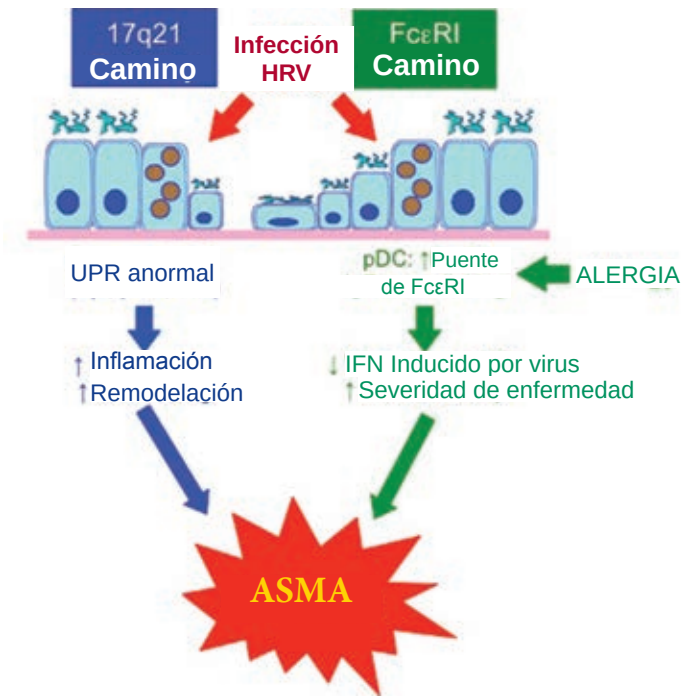


Fig. 4 Dos vías de mecanismos diferentes dependientes del antecedente de enfermedades sibilantes por RVH predisponen a los niños al asma. La primera vía, llamada 17q21, aparenta ser dependiente de un locus de susceptibilidad al asma y totalmente independiente de la presencia de sensibilización alérgica. La segunda vía, llamada FcεRI,es dependiente del desarrollo de sensibilización alérgica.

4. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:1165-1174.
5. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**:281-285.
6. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, Sahu S, Devries MK, Rajamanickam V et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:489-495.
7. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;**201**:937-947.
8. Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, Khoo SK, Zhang G, Whelan S et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**188**:1358-1364.
9. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1105-1110.
10. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:1200-1206.

4g

FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO PARA ALERGIA: INFECCIONES POR HELMINTOS

Abena S. Amoah **Firdaus Hamid** **Hermelijn H. Smits** **Maria Yazdanbakhsh**

Leiden University Medical Center
Leiden, Países Bajos

MENSAJES CLAVE

- En los países en desarrollo, existen grandes diferencias en la prevalencia de las alergias entre las zonas rurales y urbanas, así como entre los grupos de alto y bajo nivel socioeconómico (NSE) dentro de las zonas urbanas.
- Las infecciones por helmintos, que son endémicas en las zonas rurales y entre habitantes de las ciudades con NSE bajo, inducen respuestas Th2.
- En sujetos infectados por helmintos, se encuentran niveles altos de IgE total e IgE alérgeno–específica, pero estos no se traducen en la reactividad de la piel o de los síntomas clínicos.
- La red de Regulación inducida por helmintos y la reactividad cruzada inducida por la IgE especifica a helmintos previene la traducción de las respuestas Th2 en las enfermedades alérgicas.
- La IgE alergeno-específica tiene un valor diagnóstico limitado para las enfermedades alérgicas en las zonas endémicas de helmintos.

Más de mil millones de personas en todo el mundo están infectadas por gusanos parásitos. La mayoría de estas personas se encuentran en las regiones tropicales del mundo, donde este tipo de infecciones están vinculadas a la pobreza y la vida rural.

Ambos, helmintos y alérgenos, son potentes inductores respuestas por linfocitos T cooperadores 2 (Th2) que conducen a altos niveles de inmunoglobulina (Ig) E, eosinofilia tisular, mastocitos, así como la secreción de citocinas Th2 tales como la interleucina (IL) -4, IL -5, IL-9 e IL-13.

A pesar de los perfiles inmunológicos similares asociados con ambos, helmintos y alergias, hay poca sobreposición en la distribución geográfica de estos dos problemas de salud. Es más, en los países en desarrollo, entre las poblaciones urbanas de alto nivel socioeconómico (NSE), la mejora en la higiene y el menor número de infecciones se han relacionado con un aumento de las enfermedades alérgicas. De hecho, varios estudios han encontrado una asociación negativa entre las infecciones por helmintos y los trastornos alérgicos entre las poblaciones urbanas de bajo NSE y rurales dentro de estos países (Figura 1).

En cuanto a los mecanismos subyacentes, las infecciones crónicas por helmintos han demostrado que inducen una red de regulación inmune en el huésped que se caracteriza por células T y B reguladoras, macrófagos activados alternativamente y células dendríticas modificadas (Figura 2). Esto conduce a un ambiente anti-inflamatorio que impide la fase efectora habitual de la respuesta Th2 asociada a trastornos alérgicos. Sin embargo, la clave es el momento y la duración de la infección por helmintos, ya que las infecciones en los primeros años de vida y/ o las infecciones crónicas son más eficaces en la modulación negativa de la enfermedad alérgica. Además, también son determinantes importantes en la modulación de trastornos alérgicos las especies de helmintos.

Otro mecanismo que podría explicar la asociación inversa entre la infección por helmintos y la alergia puede implicar la reactividad cruzada de la IgE inducida por helmintos. Las infecciones actuales por helmintos están asociadas con un aumento de los niveles de IgE específica del alérgeno que no se traducen en la reactividad de la piel o los síntomas clínicos (Figura 3). Además, esta IgE inducida por helmintos parece ser de baja afinidad y no conduce a la degranulación de los mastocitos.



Fig. 1 Investigación de campo en una zona endémica de helmintos en la isla Flores, Indonesia. El estudio mostró una asociación inversa entre la infección por helmintos y la positividad cutánea en prueba por punción a los ácaros del polvo en una población semiurbana.
(Hamid F, Wiria AE, Wammes LJ, Kaisar MM, Djuardi Y, Versteeg SA, Wahyuni S, van Ree R, Sartono E, Supali T, Yazdanbakhsh M. Risk Factors Associated with the Development of Atopic Sensitization in Indonesia. PLoS One)

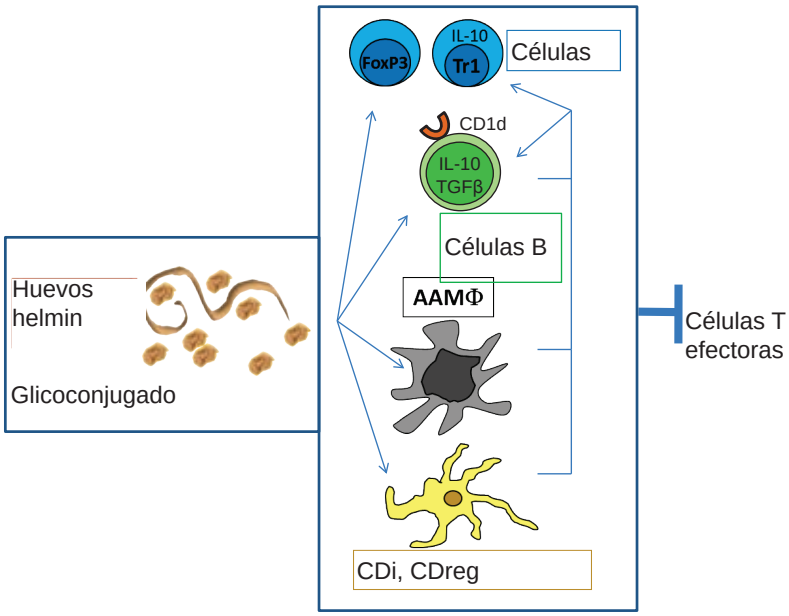


Fig. 2 Los helmintos y sus derivados inducen una red de regulación inmune en el huésped que se caracteriza por linfocitos T reguladoras (Treg), linfocitos B reguladores (Bregs), macrófagos activados alternativamente (AAMΦ) y células dendríticas modificadas (células dendríticas inmaduras [CDi] y células CDreg).

De hecho, en los países en desarrollo, se observa una fuerte correlación entre la IgE específica del alérgeno y los síntomas de la alergia entre las poblaciones urbanas de NES alto. Sin embargo, en las poblaciones rurales, así como los grupos urbanos de NSE bajo, la reactividad cruzada de la IgE inducida por helmintos y las vías regulatorias pueden impedir la traducción de la IgE alergeno-específica en la reactividad de la piel o en síntomas alérgicos (Figura 4). Por tanto, la IgE alérgeno-específica tiene escaso valor diagnóstico para enfermedad alérgica en las zonas endémicas de helmintos.

Futuros estudios desde una perspectiva internacional serán esenciales para la comprensión de los factores ambientales de riesgo y los mecanismos subyacentes para desarrollar nuevos tratamientos que puedan detener la epidemia de alergia en todo el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, Chico ME, Santos DN, Rodrigues LC, et al. Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;**69**:232-239.
2. Smits HH, Everts B, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections protect against allergic diseases by active regulatory processes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;**10**:3-12.
3. Amoah AS, Obeng BB, Larbi IA, Versteeg SA, Aryeetey Y, Akkerdaas JH et al. Peanut-specific IgE antibodies in asymptomatic Ghanaian children possibly caused by carbohydrate determinant cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:639-647.
4. Mpairwe H, Webb EL, Muhangi L, Ndibazza J, Akishule D, Nampijja M et al. Anthelminthic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: randomised-controlled trial results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;**22**:305-312.

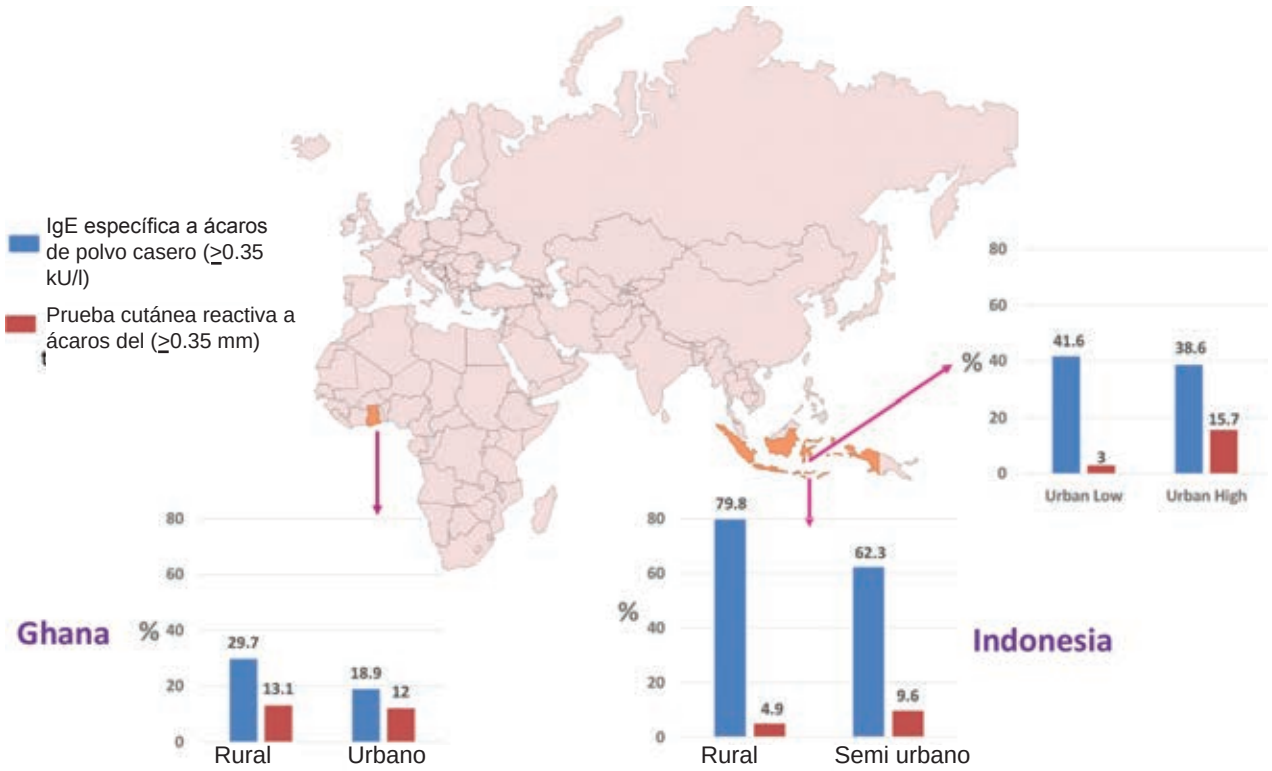


Fig. 3 Diferencias en la prevalencia de la sensibilización a ácaros medida por IgE o como PCP en población de 5 a16 años de edad procedentes de tres poblaciones de Ghana (zonas urbanas y rurales de la región de Accra que se someten a la urbanización rápida) y en dos islas en Indonesia (partes semi-urbanas y rurales de la isla de Flores, así como entre sujetos de NSE alto y bajo que viven en un centro urbano de la isla de Sulawesi). Los datos presentados son de Hamid F, Wiria AE, Wammes LJ, Kaisar MM, Djuardi Y, Versteeg SA, Wahyuni S,van Ree R, Sartono E, Supali T, Yazdanbakhsh M. Risk Factors Associated with the Development of Atopic Sensitization in Indonesia. PLoS One. 2013 19;8(6) :e67064

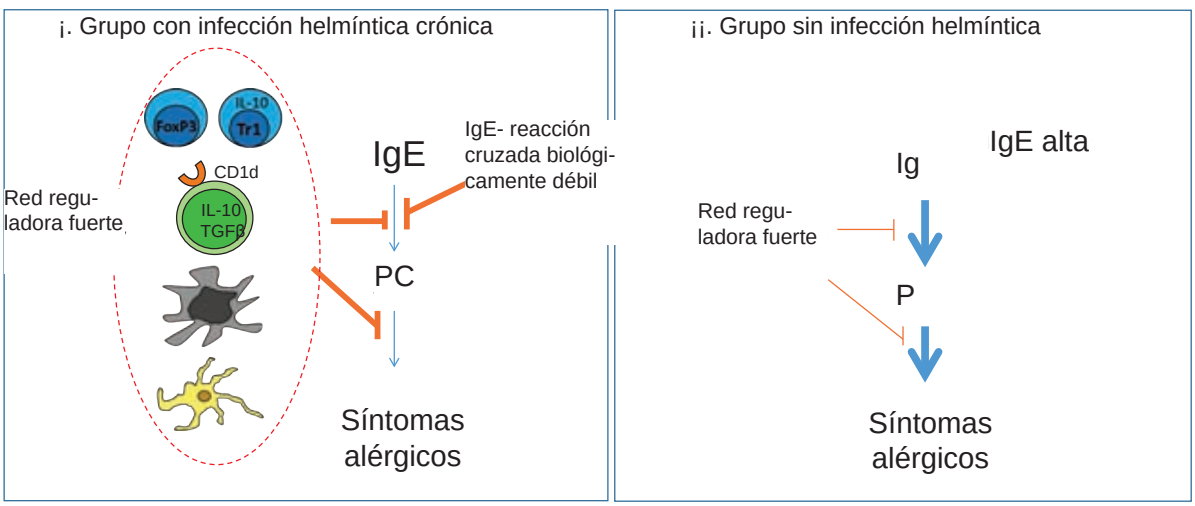


Fig. 4 (i) En los países en desarrollo, la red de regulación inducida por helmintos y la reacción cruzada de la IgE inducida por helmintos puede prevenir la traducción de las respuestas Th2 en las enfermedades alérgicas entre los grupos con infecciones crónicas por helmintos. (ii) En los mismos países, entre los grupos que no tienen infecciones por helmintos, la IgE específica se traduce en la prueba de punción cutánea positiva con síntomas de alergia en estudios de campo en Ghana y Sulawesi, Indonesia).

5 DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNE PERINATAL Y SU ROL EN EL DESARROLLO DE ATOPIA

Patrick G. Holt

Telethon Kids Institute, The University of Western Australia and Queensland Children's Medical Research Institute, The University of Queensland Queensland, Australia

MENSAJES CLAVE

- La programación de la sensibilización a largo plazo versus la tolerancia a alérgenos se produce tempranamente en la vida, en un contexto de inmadurez funcional del sistema inmune.
- La lenta maduración de las funciones inmunológicas, aumenta el riesgo de sensibilización.
- Múltiples tipos celulares en el sistema inmune innato y adaptativo, muestran cinéticas de maduración lento, en niños que posteriormente desarrollarán alergia.
- La maduración postnatal es dirigida por señales microbianas, particularmente derivadas de microorganismos comensales intestinales.
- La trayectoria para el desarrollo de la inmunidad postnatal ya se encuentra presente parcialmente en útero. modulada por vías de señalización presentes en el ambiente materno, incluyendo la exposición a microbios.

El interés en el papel del desarrollo de la inmunidad como un factor de riesgo para atopia, fue estimulado por estudios experimentales sobre los efectos de la exposición de novo a aeroalérgenos en animales inmunológicamente ingenuos (sin contacto previo) con antígenos.

Tal exposición, resultó en una respuesta inicial de 'default', que consiste en una inmunidad tipo Th2 de bajo nivel, incluyendo la producción de IgE específica, que fue eventualmente suprimida por la aparición de células T reguladores (Tregs). Estas células indujeron un estado de tolerancia inmunológica de larga duración, protegiendo a los animales contra la sensibilización en subsecuentes re-exposiciones. Estos hallazgos sirvieron para enfocar estudios en humanos acerca de la etiología de la atopia, en un periodo de la vida (infancia) en la que células inmunológicamente ingenuas del sistema inmune se encuentran con alérgenos por primera vez.

Una serie de resultados observacionales dan fé de la validez de este enfoque:

(i) datos de cohortes seguidas desde el nacimiento Figura1 demuestran una inducción inicial de IgE especifica contra aeroalergenos durante la infancia de niños tanto atópicos como no atópicos. Esta inducción precede a la estabilización en inmunofenotipos tolerantes versus sensibilizados, conforme el sistema inmune programa progresivamente formas alternativas de células T de memoria;

(ii) la velocidad en la maduración postnatal de células T cooperadoras (Th) funcionalmente competentes (medidas por la capacidad de generar una respuesta balanceada de citocinas Th1/Th2) es más baja en niños de alto riesgo para el desarrollo de alergia,

(iii) estudios subsecuentes han extendido el rango de tipos celulares, del desarrollo de otras células de la inmunidad innata y adaptativa que aumentan el riesgo de atopia, tales como en monocitos, células de dendríticas y T reguladoras (Tregs).

Luego del advenimiento de la Teoría de la Higiene a fines de los 80, ha habido un interés progresivo en el rol de la microbiota intestinal como directora del desarrollo de inmunocompetencia postnatal. Hallazgos recientes sugieren una asociación entre el desarrollo de la inmunidad postnatal a organismos de la microbiota respiratoria y el riesgo para el desarrollo de asma atópica.

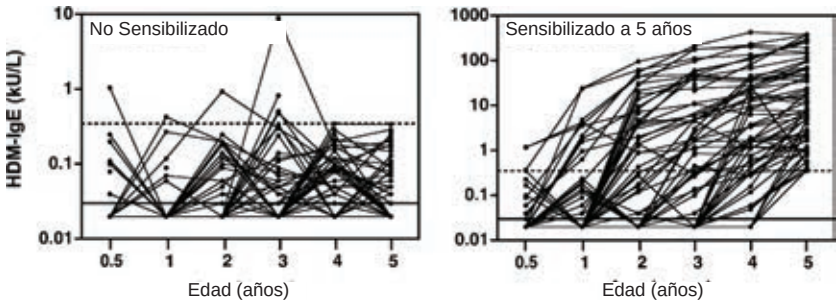


Fig. 1 Desarrollo postnatal de sensibilización versus tolerancia a ácaros del polvo doméstico . Fluctuaciones en los títulos de IgE específica a ácaros en niños que no estaban (izquierda) y estaban (derecha) sensibilizados a la edad de 5 años. La línea punteada indica los 0.35 kU/L que corresponde al umbral de sensibilización. Note el carácter cíclico con el cual se libera IgE, particularmente en individuos no atópicos, reflejando interacciones competitivas entre poblaciones de células T cooperadoras y reguladoras. (© *Holt et al 2010 originally published in J Allergy Clin Immunol 125(3), 645-651. Reprinted under Rightslink Lic No 3346780104940.*)

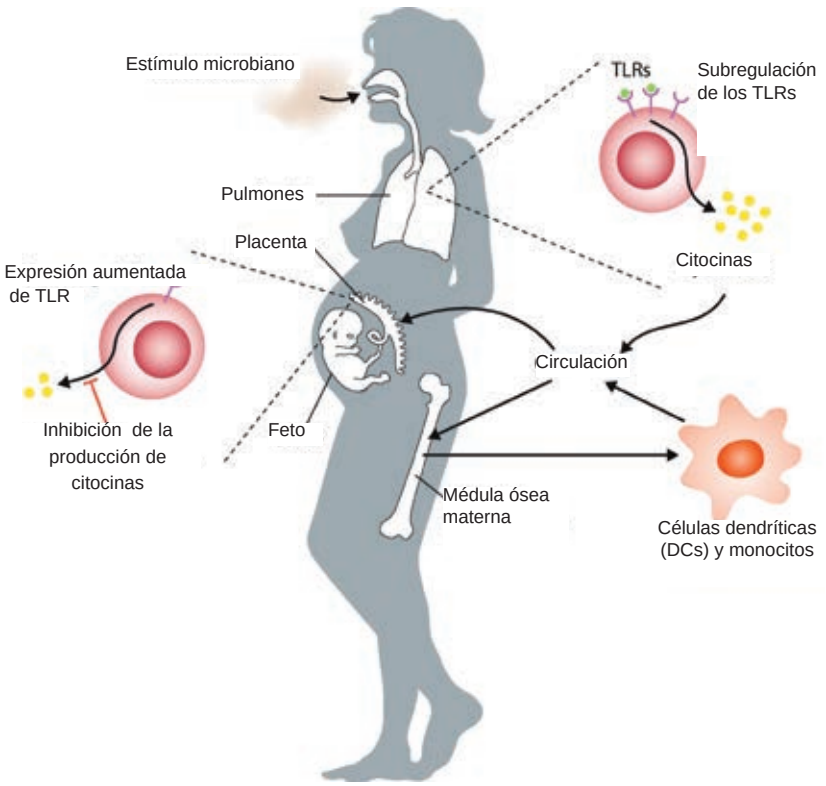


Fig. 2 Mecanismos propuestos mediante los cuales la exposición materna a bacterias protege contra el desarrollo de alergia en el recién nacido. Puede estar involucrado un proceso de múltiples pasos: (i) inflamación pulmonar inicialmente leve a moderada, inducida por la exposición a partículas de microbios contenidas en el polvo. (ii) translocación que resulta de señales de citocinas desde el pulmón a la placenta por vía sanguínea; estas atenúan expresión local de TLR y modulan la función de células mieloides residentes. (iii) citocinas circulantes ingresan a la médula ósea materna, programando precursores mieloides, que posteriormente llegarán hasta la decidua para incrementar la población de células mieloides residentes, influenciando el entorno inflamatorio local. (*Reproducido con permiso de Patrick G. Holt, et al. Soothing signals: transplacental transmission of resistance to asthma and allergy. J Exp Med. 2009;206(13):2861-2864.*)

Dado que muchas de estas deficiencias funcionales son ya evidentes en la sangre del cordón umbilical, la trayectoria en la maduración del sistema inmune en el periodo postnatal parece estar programado, al menos parcialmente, desde antes del nacimiento.

Observaciones derivadas de estudios realizados en granjas europeas han identificado como mecanismo probable de este fenómeno a una señalización microbiana dependiente de receptores tipo Toll (TLR), para células de la inmunidad innata presentes en la decidua de la placenta: esto resultaría en una estabilización del entorno inmunológico de la placenta, contribuyendo a la integridad de la vasculatura local, responsable de la provisión de nutrientes para que el feto crezca y se desarrolle de manera óptima in útero (Figura 2).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holt PG, Clough JB, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Rose AH, Robinson BWS et al. Genetic risk for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence. *Clin Exp Allergy* 1992;**22**:1093-1099.
2. Holt PG, Strickland DH, Bosco A, Jahnsen FL. Pathogenic mechanisms of allergic inflammation: atopic asthma as a paradigm. In: Advances in Immunology. Eds: FW Alt. 2009;51-113.
3. Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams E, Bosco A, et al. Towards improved prediction of risk for atopy and asthma amongst preschoolers: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:645-651.
4. Schaub B, Liu J, Hoppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:774-782.
5. Holt PG, Strickland DH. Soothing signals: transplacental transmission of resistance to asthma and allergy. *J Exp Med* 2009;**206**:2861-2864.
6. Holt PG, Strickland DH, Hales BJ, Sly PD. Defective "immune surveillance" of respiratory mucosal surfaces: a primary causal factor in asthma onset and progression. *Chest* 2014;**145**:370-378.

6 RIESGOS PERINATAL Y FACTORES PROTECTORES PARA ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Arne Høst
Hans Christian Andersen Children's Hospital
Odense, Dinamarca

MENSAJES CLAVE

- El desarrollo y expresión fenotípica de enfermedad alérgica dependen de una interacción compleja entre factores genéticos, factores ambientales (exposición a aeroalérgenos y alérgenos de alimentos) y factores de riesgo/protectores
- El concepto de hipótesis de la higiene ha sido extensamente investigado y ha tenido influencia en nuestro entendimiento de los eventos tempranos de la vida
- Algunos individuos susceptibles podrían beneficiarse de la reducción de la exposición a alérgenos
- La exposición a alérgenos de alimentos y aeroalérgenos no puede ser totalmente evitada, y estudios observacionales y de intervención en evitación/reducción de la exposición no han demostrado resultados convincentes
- Estrategias de evitación multifacética de alérgenos en la infancia con evitación tanto de alérgenos de alimentos así como aeroalérgenos han demostrado una reducción persistente del asma.

El desarrollo y la expresión fenotípica de la enfermedad alérgica dependen de la interacción entre factores genéticos y ambientales tales como exposición a alérgenos junto a factores de riesgo y/o protectores (tabla 1). Durante las últimas décadas se ha reportado un incremento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas a escala mundial. Se ha logrado identificar factores de riesgo y protectores a partir de estudios prospectivos con cohortes desde el nacimiento (tablas 2, 3). Una historia familiar de enfermedades alérgicas (asma, rinoconjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y alergia a alimentos) en familiares de primer grado, está fuertemente asociada con un incremento en el riesgo de enfermedades alérgicas.

Considerando que el incremento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas no puede ser únicamente atribuido a factores genéticos, la mayoría de los estudios acerca del desarrollo de estas enfermedades se han enfocado en la influencia de los factores ambientales como la alimentación temprana (lactancia materna vs formula láctea), dieta/nutrientes, exposición a alérgenos, humo de tabaco contaminación ambiente rural vs urbano, y carga infecciosa. Muchas hipótesis se han propuesto basadas en la observación de asociaciones entre factores ambientales y el desarro- llo de enfermedades alérgicas. Tales asociaciones pueden ser usadas únicamente para generar hipótesis.

Se han sugerido muchas hipótesis sobre la causa del incremento en las enfermedades alérgicas, casi siempre sin resultados convincentes ni consistentes (tabla 4). El concepto de la **hipótesis de la higiene** ha sido extensamente investigado y ha influido sobre nuestro entendimiento de los efectos en las etapas tempranas de la vida. De acuerdo a esta hipótesis, la exposición temprana a desencadenantes bacterianos comunes como endotoxinas, lipopolisacáridos (LPS) o helmintos podría tener un efecto protector. La hipótesis de la higiene podría explicar parcialmente el incremento de la incidencia de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, factores ambientales multifactoriales podrían desempeñar un papel e interactuar (tabla 3).

Se ha documentado una fuerte asociación entre la exposición a alérgenos y la sensibilización por IgE, y también una fuerte asociación entre sensibilización y desarrollo de enfermedad alérgica, como asma

TABLA 1

Desarrollo de enfermedades alérgicas
El desarrollo y expresión fenotípica de las enfermedades alérgicas depende de una compleja interacción entre: • Factores genéticos • Factores ambientales ▪ Exposición a alérgenos de alimentos ▪ Exposición a aeroalérgenos • Factores de riesgo/protectores ▪ Humo de tabaco ▪ Microbios, endotoxinas, LPS ▪ Infecciones ▪ Dieta (nutrientes/alimentos) ▪ Otros
La edad, dosis y duración de la exposición son importantes efectos sinérgicos

TABLA 2

Predicción de sensibilización y enfermedad alérgica persistente
Predicción para sensibilización y enfermedad alérgica
• Herencia atópica
• IgE elevada en sangre de cordón umbilical
• Sensibilización temprana a alimentos y aeroalérgenos
• Sensibilización persistente
Predicción para enfermedad alérgica persistente de la vía aérea en adolescencia/adultez
• Sensibilización persistente
• Polisensibilización y alto grado de sensibilización
• Inicio temprano de asma persistente
• Enfermedad severa
• Disminución de función pulmonar
• Presencia de otra enfermedad alérgica

TABLA 3

Posibles factores ambientales que influyen en el desarrollo de enfermedades alérgicas	
Factores de Riesgo	**Factores de protección**
Exposición a alergenos	Lactancia materna exclusiva por 4-6 meses
¿Humo de tabaco?	¿Exposición temprana a endotoxinas, LPS, helmintos?
¿Falta de lactancia materna?	¿Infecciones?
¿Introducción temprana de alimentos sólidos?	Dieta/nutrientes? Antioxidantes, lípidos, probióticos, vitaminas
¿Modo de parto (cesárea)	
¿Infecciones?	
¿Tratamiento temprano con antibióticos?	

TABLA 4

Hipótesis sobre causas del incremento de las enfermedades alérgicas
• Cambios en factores dietéticos
• Cambios en exposición a alergenos
• Modificación en la carga de infecciones – hipótesis de la higiene
• Contaminantes/irritantes
• Obesidad
• Factores en el estilo de vida

alérgica y rinoconjuntivitis. Inicialmente se da una sensibilización a alimentos, seguida de sensibilización a aeroalérgenos intradomiciliarios (tales como ácaros de polvo casero, mascotas) y posteriormente a aeroalérgenos exteriores (tales como pólenes, hongos). Sin embargo, la sensibilización puede ser un fenómeno transitorio normal seguido del desarrollo de tolerancia.

EL CONCEPTO DE EVITAR

Por décadas, la prevención primaria dirigida a prevenir la sensibilización y desarrollo de enfermedades alérgicas se ha enfocado mayoritariamente en la evitación de la exposición a alérgenos (tales como alimentos, alérgenos de interiores). Durante la última década ha emergido un nuevo concepto de prevención primaria. Anteriormente se creía que la lactancia materna y la evitación de proteínas de la leche de vaca podrían prevenir el desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. Sin embargo la leche materna humana contiene proteínas de leche de vaca si la madre ingiere leche de vaca. Además, pueden estar presentes otras proteínas alimentarias en la leche materna. Así, las proteínas extrañas no pueden ser evitadas mediante la lactancia materna exclusiva. El concepto de evitación de alimentos durante la lactancia materna es erróneo. Los infantes están expuestos a pequeñas cantidades de proteínas extrañas (ex-

TABLA 5

Factores en leche materna que influyen en desarrollo de alergia

Factores	Inductores	Protectores
Antígenos (proteínas de alimentos)	Alérgenos sensibilizantes	Alergenos de tolerancia
Citocinas	IL-4	TGF-beta
	IL-5	sCD 14
	IL-13	
Immunoglobulinas		s-IgA
PUFA	Acido Araquidónico	N3-PUFA
	N-6 PUFA	Otros

TABLA 6

Recomendaciones basadas en la evidencia para prevención primaria de alergia a alimentos

Para todos los infantes

- Sin dieta especial durante la gestación o para la madre lactante
- Lactancia materna exclusiva por 4-6 meses

Recomendaciones adicionales para infantes con predisposición atópica

- Si se requiere suplementación durante los primeros 4 meses se recomienda una leche hipoalergénica documentada

Introducción de alimentos complementarios después de los 4 meses de edad de acuerdo a las prácticas estándar normales de destete y recomendaciones nutricionales para todos los niños, independientemente de su herencia atópica

TABLA 7

Recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención de alergia a aeroalergenos

- Evitar exposición al humo de tabaco ambiental
- Evitar mascotas en casa si padres o hermanos son alérgicos a mascotas

Sentido común:

- Restricción de la exposición a ácaros del polvo domestico y mascotas para los niños con predisposición atópica

posición reducida) que podrían llevar a to- lerancia antes que a enfermedad clínica alérgica. Además, la leche materna contiene muchos factores inmuno-moduladores que pueden influir sobre el desarrollo de alergia (tabla 5).

Otras rutas de exposición ocurren a través de la inhalación (proteínas en el polvo domestico) o por la piel. De igual modo, la exposición a alérgenos inhalados no puede ser totalmente evitada, y, estudios observacionales y estudios con intervención en evitación/reducción de exposición a alérgenos de interiores (ácaros del polvo domestico, gato) no han demostrado resultados convincentes. Sin embargo, una evitación multifacética de alérgenos durante la infancia, evitando tanto alimentos como aeroalérgenos de interiores ha demostrado una reducción persistente del asma. En forma importante, el desarrollo de alergia por alérgenos ambientales es una compleja interacción entre genes y ambiente y algunos individuos susceptibles podrían beneficiarse de la reducción de la exposición a alérgenos. Se requiere de más estudios sobre la influencia de factores genéticos y ambientales. Las recomendaciones actuales para la prevención primaria de enfermedades alérgicas se exponen en las tablas 6 y 7.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFCIAS

1. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;**15**:4-5, 9-32.
2. Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Riposo D, Nickel R, Grüber C et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood – report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005;**60**:766-773.
3. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;**67**:1046-1051.
4. Karvonen AM, Hyvärinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:1246-1256.
5. Illi S, Weber J, Zutavern A, Genuneit J, Schierl R, Strunz-Lehner C, et al Perinatal influences on the development of asthma in atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;**112**:132-139.
6. de Silva D, Geromi M, Halken S Host A, Panesar SS, Muraro A, et al on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-589.

7 EL PAPEL DEL MICROBIOMA

Erika von Mutius
Dr. von Hauner Children's Hospital
Múnich, Alemania

MENSAJES CLAVE

- El número de microorganismos que viven en, y sobre nuestras superficies corporales supera por un factor de 10, al número de células humanas.
- El microbioma es esencial para una respuesta inmune saludable.
- El microbioma intestinal juega un papel importante en la prevención del desarrollo de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias en ratones.
- La exposición a un ambiente microbiano rico y diverso, como los que se dan en las granjas tradicionales, protege de las enfermedades alérgicas

Todas las plantas, los animales y los seres humanos viven en estrecha asociación con organismos microbianos. Históricamente, los microbiólogos han aislado y cultivado microorganismos para identificar los patógenos que causan enfermedades. El advenimiento de métodos de secuenciación basada en ADN ha permitido la amplificación del ADN de microorganismos, y de este modo, la identificación de una gran variedad de microorganismos que nunca habían sido cultivados antes. El Proyecto del Microbioma Humano (Human Microbiome Project) ha demostrado que el cuerpo humano contiene trillones de microorganismos, que superan en número a las células humanas por 10 a 1 (Figura 1). Sus genes codifican productos esenciales para la supervivencia humana. En el tracto gastrointestinal los microbios degradan/descomponen muchas de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono de nuestra dieta en nutrientes de manera que podamos absorberlos. Por otra parte, los microbios producen compuestos beneficiosos, tales como vitaminas. El microbioma también influye tremendamente en la respuesta inmune del huésped. Ratones criadosbajo condiciones estériles, libres de gérmenes, tienen defectos graves tanto en la inmunidad innata como la adaptativa, lo que sugiere que el microbioma "educa" al sistema inmunológico del niño. Además, los estudios experimentales en ratones sugieren que el microbioma tiene un papel en el desarrollo de enfermedades alérgicas. Ratones criados libres de gérmenes desarrollan asma alérgica más fácilmente que ratones criados convencionalmente. La reconstitución de ratones neonatos libres de gérmenes con una microbiota convencional protegió a los animales de enfermedades alérgicas, no así a los ratones adultos. Este efecto protector puede estar mediado por activación de respuestas inmunes por los compuestos microbianos. Adicionalmente o como alternativa, estos efectos benéficos pueden ser mediados por metabolitos secretados por microbios, tales como ácidos grasos de cadena corta. La dieta y los antibióticos modificarán el microbioma, siempre y cuando sean ingeridos; Sin embargo, las exposiciones microbianas en el ambiente también afectarán al microbioma, y de este modo, el riesgo de enfermedades alérgicas.

Los niños criados en ambientes ricos en exposiciones microbianas, típicos de las granjas tradicionales (Figura 2), tienen una prevalencia mucho más baja de asma, rinitis alérgica y sensibilización alérgica, en comparación a niños criados en entornos urbanos. Se ha demostrado que el efecto "protector de asma" de las granjas es explicado por la diversidad de la exposición microbiana (Figura 3). En las zonas urbanas, una alta exposición a los microbios ambientales (por ejemplo, manteniendo los perros en el interior), también se relaciona con una menor prevalencia de enfermedad alérgica. Un estudio reciente en ratones ha demostrado el papel fundamental que tiene el microbioma intestinal para mediar esta exposición ambiental protectora. Algunos estudios de co-

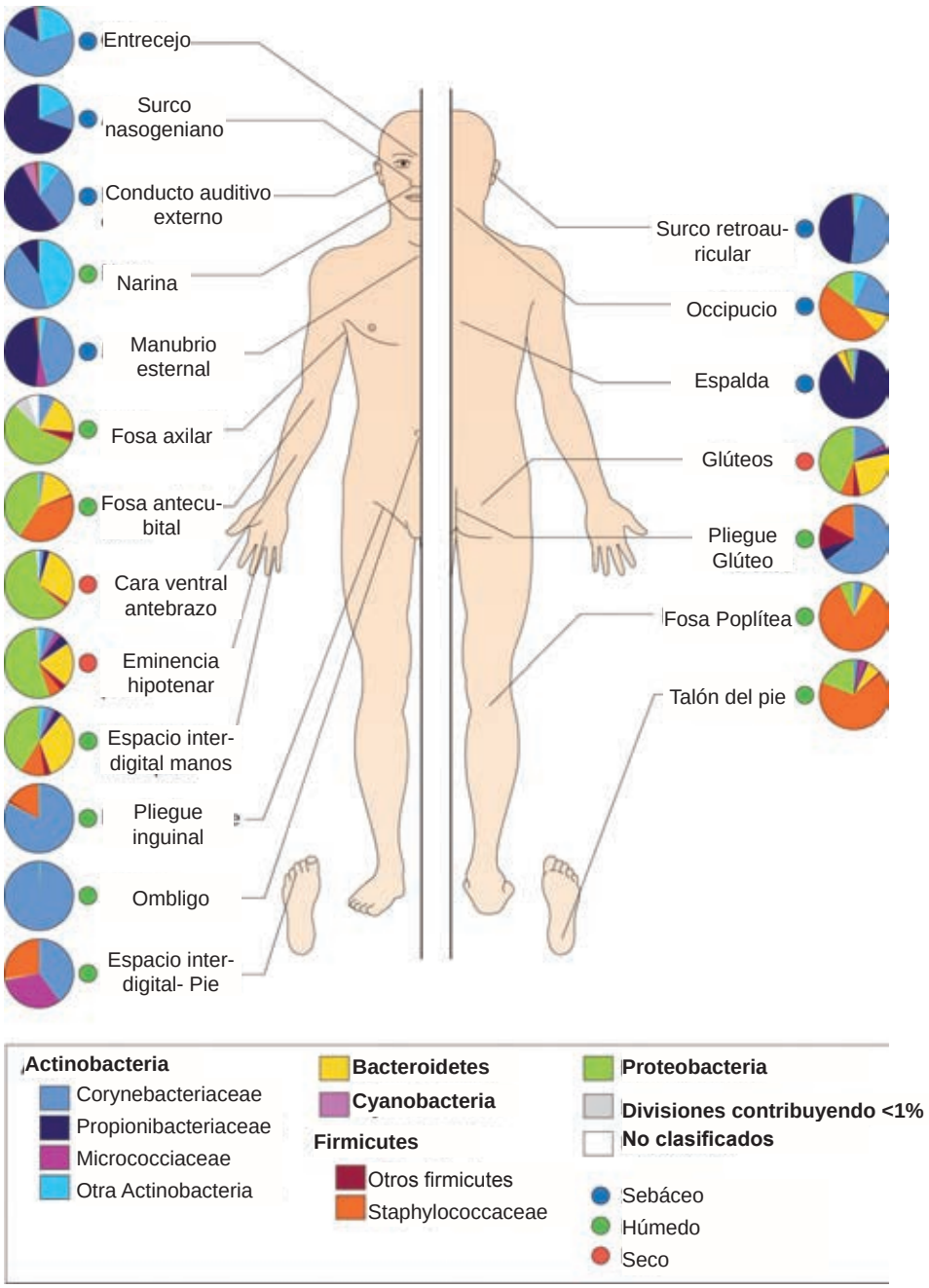


Fig. 1 La diversidad del microbioma de la piel en diferentes áreas anatómicas *(Reimpreso con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Microbiol, Grice EA1, Segre JA, The skin microbiome, 9,244-253, DR 2011)*

horte en neonatos también sugieren que la composición de la microbiota intestinal puede ser un predictor de aparición de dermatitis atópica en niños, pero estas observaciones no son consistentes y se necesitan estudios adicionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. http://genome.cshlp.org/content/19/12/2317.full.html
2. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;**184**:198-205.
3. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010;**10**:861-868.
4. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrländer C et al; GABRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;**364**:701-709.



Fig. 2 Se ha demostrado protección para asma y alergias en niños pequeños que crecen en ambientes tradicionales granjeros, ricos en exposición microbiana en el ambiente.

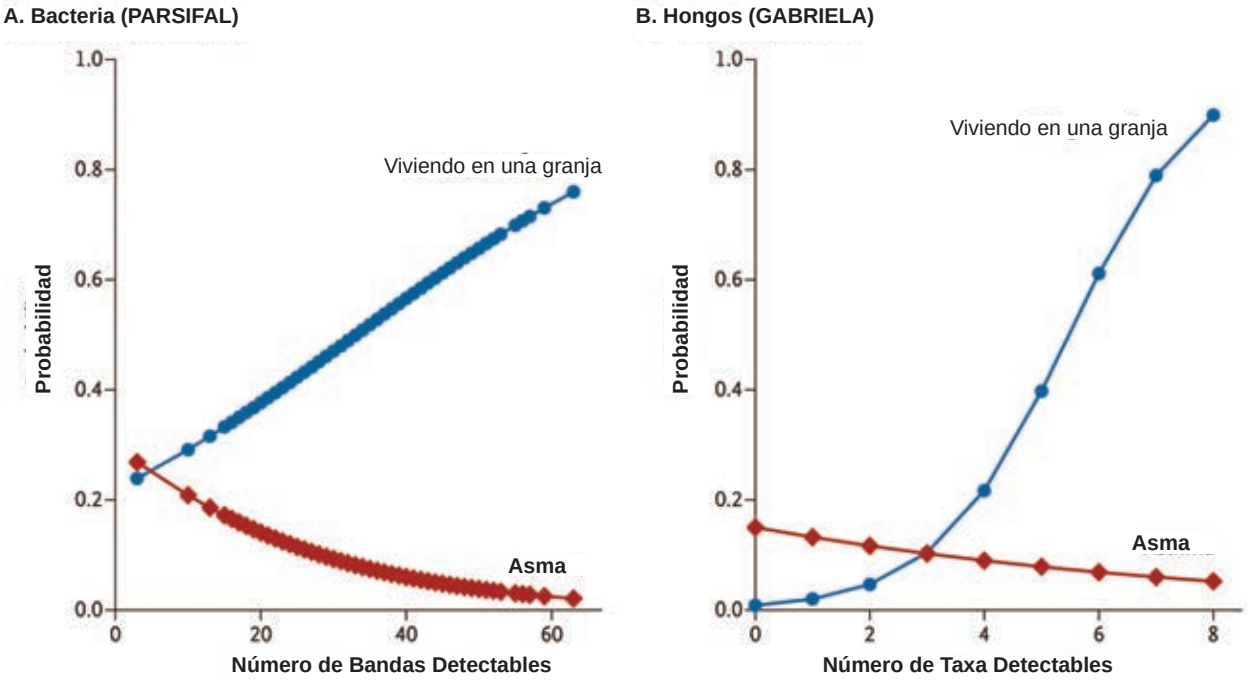


Fig. 3 La diversidad de exposición bacteriana y fúngica en el ambiente protege a los sujetos de asma infantil. *(Reproducido del NEJM, Ege MJ, Mayer M, Norman AC, et al. Exposure to enviromental microorganisms and childhood asthma, 364, 701-09. DR 2011 Mass Medical Society. Reimpreso con permiso de Mass. Medical Society)*

Sección C





DIAGNÓSTICO DE ALERGIA

* Diagnóstico de alergia *in vivo*: pruebas cutáneas
* Diagnóstico de alergia *in vivo* - pruebas de provocación nasal y bronquial
* Diagnóstico de alergia *in vivo* - pruebas de provocación con alimentos
* Diagnóstico *in vivo* de hipersensibilidad a AINE
* Diagnóstico de alergia *in vivo*. Prueba de provocación con fármacos
* La cámara de desafío con alérgenos
* Diagnóstico de la alergia *in vitro* – IgE alérgeno específica
* Pruebas *in vitro* para el diagnóstico de alergias-diagnóstico por medio de moléculas y componentes
* Diagnóstico de alergia *in vitro* - test de alergia celular
* Biomarcadores para diagnósticoy tratamiento de la alergia

1 DIAGNÓSTICO DE ALERGIA IN VIVO: PRUEBAS CUTÁNEAS

Julia Katharina Genser *Peter Schmid-Grendelmeier*
University Hospital of Zürich
Zürich, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Las pruebas cutáneas son una pieza fundamental en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas
- Para realizar pruebas cutáneas es necesario un entrenamiento específico
- El prick test es una excelente herramienta para detectar sensibilizaciones a alérgenos inhalantes y alimenticios
- Las pruebas intradérmicas son de suma importancia en la hipersensibilidad a venenos y drogas

Las pruebas cutáneas son una importante herramienta diagnóstica en el plan de trabajo de muchas enfermedades alérgicas (tabla 1) y son ampliamente usadas para el diagnóstico de alergias por inhalantes así como también por alimentos, venenos, agentes ocupacionales y drogas.

TIPOS DE PRUEBAS CUTÁNEAS Y REQUERIMIENTOS

Las pruebas cutáneas tipo prick test e intradérmicas son aun fundamentales en el diagnóstico de alergias mediadas por IgE (Tipo I), en especial las pruebas prick son ampliamente usadas (Fig. 1) dado que usualmente son fáciles de realizar, económicas y de rápida lectura, son una herramienta ideal para un diagnóstico de cabecera. Las pruebas intradérmicas, también llamadas intracutáneas, (Fig. 2) son más exigentes pero permiten, por titulación de varias concentraciones de alérgenos, una muy exacta calificación de los niveles de sensibilización. Las pruebas epicutáneas o pruebas de parche son utilizadas en pacientes con sospecha de dermatitis por contacto (alergias tipo IV) o hipersensibilidad tardía para drogas. Debido a su potencial capacidad de producir cicatrices, las pruebas cutáneas por rascado están limitadas a algunos tipos especiales de drogas o mayormente alérgenos ocupacionales. Los parches de atopia pueden ayudar a encontrar las causas de las exacerbaciones en dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica, pero su valor es aun controversial. La realización de pruebas cutáneas necesita un entrenamiento específico, especialmente para las pruebas intradérmicas y epicutáneas con alérgenos no estandarizados. Las contraindicaciones como el uso de algunas drogas, embarazo u otras condiciones deben ser evaluadas y adicionalmente las condiciones de la piel del paciente deben permitir la realización de la prueba. Los pacientes deben abstenerse de medi- camentos como antihistamínicos que pueden enmascarar una reacción tipo I positiva y por otro lado, condiciones como el dermografismo o la urticaria por presión son capaces de provocar falsos positivos por lo cual deben ser tomados en cuenta. El uso de controles como histamina para el positivo y solución salina como control negativo son cruciales para las pruebas intradérmicas.

PRUEBAS CUTÁNEAS PARA ALÉRGENOS INHALANTES

El prick test es la herramienta diagnóstica clásica y proporciona información acerca de las sensiblizaciones contra alergenos inhalantes tales como polen, polvo casero, ácaros, mascotas y en menor medida hongos. Dado que las pruebas son fáciles de realizar, económicas y permiten una rápida lectura se convierten así en una herramienta ideal para un diagnóstico primario. Las recomendaciones para las soluciones estándar para realizar prick test están disponibles para muchas regiones geográficas y climáticas por lo que esta prueba puede ser usada en áreas tropicales y en países con recursos limitados donde las alergias están en auge, sin embargo, los alérgenos locales pueden no

TABLA 1

Pruebas cutáneas en el diagnóstico de alergia

	Prick Test	Prueba Intradermica	Parches Epicutáneos	Parches Atópicos
Alergia a Inhalantes	+++ Estandar	Raramente útiles pocos alérgenos disponibles	n.a.	Algunas formas de dermatitis atópica[1]
Alergia Alimentaria	++ (sensibilidad reducida)	+++ Titulacion	n.a.	n.a.
Alergia a Venenos	+ (Sensibiliad reducida)	+++ (Titulacion)	n.a.	n.a.
Hipersensibilidad a drogas	+ a ++	+++ (con algunas drogas solubles titulación))	(++) en hipersensibilidad tardia a drogasy[3]	n.a.
Alergenos de Contacto	(+) (en caso de dematitis a proteína de contacto)	n.a.	+++	

[1] *If Atopic Dermatitis seems to exacerbated by the presence of inhalant allergens*
[2] *If Atopic Dermatitis seems to exacerbated by the presence of food allergens*
[3] *Especially if cutaneous manifestations of delayed type (eczema,maculo-papular rash) occur*

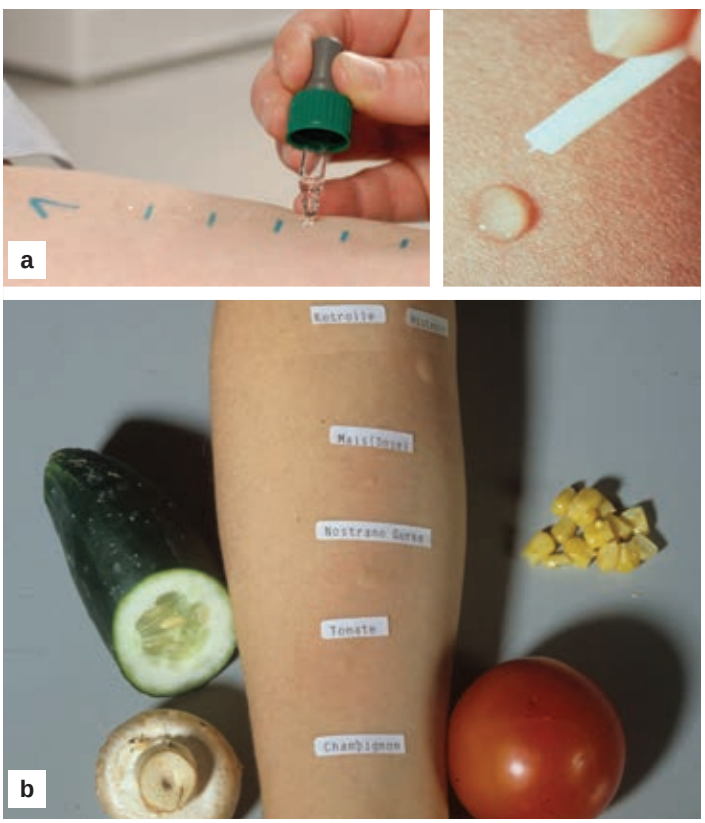


Fig.1 Prick test con: a) alérgenos inhalantes y b) alimentos frescos



Fig.2 Prueba intradermica con veneno (abejas) en diferentes concentraciones (titulación).

necesariamente ser identificados o estar disponibles y pueden por tanto perderse estos diagnósticos en las pruebas cutáneas, por ejemplo, es crucial incluir alérgenos como Blomia tropicalis en la batería de pruebas de los países tropicales.

PRUEBAS CUTÁNEAS PARA ALERGIA ALIMENTARIA

Para la alergia a los alimentos el prick test es mayormente utilizado, realizado con extractos alergénicos comercialmente disponibles, pero también con comida fresca (técnica prick-to prick, fig. 1b). Las pruebas con comida fresca permiten igualmente una rápida detección de sensibilizaciones a alimentos individuales provistos por el paciente o sólo disponibles localmente, sin embargo, como las pruebas cutáneas no discriminan entre sensibilización y alergia clínicamente relevante, deben ser usadas herramientas diagnósticas adicionales como pruebas de provocación oral para alimentos, dietas de exclusión y más recientemente están indicadas pruebas *in vitro* con componentes específicos. No están recomendadas las pruebas intradérmicas con alérgenos alimentarios.

PRUEBAS CUTÁNEAS PARA ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

Las pruebas cutáneas para alergia a veneno de himenópteros es una muy segura y útil herramienta diagnóstica. Mientras el prick test con venenos tiene una sensibilidad limitada, los test intradérmicos con concentraciones crecientes permiten la detección del umbral de sensibilización con alta especificidad y sensibilidad. Concentraciones comenzando en 0.00001 µg/ml con un incremento de 10 veces en cada dosis hasta llegar a 1.0 µg/ml son las más utilizadas y pruebas simultaneas con dos venenos de himenópteros parecen ser seguras y permiten un diagnóstico rápido.

PRUEBAS CUTÁNEAS PARA HIPERSENSIBILIDAD A DROGAS

Las pruebas cutáneas son muy útiles, pero también una muy delicada herramienta para investigar la hipersensibilidad a drogas. Especialmente en los test intradérmicos para drogas solubles las concentraciones necesitan ser evaluadas. En una guía reciente de ENDA/EAACI el grupo de alergia a drogas sugirió que las concentraciones del fármaco para las pruebas cutáneas deben lograr una especificidad de al menos 95%, actualmente tal concentración puede ser recomendada para antibióticos betalactámicos, drogas perioperatorias, heparinas, sales de platino y medios de contraste, pero para muchas otras drogas aun no hay suficiente evidencia para definir una concentración apropiada de los fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;**67**:18-24.
2. de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P et al. Allergology in Europe, the blueprint. *Allergy* 2013;**68**:1211-1218.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:291-307.
4. Ballmer-Weber B.K. Value of Allergy Tests for the Diagnosis of Food Allergy. *Dig Dis* 2014;**32**:84-88.
5. Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy* 2013;**68**: 542–544.
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;**68**:702-712.

2a DIAGNÓSTICO IN VIVO DE ALREGIAS - PRUEBAS DE PROVOCACIÓN NASAL Y BRONQUIAL

Gert Jan Braunstahl
St. Franciscus Gasthuis
Rotterdam, the Netherlands

MENSAJES CLAVE

- Las pruebas de provocación nasal y bronquial son un valor adicional en el entendimiento y diagnóstico de rinitis alérgica y asma.
- Estas pruebas necesitan ser realizadas en un escenario clínico por profesionales experimentados.
- Se recomienda fuertemente seguir un protocolo validado y estandarizado.
- En manos experimentadas, los riesgos de las pruebas de provocación son bajos.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han mostrado que los alergenos inhalados son causa importante de rinitis alérgica (RA) y asma. La provocación con alergenos inhalados semeja la situación natural y es útil para entender los mecanismos de la inflamación de la vía aérea alérgica y la hiperreactividad de la vía aérea (HRVA). Por otra parte, las pruebas de provocación juegan un papel importante en el diagnóstico del asma y en menor medida en RA. Mediante una prueba de provocación bronquial (PPB), la HRVA puede ser medida provocando la vía aérea con una variedad de estímulos físicos y químicos inhalados dando como resultado constricción de la vía aérea (figura 1). El estrechamiento de la vía aérea es medido por cambios en el VEF 1 después de un incremento gradual de la dosis del agente provocador.

Una prueba de provocación nasal (PPN) es usada en caso de una historia típica de rinitis alérgica y una prueba de alergias negativa (figura 2). Esto es importante para diferenciar RA de la rinitis no alérgica ya que el manejo puede ser diferente. El resultado positivo de una prueba es definido por la presencia de síntomas típicos de RA más parámetros objetivos, tal como disminución de la permeabilidad de la vía aérea superior (medida con rinometría acústica o rinomanometría anterior) o secreción nasal de mediadores inflamatorios. Los pacientes pueden tener respuesta inmediata o dual.

MÉTODOS

Son usados diferentes métodos de PPN y medidas de respuesta nasal. La medicación que pueda interferir con los resultados debe suspenderse antes de la prueba y se deben descartar contraindicaciones. Si está disponible, se aconseja seguir un protocolo validado y estandarizado.

Los retos con alérgenos inhalados inician temprano en la mañana con el fin de medir una respuesta asmática tardía. Idealmente, los pacientes son observados por un largo periodo de tiempo. Es una recomendación importante realizar PPB en un escenario clínico. Para el diagnóstico de a hiperreactividad bronquial en la práctica clínica diaria, los agentes preferidos son histamina, metacolina y manitol. Estos agentes dan una respuesta broncoconstrictiva que es menos prolongada y rápidamente reversible con broncodilatadores y corticoesteroides inhalados. El diagnóstico de asma ocupacional y rinitis puede requerir pruebas de inhalación específicas.

LIMITACIONES

Las pruebas de provocación con alérgenos inhalados son seguras en un escenario especializado con profesionales experimentados. Se dispone de varios parámetros objetivos y validados para medir la respuesta para PPB pero no PPN. La aplicación del alérgeno puede producir reacciones inespecíficas. Un número limitado de extractos alergénicos estandarizados están disponibles comercialmente. El reto con alérgenos puede conllevar a un

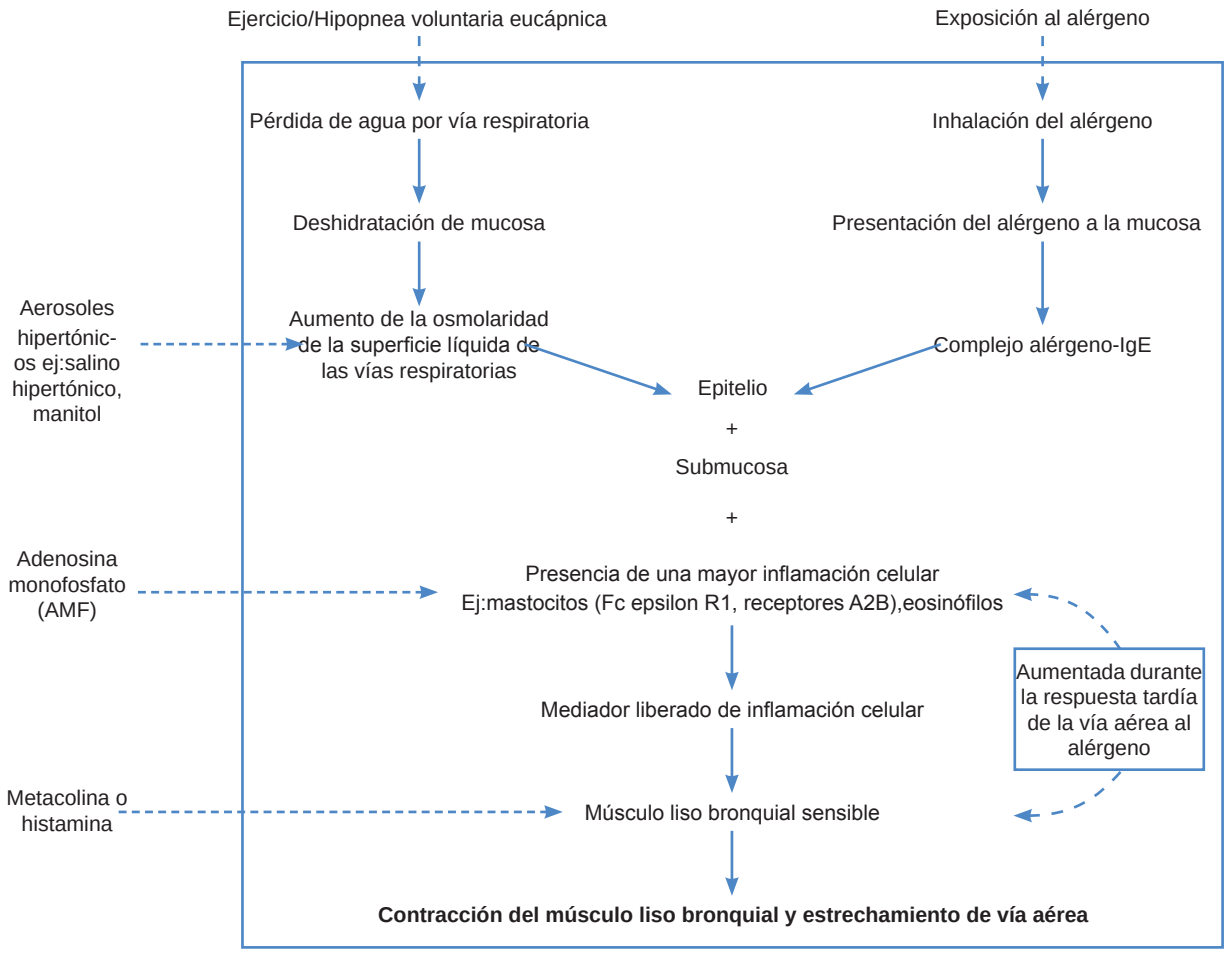


Fig.1 Mecanismos de acción en la prueba de provocación bronquial. *(Reproducido con permiso de O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked modelos of asthma: what have we learnt? Clin Exp Allergy 2009;39:181-92, con permiso de Willey Blackwell.)*

TABLA 1

Indicaciones para PPN o PPB
• Confirmar el diagnóstico de rinitis alérgica o asma ocupacional.
• Discrepancia entre la historia y los procedimientos diagnósticos de rutina.
• Confirmar un diagnóstico en un paciente que tiene dificultad en aceptar las consecuencias de la enfermedad, tal como evitación de mascotas o cambio de trabajo.
• Estudiar los mecanismos fisiopatológicos y la eficacia farmacológica de la medicación.

TABLA 2

Contraindicaciones para PPN o PPB
• Poliposis nasal avanzada (PPN)
• Una historia reciente de cirugía nasal. (PPN)
• Infección del tracto respiratorio en las últimas 2 semanas.
• Asma inestable (PPB)
• VEF1 < 70% de predicho (PPB)
• Embarazo
• Vacunación reciente (<1 semana)
• Uso de betabloqueadores sistémicos.

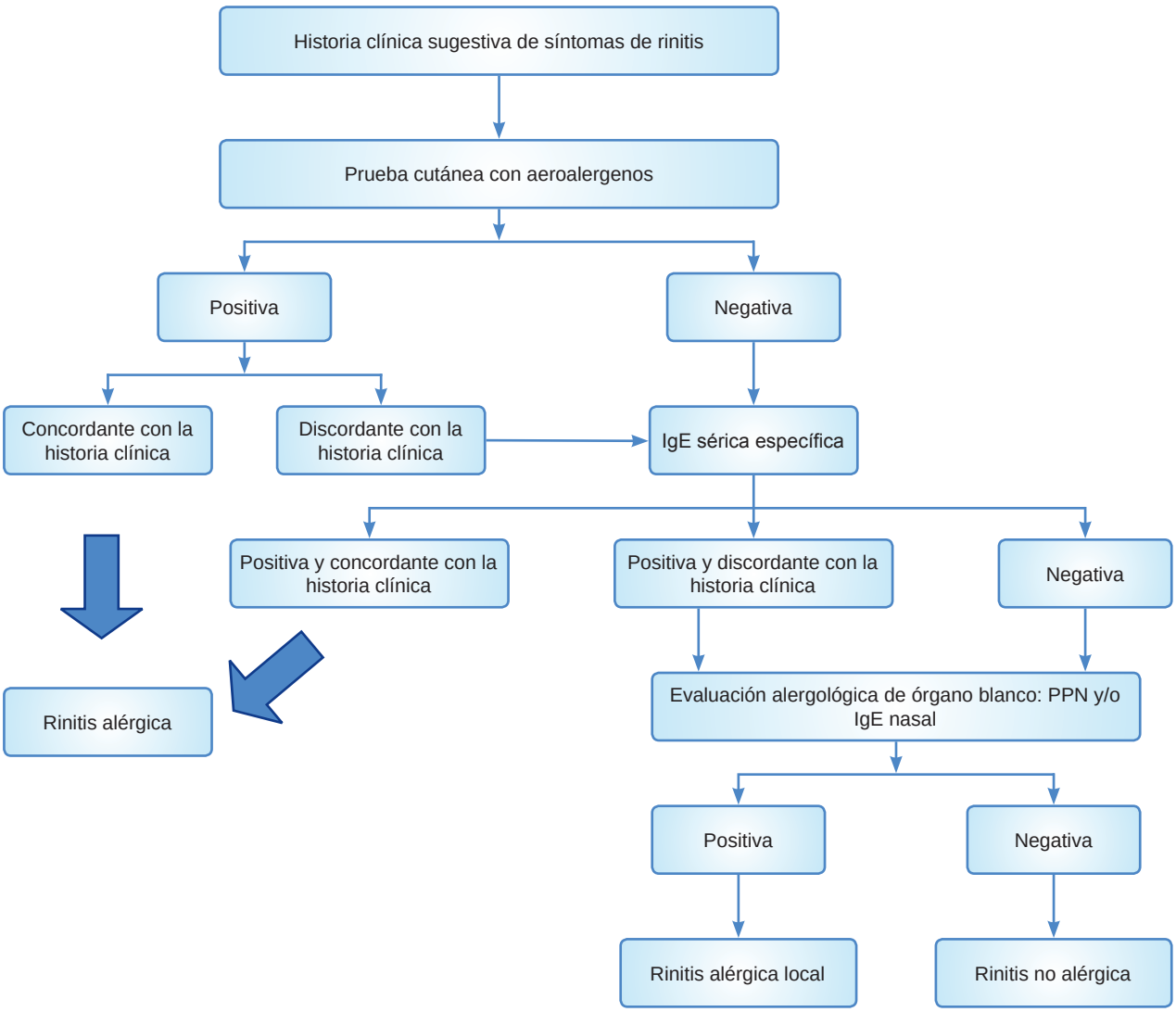


Fig. 2 Enfoque diagnóstico del paciente con rinitis alérgica. *(Reimpreso de J Allergy Clin Immunol,129/6,Rondon C, Campo P, Togias A, et al.Local allergic rinitis:concept,pathophysiology, and management,1460-1467,Derechos de autor 2012,con permiso de Elsevier.)*

aumento transitorio en los síntomas y al uso de medicamentos.

SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

PPN y PPB son procedimientos seguros. Las reacciones generalizadas son raras después de PPB pero pueden ocurrir exacerbaciones de asma. Después del reto con alérgenos la magnitud de la broncoconstricción puede ser mas dificil de controlar que con provocaciones directas como con histamina o metacolina. Sin embargo, la broncoconstricción inducida es usualmente prolongada debido a la liberación de mediadores proinflamatorios.

Por lo tanto, es necesario que durante una provocación con alérgenos inhalados un doctor esté presente, la medicación de rescate esté lista para usar y un equipo de reanimación esté disponible en la sala.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:S147-334.
2. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy* 2009;**39**:181-192.
3. Diamant Z, Gauvreau GM, Cockcroft DW, Boulet LP, Sterk PJ, de Jongh FH, et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:1045-1055 e6.
4. Rondon C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1460-1467.

2b DIAGNÓSTICO DE ALERGIA *IN VIVO* - PRUEBAS DE PROVOCACIÓN CON ALIMENTOS

Philippe Eigenmann
University Hospitals of Geneva
Geneva, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Reto alimentario: es el estándar de oro para alergia alimentaria ya que la presencia de atopia en un individuo podría conducir a la interpretación de falsos positivos de las pruebas de IgE
- La seguridad del paciente es la clave para el diseño del reto alimentario
- La interpretación de una prueba de provocación alimentaria puede ser un reto , por lo que la experiencia del personal es decisiva
- Los retos alimentarios son un procedimiento esencial en el seguimiento de la alergia alimentaria

¿POR QUÉ SE HACEN LOS RETOS ALIMENTARIOS?

El diagnóstico de alergia alimentaria puede ser obvio, por ejemplo en el caso en que un niño reacciona con urticaria 10 minutos después de comer cacahuates, en este caso en el cual la causa es una reacción mediada por IgE, las puebas cutáneas o *in vitro* serán casi siempre positivas y claramente relacionadas con los síntomas. Sin embargo, el reto alimentario podría hacerse en pacientes con síntomas vagos, posiblemente relacionados con alergia alimentaria. Existe una significativa proporción de pacientes que tienen puebas IgE positivas no relacionadas con síntomas, pero con una predisposición atópica (pruebas falsos positivos que sólo indican sensibilización). En este contexto, un reto alimentario deberá ser el estándar de oro para el diagnóstico (Figura 1).

¿CÓMO HACER LOS RETOS ALIMENTARIOS?

Diversas variables deben tomarse en cuenta cuando se realiza un reto alimentario. Lo más importante es que se debe diseñar la prueba de reto de una forma segura. Se debe realizar la prueba de reto alimentaria en un sitio donde se pueden administrar medicamentos de urgencia. Cuando se realicen retos de alto riesgo, es importante tener un rápido acceso a cuidados intensivos.

En todos los casos los retos deben ser supervisados por enfermeras entrenadas en el reconocieminto de signos y reaciones tempranas. También el médico que supervisa debe estar entrenado y tener suficiente experiencia en la interpretación de varios signos que pueden verse durante el reto.

El alimento se provee al paciente en dosis en incrementos. La dosis inicial, así como el intervalo de tiempo entre las dosis, deberá ser determinado por la historia clínica inicial del paciente y por el propósito del reto. El objetivo de un reto alimentario es determinar el nivel del umbral de una reacción, que iniciaría con una muy baja dosis.

Se puede administrar el alimento de forma abierta, pero también mediante una forma doble-ciego placebo controlado. Durante este procedimiento, el reto se separa en 2 partes, la comida que se oculta en un vehículo de forma que esté oculto tanto para el paciente como para el examinador (figura 2).

LIMITACIONES DEL RETO ALIMENTARIO

Un reto alimentario bien diseñado proporcionará información definitiva sobre la presencia o ausencia de una alergia. Sin embargo, hay que ser conscientes de algunas advertencias. un reto alimentario es válido sólo para el tipo de preparación de ese alimento. Por ejemplo, un paciente puede reaccionar a huevos crudos, pero no a los cocidos y un paciente con reto negativo a huevos cocidos, puede después quizás, reaccionar a huevos crudos o no completamente cocidos.

Similarmente, un reto negativo a un pescado específico, no indica que el

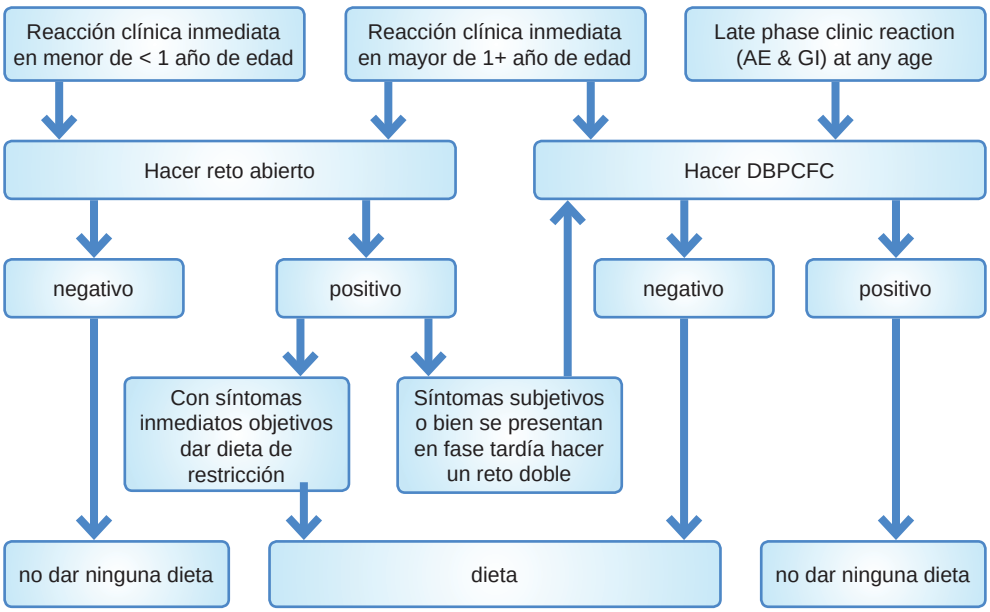


Fig.1 Esquema de decisión para la alergia alimentaria, incluyendo un reto abierto o uno doble ciego placebo-controlado(DBPCFC). (*Reproducido con permiso de Niggemann B and Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challengeJ Pediatr Gastroenterol Nutr 2007, 45, 399-404.*)



Fig. 2 Pasteles que contienen crema de cacahuate o placebo preparada para un reto doble ciego placebo controlado al cacahuate.

paciente pueda comer todos los tipos de pescado.

Un reto alimentario bien diseñado es la herramineta de diagnóstico definitivo para la alergia alimentaria, así como también muy útil en el seguimiento de los pacientes con alergia a alimentos. Un reto positivo provee información valiosa para el paciente en cómo la reacción puede presentarse y cómo tratarla, además incrementa la calidad de vida del paciente

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFCIAS

1. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J 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**:690-697.
2. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:1164-1168.
3. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1260-1274.
4. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;**17**:601-605.
5. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007;**62**:729-732.

2c

DIAGNÓSTICO DE HIPERSENSIBILIDAD A AINES *IN VIVO*

Marek L. Kowalski
Medical University of Lodz
Lodz, Poland

MENSAJES CLAVE

- El test de provocación con Aspirina es realizado para confirmar la historia de hipersensibilidad a ASA o para confirmar o excluir reactividad cruzada.
- El Test de provocación oral (TPO) con ASA es el estandar de oro, pero puede ser substituido con el test de provocación inhalado o intranasal con ASA -lisina en pacientes con reacciones respiratorias a AINES.
- El TPO puede ser usado para comprobar la hipersensibilidad a otros AINES responsables o para evaluar la tolerancia a un AINE alternativo.

El test de provocación oral (TPO) con Aspirina (ASA) , es el estandar de oro para el diagnóstico de reacciones cruzadas por hipersensibilidad a AINE, lo cual incluye enfermedades respiratorias exacerbadas por AINE (EREA), enfermedades cutáneas exacerbadas por AINE (ECEA) y urticaria y angioedema inducidos por AINE . En pacientes con reacción a un solo grupo de AINE, la Aspirina (ASA) es raramente la responsable de dicha reacción, por lo que podría realizarse la prueba de provocación oral con el AINE sospechoso. En pacientes con EREA, el test de provocación bronquial o nasal con la forma soluble de ASA (ASA - lisina), puede ser una alternativa al TPO para confirmar o excluir la hipersensibilidad a AINE.

TEST DE PROVOCACIÓN ORAL

La Provocación oral con ASA es recomendada en pacientes con sospecha de reacciones respiratorias y cutáneas a AINE. Se deben seguir las medidas apropiadas de seguridad y considerar las contraindicaciones (tabla 1). En pacientes con EREA, el protocolo de 2 días se inicia con la administración de cápsulas de placebo en el primer día, con un intervalo de administración de 1.5 a 2 horas, con la medición de FEV1 cada 30 minutos para observar la variabilidad con respecto a la basal (tabla 2). En el segundo día los pacientes reciben inicialmente 10 a 30 mg de ASA y la dosis es duplicada con un intervalo de tiempo de 1.5 horas, hasta que ocurra una reacción positiva, definida por la caída de al menos 20% del FEV1 y/o síntomas extra bronquiales (congestión ocular o nasal, rinorrea, eritema de piel, síntomas gastrointestinales). El test es negativo si ninguno de los síntomas arriba mencionados aparece y la ingesta de la dosis de 312mg de ASA es bien tolerada. Un protocolo similar con la administración de dosis de ASA con intervalos largos, está indicado en el tipo cutáneo de hipersensibilidad a AINE (Tabla 3).

TEST CON OTROS AINES

El TPO puede ser usado para comprobar la hipersensibilidad a otros AINE o para evaluar la tolerancia a AINE alternativos en pacientes tanto con reactividad cruzada así como con reacciones mediadas inmunológicamente.

Aun cuando no exista indicación inmediata para el tratamiento con AINE, la potencial necesidad del paciente de un tratamiento analgésico, antipirético o antiinflamatorio, debe ser anticipada. El test con AINE alternativos usualmente empieza con la administración oral de la mitad de la dosis terapéutica seguida del monitoreo en el consultorio del doctor por más de dos horas.

TEST DE PROVOCACIÓN INHALADA

En pacientes con EREA, la inhalación o test de provocación intranasal con ASA-(L) lisina (una forma soluble de ácido acetil salicílico), puede ser usada como alternativa a la TPO- ASA (Figura 1).

El test de provocación bronquial

TABLA 1

Indicaciones y contraindicaciones del Test de Provocación oral con Aspirina en pacientes con hipersensibilidad a AINE
Indicaciones
• Historia ambigua o dudosa de respuesta a Aspirina/AINES
• Confirmación/exclusión de sensibilidad cruzada si la aspirina no es el AINE responsable
• Comienzo de desensibilización
Contraindicaciones
• Historia de reacción anafiláctica grave inducida por aspirina u otros AINES
• Enfermedad subyacente no bien controlada (asma /urticaria)
• Valores basales bajos de FEV 1 (debajo del 70% del valor predicho)
• Reacciones tardías adversas graves
• Desórdenes concomitantes potencialmente agravados por la prueba

TABLA 2

Protocolo para el Test de Provocación Oral con Aspirina en un paciente con sospecha de enfermedad respiratoria exacerbada por AINE		
8:00	Placebo	10 mg[a]
9:30	Placebo	27 mg
11:00	Placebo	44 mg
12:30	Placebo	117 mg
14:00		312 mg

Opcional en pacientes con historia de reacciones graves por AINES

TABLA 3

Protocolo para Test de Provocación Oral con Aspirina en pacientes con sospecha de enfermedades cutáneas exacerbadas por AINE		
Tiempo	Día 1	Día 2
8:00	Placebo	71 mg
10:00	Placebo	117 mg
12:00	Placebo	312 mg
14:00	Placebo	500 mg

comienza con la inhalación de una sustancia inerte (diluyente) seguido por el incremento de la administración de la dosis de L- ASA utilizando un dosificador con intervalos de 30 minutos, permitiendo completar el procedimiento en un ambiente ambulatorio en menos de 5 horas. El test se considera positivo si se registra la caída de al menos 20% en FEV 1 a los 10, 20 o 30 minutos después de la inhalación. Si se observa una reacción positiva el PD20 se debe calcular de la curva dosis respuesta. El test de provocación inhalado puede inducir síntomas extra bronquiales y además puede involucrar una reacción de fase tardía.

Tanto el test de provocación oral como el inhalado tienen similar sensibilidad y especificidad, pero en

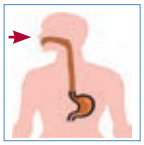
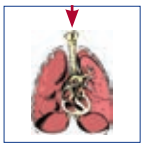
		VENTAJAS	LIMITACIONES
Provocación oral		Estándar de oro (confiable)	Riesgo de reacción severa
		Usado en pacientes con síntomas extra bronquiales	Demanda Tiempo
Provocación Bronquial		Corta duración (< 4 h)	Sólo en pacientes con síntomas Nasales/ Bronquiales
		Reacción fácilmente reversible	Requiere equipamiento especial (dosificador)
Provocación nasal		Seguro en pacientes con asma severa/inestable	Sólo en pacientes con Síntomas nasales / bronquiales
			No es posible en pacientes con obstrucción nasal

Fig. 1 Ventajas y Limitaciones de rutas oral, bronquial e intranasal para la provocación con Aspirina en pacientes con enfermedades respiratorias exacerbadas por AINE.

comparación con el test de provocación oral, el test inhalado es más rápido y seguro de realizar (la reacción generalmente es fácilmente reversible con nebulización con β2 agonistas).

El Test de provocación nasal es particularmente recomendado en pacientes asmáticos y con baja función pulmonar, en los cuales no es adecuada una provocación bronquial. El Test comienza con la instilación de solución salina seguida de solución ASA - L, incrementando las concentraciones aplicadas dentro de cada fosa nasal cada 30 minutos. Todos los parámetros (objetivos y subjetivos) son registrados cada 10 minutos. Alternativamente puede ser usada la solución en spray de Ketorolac. Para la valoración de esta prueba, se combinan síntomas clínicos con la medición objetiva de la permeabilidad del flujo aéreo nasal (rinometría acústica, rinomanometría o flujo pico nasal inspiratorio) .

La reacción es considerada positiva si aparecen síntomas clínicos y/o es objetivamente documentada una obstrucción nasal significativa (un 25% de disminución en el flujo nasal total o 40% de caída en el flujo nasal inspiratorio en comparación con la basal). En manos experimentadas la sensibilidad del test de provocación con aspirina intranasal puede elevarse por encima del 80% y la especificidad bordeando el 95%, alcanzando así un rendimiento similar al test de provocación bronquial.

El Test de Provocación nasal no es recomendado en pacientes con obstrucción nasal significativa, flujo nasal turbulento o respuesta nasal inespecífica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;**68**:1219-1232.
2. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;**62** :1111-1118.
3. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalski ML, et al. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; **56**:899-911.
4. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**105**: 130-135.

2d DIAGNÓSTICO DE ALERGIA *IN VIVO* - PRUEBA DE PROVOCACIÓN CON FÁRMACOS

Knut Brockow
Technical University of Munich
Munich, Germany

MENSAJES CLAVE

- En muchas de las reacciones por hipersensibilidad a fármacos no se puede demostrar sensibilización.
- La prueba de provocación con fármacos consiste en la administración controlada del fármaco con fines diagnósticos.
- Es la prueba de referencia para confirmar o descartar hipersensibilidad a fármacos
- Existen protocolos específicos para varios fármacos
- La prueba de exposición con fármacos es frecuentemente la única manera válida de establecer un diagnóstico y debería considerarse después de evaluar el riesgo/beneficio.

ANTECEDENTES E INDICACIONES

Las reacciones por hipersensibilidad a fármacos son particularmente difíciles de comprobar, ya que la historia clínica puede ser poco fiable y para muchos fármacos y determinadas reacciones no se puede demostrar sensibilización a los mismos por tests cutáneos o tests *in vitro.* La prueba de provocación con medicamento (PPM) , se realiza: a) para descartar alergia a fármacos en una historia no sugestiva (ej. síntomas inespecíficos que aparecen tras la toma de penicilina), b) para descartar reactividad cruzada en casos de hipersensibilidad demostrada (ej. a otros analgésicos en casos de hipersensibilidad a ácido acetilsalicílico), c) para confirmar un diagnóstico en una historia sugestiva de hipersensibilidad a fármacos con tests alergológicos negativos, no concluyentes o no disponibles (tabla 1). Es considerada el estándar de oro para las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, y es requerida cuando otros tests de alergia no ofrecen conclusiones relevantes.

PROCEDIMIENTO

La PPM consiste en la administración controlada de un fármaco con fines diagnósticos. Debe realizarse bajo estricta supervisión médica, contando con disponibilidad de medicación de emergencia y siempre después de valorar de forma individual el riesgo-beneficio.

Los requisitos para la PPM incluyen la posibilidad de ingresar al paciente en un medio hospitalario, experiencia en el tratamiento de situaciones de urgencias, considerar los efectos farmacológicos de los fármacos probados, exclusión de contraindicaciones, disponer del consentimiento informado por parte del paciente y haber realizado un tiempo suficiente de lavado de medicamentos antialérgicos. Es un procedimiento de alto riesgo que puede inducir síntomas similares a los de la reacción original, aunque habitualmente son más leves debido a que se comienza con dosis bajas y fraccionadas, con posibilidad de tratamiento inmediato (Figura 1, Tabla 2).



Fig. 1 Urticaria aguda generalizada leve, tras la prueba de exposición oral con 500mg de ácido acetilsalicílico (Aspirina®) en un paciente que refería hipersensibilidad a otros analgésicos con potencial reactividad cruzada

TABLA 1

Indicaciones de la prueba de provocación con fármacos
• Descartar hipersensibilidad a fármacos cuando la historia clínica no es sugestiva.
• Descartar reactividad cruzada con fármacos relacionados, cuando existe hipersensibilidad comprobada a un fármaco determinado.
• Confirmar un diagnóstico cuando existe una historia sugestiva de hipersensibilidad a fármacos y las pruebas alergológicas son negativas, no concluyentes o no disponibles.
• Validación de la historia clínica y de otras pruebas alergológicas (estándar de referencia)

Modificado de Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854-863

TABLA 2

Manifestaciones clínicas en las pruebas de provocación con fármacos en 241 pacientes con hipersensibilidad confirmada	
Manifestación	**Número (Porcentaje)**
Urticaria	160 (66.4%)
Exantema maculopapular	22 (9.1%)
Broncoespasmo	9 (7.9%)
Edema laríngeo	10 (4.1%)
Anafilaxia sin shock	17 (7%)
Shock anafiláctico	13 (5.4%)

La prueba de provocación oral es la vía de administración preferida para la mayoría de las PPM, aunque la administración subcutánea (ej. para anestésicos locales, heparinas, insulinas), la administración local o incluso la intravenosa también es posible. (ej. heparina). El intervalo de tiempo entre las dosis en aumento y la duración de la exposición debe determinarse considerando la reacción original y el mecanismo que se sospecha implicado.

Se han publicado guías generales para la realización de la PPM y hay disponibles protocolos específicos para algunos fármacos, tales como antibióticos betalactámicos, antiinflamatorios no esteroideos o medios de contraste radiológicos.

INTERPRETACIÓN

En la mayoría de los pacientes la hipersensibilidad a fármacos puede ser descartada mediante el test de provocación. En algunos pacientes la reaparición de reacciones confirma el diagnóstico. Pero es posible la obtención tanto de resultados falsos negativos como falsos positivos. En medicina la PPM no puede nunca garantizar la tolerancia en el 100% de los pacientes, aunque ayuda a decidir si la evitación de por vida está justificada. Los estudios que evalúan la validez de la PPM muestran que la mayoría de los pacientes (>95%) toleran el fármaco en la vida real, si no ha habido reacción durante el PPM y concluyen que este test es beneficioso para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;**58**:854-863.
2. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;**140**:1001-1006.
3. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**105**:259-273.

2e LA CÁMARA DE DESAFÍO A ALÉRGENOS

Friedrich Horak
Research Consult GmbH
Vienna, Austria

MENSAJES CLAVE

- La provocación en una cámara de desafío a alérgeno (ACC por sus siglas en inglés de Allergen Challenge Chamber) afecta a varios órganos diana por alergia tipo I.
- Una carga alergénica estable y reproducible en la ACC es la base para la puntuación de síntomas subjetivos consistentes.
- Se pueden realizar sesiones de provocación con resultados comparables y valiosos durante todo el año
- La ACC permite obtener parámetros objetivos que pueden servir como apoyo para las puntuaciones de síntomas subjetivos.
- La ACC permite monitorizar la Inmunoterapia específica y la famacoterapia.
- La ACC puede reducir el costo en el desarrollo de medicamentos.

En comparación con muchas otras pruebas de provocación, la cámara de desafío a alérgeno (Allergen Challenge Chamber: ACC) no se enfoca a un solo órgano, sino tiene como objetivo varios órganos diana con manifestaciones alérgicas de tipo I como son los ojos, el tracto respiratorio superior e inferior y la piel. En contraste con otras pruebas para alergias, las ACCs normalmente no se utilizan sólo para diagnóstico individual, sino también para evaluar el tratamiento de alergias, estudios en alergia ocupacional y en la investigación básica.

Hasta el momento, existen 12 ACC activas en Europa, EUA, Canadá y Japón (Figura 1). Existe una amplia uniformidad entre los sistemas, aunque diferencias individuales han sido mencionadas. Todas las ACC son validadas para desafíos con pólenes, por ejemplo de los pastos/abedul/ambrosía, o del cedro Japonés; algunos también se encuentran validados para los ácaros de polvo casero e incluso para el epitelio de gato (Figura 2)

La principal característica común de las ACC es que tienen una concentración predefinida y estable de alergenos en el aire, la cual tiene que ser lo suficientemente elevada para inducir síntomas en sujetos sensibilizados. Además de la concentración del alergeno, también se conservan estables por horas las condiciones climatológicas, tales como la temperatura, la humedad y la concentración de CO2. Se controlan constantemente todos los parámetros para asegurar una alta reproducibilidad del modelo de ACC. Durante las sesiones de desafío los pacientes graban sus síntomas subjetivos varias veces en una hora con buena adherencia. Usualmente no se aplican medicamentos de rescate, que podrían complicar la interpretación de la puntuación de síntomas. Generalmente se califican los síntomas nasales, oculares y/o bronquiales en una escala de 4 puntos (del 0 al 3).

Una sesión de desafío dura al menos 2 horas, porque para entonces normalmente se alcanza una meseta en todos los síntomas de los pacientes, que luego no variarán, si se mantiene la carga alergénica estable. Esta reacción durante la meseta se monitoriza normalmente por 2 a 6 horas (Figura 3).

En contraste con estudios de campo o en parques, es posible adicionalmente monitorizar y reportar objetivamente evaluaciones durante las sesiones de reto. Estos parámetros objetivos ofrecen la oportunidad de comprobar si el puntaje subjetivo de los síntomas esté adecuado y preciso (Tabla 1). Además, es posible tomar muestras sanguíneas varias veces durante la sesión de desafío para seguir el curso de la reacción alérgica.

La ACC modelo se aprobó por la FDA y la EMA, al menos para estudios fase II y como apoyo en la

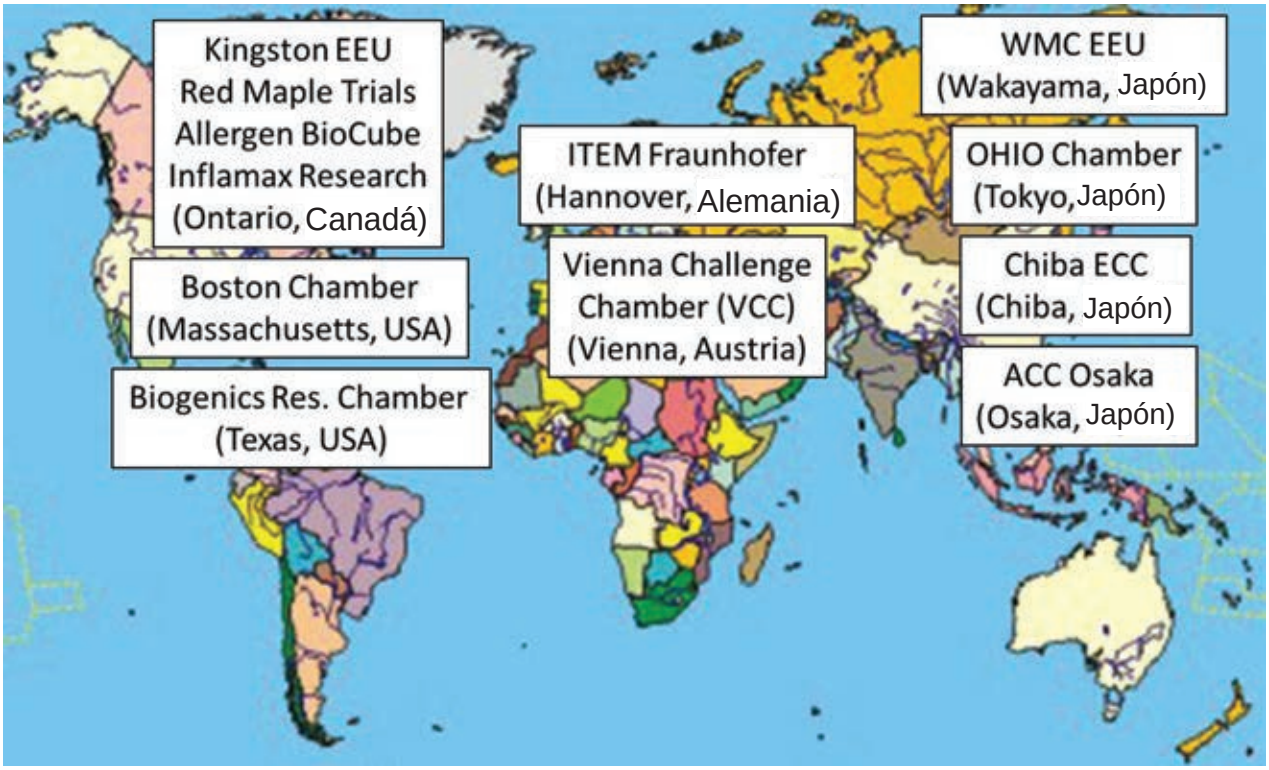


Fig. 1 Distribución de Cámaras de Desafío con Alérgenos en el mundo.



Fig. 2 La Cámara de Desafío de Viena.

documentación de estudios fase III. La EMA sugiere estudios con ACC para la realización de ensayos de búsqueda de dosis de productos inmunoterapeúticos. Los potenciales campos de aplicación para estudios con ACC, sin embargo, pueden ser más extensos (Tabla 2).

Las ACCs pueden monitorizar la inmunoterapia específica y reducir los costos del desarrollo de medicamentos sustancialmente, no sólo para los estudios de prueba de concepto. Los argumentos a favor de las ACCs son que requieren significativamente menos tiempo que los estudios de campo y un menor número individuos por estudio. Además, se deben mencionar varias ventajas y ciertas desventajas (Tabla 3). La estandarización de varias ACCs en todo el mundo y la re-

TABLA 1

EVALUACIÓN OBJETIVA REALIZADA EN ACC.
Rinomanometría
Espirometría
Flujo Expiratorio Pico (PEF)
Peso de Secreción Nasal
Raspado nasal
Lavados nasales
Flujo Inspiratorio Pico Nasal (NPIF)
Exploración con lámpara de hendidura.
Imágenes conjuntivales.
Endoscopía digital
Rinometría acústica.
Muestras séricas (niveles de medicamentos, mediadores...)

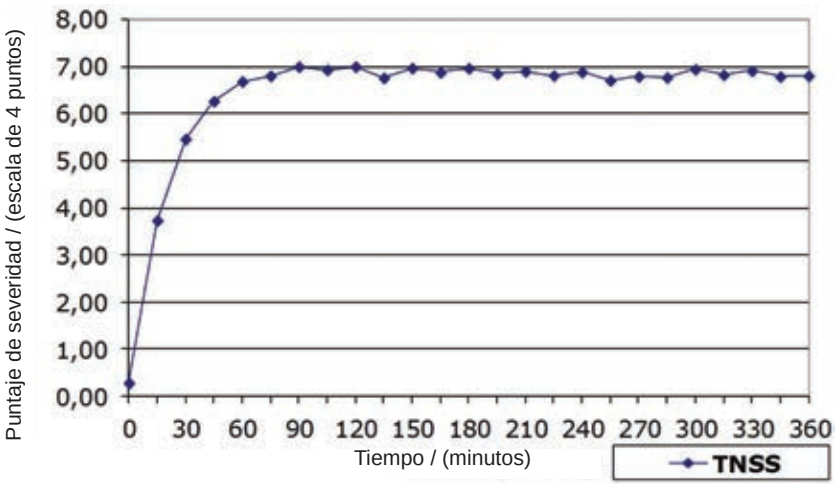


Fig. 3 Puntaje total de síntomas nasales (TNSS) de más de 500 sujetos con tratamiento placebo.

TABLA 2

Ensayos clínicos documentados en una ACC
Prueba de concepto
Estudios de búsqueda de dosis
Inicio de acción
Magnitud y duración de la acción
Tratamientos adicionales
Farmacodinamia
Farmacocinética
Ensayos competitivos

TABLA 3

Ventajas y desventajas del uso de ACC en el desarrollo de medicamentos	
Ventajas	Desventajas y necesidades insatisfechas
Exposición a un nivel definido y controlado de alergenos.	Efectos potenciales de claustrofobia o la influencia de otros individuos en el puntaje de síntomas subjetivos.
Uso de alergenos inhalados estacionales fuera de la temporada, lo que puede ahorrar hasta 12 meses en un programa de desarrollo de medicamento.	Exposición corta de tiempo (no más de algunas horas)
El uso de medicamento de rescate puede ser prohibido o suspendido durante el desafío.	Una prueba de desafío potencialmente abrupta/de golpe.
Posibilidad de toma de muestras biológicas de los participantes.	Falta de pre-sensibilización ('priming') en retos realizados fuera de la estación de polinización
Investigación de rango de dosis y el inicio de acción.	Bajo número de ACCs operando a nivel mundial
En general beneficios éticos y económicos por una menor cantidad de sujetos que en los ensayos de exposición natural.	Sesgo de estandarización entre las diferentes ACCs en el mundo.

productibilidad entre unidades siguen siendo objetivos aun no satisfechos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Day JH, Horak F, Briscoe MP, Canonica GW, Fineman SM et al. The role of allergen challenge chambers in the evaluation of anti-allergic medication: an international consensus paper. *Clin Exp Allergy Reviews* 2006;**6**:31-59.
2. Ellis AK, North ML, Walker T, Steacy LM. Environmental exposure unit: a sensitive, specific, and reproducible methodology for allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**111**:323-328.
3. Hohlfeld JM1, Holland-Letz T, Larbig M, Lavae-Mokhtari M, Wierenga E, Kapsenberg M et al. Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge chamber compared with natural conditions. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:998-1006.
4. Devillier P, Le Gall M, Horak F. The allergen challenge chamber: a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy* 2011;**66**:163-169.
5. Yuki A, Terada T, Ichihara T, Fujii K, Hyo S, Kawata R, et al. Evaluating the effects of testing period on pollinosis symptoms using an allergen challenge chamber. *Allergol Int* 2011;**60**:533-539.
6. Bernstein JA. Correlation between a pollen challenge chamber and a natural allergen exposure study design for eliciting ocular and nasal symptoms: early evidence supporting a paradigm shift in drug investigation? *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**:128-129.

3a DIAGNÓSTICO DE ALERGIA *IN VITRO* – IgE ALÉRGENO ESPECÍFICA

Reto Crameri
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Los niveles elevados de IgE alérgeno específica demuestran la condición atópica del paciente y son indicadores de una eventual alergia clínicamente relevante.
- La determinación de IgE alérgeno especifica en suero permite un escrutinio rápido del espectro de sensibilización del paciente, sin el riesgo de reacciones adversas.
- La medición con la técnica de detección múltiple ('Multiplex') de IgE específicas contra alérgenos puros naturales o recombinantes permite un diagnóstico resuelto por componentes, que puede ser útil para determinar una intervención inmuno-terapéutica.
- Para el diagnóstico de alergia, los niveles elevados de IgE especifica deben ser interpretados a la luz de la historia clínica. En algunos casos se requieren los test de provocación *in vivo* frente al alérgeno sospechoso para confirmar el diagnóstico.

El gran avance que permitió el desarrollo de tests in vitro, altamente específicos y sensibles, fue el descubrimiento del "anticuerpo reagínico" llamado Inmunoglobulina E hace 40 años. El prototipo de test in vitro para la determinación de IgE (Radioallergoabsorbent test, RAST) fue descrito por primera vez en 1967. Esta técnica utilizaba un disco de papel como fase sólida en donde se inmovilizaba de manera covalente el alérgeno luego de la administración del suero del paciente. Tras subsecuentes lavados para eliminar proteínas y anticuerpos no adheridos, la IgE unida se detectaba con una anti-IgE humana policlonal marcada con I_{125} (Figura 1.) Las técnicas modernas para la detección de IgE alérgeno específica han mejorado notablemente, incluyendo la calibración según los estándares de la WHO 72/502 lo que ha permitido determinaciones cuantitativas y la implementación de dispositivos completamente automatizados (Figura 2). Actualmente el sistema más común para detectar IgE alérgeno específica es el ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala) el cual es considerado el "estándar de oro" para el diagnóstico in vitro de las enfermedades alérgicas. Recientemente nuevas pruebas diagnósticas basadas en micro arreglos (microarrays) de alérgenos se están utilizando tanto en la investigación como en la práctica clínica. Herramientas *in vitro,* basadas en esta tecnología de Multiplex, nos permiten emitir un diagnóstico alér-

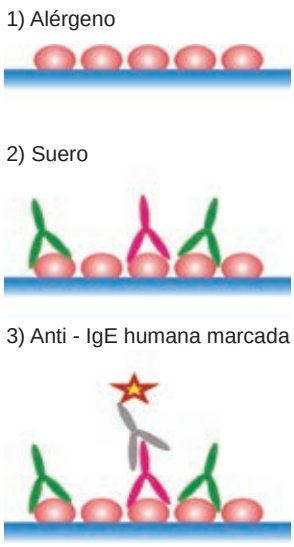


Fig. 1 . El inmunoensayo típico para la detección de IgE alérgeno específica se realiza en tres pasos: 1) el alérgeno es adsorbido e inmovilizado en una fase sólida 2) Se agrega el suero del paciente y se incuba durante 30-60 minutos; posteriormente se realizan lavados sucesivos 3) la IgE unida al alérgeno es detectada mediante un anticuerpo monoclonal IgE humanizado marcado enzimáticamente.

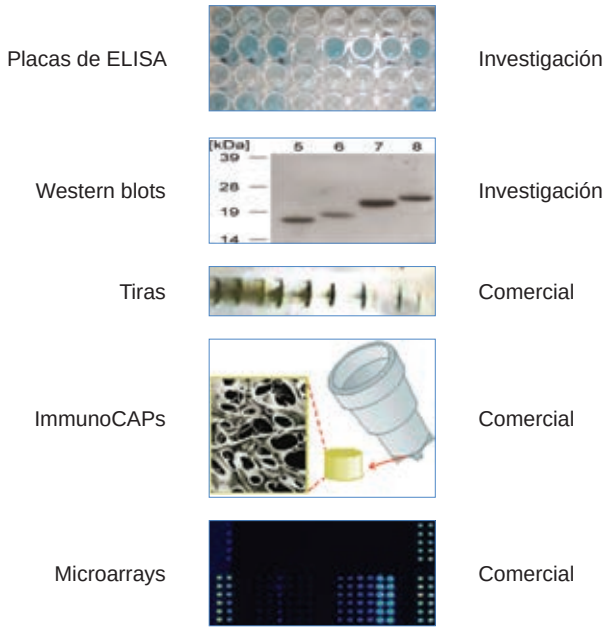


Fig. 2 . Las técnicas mas comúnmente utilizadas en investigación y clínica para la detección de IgE alérgeno específica. Todas las técnicas se basan en el principio del inmunoensayo descrito en la Figura 1.

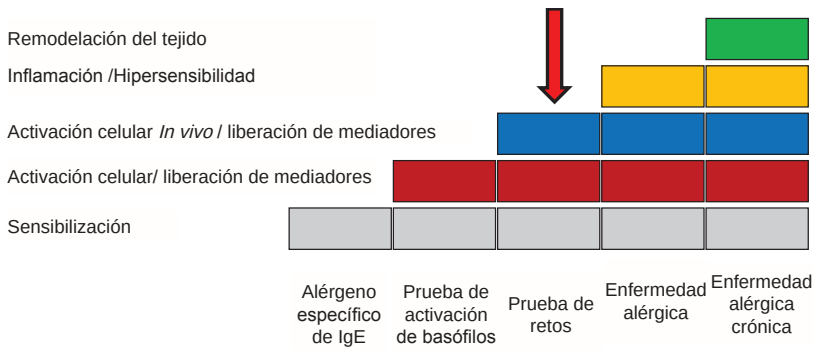


Fig. 3 Los pasos del desarrollo de las enfermedades alérgicas. La producción de IgE alérgeno específica detectable en el suero del paciente indica sensibilización, lo cual refleja su condición atópica. Sin embargo, no todos los individuos sensibilizados sufren de síntomas alérgicos lo que evidencia las limitaciones del diagnóstico de alergia in vitro. Las pruebas de provocación con alérgenos son necesarias para confirmar una alergia clínicamente relevante ante la presencia de una historia clínica compatible y la presencia de IgE alérgeno específicas. *(Reproducido con el permiso de Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens: a GA2LEN project. Allergy 2006:61;671-680, con el permiso de Willey Blackwell.)*

gico de componentes (con resolución hasta el nivel molecular) del paciente y son costo efectivas.

Sin embargo, a pesar de mejoras relevantes a nivel tecnológico, aún persisten ciertos problemas relacionados con el diagnóstico *in vitro* que no se han resuelto (Figura 3). La IgE alérgeno específica es un marcador de sensibilización y un prerrequisito para el desarrollo de alergias IgE mediadas, pero su presencia no es suficiente para inducir síntomas. De hecho, más del 20% de los pacientes con IgE alérgeno específicas son asintomáticos. Debemos considerar que la IgE alérgeno específica es biológicamente irrelevante si no se une a su receptor de alta afinidad en la membrana de las células efectoras. Por tanto, la presencia o ausencia de la IgE alérgeno específica en el suero no es suficiente para confirmar o excluir una alergia en todos los casos.

Con base en el conocimiento actual, es importante mantener un sano escepticismo sobre los resultados de los tests alérgicosdiagnósticos basados solamente en la determinación de niveles séricos de IgE alergeno específica, y permitir que la historia clínica, corroborada por test de provocación adecuados, oriente hacia un diagnóstico antes de considerar intervenciones inmunoterapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;**99**:1187–1198.
2. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;**2**:1105-1107.
3. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:843-849.
4. Bousquet J, Anto J, Bachert C, Bousquet PJ, Colombo P, Crameri R et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting and IgE sensitization to allergens: a GA2LEN project. *Allergy* 2006:**61**;671-680.
5. Crameri R. The crux with a reliable in vitro and in vivo diagnosis of allergy. *Allergy* 2013:**68**;393-394.

3b PRUEBAS *IN VITRO* PARA EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIAS - DIAGNÓSTICO POR MEDIO DE MOLÉCULAS Y COMPONENTES

Markus Ollert
Technical University of Munich
Munich, Germany

Adriano Mari
Associated Centers for Molecular Allergology, Rome, Italy

MENSAJES CLAVE

- La llegada de las tecnologías de alérgenos moleculares ha creado un cambio de paradigma en el diagnóstico de las alergias mediadas por IgE.
- El análisis con resolución hasta el nivel de los componentes ('component resolved diagnosis', CRD) de la respuesta IgE específica proporciona un diagnóstico más individualizado y estratificado en pacientes alérgicos.
- El diagnóstico CRD de la respuesta de IgE específica mejora la sensibilidad, la especificidad y el rendimiento clínico de las pruebas de laboratorio
- CRD tiene el potencial de seleccionar mejor a los pacientes para inmunoterapia, de predecir el riesgo de reacciones alérgicas graves y de monitorizar a los pacientes en el resultado de la inmunoterapia

La historia de las pruebas *in vitro* (de laboratorio) para el diagnóstico de las alergias se inició a principios de los años setenta, poco después del descubrimiento de la IgE, en 1967. Las pruebas de primera generación, que iniciaron con el primer *RAST*[1], permitieron que los investigadores y alergólogos perfeccionaran el diagnóstico de las enfermedades mediadas por IgE. Esta primera generación de pruebas de IgE se basaba principalmente en extractos alergénicos completos - una mezcla de compuestos alergénicos y no alergénicos derivados de fuentes naturales (por ejemplo, un extracto de polen).

Un gran paso adelante para lograr el uso más generalizado del diagnóstico *in vitro* de las alergias se produjo al inicio de la década de los noventa, cuando aparecieron en los laboratorios de todo el mundo las pruebas más fiables de segunda generación y, al mismo tiempo, se empezó a distribuir un nuevo tipo de reactivos. De hecho, durante los años noventa se identificaron y caracterizaron un número creciente de moléculas alergénicas y, lo más importante, éstas se popularizaron progresivamente para el diagnóstico (Figura 1A). La mayor parte de las moléculas alergénicas disponibles se han obtenido mediante el uso de la tecnología del ADN recombinante, lo que ha permitido la clonación y la producción de alergenos recombinantes a gran escala. En las últimas décadas, las moléculas alergénicas se han utilizado cada vez más frecuentemente en investigaciones y en estudios clínicos, logrando un número acumulativo de publicaciones científicas (Figura 1B).

Este conocimiento puede consultarse en varios sitios en internet, de acceso gratuito, lo que documenta la magnitud del problema de salud respecto de las alergias en todo el mundo (Tabla 1).

La mejora clave más reciente en este ámbito ha sido la aplicación de la microtecnología para el diagnóstico *in vitro* de enfermedades mediadas por IgE. En la última década, una nueva herramienta se ha puesto a la disposición de alergólogos, permitiéndoles el diagnóstico en paralelo de cientos de moléculas alergénicas provenientes de una enorme colección de fuentes alergénicas en una sola prueba (Figura 2). Esta prueba de micro-arreglo múltiple *(microarray)* está disponible en múltiples lugares del mundo y permite que los pacientes alérgicos sean analizados con el mismo cuadro de alergenos independientemente de su edad, sexo, tipo de alérgeno y vía de exposición.

En la última década, varios estudios realizados en muchos países de todo el mundo han reportado de manera independiente un valor agregado de diagnóstico mediante el uso de componentes moleculares para el diagnóstico *in vitro* de alergias en el sistema de pruebas *singleplex* – que es el enfoque más tradicional de pruebas de laboratorio para detectar alergias. Este progreso se hizo principalmente evidente en algunas de las reacciones alérgicas más graves, tales como la anafilaxia por ingesta de alimentos o por picaduras de insectos, que pueden ser fatales. A través de la llegada de las tecnologías moleculares, algunas de las debilidades y deficiencias del

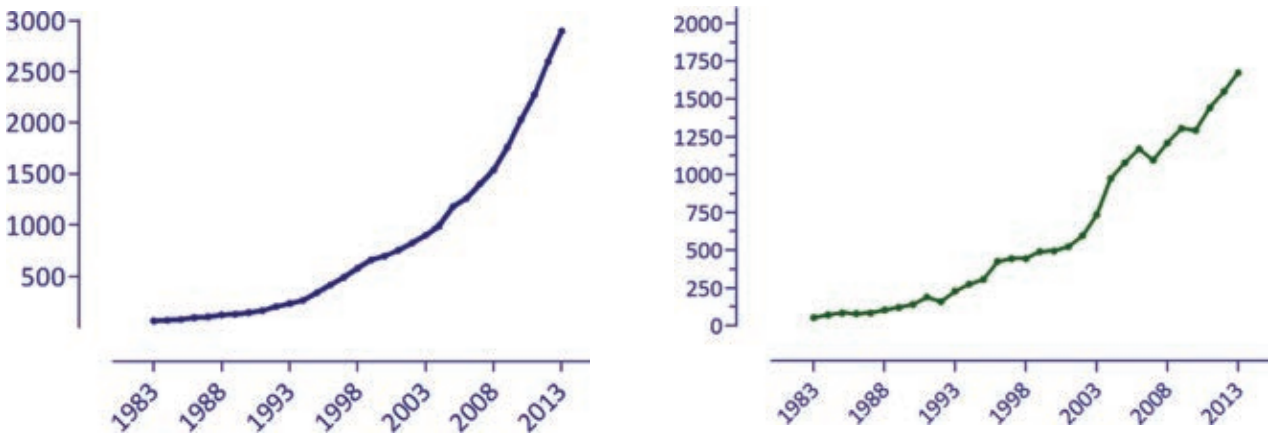


Fig. 1 A - Número acumulado de moléculas alergénicas identificados durante las últimas tres décadas. (fuente: www allergome.org.); B - Número de artículos científicos sobre la identificación, caracterización y uso clínico de las moléculas alergénicas anuales publicados en las últimas tres décadas.



Fig. 2 La nueva herramienta que se utiliza para detectar IgE específica, basada en la microtecnología. Moléculas alergénicas, representada por proteínas disponibles como compuestos naturales o recombinantes purificados, se inmovilizan como micropuntos (200 micras de diámetro) en un área de fase sólida de 7 x 10 mm y se agrupan según su procedencia y tejido, y también basándose en su estructura bioquímica y sus epítopos IgE compartidos. Por lo tanto, es posible visualizar la reactividad cruzada de IgE, ahora mejor definida como co-reconocimiento por IgE, como un conjunto de puntos fluorescentes. La extensión del reconocimiento en cluster de IgE puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, sobre si una fuente alergénica debe evitarse o no.

algoritmo de diagnóstico clásico, que se basaba únicamente en extractos alergénicos provenientes de la naturaleza, podrían resolverse en relación con las características de las pruebas: la sensibilidad, la especificidad y la predicción, tanto de la gravedad como del riesgo clínico. Hoy en día existen varios ejemplos importantes, en los que el medir la sIgE de los componentes alergénicos moleculares es uno de los procedimientos de vanguardia, recomendado en el algoritmo de la toma de decisiones clínicas (Tabla 2).

Desde una perspectiva global —a pesar de los grandes progresos que se han hecho en el campo de las alergias a nivel molecular en las pruebas *in vitro* en las últimas dos décadas— hay una necesidad tanto clínica como de investigación de lograr una mejor evidencia de las diferencias regionales de moléculas alergénicas en todo el mundo. No todos los alergenos son globales, algunos de ellos son regionales, de los que pueden causar padecimientos alérgicos graves. Hemos iniciado una nueva era de diagnóstico de las alergias, que busca una definición global sobre moléculas y fuentes alergénicas. Actualmente ya es posible el análisis de esa gran cantidad de datos mediante el uso de tecnologías avanzadas de la información y de la comunicación, que en última instancia se traducirá en una mejor

TABLA 1

Bases de datos comprehensivos de alergenos, con libre acceso		
Base de datos	**URL**	**Objetivo/Función**
WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee	http://www.allergen.org/	Responsable de mantener y desarrollar una nomenclatura única, no ambigua y sistemática para las proteínas alergénicas
ALLERGOME	http://www.allergome.org/	Sitio web diseñado para proveer información en moléculas alergénicas (alérgenos) para médicos clínicos e investigadores
AllergenOnline	http://www.allergenonline.org/	Provee acceso a lista de alergenos calificadamente revisados, y una base de datos para búsqueda de secuencias
AllFam	http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/	La base de datos AllFam es un recurso para clasificar los alérgenos en familia de proteínas (basado en sitio web Allergome)

Abbreviations and explanations:
WHO, World Health Organization; IUIS, International Union of Immunological Societies.

TABLA 2

Componentes moleculares o alérgenos con una utilidad demostrada para la toma de decisiones clínicas en diversas condiciones alérgicas			
Enfermedad alérgica	**Alérgeno / Componente molecular**	**Solución al Problema Diagnóstico**	**Países con Estudios Principales**
Anafilaxia por veneno insectos	Api m 1, Ves v 1, Ves v 5, Pol d 5	Mejor diferenciación en pacientes doblemente sensibilizados a veneno de avispa y abeja	ALE, SUI, AUS, ESL, EUA, ITA, POL, ESP
Anafilaxia por veneno insectos	Ves v 5	Aumento de sensibilidad de detección IgE específica a través de discriminar el veneno de avispa con Ves v5 recombinante	ALE, SUI, AUS
Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente trigo y alimentos (AIEDTA)	Tri a 19	Alérgeno marcador de AIEDTA	JAP, FIN, DIN, ALE, SUI
Alergia a maní	Ara h 2, Ara h 6	Alérgenos marcadores predictivos de reacciones severas por la ingesta de maní	EUA, GBR, ALE, AUS
Alergia a carne roja	α-Gal	Alérgeno marcador para reacciones anafilácticas tardías a la carne roja y menudos de carne	EUA, SUE, ALE, AUS
Alergia polínica, Anafilaxia por veneno insectos	Determinantes Carbohidratos de reacción cruzada (DCRC)	Marcador de amplia reactividad cruzada basada en IgE, sin relevancia clínica	ITA, HOL, ALE, AUS
Anafilaxia a veneno insectos	Api m 10, Api m 3	Predictivo de pacientes en riesgo de falla terapéutica para inmunoterapia con veneno de abeja	ALE, SUI

Aclaraciones: Tri a 19, alérgeno de trigo ω-5 gliadina; α-Gal, determinante carbohidrato de mamíferos (galactosa-α-1,3-galactosa); CCD, DCRC, determinantes carbohidratos de reacción cruzada (β-1,2-xylosa y α-1,3-fucosa); Api m 1, 3, 10, alérgenos del veneno abeja Fosfolipasa A2, Antígeno 5; Ara h 2, 6, alérgenos mayores del maní, proteínas alergénicas de depósito.

atención a los pacientes con alergias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1089-1094.
2. Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23 077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:911-921.
3. Koid AE, Chapman MD, Hamilton RG, Van Ree R, Versteeg SA, Dreskin SC et al. Ara h 6 complements Ara h 2 as an important marker for IgE reactivity to peanut. *J Agric Food Chem* 2013 Dec 11. [Epub ahead of print].
4. Grunwald T, Bockisch B, Spillner E, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW. Molecular cloning and expression in insect cells of honey bee venom allergen acid phosphatase (Api m 3). *J Allergy Clin Immunol* 2007;**117**:848-854.

3c DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DE ALERGIA - TEST DE ALERGIA CELULAR

Hans Jürgen Hoffmann
Aarhus University Hospital
Aarhus, Denmark

MENSAJES CLAVE

- Las pruebas celulares de alergia incrementan las herramientas de los alergólogos para diagnosticar y monitorear las enfermedades alérgicas.
- La prueba de activación de basófilos (por sus siglas en inglés BAT) documenta la sensibilidad tipo I a un alérgeno, ya que una fracción de los basófilos se activan ante un alérgeno soluble.
- Medir la sensibilidad de los basófilos mediante su activación con diluciones graduales de alérgenos expande las opciones, ya que la sensibilidad a los alérgenos es una mejor medición reproducible para las enfermedades alérgicas que los test de provocación. Se puede usar para identificar individuos suficientemente sensibilizados y para monitorear la resolución natural y terapéutica de la alergia.
- La identificación de las drogas responsables de la alergia tipo IV mediada por células T mediante Elispot o citometría de flujo sólo se encuentra disponible en muy pocos laboratorios.

Con las pruebas celulares de la alergia esencialmente se induce la respuesta alérgica en un tubo de ensayo. Como cualquier test *in vitro* tiene la ventaja de cuantificar la respuesta alérgica sin ningún riesgo para el paciente.

La prueba celular más común es la activación de basófilos con alérgenos (BAT) (Figura 1). Esta se usa cuando la historia del paciente y la IgE específica o los tests cutáneos son discordantes, cuando no hay una IgE específica o una prueba cutánea confiable o si la historia del paciente indica que la prueba cutánea puede provocar una respuesta sistémica. Se puede usar la determinación de la sensibilidad basofílica con diluciones seriadas de alérgeno, para medir el punto de inflexión o la mitad de la máxima concentración del alérgeno como medida de la respuesta alérgica. Este método es más reproducible para medir enfermedades alérgicas que el test de provocación. La sensibilidad basofílica puede ser utilizada para identificar alérgenos alimentarios, el principal sensibilizador dentro de los alérgenos con reactividad cruzada, o preparaciones de alérgenos y para monitorear el progreso de la inmunoterapia alergénica y la terapia Anti-IgE (Figura 2).

La activación del basófilo se mide ya sea como la liberación de histamina o como el incremento de gránulos de proteínas en la superficie de la célula en respuesta a la exposición al alérgeno. El antígeno más común a ser medido en la superficie de los basófilos sanguíneos, identificados como células CD193 o CD203c positivas en la sangre, es la tetraspanina, CD63. CD63 reside en la misma vesícula que la histamina en los basófilos sanguíneos y en los mastocitos de la piel. Para un rendimiento óptimo, la introducción a la activación de basófilos incluye el montaje de un citómetro de flujo, que debe realizarse en el contexto de la red de unidades existentes que ofrece este servicio. Existe un fuerte movimiento hacia la estandarización de la medición de la activación basofílica mediante citometría de flujo incorporado entre otros por las reuniones del EAACI – Euro BAT y en el Grupo de Trabajo de la EAACI sobre este tema. Contribuir y cumplir con la estandarización permitirá mejorar la calidad de esta herramienta reciente para el diagnóstico de la alergia.

Las reacciones a las drogas de Tipo IV, pueden ser graves y es importante identificar el alérgeno sensibilizante en estos pacientes. Esto se hace con el Test de Transformación de Linfocitos, pero también progresivamente por el Elispot y por técnicas de citometría de flujo. Estos análisis permanecen en manos de

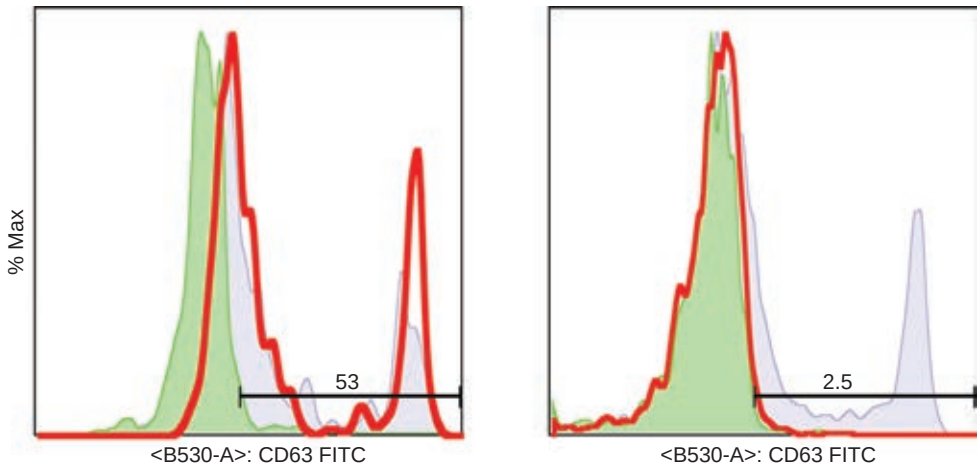


Fig. 1 Activacion de basófilos en diagnóstico clínico de alergia al apio. Paciente (izquierda) con controles negativo (verde) y positivo (azul), y la respuesta al alérgeno en rojo es reactiva. A la derecha se muestra un control tolerante. (datos no publicados)

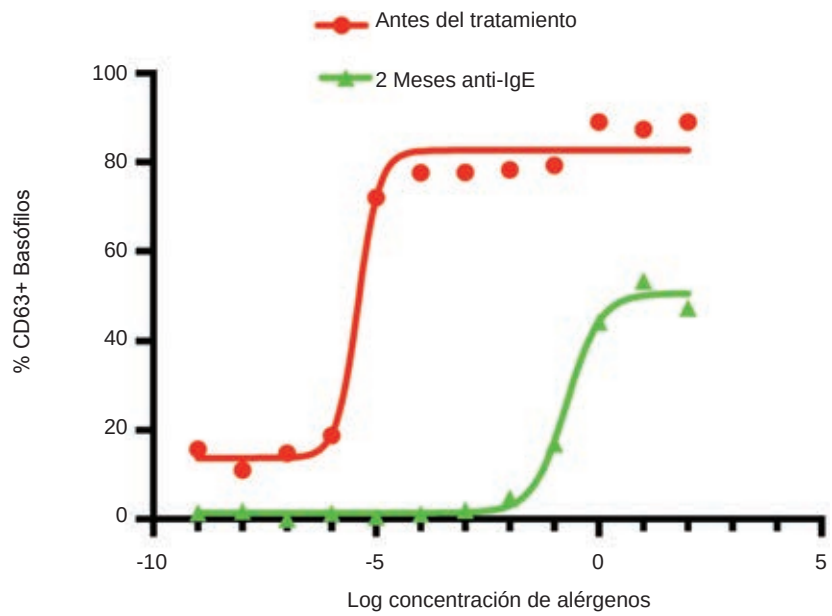


Fig. 2 Tratamiento Anti-IgE monitoreado mediante sensibilidad basofílica al alérgeno. Antes del tratamiento, el paciente era extremadamente sensible (Rojo) y después de dos meses de tratamiento tanto la sensibilidad como la reactividad habían disminuido (Verde). Rubak y Hoffmann, (datos no publicados)

unidades especializadas que manejan a estos pacientes gravemente afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;**88**:328–338.
2. Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;**29**:555–566.
3. Glaumann S, Nopp A, Johansson SGO, Borres MP, Nilsson C. Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. *PloS One* 2013;8:e53465.
4. Hoffmann HJ, Frandsen PM, Christensen LH, Schiøtz PO, Dahl R. Cultured Human Mast Cells Are Heterogeneous for Expression of the High-Affinity IgE Receptor FcεRI. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**157**:246–250.
5. Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:461–470.

4 BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ALERGIA

Kenji Izuhara
Saga Medical School
Saga, Japan

MENSAJES CLAVE

- Biomarcadores novedosos, así como la combinación apropiada de biomarcadores, son importantes para perfeccionar el diagnóstico y el tratamiento de la alergia.
- Clasificar la enfermedad alérgica en numerosos endotipos y usar biomarcadores apropiados para evaluar blancos moleculares para cada endotipo incrementará la efectividad de los medicamentos.
- La fracción de óxido nitrico exhalado es considerado un biomarcador sustituto para inflamación eosinofílica de las vías aéreas y para medir la respuesta a esteroides en pacientes asmáticos.
- La proteína llamada periostina, surge como un biomarcador sustituto de la inflamación tipo 2 y de la remodelación tisular en el asma.

Se usan los biomarcadores para el diagnóstico y para estimar la gravedad de una enfermedad o para investigar los tipos de inflamación subyacente, además, predicen la eficacia de los tratamientos. Por ejemplo, la medición de la IgE específica o la medición en orina del leucotrieno E4, es importante para el diagnóstico del estado atópico o del asma sensible a aspirina, respectivamente. El descubrimiento de nuevos biomarcadores, así como el hallazgo de combinaciones apropiadas de biomarcadores ya existentes, es un importante logro de la investigación en alergia, que permite mejorar el diagnóstico y el tratamiento.

Los "diagnósticos acompañantes", con los cuales se puede predecir la eficacia terapéutica, están siendo ampliamente reconocidos gracias al desarrollo con drogas dirigidas a blancos moleculares de los medicamentos contra enfermedades alérgicas, particularmente el asma. Estos medicamentos, la mayoría biológicos, son costosos y sólo efectivos para tipos de pacientes específicos. Ahora se piensa que el asma no es una enfermedad única, sino un "síndrome". Es importante clasificar el asma en diversos endotipos, basados en su patogénesis, y evaluar para cada endotipo, usando el biomarcador apropiado, la eficacia de la medicación específica para ese objetivo molecular.

Aunque los corticosteroides inhalados (ICS) proporcionan un efecto benéfico para la mayoría de los pacientes asmáticos, 5-10% de estos pacientes son resistentes o hiporespondedores a los ICS. Cualquier biomarcador que indique la causa de la resistencia a los ICS, sería útil. Además los biomarcadores que puedan predecir recaídas del asma al reducir la dosis de esteroide podrían ser muy valiosos. La inflamación eosinofílica de las vías aéreas es al menos un factor asociado con la respuesta a los esteroides. La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se considera un marcador sustitutivo para los biomarcadores de la inflamación eosinofílica de las vías aéreas, y es considerada como un biomarcador de la respuesta a esteroides (Figura 1). Aunque permanece controversial, la evidencia acumulada sugiere que el FeNO es útil para evaluar el control con ICS, predicir recaídas cuando se reducen los esteroides y estimar la función pulmonar.

La periostina, que es una molécula secuencia abajo en la vía mecanística de IL- 4 y/o IL-13, ha emergido como un biomarcador sustituto de la inflamación tipo 2 y de la remodelación tisular en el asma bronquial. Se ha demostrado que la periostina sérica puede predecir la eficacia terapéutica del anticuerpo anti-IL-13 (lebriki-zumab) y del anticuerpo anti-IgE (omalizumab); de esta forma se convierte en un biomarcador prototipo para diagnósticos acompañantes de la enfermedad alérgica (Figura 2). Además, los niveles

FeNO	<25 ppb	25-50 ppb	50< ppb
Síntomas (+)	Considerar diagnóstico alternativo	No controlado	No controlado
Síntomas (-)	Bien controlado Considerar disminuir o suspender	Bien controlado	Riesgo de recaída tras la reducción de ICS

Fig. 1 Guía de tratamiento para pacientes adultos con asma basada en la existencia de síntomas y valores de FeNO (modificado de la referencia 4).

Periostina sérica	Alta	Baja
Anticuerpo anti IL-13 (lebrikisumab	Respondedor	No respondedor
Anticuerpo anti IgE (omalizumab)	Respondedor	No respondedor

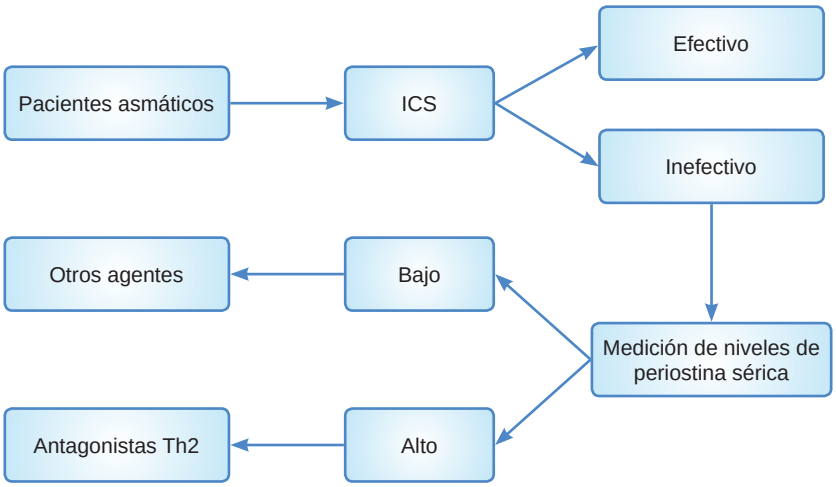


Fig. 2 La periostina sérica como biomarcador para seleccionar antagonistas Th2 en pacientes con asma.
Panel superior: se presentan pacientes con asma respondedores a los antagonistas Th2 dependiendo de los niveles séricos de periostina. Los pacientes que muestran niveles altos de periostina responden al anticuerpo anti-IL-13 (lebrikizumab) y al anticuerpo anti-IgE (omalizumab), mientras que los pacientes con bajos niveles de periostina no responden a estos agentes. *(Resumido de: Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE,Parsey MV, Arron JR, Harris JM. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. N Engl J Med 2011 365; 12, 1088-1098,Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy D F. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma:an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013 187; 804-811).*
Panel inferior: Se muestra un algoritmo de tratamiento a pacientes con asma. La primera opción de tratamiento de pacientes con asma son los ICS. Si son resistentes a los ICS, se recomienda la medición de periostina sérica. Si la periostina es alta, se recomiendan antagonistas Th2; si es baja, se recomiendan otros agentes.

séricos elevados de periostina están relacionados con la hiporespuesta a ICS inhalados, en particular en la fase tardía del asma eosinofílica (Figura 3). Adicionalmente a la periostina, los eosinófilos en esputo son útiles para estimar la eficacia del tratamiento con el anticuerpo anti-IL-5 (mepolizumab). Biomarcadores genéticos, como el gen que codifica la filagrina en casos de disfunción de la barrera epidérmica o el gen de la transcriptasa 1 inducido por glucocorticoides en la respuesta a la terapia con esteroides, representan otra vía para explorar en la investigación en alergias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vijverberg SJ, Koenderman L, Koster ES, van der Ent CK, Raaijmakers JA, Maitland-van der Zee AH. Biomarkers of therapy responsiveness in asthma: pitfalls and promises. *Clin Exp Allergy* 2011; **41**:615-629.

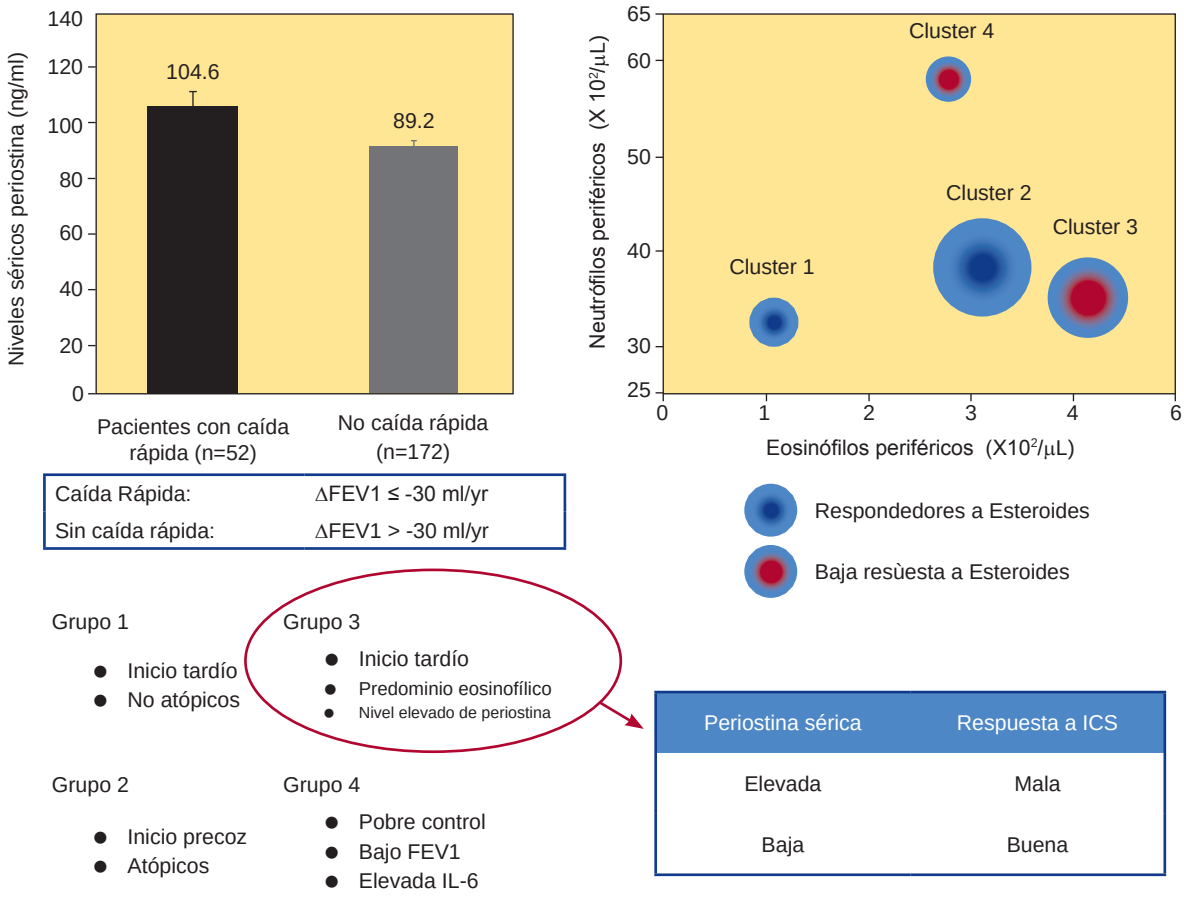
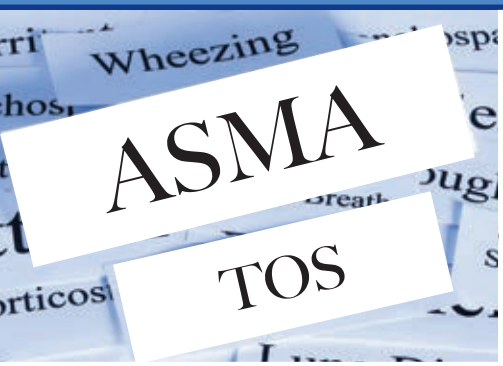


Fig. 3 La periostina sérica como biomarcador para predecir la respuesta a los ICS en pacientes con asma.
Panel superior izquierdo: Se muestran los niveles séricos de periostina en pacientes con caída rápida y lenta del VEF1 (8).
Panel superior derecho: Se muestra el agrupamiento de pacientes con asma, según el conteo de neutrófilos y eosinófilos periféricos.
Panel inferior izquierdo: Se muestran las características de cada subtipo.
Panel inferior derecho: Se muestra la correlación entre la periostina sérica y la respuesta a ICS en el grupo 3.
(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 133/5, Nagasaki T, Matsumoto H, Kanemitsu Y et al. Integrating longitudinal information on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes, 1474-1477, Copyright 2014, con permiso de Elsevier.)

2. Szefler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**:S9-23.
3. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:355-360.
4. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010;**138**:682-692.
5. Izuhara K, Arima K, Ohta S, Suzuki S, Inamitsu M, Yamamoto K. Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int* 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]
6. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;**365**:1088-1098.
7. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy D F. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:804-811.
8. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:305-312.
9. Nagasaki T, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Kita H et al. Integrating longitudinal on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1474-1477.e2.
10. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835-846.
11. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1479-1490.

Sección D



















PRINCIPALES ENFERMEDADES ALÉRGICAS

* Rinitis alérgica
* Rinosinusitis crónica y poliposis nasal
* Alergia ocular
* Asma Pediátrica
* Asma del adulto
* Anafilaxia
* Alergia medicamentosa
* Alergias Alimentarias
* Dermatitis atópica
* Urticaria
* EAACI - GA2LEN - EDF - WAO guías acerca de urticaria
* Angioedema
* Allergic contact dermatitis
* Alergia al látex
* Alergia por picadura de insectosy
* Alergia ocupacional

1 RINITIS ALÉRGICA

Peter W. Hellings
University Hospitals Leuven
Leuven, Belgium

MENSAJES CLAVE

- La Rinitis Alérgica es una inflamación sintomática de la mucosa nasal mediada por IgE
- La IgE específica para alérgenos y la inflamación eosinofílica son característicos de la rinitis alérgica
- La reacción alérgica se extiende más allá de la cavidad nasal, con conjuntivitis y asma frecuentemente asociados a la rinitis alérgica
- Los objetivos del tratamiento de la rinitis alérgica tienden a modular la respuesta inmune alérgica o inducir tolerancia

La rinitis alérgica (RA) representa un **problema de salud mundial** que afecta del 10 al 20% de la población total, lo que hace de la RA la enfermedad no transmisible crónica de mayor prevalencia. Por lo tanto, el impacto **económico** de la RA en términos de significativos costos directos e indirectos no puede ser subestimado.

El **diagnóstico** de la RA se basa en la historia del paciente con al menos 2 síntomas nasales, con hallazgos consistentes en rinoscopia anterior y resultados positivos en pruebas cutáneas o análisis de IgE alérgeno específica en sangre. En RA, linfocitos **T CD4+** tienen un rol clave en la iniciación y la orquestación de la respuesta inmune alérgica a través de la secreción de citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (Figura 1). IL-4 es una citocina clave en la conducción de la sensibilización a alérgenos mediante la inducción del cambio de clase de inmunoglobulina hacia la producción de IgE en los linfocitos B. La interacción de los alérgenos con IgE alérgeno-específica en la superficie de los mastocitos causando puenteo de dos IgE, conduce a una rápida liberación de mediadores preformados como la histamina, que causa los síntomas de la **respuesta nasal temprana**, es decir, estornudos, rinorrea y picor nasal. Tanto la histamina como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), así como mediadores lipídicos generados de novo, tales como leucotrieno C4 y prostaglandina D2, contribuyen a la afluencia de células inflamatorias como los eosinófilos, células $CD4^+$ y basófilos. La afluencia de estas células caracte- riza la **respuesta alérgica tardía** con la obstrucción nasal como su síntoma principal. Tanto IgE específica, así como la inflamación eosinofílica nasal son características de la RA y la distinguen **de otras formas de rinitis,** como la rinitis infecciosa, la rinitis hormonal o la rinitis medicamentosa, rinitis en la vejez y la rinitis ocupacional no alérgica. Recientemente, los linfocitos T reguladores se han mostrado cruciales para el mantenimiento de las respuestas inmunes. Las células T reguladoras $CD4^+CD25^+$ que se encuentran naturalmente y / o las células productoras de IL-10, Tr-1, suprimen las respuestas de los linfocitos Th2 a alérgenos en los estados saludables, mientras que esta inhibición se atenúa en condiciones alérgicas. Una **inmunoterapia** exitosa para condiciones alérgicas mediadas por Th2 está asociada a la inducción de IL-10 y células Tr-1 productoras de TGF-β. Otras formas de **tratamiento médico** apuntan a la supresión de la cascada inflamatoria alérgica. La mayoría de los casos de RA es bien controlada con el tratamiento basado en las guías. Varias consideraciones deben ser hechas en caso de falta de control (Figura 2).

La respuesta inmune alérgica implica una **respuesta inmune nasal y también sistémica.** La naturaleza sistémica de la respuesta inmune alérgica con el aumento de los niveles de IgE, IL-5 y eosinofilia en sangre

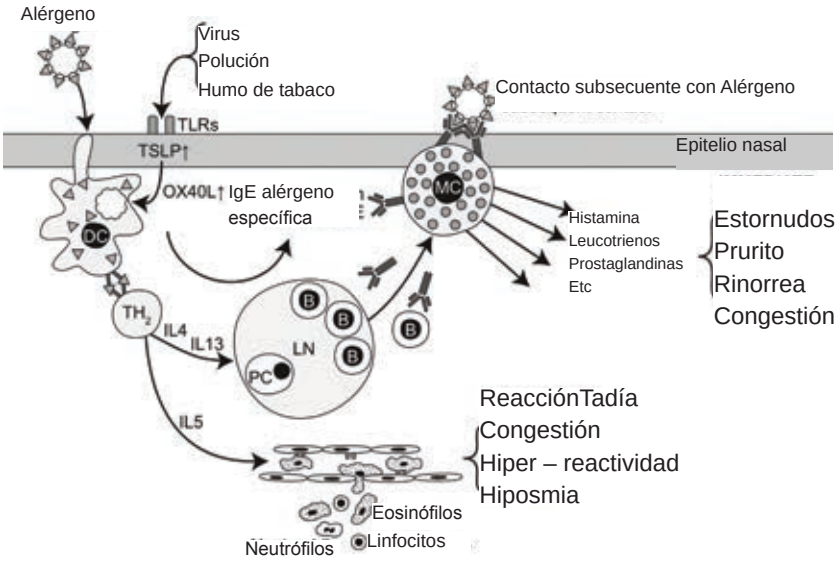


Fig. 1 Mecanismos de reacción de fase inmediata y tardía en la rinitis alérgica. *(Reproducido de The Lancet, 378, Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK, Rinitis alérgica, 752-756, Copyright 2011, con permiso de Elsevier.)*

FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD ('SCUAD')

Exógeno/Endógeno/Factores genéticos
Afección general de las vías aéreas

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Inadecuado consumo de medicamento
Pobre adherencia

AFECCIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES NO CONTROLADA

FACTORES RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO

Diagnóstico incorrecto
Enfermedad local/sistémica concomitante

FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Tratamiento inadecuado
Falta de tratamiento orientado a los síntomas

Fig. 2 Consideraciones a ser hechas en caso de RA no controlada. *(Reproducción con la autorización de Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy 2013;68:1-7, con la autorización de Willey Blackwell.)*

ha sido reconocida desde hace varias décadas. Además de los síntomas nasales, la inhalación de alérgenos en el aire puede dar lugar a síntomas conjuntivales como irritación de los ojos, lagrimeo, congestión de los vasos conjuntivales, quemosis y edema periorbital. La RA puede ser un factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad en las estructuras adyacentes, como las cavidades de los senos paranasales, oído medio, nasofaringe y laringe. A partir de estudios clínicos, es obvio que cualquier falta de un diagnóstico adecuado de la sensibilización a alérgenos inhalados puede resultar en un enfoque terapéutico subóptimo de la rinosinusitis, disfunción tubárica y problemas del oído medio, trastornos de la laringofaringe y disfonía. En vista de la consideración de RA y **asma alérgica** (AA) como parte del síndrome de alergia de las vías aéreas unidas, tenemos hoy en día una buena percepción de la asociación epidemiológica entre estas dos comorbilidades, los requisitos de diagnóstico para considerar el problema de las vías respiratorias superiores o inferiores como una entidad, y las implicaciones terapéuticas para el tratamiento óptimo de la RA y del AA. Los mecanismos inmunológicos de la **interacción naso-bronquial** comprenden la circulación sanguínea sistémica y la red neuronal naso-bronquial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1049-1062.
2. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis.*Lancet* 2011;**378**:2112-2122.
3. Meltzer EO, Bukstein DA.The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;**106**:S12-16.
4. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;**68**:1-7.
5. Burks AW1, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1288-1296.

2 RINOSINUSITIS CRÓNICA Y POLIPOSIS NASAL

Cemal Cingi
Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey

Philippe Gevaert
Ghent University Hospital Ghent, Belgium

Nuray Bayar Muluk
Kırıkkale University Kırıkkale, Turkey

RINOSINUSITIS CRÓNICA Y POLIPOSIS NASAL

La rinosinusitis crónica (RSC) es una de las condiciones médicas crónicas más comunes, con un impacto significativo en la calidad de vida del paciente. La RSC está universalmente clasificada en dos grupos: RSC con poliposis nasal (RSC con PN) y RSC sin PN (RSC sin PN). RSC se define como una inflamación de la nariz y los senos paranasales por ≥12 semanas, sin una resolución completa de los síntomas. En la RSC con PN los pólipos nasales acompañan la inflamación de la RSC. Los pólipos se pueden dividir en eosinofílicos y no eosinofílicos (NE). Los pólipos NE demuestran hipertrofia glandular y deposición de colágeno denso.

Los datos recientes han demostrado que la RSC afecta aproximadamente al 15.5% de la población en general, tanto en Europa como en EE.UU. La prevalencia de RSC diagnosticada por el médico fue del 2-4%.

Los PNs fueron más frecuente en los hombres (2.2 a 1), en la tercera edad (5% a los 60 años de edad y mayores) y en los asmáticos. En los EE.UU., la prevalencia de PN que se encontró fue de 4,2%, con una prevalencia más alta (6,7%) en los pacientes asmáticos. La prevalencia de RSC ha sido reportado ser mayor en los fumadores.

MENSAJES CLAVE

- La rinosinusitis crónica (RSC) afecta aproximadamente del 5-15% de la población general en Europa y EE.UU., con una mayor incidencia en los fumadores
- En los EE.UU., la prevalencia de poliposis nasal (PN) que se encontró fue de 4,2%, con una prevalencia más alta (6,7%) en los pacientes asmáticos.
- Las pérdidas económicas por ausentismo laboral debido a la sinusitis alcanzan 12,5 millones, mientras que los días reportados de actividad restringida fueron hasta 58.7 millones de días en Europa
- Los costos nacionales de salud para RSC llegan a un estimado de 8,6 mil millones de dólares por año en los EE.UU.

Los mecanismos implicados en RSC con/sin PN implican tanto respuestas inflamatorias de tipo Th2 y Th1/Th17, como la activación de células B y la producción local de altos niveles de IgE, superantígenos y la formación de biopelículas (tabla 2 y figura 1). Se han propuesto diversos endotipos (Figura 2).

COSTOS ECONÓMICOS DE RINOSINUSITIS CON POLIPOSIS NASAL.

RSC con PN tiene un alto impacto en la calidad de vida. Los costos indirectos están relacionados con episodios de enfermedad, vinculados al ausentismo laboral, a reclamos de discapacidad, y al ausentismo. Los costos indirectos representan el 40% de los costos totales de la rinosinusitis. Los días laborares perdidos debido a la sinusitis fueron de 12,5 millones y los días con actividad restringida fueron 58.7 millones. Los costos nacionales de salud en los EE.UU. siguen siendo muy altos para la RSC, aproximadamente 8.6 mil millones de dólares por año. En Estados Unidos, el costo total de tratamiento de un paciente con RSC fué de 2.609 dólares por año; en Europa los costos directos de un paciente tratado en un hospital universitario por rinosinusitis crónica grave fue de $ 1.861 / año. La cirugía endoscópica de senos paranasales (ESS) es cara, pero causa una disminución en los costos durante los 2 años post-operatorios. El procedimiento de ESS y los 45 días de recuento del período posterior al procedimiento consumió 7,726 dólares ($ 7,554 - $ 7.898).

TABLA 1

Enfermedades asociadas con RSCconPN	
Deterioro ciliar	PN están presentes en aproximadamente el 40% de los pacientes con fibrosis quística
Alergia	Se reportó que la prevalencia con PN varía de 10% a 64%.
Asma	Informado por el 26% de los pacientes con RSCconPN
Sensibilidad a la aspirina	36-96% de los pacientes tienen RSCconPN
Las biopelículas y S aureus	Correlacionado con formas graves de PN

TABLA 2

Mecanismos involucrados en rinosinusitis crónica
Los niveles de eosinófilos y la polarización hacia citocinas Th2 se asocian más estrechamente con RSC con PN en el occidental
Los pólipos asiáticos son menos eosinofílicos que RSCconPN en el Occidental, exhibiendo una polarización a citocinas Th1 / 17
La rinosinusitis crónica con poliposis nasal presenta edema, bajos niveles de TGF-β y baja actividad de las células T reguladoras.
Aumento del número de linfocitos T y linfocitos T activados, células T CD4 + / CD8 +, y eosinófilos
Las elevaciones de las células B tisulares, células plasmáticas y las inmunoglobulinas (niveles elevados de IgE local) se asocian con RSCconPN.
Aproximadamente el 50% de los pacientes RSCconPN muestran una respuesta de células B y T en el tejido compatibles con la exposición previa al superantígeno de estafilococo local.
Las biopelículas y / o residencia intracelular de bacterias puede aumentar la resistencia a la terapia estándar
La rinosinusitis fúngica alérgica se asocia en el 14% de Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
Los niveles de vitamina D3, una molécula inmunorreguladora, se han encontrado bajos en Rinosinusitis crónica con poliposis nasal, lo que sugiere un papel potencial en la terapia de reemplazo

Las recomendaciones para RSC con PN se muestran en la Figura 3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA.Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2013;**27**:473-478.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;1-298.
3. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy* 2009;**23**:255-260.
4. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1479-1490.
5. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;**120**:423-427.

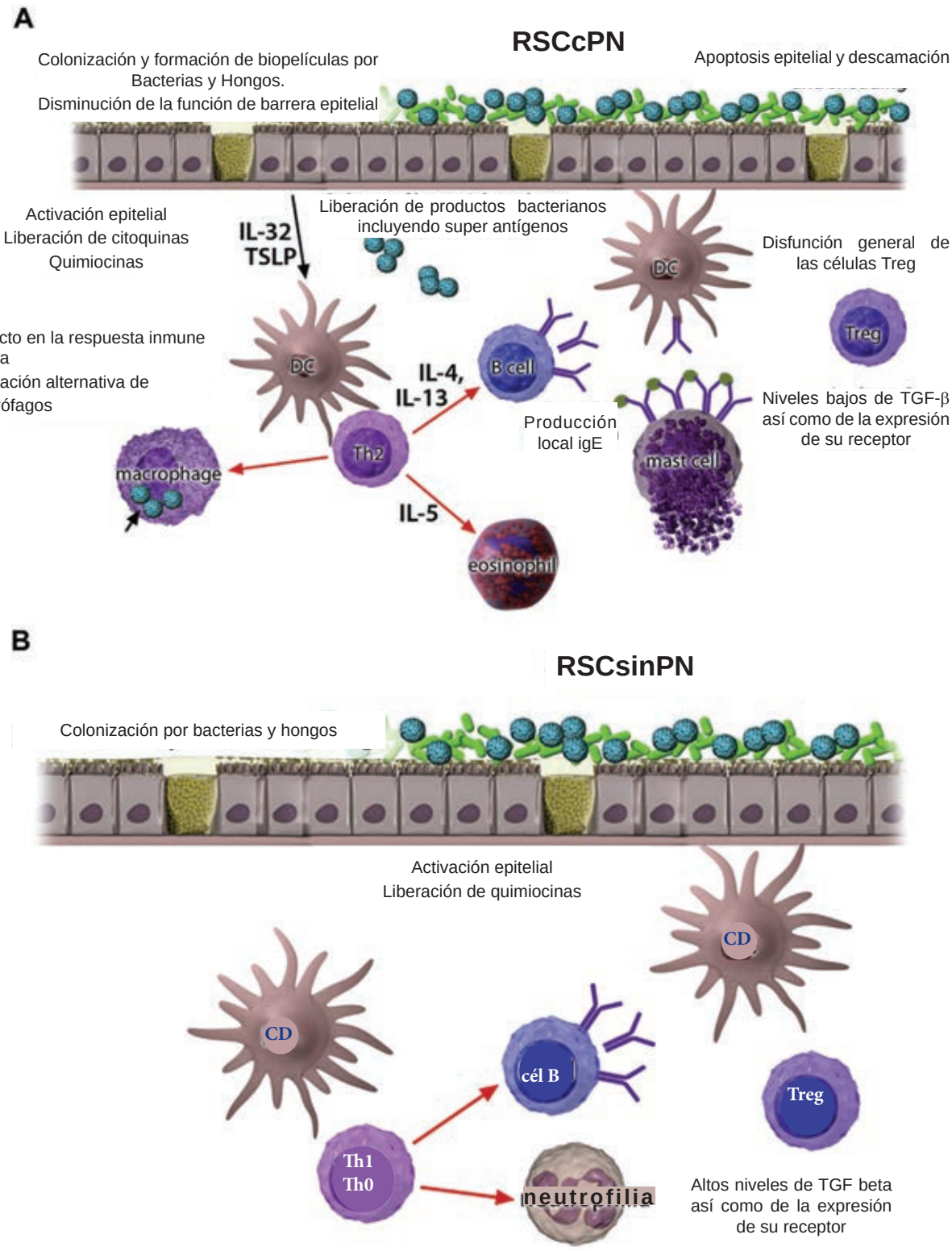


Fig. 1 Mecanismos detrás de la rinosinusitis crónica (*Reproducido por J Allergy Clin Immunol, 131/6, Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 1479-1490, Copyright 2013, con permiso de Elsevier.*)

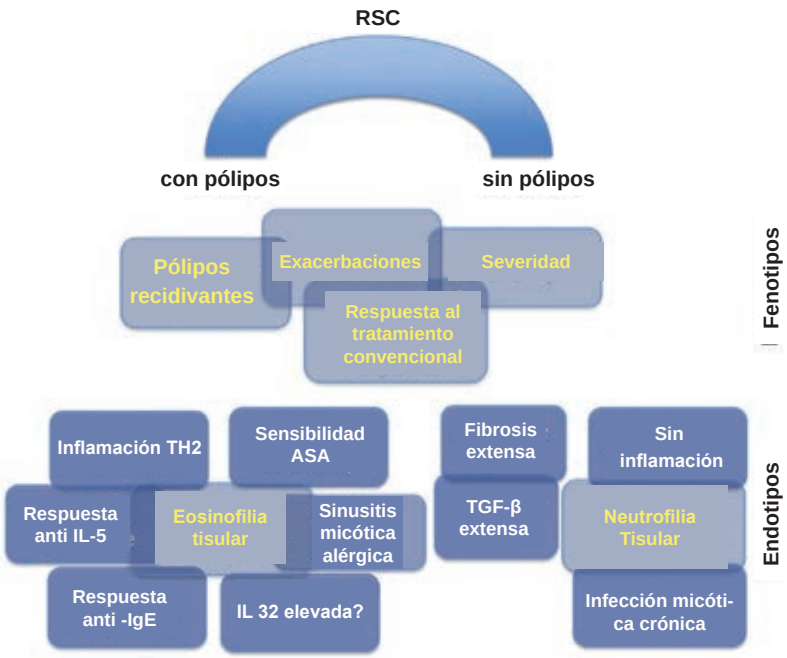


Fig. 2 Propuesta de los fenotipos y endotipos de la enfermedad en RSC *(Reproducido de J Allergy... 2013, con permiso de Elsevier.)*

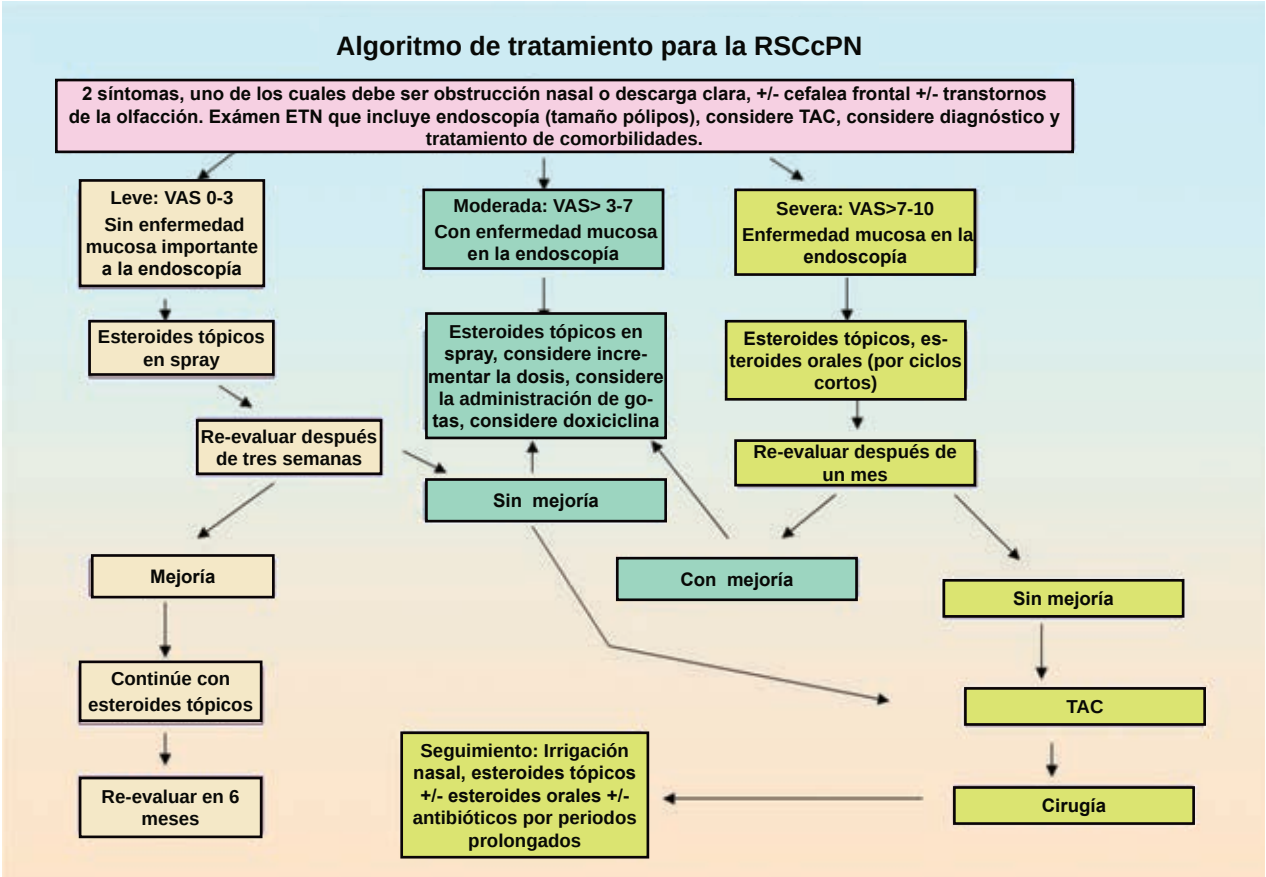


Fig.3 Evidencia en terapéutica y recomendaciones para la RSCcPN. (*Adaptado de Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2011; 1-298.*)

3 ALERGIA OCULAR

Constance H. Katelaris
University of Western Sydney and Campbelltown Hospital
Sydney, Australia

MENSAJES CLAVE

- La conjuntivitis alérgica (CA) es el desorden alérgico más común, afectando aproximadamente al 25% de la población, frecuentemente acompaña a la rinitis alérgica; la CA estacional y perenne, aunque no amenaza la vida, impacta significativamente en la calidad de vida del paciente.
- El ojo seco frecuentemente coexiste con la CA y ambos requieren de un manejo óptimo.
- El tratamiento con corticoides intranasales y la terapia ocular tópica específica mejoran la CA.
- Los desórdenes complejos, como la queratoconjuntivitis alérgica y la queratoconjuntivitis vernal, son peligrosas para la vista y podrían requerir el uso de corticoides tópicos y un tratamiento conjunto con el oftalmólogo.
- Los potentes y bien tolerados medicamentos tópicos que estabilizan los mastocitos han mejorado sustancialmente el manejo de la alergia ocular; los corticoesteroides tópicos no tienen un rol en la CA; los agentes inmunosupresores pueden ser de beneficio en las formas de CA que amenazan la vista.

Las conjuntivitis alérgicas (CA) agrupan un amplio espectro de enfermedades inflamatorias de la conjuntiva que se presentan de varias formas. Es la patología ocular alérgica más frecuente y afecta aproximadamente al 25% de la población, llevando a los pacientes a consultar a médicos clínicos, alergólogos y oftalmólogos. Los síntomas de la CA incluyen prurito ocular, epífora, enrojecimiento, quemosis y edema de párpados (figura 1). El prurito es considerado el síntoma característico, aunque también podría estar presente en los pacientes con ojo seco. Generalmente, los signos son más dramáticos y obvios en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional, en comparación con la forma perenne.

La conjuntivitis alérgica estacional y perenne (CAE y CAP) son los tipos más frecuentes y, en general, se encuentran asociados con la alergia nasal. Son causadas por una clásica reacción de Hipersensibilidad tipo 1 a aeroalergenos comunes. La CAE, que incluye aproximadamente el 80% de la alergia ocular, presenta una sintomatología más compleja y problemática que la CAP. Los desencadenantes son los de la rinitis alérgica estacional, típicamente pólenes de árboles, pastos y arbustos. La CAP es similar a la CAE, pero se presenta durante todo el año. Es desencadenada por la exposición crónica a aeroalergenos, como los ácaros del polvo casero, los epitelios de animales y los hongos. Generalmente CAE y CAP son autolimitadas, dependiendo de la exposición al alérgeno.

Otras patologías alérgicas oculares, como la queratoconjuntivitis estacional (QCE) y la queratoconjuntivitis atópica (QCA), son potencialmente riesgosas para la vista. Ambas tienen una inmuno-fisiopatología más compleja. La QCE no es una patología frecuente y se presenta en niños y adolescentes, con una prevalencia en el sexo masculino de 2 a 1. Hay una variación estacional en la gravedad aunque la condición no está directamente causada por la exposición a aeroalergenos, y es más grave y prevalente en climas secos y calurosos. Generalmente tiene un período que abarca de 2 a 10 años y eventualmente siempre se supera. Los síntomas característicos son prurito intenso, marcada fotofobia y secreción viscosa; al voltear el párpado se observa edema de párpado superior con la conjuntiva palpebral en empedrado. Otros signos incluyen puntos de Trantas (compuestos por eosinófilos y detritos celulares que se ven alrededor del limbus), y en los casos severos la córnea puede estar involu-

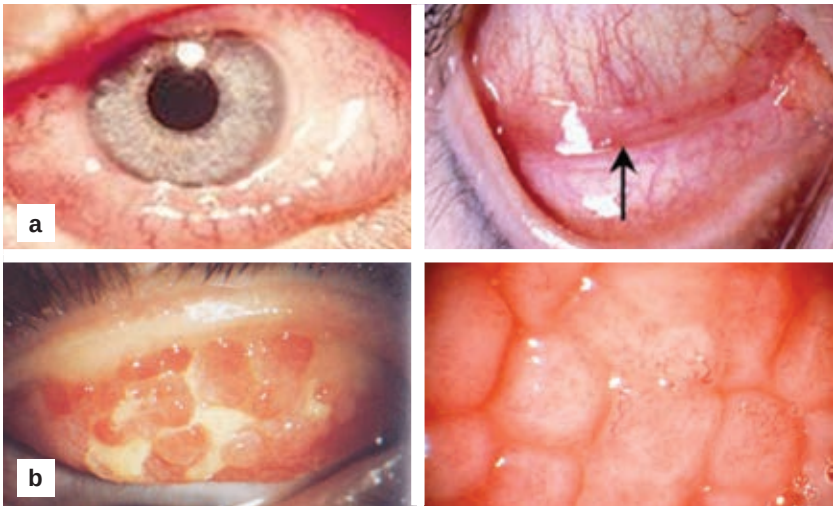


Fig. 1 lagrimeo, enrojecimiento, quemosis y edema de párpado en la conjuntivitis alérgica. 1b Conjuntiva palpebral superior en empedrado en la queratoconjuntivitis atópica y vernal.

crada presentando desde una queratitis punteada a una úlcera, la cual puede amenazar la vista. La QCA es una conjuntivitis severa, crónica y bilateral que se asocia a la dermatitis atópica. Se presenta en aproximadamente el 25% de los adultos que padecen dermatitis atópica, con signos dérmicos que preceden a la inflamación ocular y el eccema de párpados como un compañero habitual. Los síntomas pueden ser debilitantes; se pueden presentar cicatrices sub-conjuntivales y distorsión de los bordes palpebrales; la inflamación crónica conjuntival y la alteración de la película lagrimal pueden ocasionar una úlcera, cicatrización y pérdida de la visión. Alrededor del 5% de los pacientes con QCA crónica desarrollan cataratas y presentan riesgo de otras complicaciones tal como queratocono, desprendimiento de la retina e in- fección ocular herpética.

La conjuntivitis de células papilares gigantes no es una patología frecuente en estos días. Está causada por una exposición crónica a un cuerpo extraño y solía ser frecuente con el uso de lentes de contacto por largos períodos pero, gracias a las lentes modernas, ha disminuido su frecuencia. Sin embargo, puede ser vista en aquellos pacientes portadores de prótesis y suturas oculares. El síndrome de ojo seco es causado por la disminución de la producción de lágrimas o por la alteración de la estabilidad de la película lagrimal. Puede ser confundida con cuadros alérgicos y coexiste frecuentemente con la conjuntivitis alérgica. Esta patología empeora con el uso de antihistamínicos orales; mientras que el uso regular de lubricantes es una opción terapéutica adicional en estos pacientes, ya que ayudan a la remoción del alérgeno, aliviando los síntomas.

Las estrategias de tratamiento para todas las formas de conjuntivitis alérgicas comienzan con la identificación del alérgeno, su evitación total o parcialmente, seguido por una prueba de terapias no farmacológicas, como la irrigación y la lubricación del ojo, y la terapia farmacológica. El tratamiento del componente nasal de la rino-conjuntivitis alérgica puede brindar una significativa mejoría de los síntomas oculares, pero también están disponibles algunos tratamientos específicos oculares. Generalmente, los antihistamínicos tópicos son más efectivos que los orales, debido a que los últimos pueden exacerbar los síntomas del ojo seco si se toman regularmente. Para los pacientes que experimentan síntomas frecuentes y molestos se encuentran disponibles los medicamentos estabilizadores de los mastocitos; dicho tratamiento se debe comenzar una a dos semanas antes de la temporada sintomática para un mayor alivio. A menudo, se utilizan conjuntamente con antihistamínicos tópicos. Medicación con múltiples acciones (estabilizadores mastocitarios y antihistamínicos) se convirtieron en el tratamiento de elección para pacientes con síntomas más problemáticos.

Los corticoides tópicos son los medicamentos principales en el manejo de la queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica, pero deben ser cuidadosamente monitoreados por un oftalmólogo. La ciclosporina tópica (Restasis) puede ser útil en aquellos pacientes con inflamación crónica dependientes de células T, como la QCE y QCA, Donde puede ser un ahorrador de corticoides.

En general, la alergia ocular es manejada por los médicos clínicos; sin embargo, los pacientes que no responden a la terapia convencional o aquellos que padecen patologías más complejas que potencialmente ponen en peligro la visión o requieren del uso de corticoides tópicos deben ser derivados a médicos especialistas para su manejo especializado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bremond-Gignac D. The clinical spectrum of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;**2**:321-324.
2. Katelaris CH. Ocular allergy: implications for the clinical immunologist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;**90**:23–27.
3. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008;**29**:565–574.
4. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;**89**:298–303.
5. Jun J, Bielory L, Raizman MB. Vernal conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;**28**:59-82.

4 ASMA PEDIÁTRICA

Stanley J. Szefler
University of Colorado
Aurora, EUA

MENSAJES CLAVE

- En los últimos 20 años se ha puesto más énfasis en reconocer la carga total del asma sobretodo en niños, y se han tomado los pasos necesarios para reconocer la enfermedad para intervenir tempranamente.
- No existen medidas claras, estandarizadas, para evaluar el resultado del efecto del tratamiento, especialmente en niños pequeños.
- Mientras más pequeño es el niño más limitada es la información disponible acerca de la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Conforme el niño va creciendo los principios del tratamiento son un reflejo cercano a aquellos usados en niños mayores y adultos.
- La investigación actual en asma pediátrica se enfoca en los métodos para eliminar las exacerbaciones de asma y para cambiar la historia natural del asma.

¿QUÉ ES ASMA?

En la presente actualización de la iniciativa Global para el Asma, el asma se describe como una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada como una inflamación de la vía aérea y definida por la presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, falta de aire, opresión torácica y tos que varía en el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. Es una enfermedad respiratoria crónica que puede afectar del 1 al 18 % de la población, con una variabilidad considerable entre países (Figura1). La variación en los síntomas conforme transcurre el tiempo es desencadenada por factores como el ejercicio, la exposición a alérgenos, el clima o las infecciones respiratorias virales. Los síntomas, así como la limitación del flujo aéreo, se pueden resolver espontáneamente o en respuesta a medicamentos, y pueden en un momento dado estar ausentes por semanas o meses. Los pacientes pueden experimentar episódicas de asma que pueden amenazar su vida con una carga económica significativa para los pacientes y para la comunidad.

Mientras no existan pruebas diagnósticas confirmatorias, el asma puede presentarse en etapas tempranas de la niñez como enfermedades del tracto respiratorio. Con el incremento de la frecuencia de estas enfermedades, la aparición de síntomas respiratorios entre las enfermedades, y el desarrollo de alergia, el diagnóstico se vuelve más claro Los síntomas son aliviados con terapia broncodilatadora de acción corta. Un incremento en los síntomas frecuentemente conlleva al inicio de una terapia de control a largo plazo, especialmente de esteroides inhalados.

En los últimos 20 años se ha puesto más énfasis en reconocer la carga total del asma sobretodo en niños, y se han tomado los pasos necesarios para reconocer la enfermedad para intervenir tempranamente. Sin embargo, no existen medidas claras estandarizadas para evaluar el resultado del tratamiento,, especialmente en niños pequeños. El estado actual de manejo del asma se sintetiza en el Reporte de Estrategias de la Iniciativa Global para el Asma.

HACIA DÓNDE NOS DIRIGIMOS

Los médicos no están satisfechos con las herramientas disponibles para el diagnóstico y el monitoreo del asma. Nuestro tratamiento actual se ha desarrollado con el paso de los años en hacer énfasis en la terapia de control a largo plazo para prevenir síntomas (Figura 2). Sin embargo, mientras más pequeño es el niño más limitada es la información disponible sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Conforme el niño va creciendo los

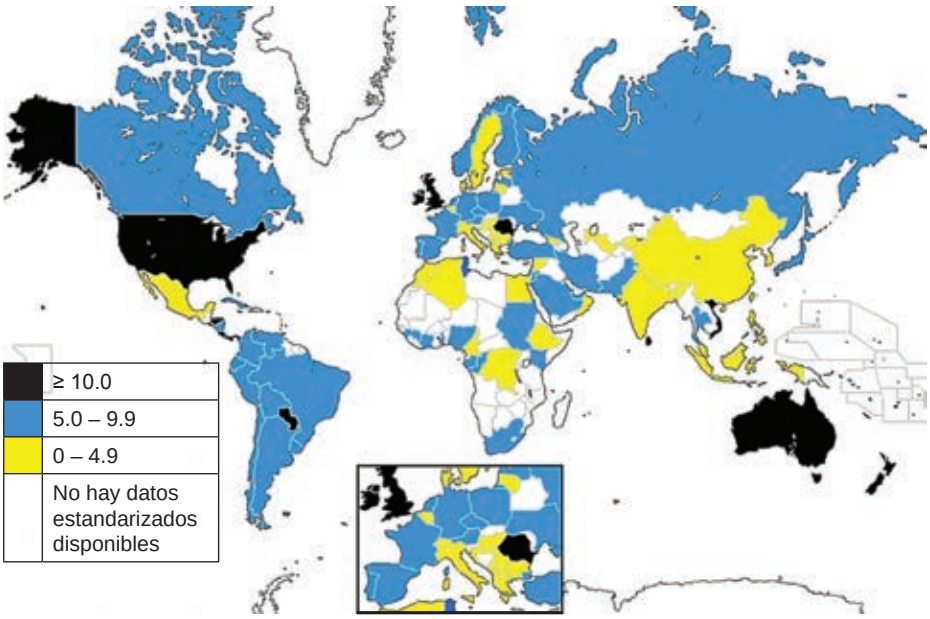


Fig.1 Datos proporcionados por el Dr. Richard Beasley y basados en la Fase III de ISAAC (Lai CKW y col. Thorax 2009; 64:476-83). Donde no hay datos disponibles de ISAAC Fase III, las cifras han sido tomadas del Reporte del Impacto Global del Asma (Masoli m Y col. Allergy 2004; 59:469-78). La prevalencia actual de asma en el grupo etáreo de 13 a 14 años se estima del 50% de la prevalencia de sibilancias autoreportadas en los 12 meses previos. (Estrategia Global para el Manejo y Prevención del Asma (Apendice en línea), revisada en el 2014 © Iniciativa Global para el Asma (GINA) todos los derechos reservados. Accesibles en http://www.ginasthma.org)



Fig. 2 Avances en el tratamiento del asma basados en un esfuerzo para mejorar los resultados en asma..

principios del tratamiento son un reflejo cercano a aquellos usados en niños mayores y adultos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, www.ginaasthma.org, updated May 2014.
2. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;**64**:476-483.
3. Szefler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Giacoia G, Green TP, Jackson DJ et al. Asthma across the ages: Knowledge gaps in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:3-13.
4. Busse, WW, Morgan WJ, Taggart V, Togias A. Asthma Outcomes Workshop: Overview. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:S1-8.

5 ASMA DEL ADULTO

Leif Bjermer
Lund University
Lund, Sweden

MENSAJES CLAVE

- El asma compromete todo el tracto respiratorio desde la vía aérea superior hasta las vías aéreas periféricas pequeñas.
- La inflamación de la vía aérea refractaria a los esteroides y la remodelación son fenómenos comunes en el asma del adulto
- La falta de control del asma con el tratamiento estándar de corticoesteroides inhalados se debe a la falta de control de la inflamación de la vía aérea pequeña y/o de las comorbilidades.
- Las terapias para el asma futuras deben ir dirigidas hacia el componente sistémico de la enfermedad y el objetivo debe ser no sólo lograr el control, sino también modificar el curso de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El asma es un problema global que afecta alrededor de 300 millones de individuos en el mundo. Debido a que el asma afecta principalmente a personas en edad productiva, los costos económicos por esta enfermedad son elevados. La visión general del asma ha cambiado considerablemente en los últimos 50 años. Inicialmente se consideraba un desorden meramente causado por broncoespasmo, sin embargo, progresivamente se ha reconocido el componente inflamatorio de la enfermedad, y últimamente el componente inflamatorio sistémico. La nueva visión del asma principalmente como un desorden inflamatorio sistémico, requerirá de nuevos manejos y estrategias de tratamientos, estrechamente ligados a la Alergología e Inmunología Clínica.

DESDE LA LIBERACIÓN DEL BRONCOESPASMO HACIA EL CONTROL DE LA INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA

Durante las últimas décadas se han producido muchos cambios en los paradigmas tendientes a entender los mecanismos del asma del adulto. En la década de los 60 y 70, el foco se encontraba en el músculos liso y el tratamiento con broncodilatadores tanto sistémicos como inhalados se utilizaban como terapia de mantenimiento y durante los ataques agudos. A fines de los años 70 hubo un cambio en el paradigma pasando de los broncodilatadores al tratamiento antiinflamatorio con los corticoesteroides inhalados. El asma era considerado un desorden eosinofílico de la vía aérea central y se pensaba que el tratamiento antiinflamatorio apropiado con los corticoesteroides inhalados (CEI) controlaría el asma e incluso en algunos casos podría curarla. Sin embargo, prontamente se evidenció que el tratamiento con los CEI solo lograba controlar parte de la enfermedad y que una vez suspendido el tratamiento había una rápida recaída de los síntomas. A pesar de que los CEI controlan gran parte de la inflamación, existen otros mecanismos refractarios a los corticoesteroides que a la larga inducen cambios en los tejidos, como la remodelación de la vía aérea, la cual lleva a hiperreactividad bronquial persistente y a un deterioro progresivo de la función pulmonar. El control de la inflamación crónica y de la remodelación tisular representa en consecuencia uno de los principales desafíos del futuro.

IMPORTANCIA DE LA VÍA AÉREA PEQUEÑA EN EL ASMA

Es ampliamente reconocido que una fracción importante de los pacientes tratados con CEI no alcanza un control clínico aceptable, incluso cuando se corrige la mala adherencia. Una explicación probable es que los CEI no cubren todos los aspectos de la inflamación (existen distintos endotipos inflamatorios). También se ha demostrado que estos pacientes tienen un alto grado de inflamación

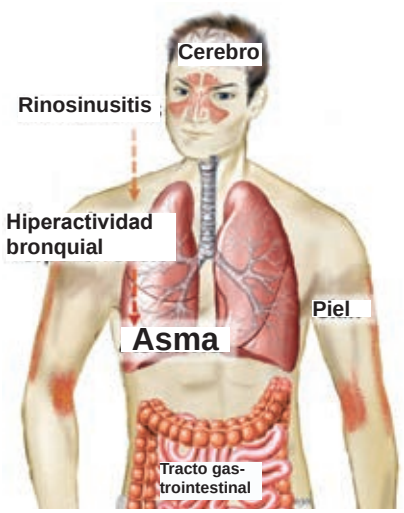


Fig. 1 La nueva visión del asma como una enfermedad sistémica inflamatoria con una estrecha relación entre la vía aérea superior e inferior. La mayoría de los pacientes con asma tienen asociada rinosinusitis. Muchos pacientes con rinitis/rinosinusitis tienen hiperreactividad bronquial, mientras que el desarrollo clínico del asma se asocia con un compromiso extendido de la vía aérea periférica pequeña. El sistema respiratorio también se encuentra bajo la influencia de comorbilidades asociadas tanto en el tracto gastrointestinal (sensibilización a alérgenos alimentarios, inflamación intestinal), en la piel (dermatitis atópica, disfunción de barrera) como al sistema nervioso (red neuro-inmunológica, disfunción cognitiva)

parcialmente resistente a los CEI, especialmente en la vía aérea periférica. La vía aérea periférica pequeña, usualmente referida como la 'zona silenciosa', es responsable de menos del 10% de la resistencia de la vía aérea, pero contiene más del 90% del volumen total. Esto puede explicar por qué las mediciones del PEF o FEV se correlacionan pobremente con las importantes variables del asma, tales como los síntomas, las exacerbaciones y la calidad de vida. En el contexto clínico, la vía aérea pequeña no es tan silenciosa. Su inflamación se asocia a importantes características de la enfermedad tales como síntomas nocturnos o inducidos por el ejercicio y el riesgo para las exacerbaciones de asma; todos ellos están relacionadas con la descontrolada inflamación de la pequeña vía aérea.

DESDE UNA ENFERMEDAD PULMONAR A UN DESORDEN INFLAMATORIO SISTÉMICO

La visión tradicional del asma la ha catalogado como un desorden centrado en un órgano, meramente pulmonar. Sin embargo, en la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con asma tienen una o más comorbilidades que interfieren con el control adecuado de la enfermedad. Mas del 80% de los asmáticos tienen rinitis o rinosinusitis y esta asociación es mayor mientras más severa sea la enfermedad. Por tanto, mientras más severa y de difícil control sea el asma, la rinitis/rinosinusitis concomitante estará casi siempre presente. Desafortunadamente este hecho tan obvio ha sido ignorado por las compañías farmacéuticas que desarrollan fármacos para el asma, excluyendo de los estudios clínicos al fenotipo más común: el paciente rinítico-asmático.

No sólo la vía aérea superior tiene un impacto importante en el control del asma. También se ha visto que la sensibilización a ciertos alérgenos alimentarios predispone al desarrollo de asma a lo largo de la vida. Estudios recientes sugieren una asociación entre la disfunción de la barrera de la piel, dermatitis e inflamación de la vía aérea. Por tanto no sólo la vía aérea, sino también la cutánea podían ser importantes puertas de entrada para inducir sensibilización a los aeroalérgenos.

Una tercera asociación importante entre el asma y la inflamación sistémica es la red neuro-inmunológica. La ansiedad y la depresión son más prevalentes en pacientes con asma y alergia. Más aún, las respuestas neuro-endócrinas al stress biológico afectan diversas funciones somáticas incluyendo la vía aérea y ésta será un área de investigación muy importante a futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1269-1275.
2. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;**20**:23-30.
3. Kline JN, Rose RM. Central nervous system influences in asthma. *Adv Exp Med Biol* 2014;**795**:309-319.
4. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013;**62**:151-161.
5. Manuyakorn W, Howarth PH, Holgate ST. Airway remodelling in asthma and novel therapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;**31**:3-10.
6. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 993;**148**:1252-1257.
7. Pawankar R, Bunnag C, Chen Y, Fukuda T, Kim YY, Le LT et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008)-western and Asian-Pacific perspective. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;**27**:237-243.

Global Atlas of Asthma

PRONTO EN VERSIÓN ESPAÑOL

Asthma from epidemiology, risk factors and mechanisms to phenotypes and management

J. Christian Virchow	DE	What is asthma
Jeffrey M. Drazen	US	History of asthma
M. Innes Asher	NZ	The asthma epidemic - Global and time trends of asthma in children
Jon Genuneit Deborah Jarvis Carsten Flohr	DE UK UK	The asthma epidemic - Global and time trends of asthma in adults
Peter Burney	UK	Death and disability due to asthma
Roy Gerth van Wijk	NL	Socio-economic costs of asthma
Ulrich Wahn	DE	Natural history of asthma
Roger Lauener	CH	Genetics of asthma
Scott T. Weiss Kelan Tantisira	US	Pharmacogenetics of asthma
Mübeccel Akdis	CH	The pathogenesis of asthma
Massimo Triggiani Marek Jutel Edward F. Knol	IT PL NL	The underlying mechanisms of asthma
Sally Wenzel	US	Phenotypes & endotypes: emerging concepts on asthma heterogeneity
Isabella Annesi-Maesano	FR	Environmental risk factors for asthma
Erika von Mutius	DE	Life style risk and protective factors for asthma
Jürgen Schwarze	UK	Infections and asthma
Graham Roberts	UK	Emerging risk and protective factors for asthma
Patrick G. Holt	AU	Perinatal and early life influences on asthma development
Helen Smith	UK	Psychological factors and asthma
Adnan Custovic	UK	The complex network of asthma risk and protective factors
Nikolaos G. Papadopoulos	GR	Asthma in childhood
Dennis K. Ledford	US	Asthma in the elderly
Louis-Philippe Boulet	CA	Asthma in the elite athlete
Jennifer A. Namazy Michael Schatz	US	Asthma in pregnancy
Santiago Quirce Enrico Heffler	ES IT	Work-related asthma
Brunilda Marku Alberto Papi	IT	Asthma management
James Fingleton Richard Beasley	NZ	Asthma monitoring

Diseases associated with asthma

Anthony J. Frew	UK	Atopy and asthma
Peter W. Hellings	BE	Upper airway diseases and asthma
Peter G. Gibson	AU	Asthma and obesity, the twin epidemics
Marek L. Kowalski Sevim Bavbek	PL TR	Aspirin exacerbated respiratory disease
Richard F. Lockey	US	Gastro-esophageal reflux disease and asthma
Mario Cazzola	IT	Cardiovascular diseases and asthma
Ronald van Ree Antonella Muraro	NL IT	Food allergy and asthma
Thomas Werfel Clive Grattan	DE UK	Skin and lung: atopic dermatitis, urticaria and asthma

Major current problems in asthma

Cezmi A. Akdis	CH	Unmet needs in asthma
David J. Jackson Sebastian L. Johnston	UK	Asthma exacerbations
Thomas B. Casale	US	Severe asthma
Ken Ohta Hiroyuki Nagase	JP	Adherence to asthma treatment
Ruchi S. Gupta Christopher M. Warren	US	Social determinants of asthma
Hugo E. Neffen	AR	Inequities and asthma

Prevention and control of asthma

Kai-Håkon Carlsen Karin C. Lødrup Carlsen	NO	Primary and secondary prevention of asthma
M. Beatrice Bilò Moisés Calderón Victòria Cardona	IT UK ES	Allergen specific immunotherapy in asthma
Paul M. O'Byrne	CA	Asthma control
Ioana Agache	RO	Best buys for asthma prevention and control
Tari Haahtela	FI	Evidence for asthma control – zero tolerance to asthma with the Finnish programmes
Jean Bousquet	FR	The need for integrated and complimentary strategies in the political agenda
Osman M. Yusuf	PK	Policies and strategies to facilitate access to asthma diagnosis and treatment
Gary W.K. Wong	PRC	Policies and strategies to reduce risk factors for asthma
Neil C. Thomson	UK	Tobacco control and asthma
Luis Delgado Renata Barros André Moreira	PT	Implementation of a healthy life style and asthma
Philippe Eigenmann	CH	Individual interventions for asthma prevention and control
Dermot Ryan	UK	The role of Primary Care in the prevention and control of asthma
Breda Flood Georg Schäppi	UK CH	Role of patient organisations in the control and prevention of asthma
Erkka Valovirta	FI	Social mobilisation for prevention and control of asthma
Shanthi Mendis	WHO	Asthma in resource constrained settings
Pascal Demoly	FR	Dealing with the implementation gap for asthma prevention and control
Bolesław Samoliński Agnieszka Czupryniak	PL	Generating resources for prevention and control of asthma
William W. Busse	US	Asthma prevention and control: Why it should not be ignored any longer?
Cezmi A. Akdis	CH	Vision, roadmap and a land-marking event

6

ANAFILAXIA

F. Estelle R. Simons
University of Manitoba
Manitoba, Canada

MENSAJES CLAVE

- El diagnóstico de Anafilaxia se basa en criterios clínicos validados. Usualmente es mediada por IgE, pero también puede ocurrir a través de mecanismos inmunológicos independientes de IgE o estimulación directa de mastocitos
- Entre los pacientes con anafilaxia, son vulnerables los infantes, adolescentes, mujeres gestantes, ancianos, asmáticos, cardiópatas, pacientes con enfermedades con activación mastocitaria y aquellos que toman ciertos medicamentos. Cofactores que amplifican la anafilaxia incluyen el ejercicio, la infección y el estrés emocional.
- El tratamiento inicial debe enfocarse en una rápida inyección intramuscular de epinefrina (adrenalina) en la zona media y externa del muslo, solicitar ayuda, colocar al paciente en posición supina, proporcionar oxígeno suplementario y fluidos intravenosos, y un monitoreo estrecho.
- El manejo al egreso debe incluir una preparación al paciente para el manejo de sus recurrencias en el ambiente comunitario y prevención de recurrencias mediantes confirmación de desencadenante/s, iniciando evitación del alergeno e inmunomodulación.

La Anafilaxia es una reacción alérgica seria que puede causar la muerte. Su inicio es súbito (desde minutos a pocas horas) y típicamente involucra múltiples sistemas del organismo. La prevalencia de la anafilaxia a lo largo de la vida tomando en cuenta cualquier desencadenante es al menos del 1%. Los factores del paciente y otros cofactores que afectan la anafilaxia son similares alrededor del mundo (Figura 1). La importancia de diferentes desencadenantes de la anafilaxia es variable según la edad y la situación geográfica. Comúnmente la anafilaxia ocurre a través de un mecanismo inmunológico dependiente de IgE, desencadenado por alimentos, veneno de insectos punzantes, medicamentos o látex. También puede ser inducida por otros mecanismos inmunológicos o por estimulación directa de los mastocitos. En la anafilaxia idiopática, debe considerarse la posibilidad de un desencadenante nuevo o una patología con activación de los mastocitos (Figura 2)

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la anafilaxia para utilizarse en las áreas médicas y en estudios epidemiológicos están validados y tienen alta sensibilidad, buena especificidad y un alto valor predictivo negativo. Los signos y síntomas de piel y membranas mucosas así como signos tales como prurito, rubor, ronchas y angioedema están presentes en el 80-90% de los episodios. Los síntomas respiratorios, gastrointestinales y cardiovasculares también son comunes; sin embargo el choque no está necesariamente presente, aun en anafilaxia severa o fatal (Figura 3).

El manejo inicial incluye tener un protocolo, evaluar al paciente, y luego, rápida y simultáneamente buscar ayuda, inyectar epinefrina (adrenalina) intramuscular en la zona media externa del muslo y colocar al paciente en posición supina o en una posición cómoda. Se proporcionará además: oxigeno suplementario, administración de fluidos intravenosos, y resucitación cardiopulmonar. Debe monitorearse la frecuencia y función cardiaca, presión arterial y oxigenación. Si es posible, antes del tratamiento con epinefrina no debe administrarse los antihistamínicos H_1-antihistamines, H_2-antihistamínicos, glucocorticoides y agonistas beta-2 adrenérgicos, o como monoterapia (Figura 4). Los pacientes con anafilaxia refractaria a epinefrina, oxigeno suplementario y administración de fluidos in-

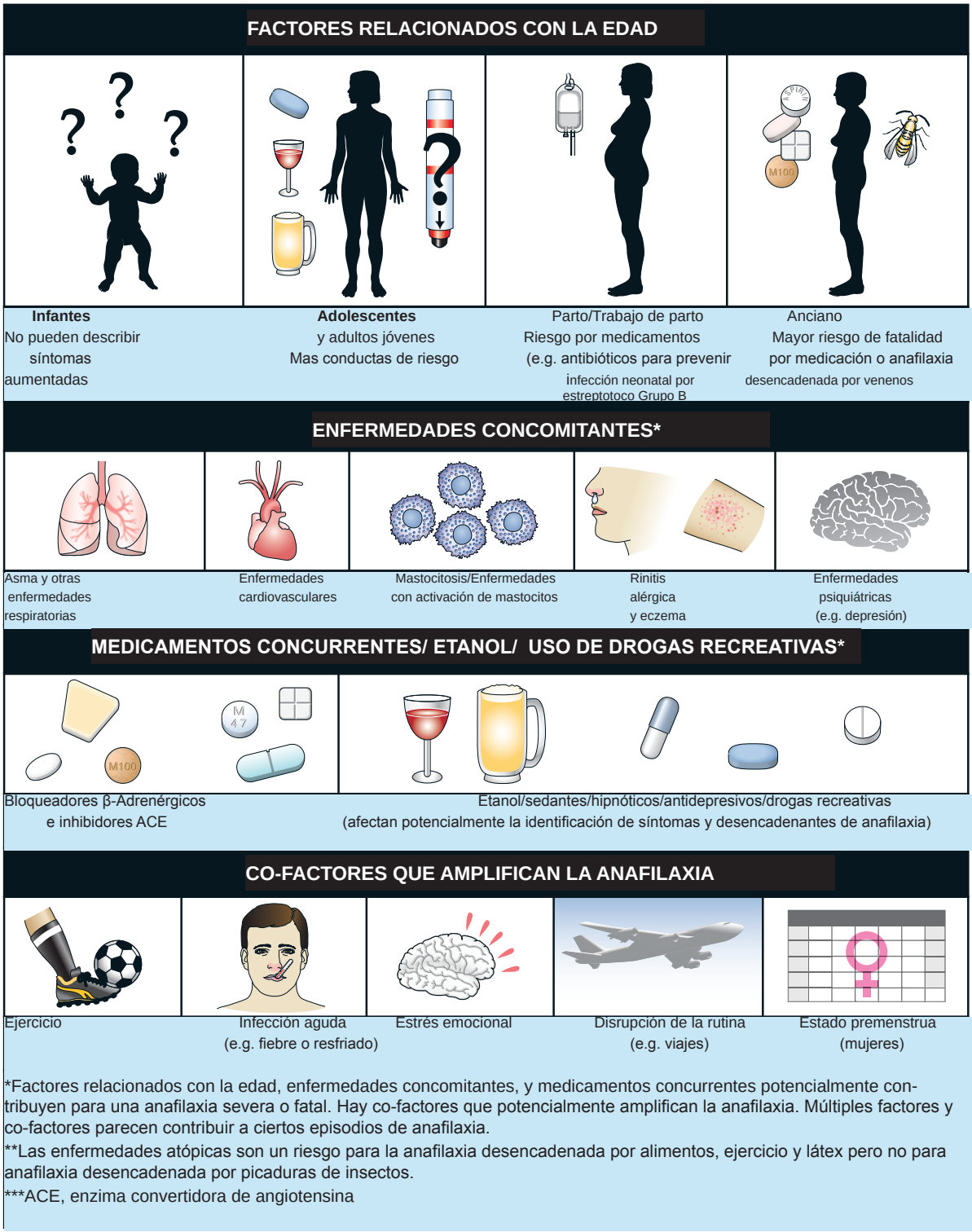


Fig. 1 Factores relacionados con la edad, enfermedades concomitantes, medicación concurrente y factores amplificadores de la anafilaxia. Múltiples factores y cofactores parecen contribuir a algunos episodios de anafilaxia. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol 127/3. Simmons FER, Ardusso LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines summary. 587-593. e1-e22, Copyright 2011, con permiso de Elsevier)*

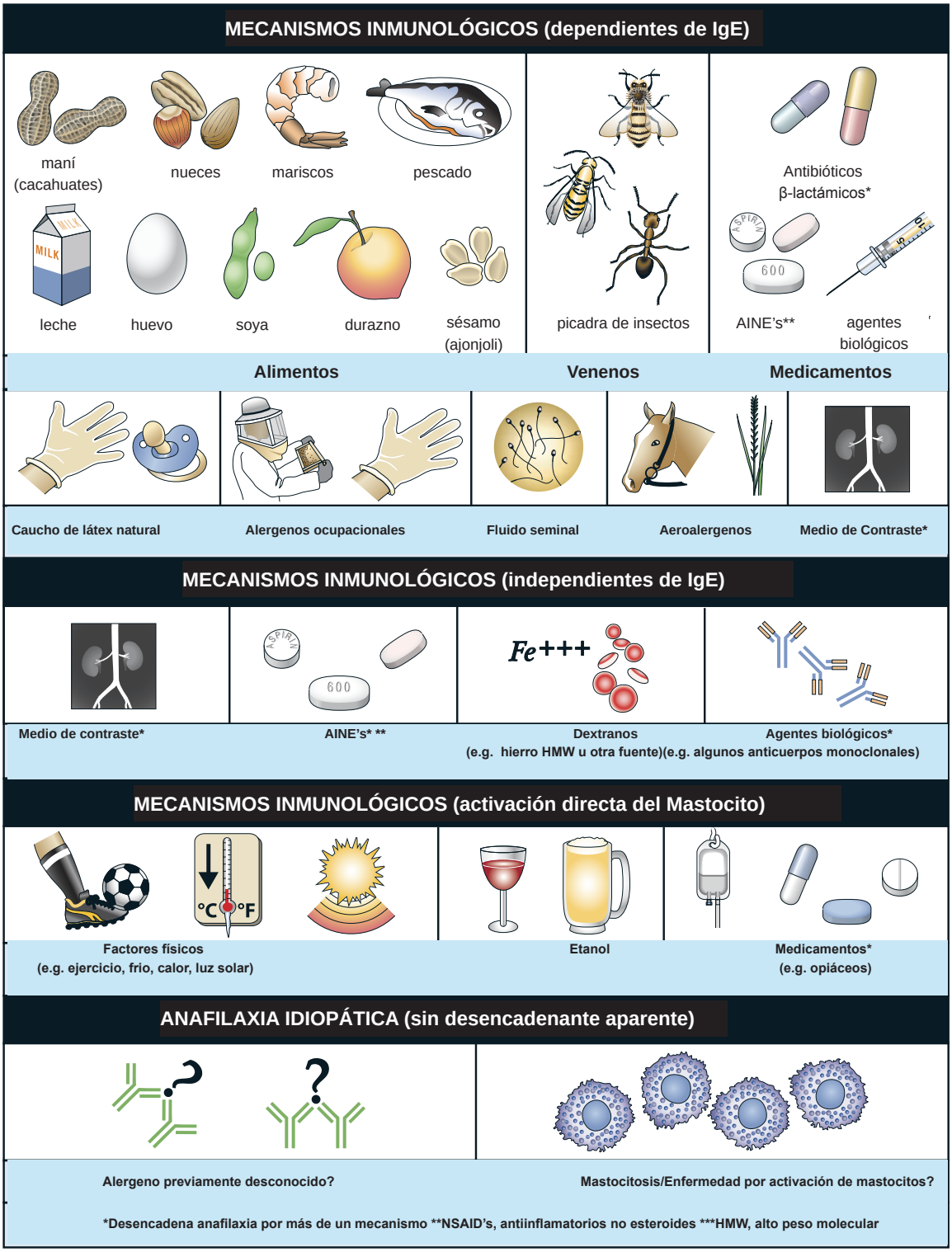


Fig. 2 Mecanismos de anafilaxia y desencadenantes. La anafilaxia es usualmente desencadenada por un alergeno a través de un mecanismo IgE dependiente, sin embargo, también se puede desencadenar por otros mecanismos inmunológicos o estimulación directa de los mastocitos. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol 127/3. Simmons FER, Ardusso LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines summary. 587-593. e1-e22, Copyright 2011, con permiso de Elsevier)*

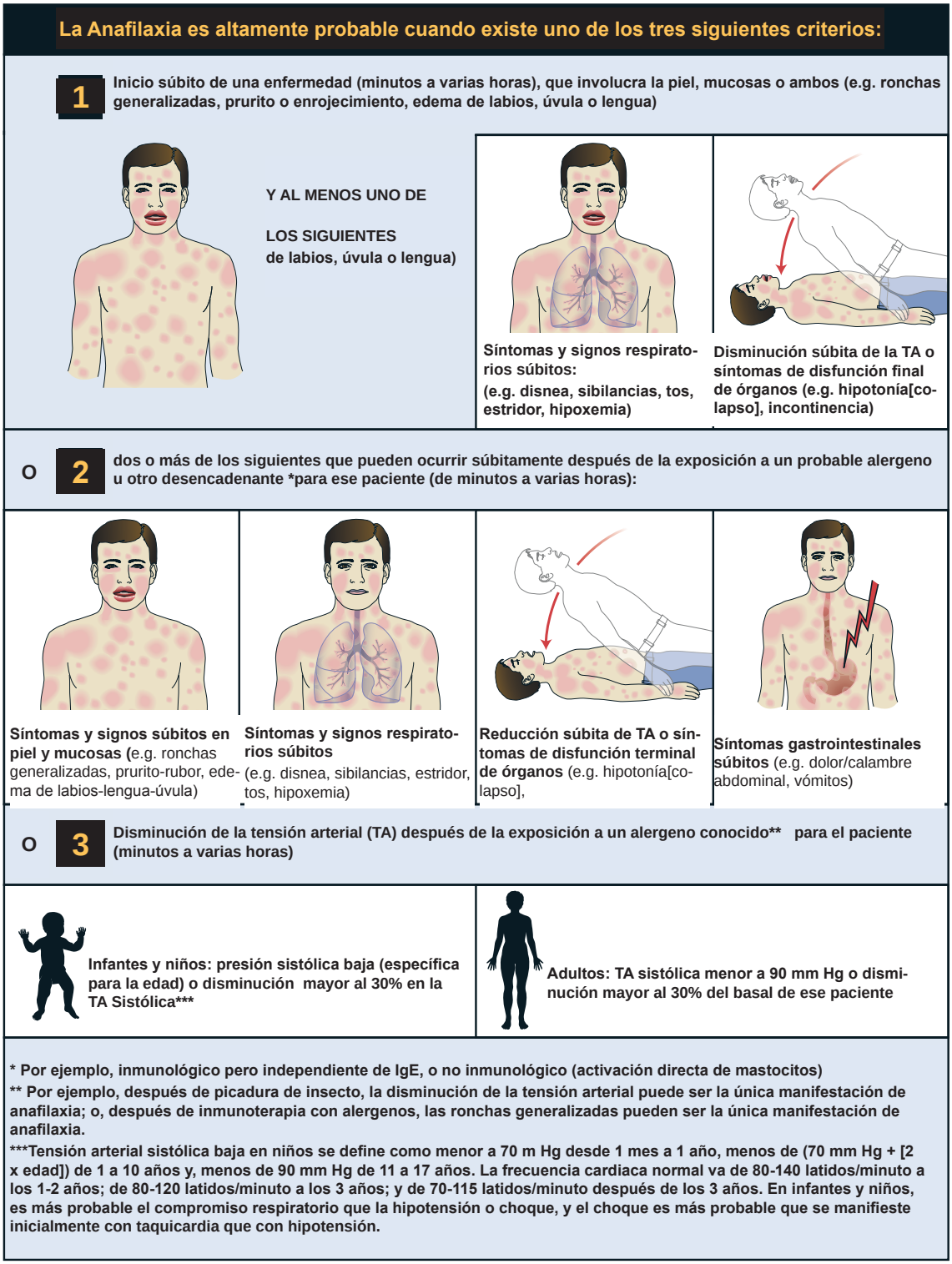


Fig. 3 Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia. Estos criterios fueron desarrollados como un instrumento para ayudar a reconocer la anafilaxia en pacientes con instalación súbita de signos y síntomas característicos. Han sido validados para su uso en estudios clínicos y epidemiológicos. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol 127/3. Simmons FER, Ardusso LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines summary. 587-593. e1-e22, Copyright 2011, con permiso de Elsevier)*

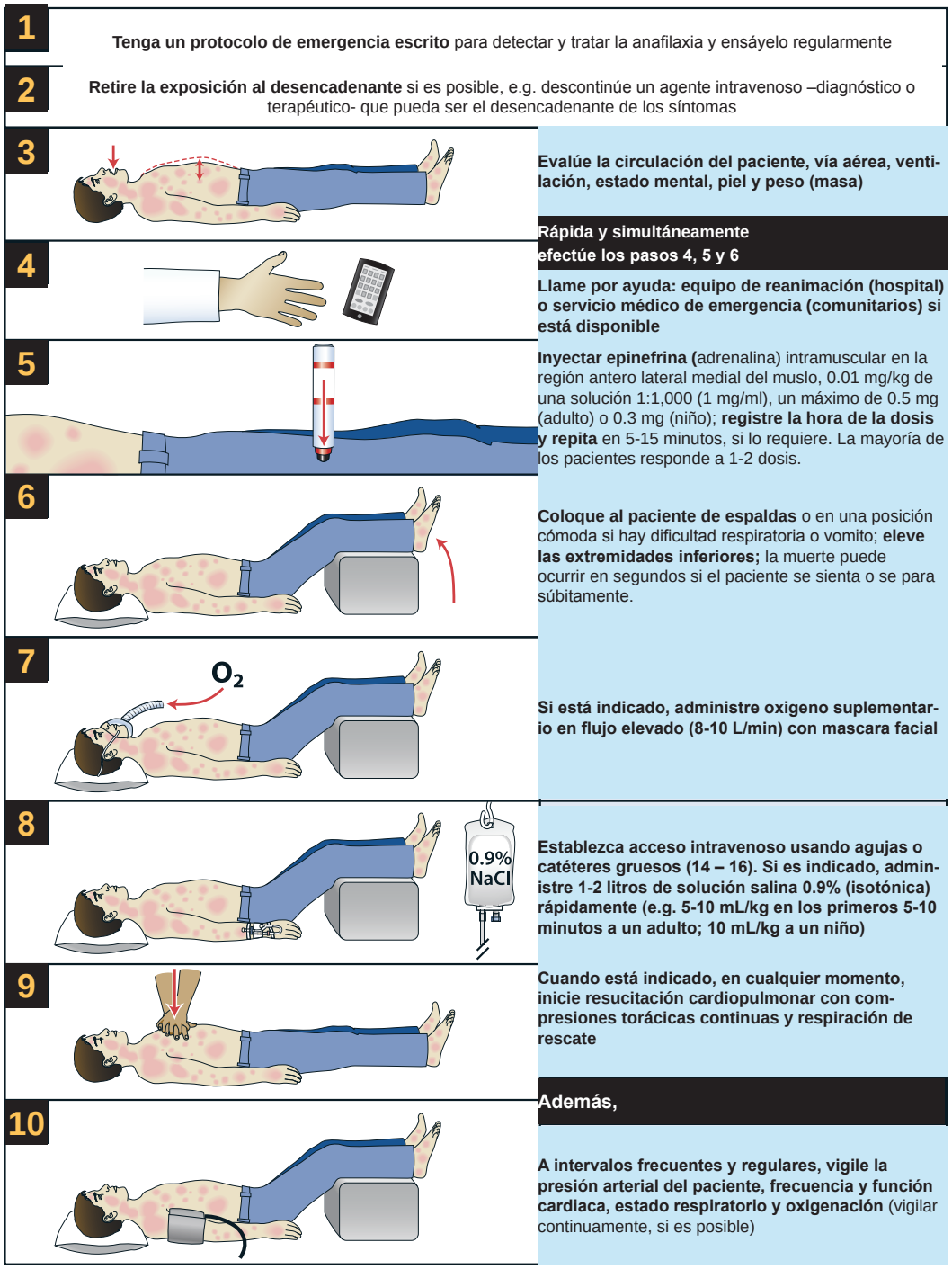


Fig. 4 Manejo inicial de la anafilaxia. La preparación es de suprema importancia. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como la anafilaxia es detectada dado que la muerte puede ocurrir en minutos. Antes de iniciar ventilaciones de rescate, debe comenzarse la resucitación cardiopulmonar con compresiones torácicas (frecuencia de 100-120/minuto y profundidad de 5-6 cm en adultos, frecuencia ≥ 100 compresiones/minuto y profundidad de 5 cm en niños -4 cm en infantes-) *(Reimpreso de J Allergy Clin Immunol 127/3. Simmons FER, Ardusso LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines summary. 587-593. e1-e22, Copyright 2011, con permiso de Elsevier – Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 117/2, Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al Second Symposium on the definition and management of anaphylaxis summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium, 391-397 Copyright 2006, con permiso de Elsevier)*

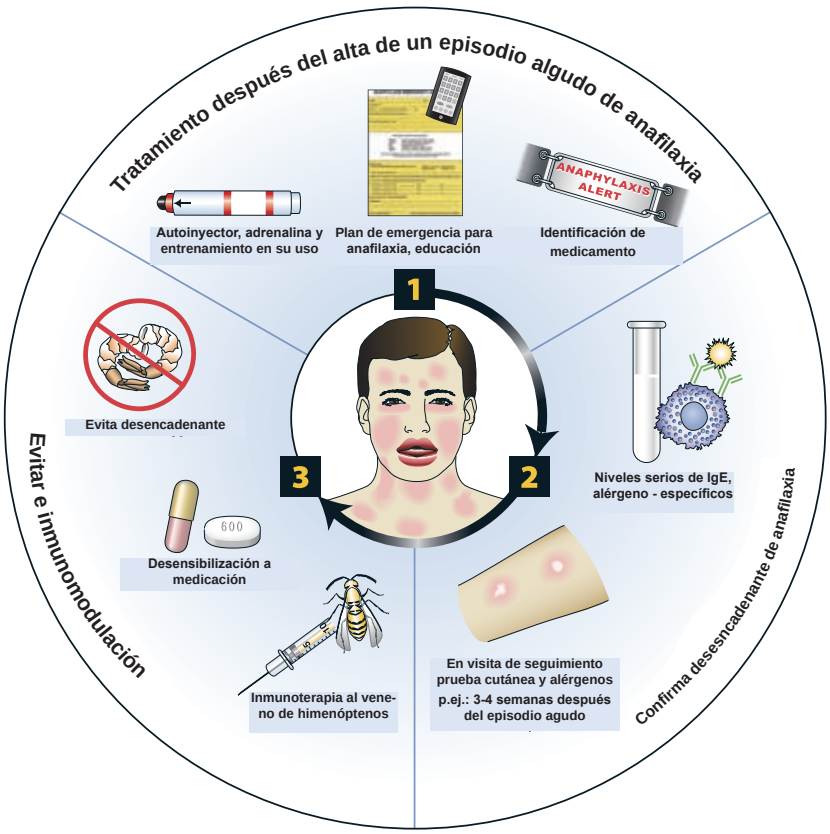


Fig. 5 Manejo posterior al egreso. Panel 1: manejo posterior al egreso después del manejo de la anafilaxia en un centro de salud. Panel 2: los desencadenantes de la anafilaxia sugeridos por la historia clínica son confirmados en pruebas cutáneas y mediciones de IgE específica para alergenos. Panel 3: El manejo a largo plazo involucra evitar el(los) alergeno(s) confirmados e inmuno modulación relevante. (*Reproducido de J Allergy Clin Immunol 127/3. Simmons FER, Ardusso LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines summary. 587-593. e1-e22, Copyright 2011, con permiso de Elsevier) Figuras 1-5 preparadas por J. Schaffer.*

travenosos requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos con soporte respiratorio e inotrópico.

Posterior a tratamiento de un episodio de anafilaxia, se debe preparar al paciente para el automanejo sus recurrencias en la comunidad, llevando consigo uno o más auto inyectores de epinefrina, utilizándola rápidamente cuando la anafilaxia se presente; además, se debe desarrollar y utilizar un plan personalizado de emergencia y portar una identificación médica (Figura 5).

Para prevenir las recurrencias, un paciente que ha sido tratado por anafilaxia debe ser evaluado por un médico especialista en alergia e inmunología que confirmará el o los desencadenantes por medio de pruebas cutáneas, medición de niveles de IgE específica para alergenos y otras investigaciones, si fuera del caso. Las pruebas cutáneas deben efectuarse al menos de 3 a 4 semanas posteriores al evento de anafilaxia, y, de ser negativas en un paciente con historia fuertemente sugestiva de anafilaxia, deben repetirse de semanas a meses más tarde. Se debe proveer al paciente de información sobre evitación de los desencadenantes relevantes. Según el caso, se iniciarán inmunomodulación con inmunoterapia específica para alergenos o protocolos de desensibilización a medicamentos. Las comorbilidades como asma o patologías cardiovasculares deben recibir un manejo óptimo (Figura 5).

La investigación en anafilaxia ya no se obstaculiza por la percepción de que es una entidad rara, de que no tiene una definición aceptable o por falta de criterios clínicos diagnósticos validados. Se ha desarrollado una agenda global para mejorar el conocimiento sobre la epidemiologia, factores de riesgo de pacientes, mecanismos y desencadenantes, y, métodos óptimos de diagnóstico, manejo y prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;**68**:1353-1361.
2. Simons FER, Ardusso LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:587-593.e1-e22.
3. Simons FER, Ardusso LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM et al. ICON: Anaphylaxis (International Consensus on Anaphylaxis). *World Allergy Org J* 2014;7:9 (DOI: 10.1186/1939-4551-7-9).
4. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:391-397.
5. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;**67**:691-698.
6. Dhami S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilo MB et al.; on behalf of the EAACI Food, Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014;**69**:168-175.

7 ALERGIA MEDICAMENTOSA

Pascal Demoly
University Hospital of Montpellier
Montpellier, France

MENSAJES CLAVE

- Las reacciones de hipersensibilidad medicamentosa (por sus siglas en inglés DHRs) comprenden el 15 % de todas las reacciones adversas a medicamentos y afectan a más de 7% de la población general.
- El término "alergia medicamentosa" se reserva para reacciones de hipersensibilidad medicamentosa (DHRs) mediadas inmunológicamente con evidencia directa e indirecta de anticuerpos o células T específicas para el medicamento.
- Las presentaciones clínicas se clasifican como reacciones inmediatas y (no inmediatas). Las inmediatas son mayormente mediadas por IgE mientras que las no inmediatas) son mediadas por células T especificas.
- Son comunes tanto los subdiagnósticos (debido a deficiencias en reportar) como los sobrediagnósticos (debido al abuso del termino "alergia").
- El protocolo de diagnóstico para hipersensibilidad medicamentosa (DHRs) debe comprender un trabajo secuencial que inicie con una historia clínica lo más exhaustiva posible , seguida, cuando están validadas, por pruebas "in vivo" (cutáneas y de provocación) y en algunos casos por pruebas biológicas "in vitro".

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM o ADRs en inglés) que clínicamente se asemejan a alergias son llamadas reacciones de hipersensibilidad medicamentosa (DHRs). Comprenden el 15% de todas las RAM, y afecta a más del 7% de la población general. El término "alergia medicamentosa" se reserva para las reacciones mediadas inmunológicamente, después de mostrar una evidencia directa o indirecta de presencia de anticuerpos específicos o de células T específicas. Estas reacciones son generalmente impredecibles. Pueden ser potencialmente mortales, provocar o prolongar hospitalización, estableciendo cambios en terapias subsecuentes. Representan una preocupación significativa para los médicos clínicos y los pacientes.

Aunque urticaria y erupciones maculopapulares son las manifestaciones más frecuentes, existen varias presentaciones clínicas que se clasifican artificialmente en dos tipos (Figura 1) de acuerdo al tiempo de inicio de la reacción después de la administración del medicamento:

1) **Reacción Inmediata:** ocurre menos de una hora después de la toma del medicamento, usualmente se presenta como urticaria aislada, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o anafilaxia con o sin colapso cardiovascular (shock anafiláctico) y

2) **Reacciones no Inmediatas:** ocurren con síntomas cutáneos variados entre una hora y varios días después de la toma del medicamento (tales como urticaria de inicio tardío, erupciones maculopapulares, erupciones medicamentosas fijas, vasculitis, enfermedades ampollosas como la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), síndrome de Stevens Johnson (SJS) y erupciones bullosas fijas generalizadas), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (AGGP) y exantemas flexulares e intertriginosos relacionados con medicamentos. Los órganos internos pueden ser afectados individualmente o relacionados a síntomas cutáneos, incluyendo hepatitis, fallo renal, neumonitis, anemia, neutropenia y trombocitopenia. La primera categoría es mediada por IgE específica mientras que la segunda es mediada por células T específicas.

Tanto el sub-diagnóstico (debido a sub-reportes) como el sobre-diagnóstico (debido al uso exagerado

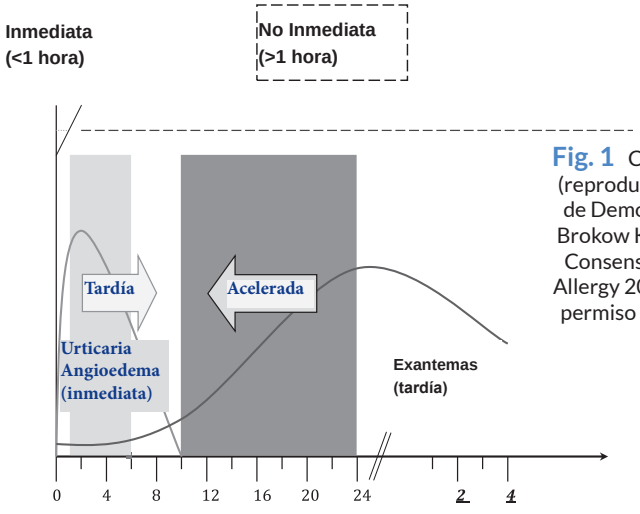


Fig. 1 Cronología del DHRs (reproducido con el permiso de Demoly P. Adkindon NF, Brokow Ketal., International Consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69-420-37 con permiso de Willy Blackwell.

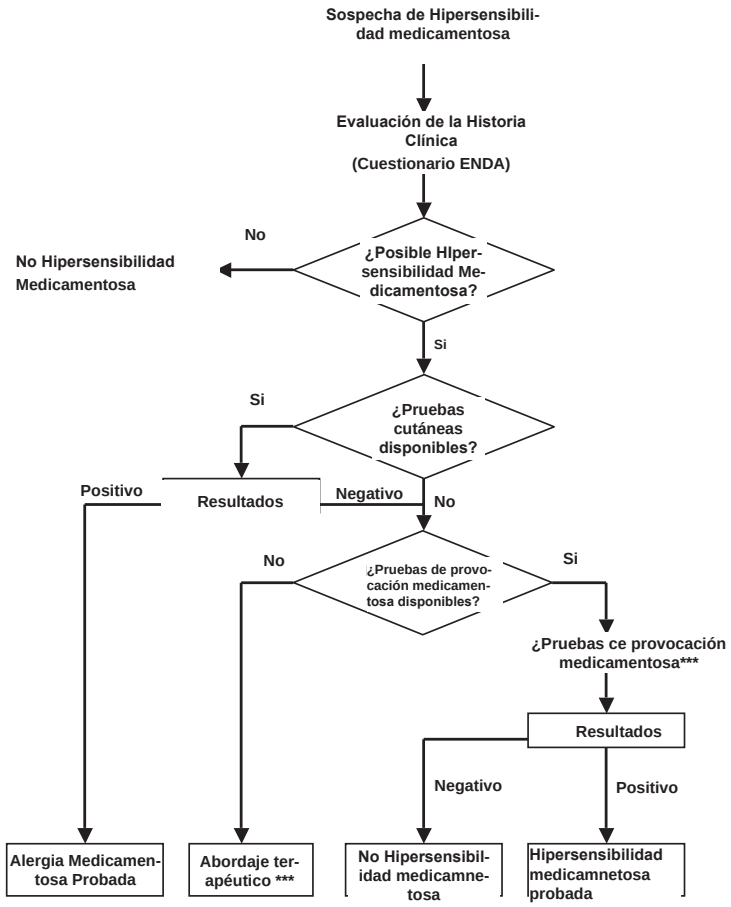


Fig. 2 Diagrama de secuencia para evaluar DHRs.
*Las pruebas biológicas disponibles actualmente carecen de sensibilidad para diagnóstico de alergia medicamentosa.
**En ausencia de contraindicación.
***Si no hay alternativa disponible (eg. NMBA, agentes quimioterapéuticos) se permite re-administrar el medicamento bajo estricta supervisión, considerando premedicación y/o desensibilización (reproducido con el permiso de Demoly P., Atkinson NF, Broclow K et Al; International Consensus

del termino "alergia") son comunes. Para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad (DHRs) se requiere un trabajo escalonado que inicia con una historia clínica tan exhaustiva como sea posible, seguida de pruebas "in vivo" (cutáneas y de provocación) y en algunos casos raros por pruebas biológicas "in vitro" cuando están validadas para algunos grupos de medicamento.

Se dispone de varios documentos de guías y consensos sobre reacciones de hipersensibilidad medicamentosa (DHRs) general o específica de grupos de medicamentos que dan soporte al diagnóstico. El reciente consenso internacional (ICON) de alergia medicamentosa sintetiza múltiples guías en un documento de consenso general que ha sido aprobado y aceptado. Este documento provee una guía para solución y diagnósticos firmes con la finalidad de encontrar alternativas cuando el medicamento responsable es confirmado (figura 2). Solamente un exhaustivo trabajo diagnóstico hará posible una mejor clasificación de las reacciones y proveerá de mejor información y recomendaciones al paciente para tratamientos futuros. Todavía queda mucho por hacer para entender mejor las reacciones de hipersensibilidad medicamentosa (DHRs) y para diagnosticar reacciones cutáneas severas en las cuales las pruebas de provocación medicamentosas están contraindicadas y en el campo del diagnóstico biológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;**5**:309-316.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF 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**:832-836.
3. Demoly P, Adkinson F, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;**69**:420-437.

8 ALERGIAS ALIMENTARIAS

Susanne Halken
Odense University Hospital
Odense, Denmark

Antonella Muraro
Padua General University Hospital
Padua, Italy

MENSAJES CLAVE

- Las alergias alimentarias pueden resultar en una considerable morbilidad, limitaciones de la calidad de vida y costos
- La anafilaxia con compromiso vital puede complicar el curso de la alergia alimentaria
- La prevalencia de las alergias alimentarias auto reportadas son aproximadamente seis veces más frecuentes que las comprobadas por pruebas de reto
- La presencia de IgE específica para alérgenos indica sensibilización, sin embargo, una reacción alérgica clínica puede ser probada sólo por pruebas de reto oral
- El manejo incluye la evitación de los alimentos implicados asi como asegurar una educación dietética suficiente para alcanzar comportamientos que lleven a excluir los alérgenos y el manejo de las reacciones agudas.

Las alergias alimentarias se asocian con una considerable morbilidad, limitación en la calidad de vida, costos y pueden, en algunas circunstancias, resultar en una anafilaxia que ponga en riesgo la vida. Aquí radica la importancia de mejorar la accesibilidad de toda la población a diagnósticos y tratamientos apropiados que aseguren una vida sana para estos pacientes. Las reacciones adversas a alimentos engloban muchos tipos diferentes de manifestaciones con varias clases de mecanismos incluyendo los tóxicos, enzimáticos y reacciones de hipersensibilidad por lo que el término "Alergia Alimentaria" se refiere a un subgrupo de reacciones de hipersensibilidad a los alimentos en las cuales un mecanismo inmunológico ha sido de- mostrado incluyendo los mediados y no-mediados por IgE (Fig. 1).

La presentación clínica de las alergias alimentarias involucran un gran espectro de síntomas (Tabla 1), disparados por la ingesta de ciertas comidas, a veces en una pequeña cantidad o incluso por la inhalación o el contacto con la piel. Aunque estos síntomas son frecuentemente reportados en la población en general, si se investigan adecuadamente, con frecuencia no son causados por alergia a alimentos, de hecho, en un estudio reciente la prevalencia de alergia alimentaria auto reportada fue, aproximadamente, seis veces mas alta que aquella comprobada por una prueba de reto con alimentos y de igual forma, la prevalencia de alergia a alimentos fue generalmente más alta en niños que en adultos y mientras la prevalencia de alergia primaria parece ser estable a través del tiempo, las alergias secundarias causadas por reacción cruzada entre alérgenos alimentarios e inhalantes parecen estar en aumento.

Un diagnóstico apropiado es necesario para un tratamiento adecuado y seguro, en la que una historia dietética minuciosa es fundamental para poder establecer diagnósticos diferenciales e identificar los alimentos desencadenantes potencia- les (Tabla 2). La positividad del prick test y la IgE específica para alérgenos alimentarios pueden determinar sólo la sensibilización por lo que la eliminación de alimentos de la dieta seguido de una prueba de reto oral son necesarios para confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria (Fig. 2). Recientemente, la medición in vitro de IgE específica para componentes de algunos alergenos alimentarios (componentes que dan diagnóstico) han mostrado resultados promisorios pero, estudios adicionales son necesarios para validar su relevancia

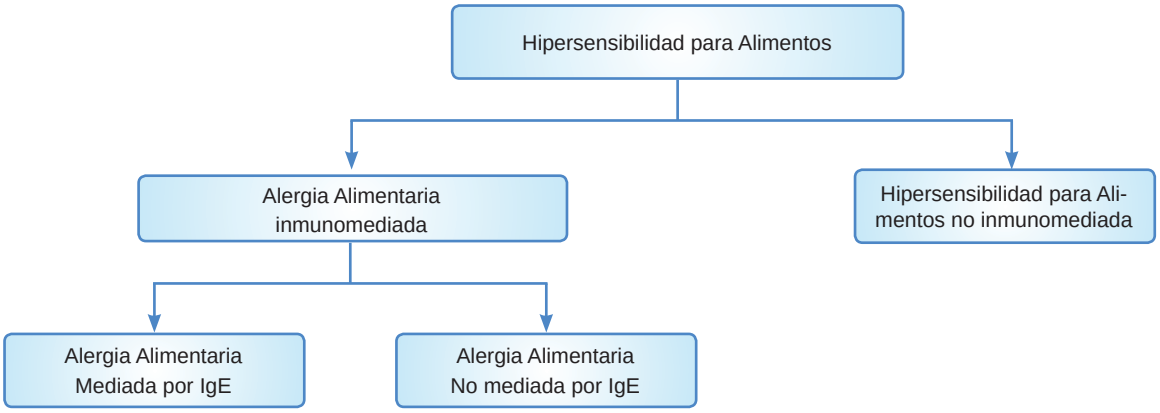


Fig. 1 Clasificación de la Alergia Alimentaria

TABLA 1

Características Clínicas de la Alergia a las Proteínas Alimentarias

Reacciones		Mecanismos
Reacciones Cutáneas	Urticaria aguda o crónica (Raro) Angioedema Rash por contacto Dermatitis Atópica	Mediado y/o No mediado por IgE
Reacciones Gastrointestinales	Sindrome de alergia oral Nauseas/Vómitos Dolor Abdominal Diarrea, constipación	Mediado y/o No mediado por IgE
	Gastritis, enteritis & colitis alérgica eosinofílica Enteropatía perdedora de proteínas	No mediada por IgE
Reacciones Respiratorias	Rinoconjuntivitis Asma Edema laríngeo	Mediado y/o No mediado por IgE
Otras Reacciones	Anafilaxia	Mediado y/o No mediado por IgE
	Anafilaxia dependiente de alimentos inducida por el ejercicio	Mediado y/o No mediado por IgE

TABLA 2

Cuándo sospechar alergia alimentaria
Síntomas Sugestivos de Alergia Alimentaria: • Sintomas Persistentes • Sintomas relacionados con la ingesta de alimentos • Dos o más síntomas diferentes
Especialmente en Niños con predisposición alérgica

TABLA 3

Recomendaciones para la Prevención Primaria de Alergias Alimentarias
Recomendaciones para todos los niños: • Ninguna dieta especial durante el embarazo o la lactancia • Lactancia Materna exclusiva durante 4 – 6 meses
Recomendaciones adicionales para niños con predisposición atópica: • Si es necesaria la suplementación durante los primeros 4 meses de vida esta recomendada una fórmula hipoalergénica recomendada
Introducción de alimentos complementarios después de los 4 meses de edad de acuerdo a los estándares normales y recomendaciones nutricionales para todos los niños independientemente de la herencia atópica

Reproducido con permiso de Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014;69:590-601, with permission from Willey Blackwell.

clínica y valor real.

Gracias al buen pronóstico de muchas de las alergias alimentarias con resolución espontánea, especialmente en niños, las pruebas de reto deben ser realizadas con cierta regularidad para detectar el desarrollo de tolerancias al tiempo que estudios enfocados en posible prevención del desarrollo de alergias han mostrado que simples medidas dietéticas en la infancia pueden reducir el riesgo de alergias alimentarias (Fig. 2, Tabla 3).



Fig. 2 Reacciones a la prueba diagnóstica de reto oral con huevo de gallina.

Por mucho el único tratamiento seguro es la identificación y evitación de los alimentos implicados, pero, la educación de los pacientes, familias, profesionales de salud y personas que rodean al paciente en cuanto a la evitación de la ingesta de alimentos y en el reconocimiento y manejo de las reacciones alérgicas también es importante. Adicionalmente, una dieta balanceada, en especial en los niños mas pequeños, debe ser asegurada para compensar la exclusión de los alimentos incriminados. Sin embargo, varias estrategias nuevas, tales como la inmunoterapia oral, están en fase de investigación en la actualidad, probando que pueden ser muy útiles en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;**69**:62-75
2. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;**69**:159-167.
3. Muraro A, Halken S, Arshad S, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G et al. EAACI Food Allergy and Prevention Guidelines: Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;**69**:590-601.
4. Wang J, Sampson HA.Treatments for food allergy: how close are we? *Immunol Res* 2012;**54**:83-94.
5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF ,et al: A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Comittee of World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:832-836.

Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines

Translating knowledge into clinical practice



Las guías de la EAACI acerca de Alergia Alimentaria y anafilaxia están dedicadas a mejorar el cuidado general de los pacientes que sufren de alergia alimentaria y anafilaxia. El objetivo ha sido proporcionar una actualización científica de las últimas evidencias en el campo, estableciendo una plataforma en la que todas las partes interesadas pudieran compartir sus conocimientos y, finalmente, crear vínculos y redes alrededor de los pacientes y sus familias. Este libro representa el trabajo de más de 100 autores, profesionales de la salud y científicos, junto con la participación, de tanto grupos de pacientes y como de reguladores.

LIST OF KEY-PAPERS ALREADY PUBLISHED IN ALLERGY

- Salvilla SA et al. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. Allergy 2014 May 16. doi: 10.1111/all.12427. [Epub ahead of print]
- Nwaru BI et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014 May 10. doi: 10.1111/all.12423. [Epub ahead of print]
- Muraro A et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. Allergy 2014 May 2. doi: 10.1111/all.12405. [Epub ahead of print]
- Muraro A et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014 May;69(5):590-601.
- de Silva D et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy 2014 May;69(5):581-589.
- Soares-Weiser K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014 Jan;69(1):76-86.
- Dhami S et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. Allergy 2014 Feb;69(2):168-175.
- de Silva D et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. Allergy 2014 Feb;69(2):159-167.
- Nwaru BI, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis; Allergy. 2014 Jan;69(1):62-75.
- Panesar SS et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy 2013 Nov;68(11):1353-1361.

9 DERMATITIS ATÓPICA

Thomas Bieber
Friedrich-Wilhelms University of Bonn
Bonn, Alemania

MENSAJES CLAVE

- La Dermatitis Atópica,(DA), presenta un aumento en la prevalencia a nivel mundial.
- La DA es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel de mayor frecuencia y presenta un fenotipo clínico complejo.
- La DA tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con importante secuela socio-económica y repercusión en la salud pública.
- La DA es con frecuencia el primer paso de la marcha atópica, y así pudiera presentar una oportunidad para estrategias modificadoras de la enfermedad.

La Dermatitis Atópica, (DA), es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más frecuente y puede representar justo la fase inicial de la llamada marcha atópica (Figura 1). La incidencia de la DA ha aumentado entre 2 y 3 veces en los países industrializados durante las últimas tres décadas. La DA afecta hasta un 20% de niños y entre 2 y 10% de adultos con gran impacto en la calidad de vida del paciente y de su familia. El aumento en la prevalencia pudiera estar vinculado con un modo de vida occidental. El costo promedio por paciente de la DA en Alemania se ha estimado en un total de unos €4400; 1450€ en reembolsos directos, 1130€ en gastos no-reembolsables y 1850€ en costos indirectos.

Debido a su fisiopatología compleja la historia natural de la DA es altamente variable y puede estar determinada por numerosos factores (epi)genéticos así como ambientales, incluyendo el microbioma recientemente identificado (Figura 2).

Alrededor del 30% de los niños que comienzan esta enfermedad en las primeras semanas o meses de vida, (comienzo precoz), desarrollarán rinitis alérgica o asma: la llamada marcha atópica. Cerca de la mitad de los otros niños afectados tendrán una remisión prepuberal (Figura 3). Intreracciones sociales, actitudes psicológicas, vida laboral, relaciones sexuales y calidad de vida dependen con frecuencia del curso de esta enfermedad. Por ello la finalidad terapéutica debe ser el control a largo plazo de la enfermedad, es decir: la disminución de las exacerbaciones inflamatorias y de las complicaciones bacterianas y virales.

Estrategias modificadoras de la enfermedad deben ser desarrolladas para obtener una prevención y manejo adecuado, aprovechando de la ventana de oportunidad en los individuos en riesgo de padecer de la marcha atópica. Este enfoque va a ser beneficiado a través de la identificación y validación de biomarcadores predictivos en el contexto de un manejo médico estratificado para la DA.

REFERENCIAS BILBIOGRÁFICAS

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;**368**:733-743.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;**358**:1483-1494.
3. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;**68**:498-506.
4. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;**22**:850-859.

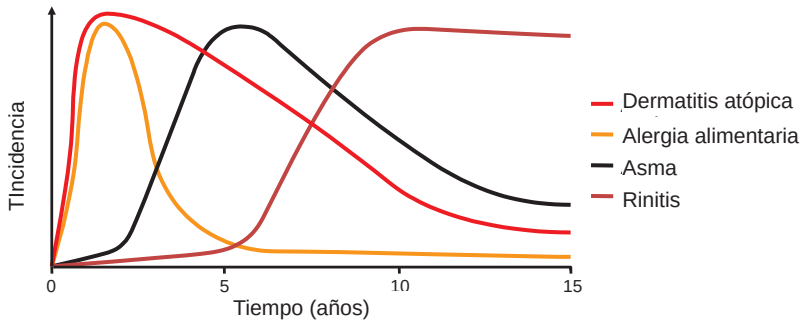


Fig. 1 La dermatitis atópica se considera la primera manifestación de la marcha atópica. Sujetos con alto riesgo de tener rinitis alérgica y asma pueden ser identificados precozmente para realizar medidas preventivas específicas y tratamientos modificadores de la enfermedad. *(Reproducido del Br Med J, Barnetson RS, Rodgers M. Childhood atopic eczema,324,1376-9,Copyright 2002 with permission from BMJ Publishing Group Ltd.)*

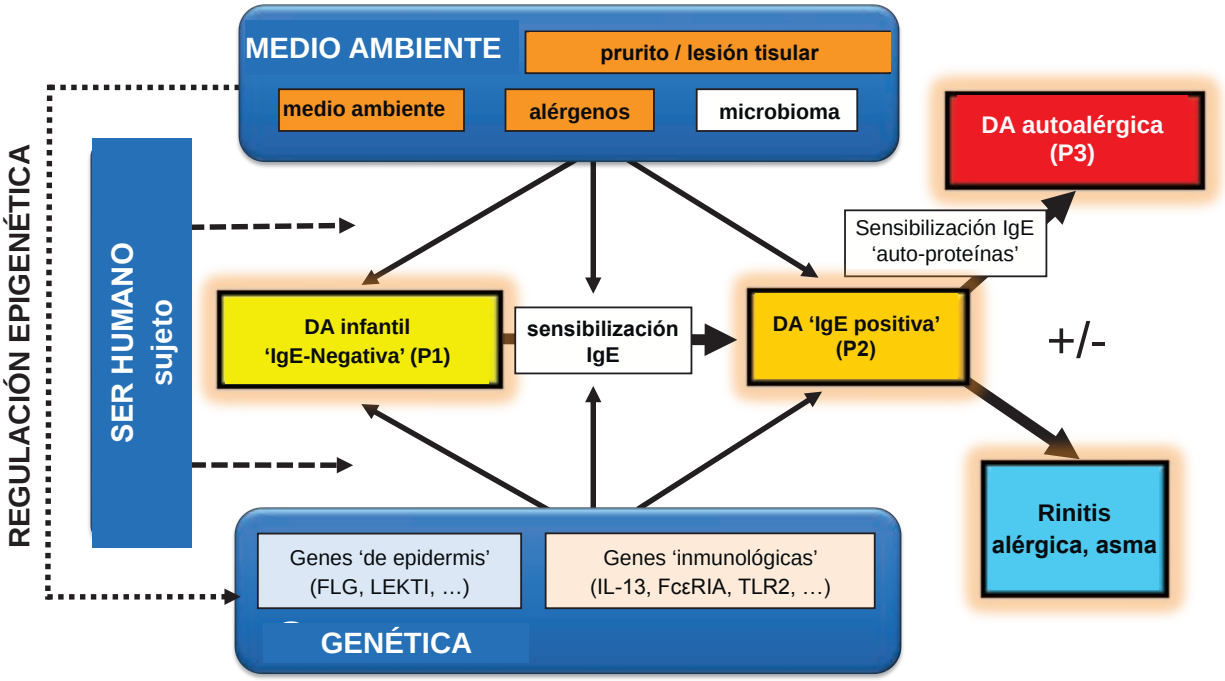


Fig. 2 La dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más característica, en la cual se involucran interacciones de gen-a-gen, y entre los genes y el medio ambiente. Más recientemente se ha subrayado el rol de la regulación epigenética y del microbioma con la finalidad de nuevos tratamientos preventivos. Esta figura muestra el arquetipo de la historia natural de la dermatitis atópica de comienzo precoz seguida de la clásica marcha atópica hacia la rinitis alérgica y el asma. *(Adaptado de Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483-1494)*

Tipo de curso de DA	Fase infantil 0-2a	Fase pediátrica 2-6a	Fase juvenil 6-14a	Fase adolescente14-20a	Fase adulta 20+ años	Número de pacientes	% de pacientes
Subgrupo I: inicio de la DA entre nacimiento y 2º año de vida							
1						0	0%
2						2	0.33%
3						2	0.33%
4						1	0.16%
5						**189**	**31.14%**
6						1	0.16%
7						0	0%
8						4	0.66%
9						0	0%
10						7	1.15%
11						8	1.32%
12						0	0%
13						0	0%
14						15	2.47%
15						6	0.99%
16						13	2.14%
Subgrupo II: inicio de la DA 2º y 6º año de vida							
17						1	0.16%
18						0	0%
19						0	0%
20						**84**	**13.84%**
21						0	0%
22						7	1.15%
23						6	0.99%
24						3	0.49%
Subgrupo III: inicio de la DA entre nacimiento y 6º a 14º año de vida							
25						0	0%
26						0	0%
27						**58**	**9.56%**
28						9	1.48%
Subgrupo IV: inicio de la DA entre 14º y 20º año de vida							
29						2	0.33%
30						**77**	**12.69%**
Subgrupo V: inicio de la DA después del 20º año de vida							
31						**112**	**18.45%**

Fig.3 : Heterogeneidad de la historia natural de la DA. Las estrategias de prevención y tratamiento deben ser adaptadas a las situaciones individuales. No se cuenta aún con biomarcadores predictivos confiables para realizar clasificaciones en tratamientos individualizados en paciente con DA. *(Reproducido con autorización de Gamhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. Allergy 2013;68:498-506, with permission from Willey Blackwell.)*

10 URTICARIA

Carsten Bindslev-Jensen
Odense University Hospital
Odense, Denmark

MENSAJES CLAVE

- La urticaria es una enfermedad frecuente con una afectación marcada en la calidad de la vida
- La urticaria se clasifica en aguda y crónica, espontánea o inducible, según los factores que la desencadenen.
- La célula clave involucrada es el mastocito, que puede ser activado por una gran variedad de estímulos, y el mediador principal es la histamina.
- La urticaria puede ser tratada eficazmente sin efectos colaterales significativos en la mayoría de los pacientes, niños o adultos
- Los antihistamínicos no sedantes son el pilar del tratamiento, incluso en dosis de hasta cuatro veces la recomendada.

La urticaria consiste en un grupo -frecuente y heterogéneo- de alteraciones, con una gran variedad de distintas causas desencadenantes. Se caracteriza por la aparición de habones evanescentes de 1-24 horas de duración y/o lesiones de angioedema de hasta 72 horas. La célula clave involucrada es el mastocito, que puede activarse por diferentes estímulos. La activación de los mastocitos situados en la dermis superficial da lugar a la urticaria, mientras que en el angioedema están implicados los mastocitos de la dermis profunda. A menudo ambas manifestaciones están presentes en el mismo paciente. La histamina es el mediador clave en la urticaria y en la mayoría de los casos de angioedema, en tanto que la bradiquinina es el mediador responsable en algunos otros tipos de angioedema, como el angioedema hereditario y el inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Se estima que hasta 25% de los adultos experimentarán al menos un episodio de urticaria aguda en algún momento de sus vidas, mientras que sólo 3% desarrollarán urticaria crónica espontánea (prevalencia en un punto de tiempo estimada 0.6%). En los niños, la urticaria parece ser menos común (3-5%), y la urticaria crónica mucho menos frecuente. Se conoce muy poco sobre la historia natural de la enfermedad, pero la duración rara vez es mayor de 5 a 10 años. La calidad de vida del paciente se suele ver gravemente afectada.

Las directrices internacionales dividen la urticaria entre aguda y crónica (con un límite arbitrario fijado en 6 semanas de duración), y entre formas espontáneas (sin una causa subyacente conocida, excepto la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de IgE), y formas inducibles (Tablas 1 y 3).

El diagnóstico es fácil en casos típicos, pero una historia médica cuidadosa es fundamental, tanto para la clasificación correcta, como para la evitación de investigaciones extensas en búsqueda de una enfermedad subyacente. Normalmente es suficiente un test para urticaria autoinmune con la prueba de suero autólogo o mediante las pruebas in vitro, junto con la investigación de infecciones crónicas. Urticaria puede, sin embargo, también ser un síntoma de patologías más graves que no se debe pasar por alto. La gravedad de la enfermedad se evalúa según el sistema de puntuación presentado en la tabla 2. Dado que la intensidad suele fluctuar a lo largo del día, se recomienda una puntuación de 24 horas (Tabla 2). En las formas inducibles, el diagnóstico se debe realizar provocando la aparición de las lesiones mediante el estímulo correspondiente (frío, ejercicio, roce de la piel, luz solar, etc), y el tratamiento de elección es la evitación del estímulo causal, aunque esto no siempre es posible. El tratamiento farmacológico puede limitarse en

TABLA 1

Clasificación de la urticaria

Tipo	Subtipo	Definición	Comentarios
Urticaria espontánea	Urticaria espontánea aguda	Habones espontáneos durante <6 semanas	Puede asociarse con enfermedades concomitantes, tal como infecciones crónicas o patología tiroidea, pero sólo rara vez se ha establecido causalidad
	Urticaria crónica espontánea	Habones espontáneos durante >6 semanass Cada habón desaparece en <24 horas. Los habones de mayor duración son signo de urticaria vasculítica.	
Inducible urticaria	Aguda, pero puede ser recurrente, hasta diarios	Wheals induced by a defined, external or internal stimulus	Ver Tabla 3

TABLA 2

Puntuación de gravedad

Puntos	Habones	Picor
0	Ninguno	Ninguno
1	Leve (<20 habones en 24 horas)	Leve (presente pero no molesto o problemático)
2	Moderado (20-50 habones en 24 horas)	Moderado (molesto pero no interfiere con las actividades normales diarias o el sueño)
3	Grave (>50 habones en 24 horas)	Intenso (prurito intenso, lo bastante problemático para interferir con las actividades diarias o el sueño)

Suma de puntuación 0-6; Reproducido con permiso de Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria, Allergy 2009;64:1417-26, con permiso de Wiley Blackwell.

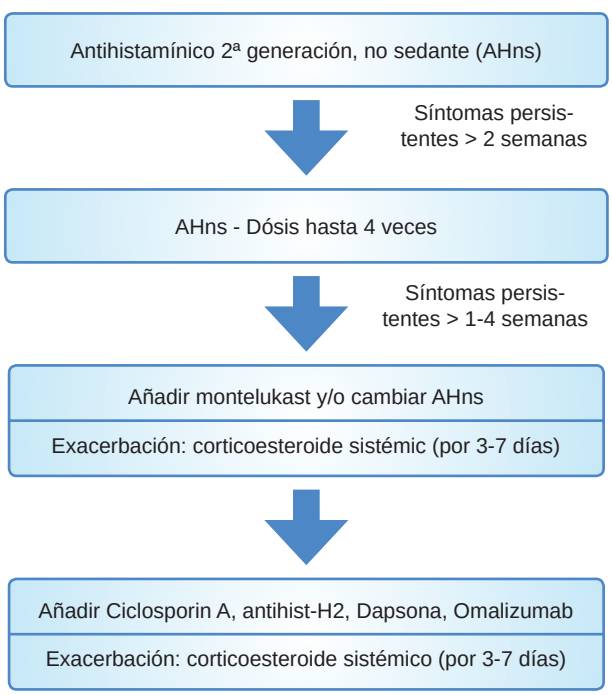


Fig. 1 Algoritmo de tratamiento para la urticaria crónica *(Reproducido con permiso de Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria, Allergy 2009;64:1427-43, con permiso de Wiley Blackwell.)*

TABLE 3

Urticaria Inducible		
	Estímulo	**Comentarios**
Urticaria física	Contacto con frío Contacto con calor Vibración Luz UV Presión	Típicamente los habones se desencadenan de forma inmediata, excepto en la urticaria retardada por presión, en la que los síntomas aparecen horas después del estímulo
Urticaria alérgica	Alimentos (cacahuate, nueces, leche, huevo) Medicamentos (penicilina, aspirina) Veneno insectos (avispas, abejas)	Los habones aparecen a menudo en combinación con otros síntomas y signos alérgicos, como asma, rinitis, síntomas gastro-intestinales o anafilaxia.
	Contacto cutáneo con alérgeno	Incluir pruebas cutáneas con el alérgeno. También desencadenado por sustancias urticariogénicas
	Alimentos y ejercicio físico	Anafilaxia dependiente de alimento, inducida por ejercicio: ocurre solo por combinación de ingesta de alimentos (ej.: trigo) y ejercicio físico
Infección	Infección aguda (más frecuentemente viriasis)	Común en niños con infección aguda, mucho menos frecuente en adultos
Otros tipos	Agua	Urticaria acuagénica
	Aumento de temperatura corporal	Urticaria colinérgica (ronchas puntiformes)
	Ejercicio físico	Urticaria (o anafilaxia) inducida por ejercicio

la mayoría de los casos a antihistamínicos no sedantes, en dosis de hasta cuatro veces la dosis licenciada (Figura 1). El tratamiento debe ser diario en los casos más graves, y sólo cuando sea necesario en las formas más leves. El omalizumab, un fármaco originalmente registrado para el tratamiento del asma, ha sido aprobado recientemente también para la urticaria, para la que ha demostrado una eficacia muy prometedora en casos recalcitrantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011:**22**:1–8.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009:**64**:1417–1426.
3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009:**64**:1427–1443.
4. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;**67**:1465-1474.
5. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenaez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;**368**:924-935.

11 EAACI - GA²LEN - EDF - WAO GUÍAS ACERCA DE URTICARIA

Torsten Zuberbier *Marcus Maurer*
Charité Medical University
Berlín, Alemania

MENSJAES CLAVE

- Las revisiones y la actualización en 2013 de las Guías de Práctica Clínica EAACI/GA²LEN/EDF/WAO se basan en la metodología GRADE
- El impacto en la calidad de vida se debe medir. La urticaria puede ser muy debilitante: la reducción de la productividad alcanza el 25-30% en casos moderados a severos y hay un gran impacto en el sueño.
- El tratamiento de la urticaria se basa en un algoritmo escalonado, considerando como primera línea los antihistamínicos no sedantes
- El objetivo del tratamiento es obtener la ausencia completa de los síntomas
- Se hacen notar las áreas de investigación necesarias en la urticaria

Las Guías de Práctica Clínica de EAACI/GA²LEN/EDF/WAO de urticaria fueron inicialmente publicadas en 2009. Posteriormente a una conferencia de consenso celebrada en Berlín el año 2012, se realizó una revisión sistemática de la literatura a través de la metodología "Clasificación de las Recomendaciones de la Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE – siglas en inglés), gracias a una iniciativa conjunta de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) Sección de Dermatología, la Red Global de Alergias y Asma Europea (GA²LEN), el Foro Europeo de Dermatología (EDF), y la Organización Mundial de la Alergia (WAO). Las Guías de Práctica Clínica 2013 de la EAACI/GA²LEN/EDF/WAO son el resultado de la iniciativa previamente indicada. La fuerza de cada recomendación y la calidad de la evidencia de cada una de ellas fueron evaluadas de forma independiente por dos asesores para cada recomendación.

Ellos tomaron en consideración como negativo / riesgo: los efectos secundarios (graduados por severidad) y los costos; así como también los beneficios: reducción de los síntomas de urticaria y mejora en la calidad de vida (QoL – siglas en inglés).

El sistema GRADE permite hacer recomendaciones fuertes aún con baja calidad de evidencia, proveniente de Estudios Controlados y Randomizados o estudios observacionales. Por otra parte, las recomendaciones débiles pueden basarse en evidencia de alta calidad científica, si existen otros factores de importancia como por ejemplo, el precio de alguna opción terapéutica.

Todos los aspectos de la enfermedad fueron críticamente evaluados empleando la Metodología GRADE: definición, aspectos clínicos, estudios de diagnóstico, evaluación de la actividad de la enfermedad y el impacto, y manejo. Idealmente, la elaboración del diagnóstico en urticaria crónica (UC) (Figura 1) revele una causa que se puede tratar, pero con frecuencia esto no es posible. Especialmente las formas inducibles de UC son principalmente idiopáticas. Se recomienda fuertemente investigar las causas subyacentes que pueden provocar urticaria crónica espontánea, sólo en pacientes con enfermedad de larga duración y/ o grave; y, realizar pruebas diagnósticas extensas, sólo si están basadas en la historia del paciente.

Se recomienda intentar de lograr un control completo de los síntomas en la urticaria, con la mayor seguridad del manejo posible. El tratamiento con antihistamínicos H1 no sedantes constituye la opción de primera línea (hay datos de seguridad disponibles para su uso por varios años en forma contínua). Su uso constante es superior a su uso por razón necesaria, porque los antihistamínicos bloquean el desarrollo de nuevas ronchas y de angioedema, pero no ayudan a disminuir el tiempo de resolución de las ya existentes.

Se recomienda no utilizar más los

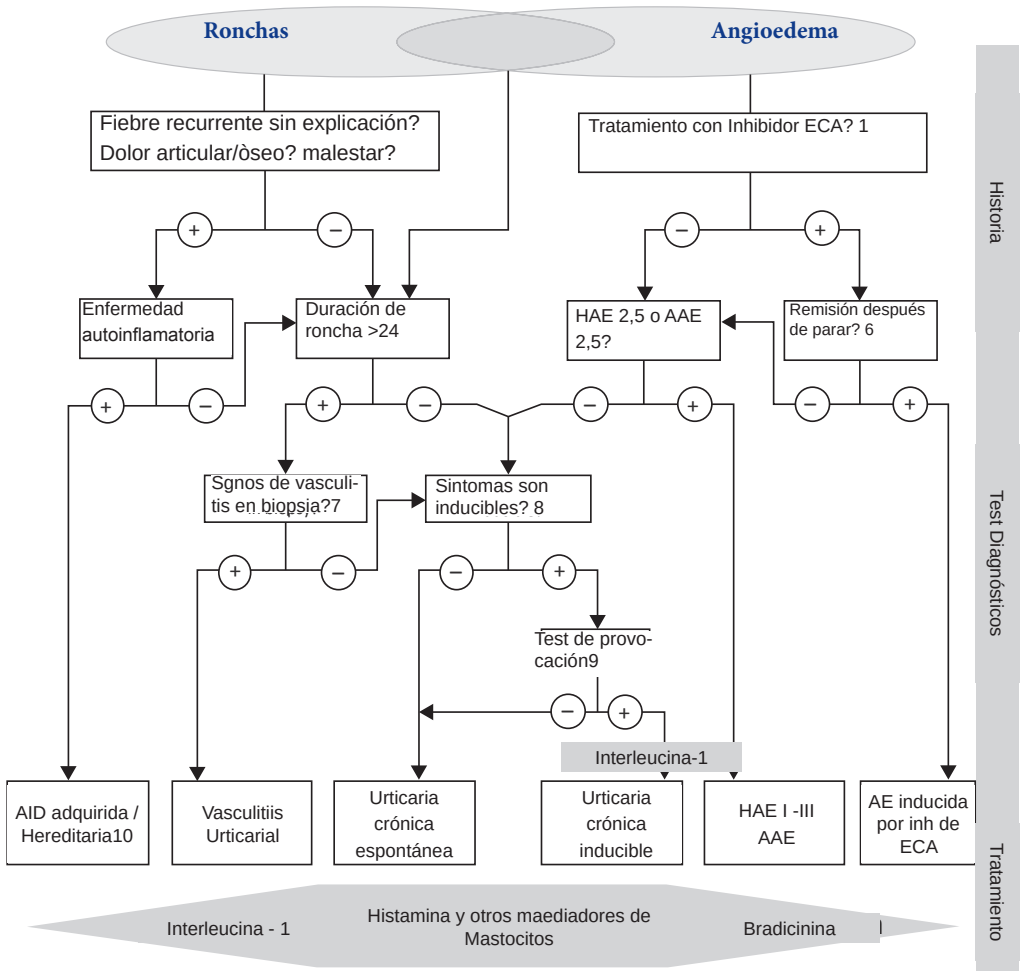


Fig. 1 Algoritmo diagnóstico de los pacientes que presentan ronchas, angioedema, o ambos. AAE: Angioedema Adquirido debido a la deficiencia de C1-inhibidor; ACE-Inh: IECA; AE: angioedema; AH: antihistamínicos; AID: enfermedad auto-inflamatoria; HAE: angioedema hereditario; IL-1: La interleucina-1.
1 Otros (nuevos) medicamentos también pueden inducir angioedema mediada por. bradiquinina
2 A los pacientes se les debe solicitar una detallada historia familiar y la edad de aparición de la enfermedad.
3 Pruebas para la elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular), prueba para para-proteinemia en adultos, buscar por signos de infiltrados ricos en neutrófilos en biopsia de la piel; realizar el análisis de mutación del gen de Síndromes Hereditarios de Fiebre Periódica (por ejemplo, síndrome periódico asociado a criopirina), si hay una fuerte sospecha.
4 A los pacientes se les deber preguntar "¿Cuánto tiempo duran sus ronchas? ".
5 Prueba de complemento C4, los niveles y función de C1-INH; en adición la prueba para anticuerpos contra C1q y C1-INH, si se sospecha AAE; hacer análisis de la mutación del gen, si las pruebas son normales, pero la historia del paciente sugiere angioedema hereditario.
6 Esperar hasta 6 meses para la remisión; pruebas adicionales para el diagnóstico de la deficiencia de inhibidor-C1 sólo deberán ser realizados en caso que la historia familiar sugiera angioedema hereditario.
7 ¿La biopsia de piel revela daño de los pequeños vasos en la dermis papilar y reticular y / o depósitos fibrinoides en zonas perivasculares e intersticiales sugestivas de urticaria vasculítica?
8 A los pacientes se les deber preguntar: "¿Puede hacer que las ronchas aparezcan?".
9 En pacientes con una historia sugestiva de urticaria inducible deben realizarse pruebas de provocación estandarizadas de acuerdo con recomendaciones del consenso internacional.
10 Síndromes autoinflamatorios adquiridos (AIDs) incluyendo síndrome Schnitzler's así como la artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico (AIJ) y Enfermedad de Still (AOSD); AIDs heredables incluyendo síndromes periódicos asociados a Criopirina (CAPS), tales como los síndromes familiares autoinflamatorios por frío (FCAS), Síndrome de Muckle-Wells (MWS) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), más raramente el Síndrome de hiper-IgD (HIDS) Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS). 11 En algunos casos poco frecuentes donde el angioedema recurrente no es ni mediado por mediador de mastocitos ni mediado por bradiquinina, y los mecanismos patológicos subyacentes siguen sin conocerse. Estos casos raros se conocen como "angioedema idiopático" por algunos autores. *(Reproducido con permiso de Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. El / GA²LEN / EDF / Directriz WAO EAACI para la definición, clasificación, diagnóstico y tratamiento de la urticaria, la revisión de 2013 y actualización. 30 de abril de 2014 doi: 10.1111 / all.12313. con permiso de Willey Blackwell)*

TABLA 1

Areas de Futura Investigación en Urticaria
• Epidemiología mundial, en adultos y niños
• Las consecuencias socioeconómicas
• Identificación de factores de activación de mastocitos / basófilos
• Identificación de nuevos marcadores histológicos
• Identificación de biomarcadores séricos de actividad de urticaria / activación de los mastocitos
• Determinación de diferencias mínimas pero importantes en instrumentos que evalúan la actividad de la enfermedad o impactanuna respuesta relevante (por ejemplo, UAS, CU-Q2oL)
• Clarificación de la función de los factores de coagulación / coagulación en UCE
• Desarrollo de pruebas in vitro disponibles comercialmente para la detección de autoanticuerpos en suero de anti-IgE o anti-FcξRI
• Clarificación de las enfermedades asociadas, psiquiátricas / psicosomáticas y su impacto
• Mecanismos patológicos en urticaria / angioedema resistentes a antihistamínicos
• Pruebas controladas a doble ciego comparando diferentes anti-H1 modernos de segunda generación en dosis más altas en UCE y diferentes subtipos de urticaria
• Uso regular vs a demanda de antihistamínicos anti-H1 en cuanto a la duración de la urticaria / gravedad de la urticaria
• Estudios multicéntricos sobre el posible efecto de los anticoagulantes orales (y derivados de heparina) en UCE
• Ensayos multicéntricos controlados sobre el posible efecto de añadir anti-H2, montelukast, sulfonas, metotrexato, azatioprina

(Reproducido con permiso de Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. EI / GA²LEN / EDF / Directriz WAO EAACI para la definición, clasificación, diagnóstico y tratamiento de la urticaria, la revisión de 2013 y actualización. 30 de abril de 2014 doi: 10.1111 / all.12313. con permiso de Willey Blackwell)

antiguos antihistamínicos de primera generación, por los eventos adversos significativos que provocan. Por ejemplo, pueden interferir con la fase del sueño del movimiento rápido de los ojos (REM) y tener impacto en aprendizaje y el rendimiento. Se ha demostrado en un estudio comparativo reciente (cara-cara) que no hay beneficios con antihistamínicos sedantes con respecto a la eficacia, ni en mejoras en la calidad del sueño.

La segunda línea de tratamiento en UC es incrementar la dosis de los antihistamínicos no sedantes de segunda generación. Lo cual ha sido demostrado en estudios utilizando hasta cuatro veces la dosis recomendada de bilastina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina y rupatadina. También hay el caso de numerosas otras terapias que no han probado ser eficaces.

La tercera línea de tratamiento recomendada es el uso de Omalizumab, Ciclosporina A o Montelukast como terapia adicional al manejo de cuádruple dosis de los antihistamínicos. De estas opciones, Omalizumab, es el único autorizado para Urticaria Crónica Espontánea, mientras que para Ciclosporina A, para la cual la calidad de evidencia es también buena, igual que para Montelukast, no hay autorización oficial de uso. Este es también el caso de otras numerosas terapias que no han demostrado ser eficaces.

Los objetivos relacionados con el paciente son importantes a observar en el manejo o tratamiento de la urticaria. La información disponible indica que la urticaria tiene un efecto perjudicial tanto en el funcionamiento objetivo como en el bienestar subjetivo. En un estudio, las puntuaciones de pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) fueron similares a las reportados en pacientes con enfermedad de arterias coronarias. El grado y la naturaleza de discapacidad muestra una gran variación en los diferentes sub- tipos de urticaria. El cuestionario de calidad de vida (CU-Q2oL), desarrollado específicamente para UCE, ha sido validado, tomándose en consideración los aspectos físicos, emocionales, sociales y prácticos, característicos de esta condición. Otro cuestionario (AE-QoL) cubre a pacientes con angioedema. Existe una fuerte recomendación para el uso de ambos cuestionarios.

El panel y los participantes identificaron varias áreas en las que se requiere investigación adicional en urticaria. (Tabla 1)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;**64**:1715-1721.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. *Allergy* 2014 Apr 30. doi: 10.1111/all.12313. [Epub ahead of print]

12 ANGIOEDEMA

Massimo Triggiani
University of Salerno
Salerno, Italia

El angioedema es definido como edema localizado y autolimitado de tejidos subcutáneos y submucosos, debido a un incremento transitorio en la permeabilidad vascular causado por la liberación de mediadores vasoactivos (figura1). Con frecuencia ocurre simultáneamente con urticaria (el llamado síndrome urticaria-angioedema) con la aparición concomitante de ronchas y angioedema. La urticaria y el angioedema comparten los mismos eventos fisiopatológicos incluyendo una vasodilatación aguda de pequeños vasos y un incremento en la permeabilidad vascular ocasionando la extravasación de plasma y macromoléculas en la dermis superficial (urticaria) o en la dermis profunda y en los tejidos subcutáneos (angioedema)

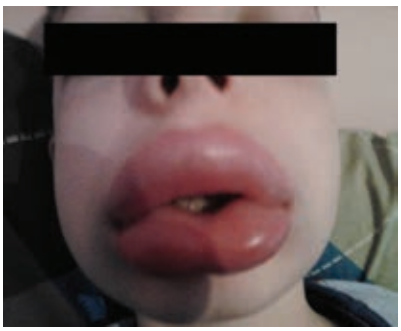


Figura 1 Un angiodema típico de los labios en un niño con angiodema hereditario.

MENSAJES CLAVE

- El angioedema puede ser hereditario o adquirido y es caracterizado por ser recurrente, episodios agudos de edema cutáneo o de mucosas, con más frecuencia en cara y cuello
- El angioedema es una de las manifestaciones clínicas más frecuente de alergia y con frecuencia se asocia con medicamentos, alimentos o hipersensibilidad a veneno de Himenópteros
- Los mediadores vasoactivos incluyendo histamina, bradiquinina, leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas, están involucrados en la patogénesis del angioedema
- La mayoría de los ataques de angioedema están limitados a la piel, pero en algunos casos pueden ocurrir síntomas abdominales severos o angioedema laríngeo que amaneza la vida
- Diferentes formas de angioedema responden a terapias específicas, por lo tanto, es obligatorio precisar el diagnóstico del tipo de angioedema para implementar una efectiva prevención y tratamiento.

El Angioedema se está convirtiendo en una emergencia clínica muy frecuente y es la segunda causa de hospitalización por enfermedad alérgica después del asma. La clasificación actual de angioedema identifica ambas formas de la enfermedad, hereditaria y adquirida. El angioedema hereditario (AEH) es debido a una deficiencia de C1 inhibidor (C1INH), una proteína plasmática que controla la activación del sistema de quininas, la vía del complemento y la coagulación (figura 2)

La deficiencia de C1INH conduce a la generación incontrolada de bradiquinina, un mediador vasoactivo potente que es responsable de los ataques de AEH. Infrecuentes formas de AEH con C1INH normal han sido asociadas con mutaciones que activan el factor XII, que desencadena la cascada de bradiquinina. Formas adquiridas de angioedema incluyen aquellas asociadas con reacciones alérgicas, principalmente inducidas por medicamentos, alimentos y picaduras de himenópteros. Estas formas de angioedema alérgico se deben a

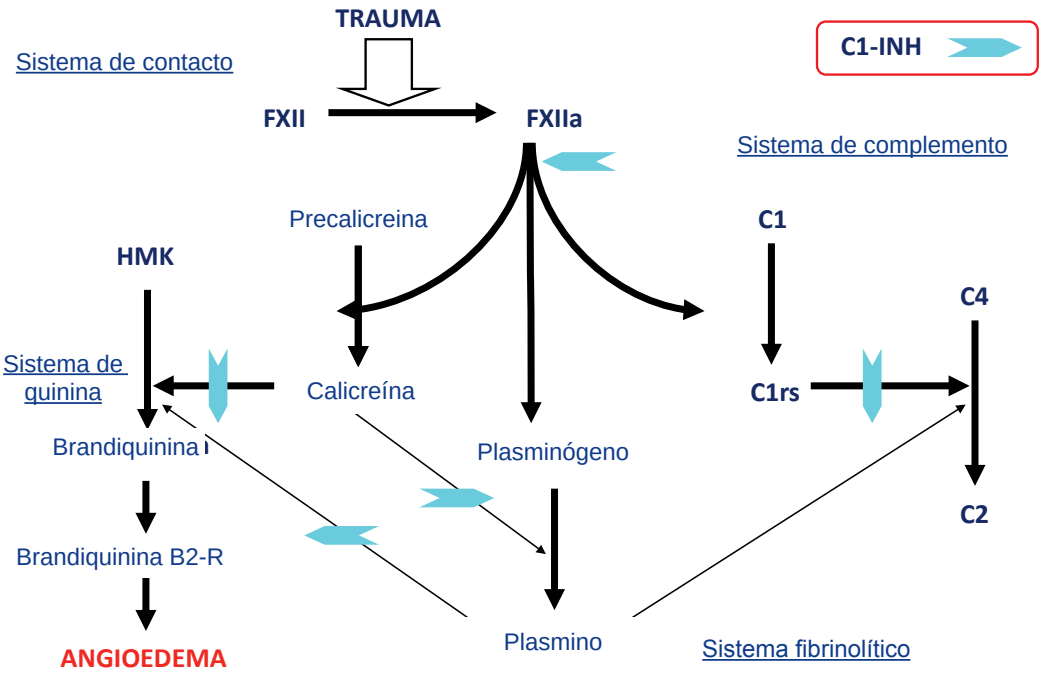


Fig. 2 Mecanismos de angioedema debido a deficiencia de C1 inhibidor (C1-INH). Las flechas indican los pasos bioquímicos controlados por C1-INH en la cascada del complemento, la vía de las quininas y el sistema fibrinolítico. La generación del factor XII activado (Factor XIIa), inducido por el trauma local, resulta en la conversión de precalicreína en la forma activa enzimática de calicreína. Esta enzima actúa sobre el kininógeno de alto peso molecular (KAPM) y genera bradiquinina, un pequeño péptido que induce angioedema mediante la interacción con los receptores B2 específicos (R-B2 de bradiquinina) expresados en las células endoteliales y las células del músculo liso de los pequeños vasos

mediadores vasoactivos tal como histamina, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas (PAF) liberado por mastocitos activados.

Otras dos variantes del angioedema adquirido están mediadas por bradiquinina e incluyen los debidos a una deficiencia adquirida de C1INH, frecuentemente asociados con tumores hematológicos y angioedema inducido por los inhibidores de la ECA. ECA es una enzima clave responsable de la inactivación de bradiquinina y es bloqueada por los inhibidores de la ECA, una clase de agentes antihipertensivos usada comúnmente; puede desencadenar ataques agudos de angioedema en individuos predispuestos genéticamente. Sin embargo, en muchos pacientes, la causa del angioedema se desconoce y se define como tener angioedema "idiopático". El angioedema idiopático puede ser histaminérgico o no histaminérgico en función de si los antihistamínicos lo impiden.

Independientemente de su causa y si es hereditario o adquirido, el angioedema se caracteriza clínicamente por la inflamación recurrente de la cara (sobre todo los párpados y los labios), cuello, extremidades superiores o inferiores y los genitales externos. El angioedema de mucosas se localiza más frecuentemente en la boca (lengua y úvula), el tracto gastrointestinal, con dolor abdominal severo semejando un síndrome de abdomen agudo, o el tracto respiratorio superior. El angioedema laríngeo es la localización más grave y puede llevar a la muerte si no se trata con rapidez y de manera adecuada.

Aunque el angioedema alérgico y el angioedema debido a la deficiencia de C1INH tienen características clínicas similares, su tratamiento es notablemente diferente. Los episodios de angioedema alérgico usualmente responden a antihistamínicos, glucocorticoides y epinefrina(si es parte de una anafilaxia), mientras que las debidas a deficiencia de C1INH requieren tratamiento con inhibidor de C1 (terapia de reemplazo), ecallantide (un inhibidor de la calicreína) o icatibant, un antagonista del receptor B2 de bradiquinina. La tabla 1 resume las principales claves clínicas y las pruebas diagnósticas para diferenciar entre los dos principales tipos de angioedema. Un rápido recono-

TABLA 1

Principales características clínicas, pruebas diagnósticas y tratamientos de angioedema alérgico y angioedema debido a deficiencia de C1 INH		
	Alérgico (ej:anafilaxia)	**Deficiencia de C1 inhibidor (ej:AEH)**
Urticaria	+	-
Curso	Rápido (min)	Lento (horas)
Duración	12 - 24 horas	48 - 72 horas
Edema laríngeo	+/-	+
Broncoespasmo	Frecuente	Ausente
Dolor abdominal	Raro	Frecuente
Hipotensión	+	-
Pruebas diagnósticas	Triptasa	C1 Inhibidor (funcional) C4
Tratamiento	Epinefrina Antihistamínicos Esteroides	C1 inhibidor Icatibant Ecallantide

cimiento del tipo de angioedema y un diagnóstico preciso es necesario para iniciar un tratamiento adecuado y para prevenir ataques de angioedema laríngeo que pongan en peligro la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy* 2011;**25**:373-378.
2. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;**109**:395-402.
3. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H et al.; HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1-inhibitor deficiency: consensus report of an international working group. *Allergy* 2012;**67**:147-157.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K et al. Classification, diagnosis and approach to treatment of angioedema: consensus report from the hereditary angioedema international working group. *Allergy* 2014;**69**:602-616.

13 DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

Thomas Werfel
Hannover Medical School
Hannover, Germany

MENSAJES CLAVE

- La dermatitis alérgica de contacto es mediada por células T, una reacción de hipersensibilidad retardada en la piel, con un infiltrado en piel de células T helper CD3+ CD4+
- Las características clínicas dependen del tipo de alérgeno responsable, la dermatitis de contacto ocurre usualmente en el sitio de aplicación de un alérgeno, pero es posible que se pueda diseminar.
- Una buena historia clínica y las pruebas de parche son los pilares del diagnóstico
- El manejo consiste en la eliminación o reducción del alérgeno de contacto y el uso de un esteroide tópico o inhibidor de la calcineurina tópico
- Hasta un 70% de los pacientes sensibilizados a alérgenos muy comunes tendrán algún grado de dermatitis crónica.

La dermatitis alérgica de contacto (DAC) es una reacción en la piel, típica de hipersensibilidad retardada mediada por células T. La mayoría de los alérgenos en DAC son llamado haptenos, moléculas de bajo peso molecular que necesitan unirse a proteínas (transportadoras) en la piel, antes que se vuelvan antigénicas. La DAC no está ligada a atopia, sin embargo, los pacientes con dermatitis atópica desarrollan sensibilizaciones epicutáneas más frecuentemente que los individuos no atópicos, probablemente relacionado a un defecto de barrera en la piel.

Las principales células que infiltran la piel son CD3+CD4+ T helper. El papel de las células CD8+ que infiltran la piel no está claro aún, pero una subpoblación de estas células pueden funcionar como células supresoras, lo que puede amortiguar la reacción. La resolución espontánea ocurre luego que el antígeno es removido y los mediadores de las células T desaparecen. Un número de células (ej. Tregs naïve o inducidos) y moléculas (ej. Il-10, Prostaglandina E) se encargan de contraregular las respuestas inflamatorias.

Las características clínicas de la DAC dependen del tipo de alérgeno responsable. Usualmente, la dermatitis ocurre en el sitio de aplicación del alérgeno, pero es posible la diseminación de la dermatitis (Figura 1a y b). La dermatitis de contacto causada por un material aéreo puede ser difícil de identificar, pero esto puede ocurrir (e.g. con plantas o preservativos volátiles de colores en paredes). Si un alérgeno de contacto se ingiere o inhala puede raramente llevar a una dermatitis de contacto hematógena.

A nivel mundial la alergia al sulfato de níquel es la principal causa de DAC. Las mujeres se presentan más comúnmente con DAC que los hombres, y hay una incidencia incrementada con la edad avanzada. Una buena historia clínica y pruebas de parche (Figura 2) son los pilares del diagnóstico de la dermatitis alérgica de contacto. Al tomar la historia clínica del paciente, es importante considerar las exposiciones a posibles alérgenos ocupacionales, en el cuidado del hogar y en actividades recreacionales. Una vez que haya una sospecha de DAC, las pruebas de parche están indicadas. La serie basal europea de la Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto, es una recomendación de un mínimo de alérgenos con los cuales los pacientes europeos deben ser probados (http://www.escd.org/aims/standard_series/). Estas pueden ser adaptadas a la presencia regional de alérgenos de contacto y pueden ser monitorizadas para estimar la incidencia de sensibilizaciones de contacto a alérgenos individuales. De acuerdo a la historia, si se sospecha DAC se podría aplicar un panel más



Fig. 1 a - Alergia inducida por níquel contenido en el botón de un pantalón; b- dermatitis de contacto hiperqueratósica crónica al cromo. La dermatitis irritante de contacto es un diagnóstico diferencial importante

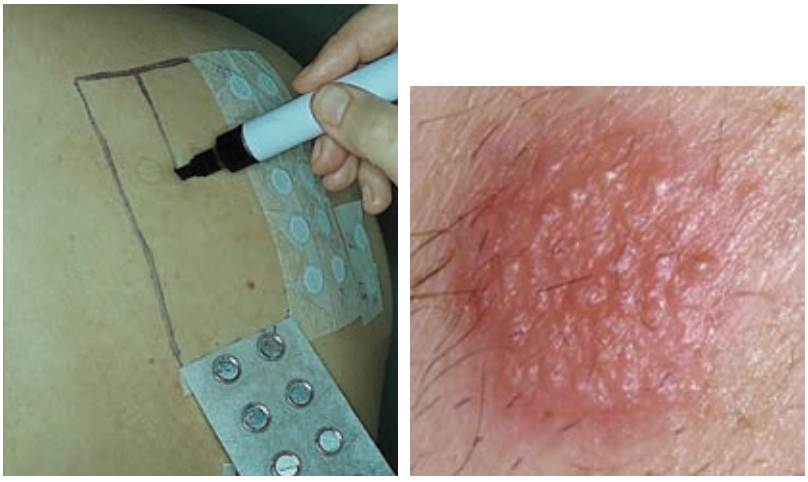


Fig. 2 Prueba de parche y una reacción de prueba de parche positiva

extenso de alérgenos.

El manejo de todos los tipos de sospecha de DAC consiste en la eliminación o la reducción de alérgenos de contacto y el uso de esteroide tópicos o – particularmente en áreas sensibles (cara, sitios intertriginosos)- un inhibidor de la calcineurina tópico para retornar la piel a su estado normal. Evitar el alérgeno puede ser simple o virtualmente imposible en otras veces. Desafortunadamente, hasta el 70% de los pacientes sensibilizados a alérgenos muy comunes de amplia distriubción tendrán aún algún grado de dermatitis después de algunos años.

Los médicos que realizan las pruebas de parche deben ser capaces de comunicar a los pacientes los materiales que contienen los alérgenos ofensores. La identificación del alérgeno de contacto causativo, el cual puede ser evitado desde entonces, puede ayudar a mantener al paciente en su lugar de trabajo. Se recomienda que el paciente tenga un "pasaporte de alergia" con la información sobre los alérgenos identificados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mortz CG, Andersen KE. New aspects in allergic contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;**8**:428-432.
2. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Arnold R, Uter W. Surveillance of contactallergies: methods and results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Allergy* 2012;**67**:847-857.
3. Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:491-497.
4. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014;**69**:28-36.

14

ALERGIA AL LATEX

Clive E. Grattan
Norfolk and Norwich University Hospital
Norwich, UK

La alergia al látex, surgió como un problema de salud pública en 1980, con la generalización del uso de guantes de látex en los cuidados sanitarios, para la protección de la transmisión de las enfermedades víricas incluyendo las hepatitis y el virus de la inmunodeficiencia humana, teniendo como fondo un aumento de la prevalencia de las enfermedades atópicas. La clínica de la alergia al látex tipo I mediada por Ig E oscila desde un leve prurito y eritema en la piel o mucosa de contacto, urticaria localizada (figura1) hasta una anafilaxia. Este espectro de diversas formas de presentación se ha denominado el síndrome de urticaria de contacto.

Los individuos de riesgo para una reacción de hipersensibilidad inmediata al látex incluyen a los que trabajan en el sector salud, los dentistas, los enfermos con espina bífida que requieren cateterismo por tiempo prolongado, aquellos atópicos o con dermatitis en las manos y los trabajadores de la industria del caucho. El polvo de los guantes parece aumentar substancialmente el riesgo de sensibilización y estos han sido prohibidos en la mayoría de los centros sanitarios a favor de guantes sin polvo y sin látex, incluidos los de vinilo y nitrilo. Esto junto con la adopción de estrictas medidas preventivas corporativas para

MENSAJES CLAVE

- La alergia a proteínas del látex tiene formas muy diferentes de presentación que van desde un eritema localizado, urticaria generalizada hasta anafilaxia.
- Los individuos con riesgo de desarrollar alergia al látex son los atópicos, los trabajadores del sector salud, trabajadores de la industria del caucho y pacientes con espina bífida.
- La reacción alérgica depende del perfil de sensibilización de la Ig E a las proteínas del látex.
- La epidemia de la alergia al látex empezó en 1980 y fue controlada con medidas para identificar y evitar productos conteniendo látex y eliminando los guantes de látex con polvo de los locales de trabajo.



Fig. 1 Urticaria de contacto debido a guantes de goma domésticos.

TABLA 1

Medidas para minimizar los riesgos para la alergia al látex en los quirófanos
• Identificación del individuo de riesgo con una evaluación pre-operatoria (historia clínica, IgE específica y prueba cutánea
• Identificación clara de los pacientes de riesgo en quirófano (Identificación con brazaletes y alertas en el expediente clínico)
• Cuidadosa valoración pre-operatoria realizada por el anestesista
• Ser el primero de la mañana de la lista de cirugías
• Abolición de los productos que contengan látex, incluyendo guantes, catéteres, equipos de anestesia, catéteres subcutáneos, viales y jeringas con tapones de caucho
• Medios de resucitación inmediatamente disponibles.

identificar y evitar la exposición al látex en los ambientes de riesgo (tabla1) y la reducción de la proteína del látex en productos personales, ha reducido la "epidemia del látex" a proporciones manejables en la mayoría de los ambientes, aunque es probable que se mantenga como un potencial problema, durante muchos años porque la sensibilización es para toda la vida.

El desarrollo de dermatitis de contacto a los productos químicos usados en la manufacturación del caucho el riesgo de dermatitis irritativa por el uso prolongado de guantes, sigue siendo un problema en algunas profesiones, incluyendo odontología, peluquería, mecánicos y la industria de la manufacturación.

El látex natural se recoge del árbol del caucho, *Hevea braziliensis,* que es originario de la región Amazónica pero es cultivado principalmente en Malasia y Tailandia. El látex forma el citoplasma de unas células especiales llamadas lacticíferos, cuya función es la reparación lugares dañados. Contiene agua, caucho (cis-1,4-poliisopropeno),resinas, azúcares, acerín y esteroles de glucósidos.

En los adultos alérgicos al látex, la proheveina (Hev b 6.01), heveína (Hev b 6 .02), factor de elongación del caucho (Hev b1) y Hev b5 son importantes alérgenos. En niños con espina bífida o aquellos con historia de múltiples operaciones, Hev b1 y el factor homólogo de elongación del caucho (Hev b3) son importantes. Hev b8, a su vez, es una profilina con alta reactividad cruzada a muchas especies de árboles (incluido el Abedul plateado), gramíneas, vegetales y algunas frutas (el síndrome latex-fruta). La IgE anti Hev b8 fue el monosensibilizante más común en 41 pacientes en una serie de microensayo con IgE específica para latex elevada, pero solo uno de ellos presentó síntomas, ilustrando que la alergia clínica al latex depende del perfil de sensibilización a diferentes proteínas del caucho.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. von Krogh G, Maibach HI. The contact urticaria syndrome – an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1981;**5**:328-342.
2. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latex profilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Translational Allergy* 2013;**3**:11.
3. Larese Filon F, Bochdanovits L, Capuzzo C, Cerchi R, Rui F. Ten years incidence of natural rubber latex sensitization and symptoms in a prospective cohort of health care workers using non-powdered latex gloves 2000-2009. *Int Arch Occup Environ Health* 2013 May 23. [Epub ahead of print]
4. Merget R, van Kampen V, Sucker K, Heinze E, Taeger D, Goldscheid N et al. The German experience 10 years after the latex allergy epidemic: need for further preventive measures in healthcare employees with latex allergy. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;**83**:895-903.
5. Khan S, Holding S, Doré P, Sewell C. Pitfalls in the diagnosis of latex allergy-*Allergol Int* 2010;**59**:305-308.

15 ALERGIA POR PICADURA DE INSECTOS

M. Beatrice Bilò
University Hospital Ospedali Riuniti di Ancona
Ancona, Italia

MENSAJES CLAVE

- Las picaduras de himenópteros pueden causar reacciones sistémicas de gravedad variable, hasta la anafilaxia fatal.
- Se han identificado una serie de factores nuevos que influyen en la gravedad de las reacciones a picaduras de himenópteros en pacientes no tratados.
- El diagnóstico molecular a través de componentes puede aumentar notablemente la precisión del diagnóstico, permitiendo a los médicos optimizar la selección de pacientes para inmunoterapia
- La inmunoterapia subcutánea con venenos es el único tratamiento efectivo en pacientes con alergia al veneno de himenópteros y a su vez mejora la calidad de vida relacionada con la salud.
- Se debe concientizar más a la población y al personal de salud sobre esta enfermedad y la disponibilidad de la inmunoterapia con veneno de himenóptero.

Las picaduras de himenópteros son responsables de una significativa morbilidad y un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (en ingles, HRQL), debido a las reacciones alérgicas que estas causan, desde reacciones locales grandes (en inglés LLRs) hasta reacciones sistémicas graves (en inglés SR), las cuales pueden culminar en una terrible anafilaxia. Las himenópteros responsables pertenecen al suborden de los Aculeate, que está formado por las superfamilias Apoidea (*Apis mellifera* y especies *Bombus*) y Vespoidea (subfamilias *Vespinae y Polistinae*) (Imagen 1). En los Estados Unidos, la picadura por himenópteros incluye a la hormiga roja *(Solenopsis invicta)*, y en Australia, a la hormiga saltadora *(Myrmecia pilosula).* Estudios epidemiológicos a nivel mundial reportan una prevalencia de Reacciones sistémicas entre un 0.3% y un 8.9%, y de anafilaxis en un 0.3 - 42.8% de casos. En niños, la prevalencia de Reacciones sistémicas es más baja.

En la actualidad, no existen parámetros que permitan a los clínicos predecir, quién tendrá una futura reacción alérgica y si ésta será una reacción local grade, o una anafilaxia generalizada. Diversos factores concomitantes, como el ambiente, la genética y factores individuales, podrían influir en la presentación o no, de una reacción y en la severidad (Tabla 1).

Las pruebas cutáneas (usualmente intradérmicas) siguen teniendo un rol importante en el diagnóstico de alergia a veneno de himenóptero. El diagnóstico molecular con componentes puede mejorar notablemente la precisión del diagnóstico, permitiendo a los médicos optimizar la selección de pacientes para la inmunoterapia, especialmente en pacientes "doble-positivos". Sin embargo, algunos alérgenos relevantes de venenos no se encuentran disponibles en el mercado en forma recombinante. Por el momento, pruebas adicionales (como la prueba de activación de basófilos) se encuentran restringidas a laboratorios con técnicos expertos en el campo.

Se les recomienda a los pacientes con historial de reacciones sistémicas, llevar consigo un "kit" de emergencia, que contenga epinefrina auto-inyectable y remitirse a un especialista en alergia e inmunología, para su respectiva evaluación y consideración de inmunoterapia con veneno (VIT en inglés).

La VIT subcutánea es un tratamiento altamente efectivo, diseñado para reducir el riesgo subsecuente de una Reacción sistémica, reduciendo morbilidad y mejorando la HCQL. Existe un amplio consenso de que la VIT está indicada para casos de



Fig. 1 Fotos de Himenópteros

TABLA 1

Factores que influyen en la severidad de la reacción a picadura de Himenópteros
• Historia de reacciones graves previas por picaduras (con síntomas respiratorios o cardiovasculares)
• Tipo de insecto (abeja, avispón europea)
• Mayor edad
• Enfermedades pre-existentes (cardiovasculares y respiratorias)
• Enfermedades de los mastocitos, concentración basal de triptasa sérica elevada
• Tratamiento con beta-bloqueadores , IECA

TABLA 2

Factores de riesgo para efectos adversos durante Inmunoterapia con veneno (VIT)
• Veneno de abeja
• Fase de incremento de dosis de la IT
• Esquema acelerado de incremento
• Mastocitosis, concentración basal de triptasa sérica elevada (fase de incremento)
• Enfermedades cardiovasculares
• Tratamiento con beta-bloqueadores*, IECA*

**No confirmado por todos los estudios*

reacción sistémica grave, sin embargo hay controversias, sobre su indicación en adultos y especialmente en niños con reacciones cutáneas sistémicas, ya que el pronóstico en pacientes con afección de piel es bueno. Se pueden reducir la aparición de efectos secundarios por VIT, teniendo un mejor conocimiento de los factores de riesgo.(Tabla 2)

Se están estudiando estrategias nuevas para VIT, basadas principalmente en tecnologías recombinantes, así como las vías alternativas para la administración de VIT, las cuales en su mayoría aún no han sido utilizadas en humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009:**124**;1047-1054.
2. Bilò BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;**60**:1339–1349.
3. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink JN. Venom immunotherapy for preventing *allergic reactions to insect stings. Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10: CD008838.
4. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity: Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;**60**:1459-1470.
5. Golden DB, Moffitt J, Nickolas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman, RE et al. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**;852-854.
6. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:105-111.

16 ALERGIA OCUPACIONAL

Santiago Quirce
Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPAZ)
Madrid, España

MENSAJES CLAVE

- La alergia ocupacional es el resultado de una interacción entre múltiples influencias genéticas , ambientales y conductuales
- Diagnóstico de alergia ocupacional es una tarea compleja , el objetivo principal es demostrar una relación causal entre la exposición a un agente específico encontrado en el trabajo y las respuestas y los síntomas alérgicos
- Un diagnóstico fiable es de suma importancia para el manejo de pacientes con alergia ocupacional , ya que el tratamiento se basa esencialmente en evitar la fuente de alérgenos
- La historia clínica es un elemento clave de la investigación de las enfermedades alérgicas ocupacionales. Pruebas inmunológicas deben realizarse para identificar la sensibilización a alérgenos específicos ocupacionales.
- El control ambiental es crucial para la prevención, y se debe hacer todo lo posible para mantener el lugar de trabajo sin un riesgo de exposición

La alergia ocupacional se refiere a aquellos desórdenes o condiciones que son causados por la exposición a substancias en el medio ambiente de trabajo y aquellos en los que los factores alérgicos son determinantes en su patogénesis. Las enfermedades alérgicas que podrían ser contraídas como consecuencia de la exposición a agentes sensibilizantes en el lugar de trabajo son rinitis, conjuntivitis, asma, bronquitis eosinofílica, neumonitis por hipersensibilidad, dermatitis alérgica de contacto, urticaria inmunológica de contacto y anafilaxia ocupacional. Cuando estos desórdenes no son causados por exposiciones ocupacionales, pero se agravan en el lugar de trabajo se usa el término exacerbado por trabajo

Los agentes en el lugar de trabajo son mezclas complejas de componentes específicos y no específicos (Figura 1). La sensibilización precede al desarrollo de los síntomas alérgicos, que podrían seguir el patrón de "una marcha alérgica ocupacional" (Figura 2).

La rinitis ocupacional es una enfermedad inflamatoria de la nariz, caracterizada por síntomas nasales intermitentes o persistentes, y/o limitación variable del flujo aéreo nasal y/o hipersecreción debido a causas y condiciones atribuibles a partículas del medioambiente del trabajo y no a estímulos presentes fuera del lugar de trabajo.

El asma ocupacional (AO) se refiere al asma *de novo* o la recurrencia de un asma previamente en reposo, inducido o por sensibilización a una substancia específica (por ejemplo una proteína inhalada o un químico presente en el trabajo) lo cual es conocido como AO alérgica o inducida por un agente sensibilizante, o por exposición a un irritante inhalado en el trabajo, lo cual es conocido como AO inducida por irritante (Figura 3). Se han identificado aproximadamente 372 causas diferentes de AO alérgica. Estos agentes son categorizados como componentes de alto peso molecular (APM), que son proteínas que actúan a través de un mecanismo mediado por IgE y los compuestos de bajo peso molecular (BPM), que son sensibilizadores químicos que, con pocas excepciones, no están asociados con mecanismos IgE dependientes

Dermatitis alérgica de contacto ocupacional es una de las enfermedades profesionales más comunes.

Hacer un diagnóstico preciso y en



Fig. 1 Fuente de exposición (polvos o sustancias químicas orgánicas complejas), contiene componentes específicos o no específicos, antígenos relevantes o haptenos y posibles adyuvantes (cofactores), así como las verdaderas moléculas provocando enfermedades.

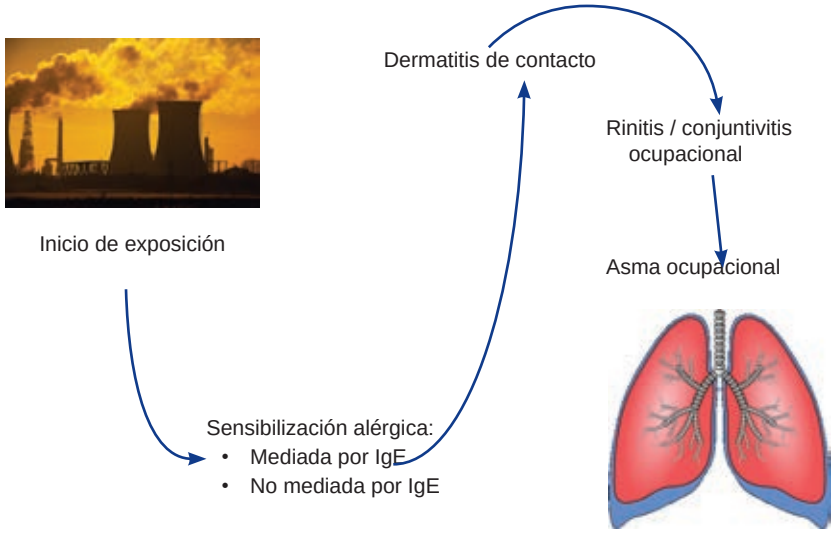


Fig. 2 El modelo teórico de la historia naturla del asma ocupacional alérgica, considera que los trabajadores expuestos primero desarrollan reactividad inmunológica y posterior a esto, los síntomas realcionados con un órgano específico (piel, nasoconjunctival, respiratorio.) las manifestaciones cutáneas pueden estar presentes o no. Esta secuencia se puede llamar la "marcha alérgica ocupacional".

tiempo es importante para mejorar el resultado. Realizar una buena historia clínica del trabajo y test de parches son elementos esenciales en el proceso diagnóstico.

El tratamiento adecuado de trastornos alérgicos ocupacionales sigue siendo la eliminación temprana de la exposición al agente causal además de proporcionar tratamiento de alergia convencional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, Malo JL, Quirce S, Walusiak J et al. Occupational rhinitis. *Allergy* 2008;**63**:969-980.
2. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;**134**: 1S-41S.
3. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol* 2013;**8**:15.
4. Holness DL. Occupational skin allergies: testing and treatment (the case of occupational allergic contact dermatitis). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;**14**:410.

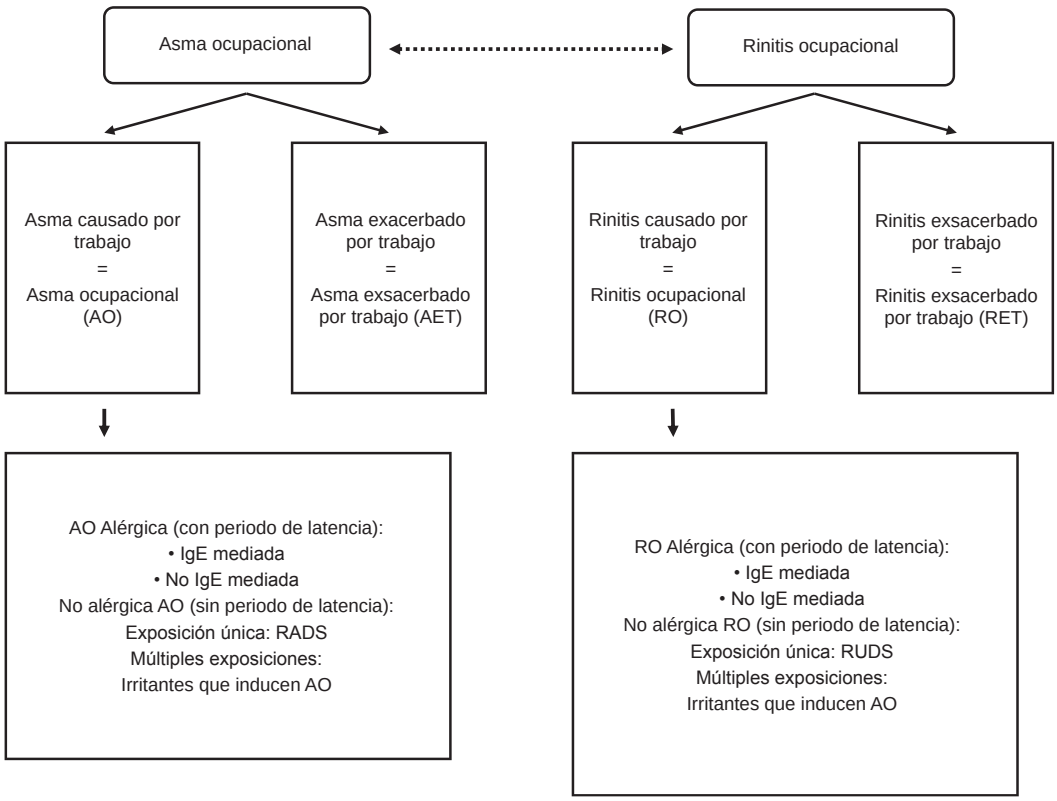


Fig. 3 Clasificación de asma relacionada con el trabajo y la rinitis relacionada con el trabajo (*Reproducido con permis de with Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R,et al. Occupational rhinitis. Allergy 2008;63:969-980, with permission from Willey Blackwell.*)

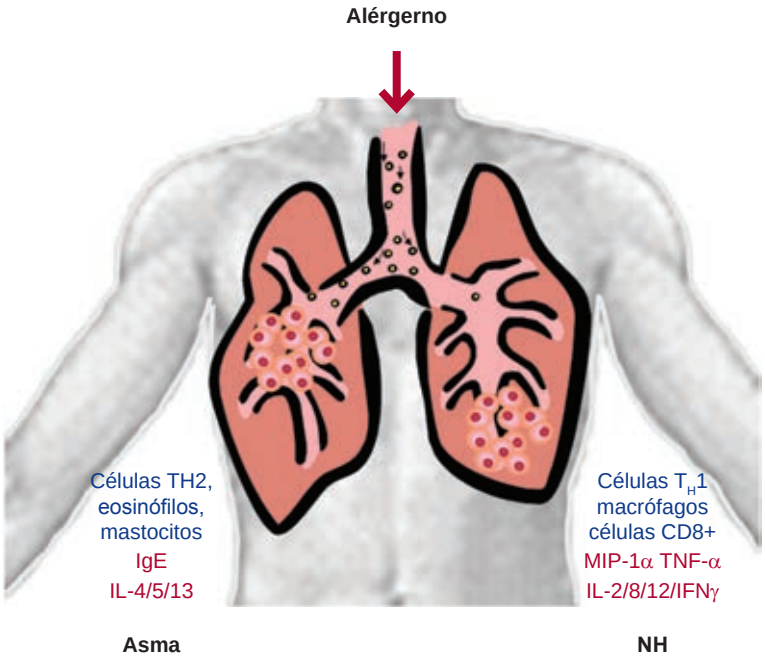
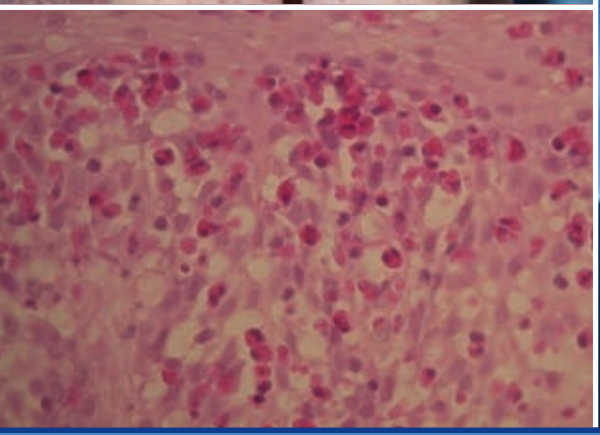


Fig. 4 Alérgenos inhalados pueden dar lugar a asma o neumonitis por hipersensibilidad (NH). El asma se considera que es una enfermedad Th2, mientras que la patogénesis de la NH es mucho más compleja, con la participación significativa de hipersensbilidad retardada, las citoquinas Th1 y las células CD8+.

Sección E







OTRAS ENFERMEDADES DE HIPERSENSIBILIDAD

* Esofagitis eosinofílica
* Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos
* Reacciones a aditivos de alimentos y medicamentos
* Reacciones adversas a vacunas para enfermedades infecciosas
* Aspergilosis broncopulmonar alérgica
* Neumonitis por hipersensibilidad
* Mastocitosis
* Vasculitis por hipersensibilidad

1 ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Alex Straumann
Hospital Universitario, Basel
Basel, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- La disfagia a sólidos es un signo de 'foco rojo' que indica el requerimiento de una endoscopia gastroesofágica.
- La esofagitis eosinofílica (EoE) es una entidad clínico-patológica cuyo diagnóstico se basa en síntomas de disfunción esofágica e inflamación eosinofílica de la mucosa del esófago.
- Los pacientes con EoE activa deben ser tratados con el fin de evitar las impactaciones alimentarias y la remodelación del esófago.
- Fármacos (corticoides tópicos), dietas y dilatación esofágica son las modalidades actuales de tratamiento disponibles para esta enfermedad.

HISTORIA

El esófago es un órgano tubular simple, encargado del transporte de los alimentos de la cavidad oral al estómago. Originalmente no se le atribuyeron a este órgano ni funciones de absorción ni inmunológicas. A mediados de la década del los 90, se publicaron dos series de casos de pacientes que presentaban disfagia junto con una importante infiltración eosinofílica del esófago. La esofagitis eosinofílica (EoE) fue reconocida como una entidad propia en la literatura médica

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y CLÍNICAS

La EoE representa un tipo de enfermedad inflamatoria Th2, con IL-5, IL-13 y eotaxina, como mediadores clave y eosinófilos, células T y los basófilos como células clave involucradas. La remodelación del esófago es una característica de la EoE, lo que conlleva a la disfunción esofágica y a la impactación del bolo alimenticio. La ocurrencia en familiar, su proceso inflamatorio dependiente de genes, junto con una alteración genética en la expresión del gen de la eotaxina 3, apoyan el origen genético de esta enfermedad.

La EoE puede afectar a personas de cualquier edad, aunque la forma de presentación clínica depende fuertemente de la edad. Mientras que los niños presentan un amplio espectro de síntomas, incluyendo dolor en el pecho, problemas de nutrición y retraso en el crecimiento, los adultos muestran un espectro de síntomas mucho más li- mitado, que va de disfagia para sólidos a impactación de alimentos.

Hay un sesgo alérgico significativo en la población que padece EoE, ya que el 70% de los pacientes padece a la vez rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica y/o una historia de atopia. Hay que destacar que en los niños con EoE existe principalmente una sensibilización a alérgenos alimentarios, mientras en los adultos principalmente se ha observado sensibilización a aeroalérgenos.

CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS

La endoscopia revela algunos signos típicos, tales como edema con pérdida del patrón vascular, surcos longitudinales y exudados blanquecinos en la fase inflamatoria aguda (Figura 1), y estenosis y anillos, con un esófago rígido y estrecho en la etapa fibrótica (Figura 2). Característica clave histopatológica de la EoE es la importante infiltración por eosinófilos, refractaria al tratamiento con fármacos inhibidores de la bomba de protones.

TRATAMIENTO

Las modalidades de tratamiento en la EoE incluye las tres "D": Drogas (fármacos), principalmente corticoides tópicos y agentes biológicos, Dietas y Dilatación esofágica. Debido a su eficacia convincente, los corticoesteroides tópicos, con tasas de respuesta apro- ximada de 70%, son considerados como fármacos de primera línea, mientras que los agentes biológicos o inmunosupresores sólo se utilizan para cuando la EoE es refractaria a corticoesteroides.

En la modalidad dietética, la dieta elemental, evitando la ingesta de pro-

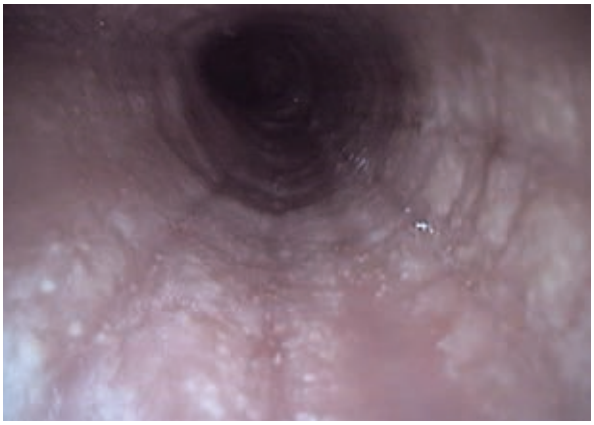


Fig. 1 Imagen de una paciente con EoE activa, mostrando, una combinación típica de varios signos inflamatorios: exudados blanquecinos, surcos longitudinales y edema.



Fig. 2 Imagen endoscópica de EoE de larga evolución, mostrando una mucosa con mínima inflamación pero con anillos fibróticos característicos.

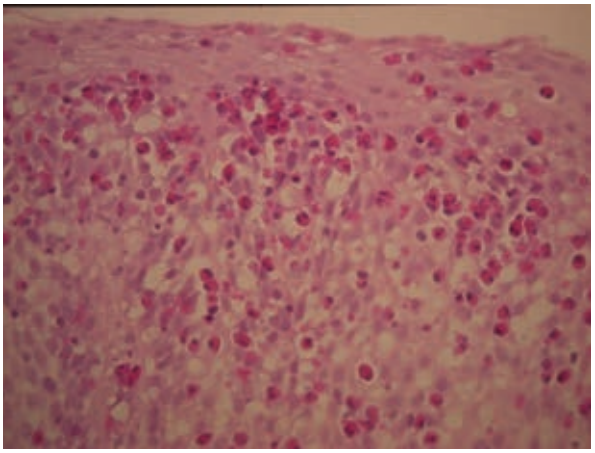


Fig. 3 Mucosa esofágica con EoE activa que muestra una marcada infiltración del epitelio por eosinófilos. (Tinción de HE, magnificación original 400x).

teínas, es la más poderosa para inducir remisión, pero requiere generalmente la utilización de una sonda nasogástrica para la alimentación.

La dilatación esofágica es eficiente para aliviar los síntomas, pero no tiene ningún efecto sobre la inflamación subyacente, y por tanto es generalmente utilizada como modalidad terapéutica de segunda línea en pacientes refractarios al tratamiento médico o dietético con estenosis esofágica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;**38**:109-116.
2. Furuta GT, Liacouras C, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;**133**:1342-1363.
3. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:3-20.
4. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**;1570-1578.
5. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;**116**:536-547.
6. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU.. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;**125**:1660-1669.

2 SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE ALIMENTOS

Anna Nowak-Węgrzyn
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Nueva York, EUA

MENSAJES CLAVE

- El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos (FPIES, por sus siglas en inglés) se clasifica como una alergia alimentaria no mediada por IgE
- El diagnostico de FPIES se retrasa con frecuencia debido a la ausencia de alergias cutáneas, síntomas respiratorios y la falta de biomarcadores
- El reto oral a alimentos supervisado es necesario para el seguimiento de la resolución del FPIES
- El FPIES generalmente se cura a la edad de 3-5 años; sensibilización por IgE puede desarrollarse en un subgrupo de sujetos y parece estar asociado con un curso más prolongado

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos (FPIES, por sus siglas en inglés) es una alergia alimentaria no mediada por IgE que de manera típica inicia en la infancia. El FPIES se caracteriza por vómitos repetitivos que se presentan aproximadamente 2 horas después de la ingesta de alimentos y a menudo progresa a letargia, diarrea y signos y síntomas adicionales sugerentes de una reacción sistémica distinta de la anafilaxia mediada por IgE (por ejemplo, carente de urticaria y de síntomas respiratorios obstructivos). En casos graves (aproximadamente 15%) se puede desarrollar hipotermia, metahemoglobinemia, acidemia, y/o hipotensión/shock. Los hallazgos de laboratorio típicamente muestran leucocitosis con neutrofilia, y puede incluir trombocitosis. La presentación en lactantes frecuentemente puede simular sepsis. Las manifestaciones del FPIES varían dependiendo de la exposición al alimento responsable y pueden ser agudas o crónicas (Tabla 1). La aparición de síntomas agudos después de un período de eliminación del alimento es la característica que distingue al FPIES de otros trastornos gastrointestinales por alergia alimentaria, como la enteropatía, gastroenteritis eosinofílica, o enfermedad celíaca.

En la mayoría de los niños (> 60%) el FPIES es causado por un solo alimento. Los alérgenos alimentarios individuales comúnmente implicados en el FPIES son la leche de vaca (LV), la soya y el arroz. Alimentos sólidos, en los cuales se incluyen proteínas de cereales tales como arroz y avena, huevo, pescado, verduras y aves de corral han sido reportados en niños, mientras que los mariscos y moluscos han sido reportados en adultos.

La prevalencia del FPIES es desconocida. El único estudio, basado en una cohorte israelí, reporta FPIES por LV en 0.34% de 13,019 lactantes, en comparación con 0.5% de alergia a LV mediada por IgE diagnosticada en el primer año de vida.

La fisiopatología del FPIES continúa siendo mal definida. La ingestión de alérgenos alimentarios puede causar inflamación local que conduce a un aumento en la permeabilidad intestinal y al intercambio de líquidos. Las células T antígeno específicas y el desequilibrio entre el TGF-β e IFN-γ que afectan la permeabilidad de la barrera intestinal, pudieran jugar un rol. Los anticuerpos IgE sistémicos, específicos a alimentos, se encuentran típicamente ausentes en el FPIES.

El diagnóstico de FPIES se basa en el reconocimiento de una constelación de síntomas y un reto oral de alimentos (ROA) (Tabla 1 y 2). En lactantes con síntomas clásicos, reacciones recurrentes, especialmente asociados con hipotensión, y que están libres de manifestaciones cuando se elimina de la dieta el alimento sospechoso, el ROA no es necesario para realizar un diagnóstico inicial.

TABLA 1

Características de FPIES agudo y crónico

	FPIES Agudo (alimentos ingeridos de forma intermitente)	FPIES crónica* (alimentos ingeridos de manera regular por ejemplo, LV o fórmula de soya para lactantes)
Características clínicas	**Siempre:** Vómitos: comienzo habitual en 2 horas [30 min-4horas], repetitivos (hasta 10-20 veces), pueden ser graves y en proyectil; **Casi siempre:** palidez, letargo **Otras características variables:** deshidratación, diarrea (aparición por lo general dentro de 12 h), diarrea con sangre, distensión abdominal, hipotensión, hipotermia	Vómitos intermitentes, diarrea, letargo, pérdida de peso, retraso del crecimiento, aumento de peso <10g/día, diarrea con sangre, distensión abdominal, deshidratación
	Los síntomas generalmente se resuelven dentro de 6-12 horas	Los síntomas suelen desaparecer en varios días
Características de laboratorio	Leucocitosis con desviación hacia la izquierda, trombocitosis, metahemoglobinemia, acidosis	Leucocitosis con desviación izquierda y eosinofilia, anemia, hipoalbuminemia, proteínas totales bajas, acidosis, metahemoglobinemia
	Heces: sangre, moco, láminas de leucocitos y eosinófilos, y mayor contenido en carbohidratos	Heces: sangre oculta, neutrófilos polimorfonucleares, eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y azúcares de reductores
	Gas intramural puede verse en las radiografías abdominales	Niveles de hidroaereos, estrechamiento no específico e "impresión de pulgar" del recto y sigmoide, y engrosamiento de los pliegues circulares en el duodeno y yeyuno con exceso de líquido luminal
	Endoscopia: mucosa friable con ulceración rectal y sangrado	Endoscopia: mucosa friable con ulceración rectal y sangrado
Alimentos desencadenantes	Cualquier alimento; más común LV, soya ** y arroz	LV y soya
Edad de inicio	Cualquiera; la mayoría de los casos comienzan en menores de 1 año, pero la FPIES por pescados y mariscos puede iniciar a cualquier edad	Dentro de 1er año de vida
Diagnóstico	Con base en las manifestaciones clínicas típicas; el reto oral de alimentos (ROA) puede no ser necesario en los niños con reacciones repetidas, especialmente aquellos con hipotensión y que no tienen síntomas cuando el alimento se elimina de la dieta. Las pruebas cutáneas prick y anticuerpos IgE específicos en suero a los alimentos causales generalmente son negativos	Sospecha con base en las manifestaciones clínicas, confirmado por un ROA bajo supervisión después de un período de eliminación de alimentos de la dieta. Prick y anticuerpos IgE séricos específicos a alimentos causales generalmente negativos
Diagnóstico diferencial	Sepsis; infecciones gastrointestinales; Anafilaxia; Íleo, Invaginación Intestinal; Enterocolitis necrotizante (ECN)	Gastro-enteropatías eosinofílicas, enteropatía inducida por proteínas de alimentos, proctocolitis alérgica; enfermedad celíaca; errores innatos del metabolismo; metahemoglobinemia congenita; trastornos cardiovasculares o neurológicas; enfermedad por reflujo gastroesofágico
Manejo	Eliminación estricta de alimentos, puede requerir consulta nutricional; la lactancia materna es generalmente bien tolerada; Reanimación con líquidos; Dosis única de Metilprednisolona en reacciones graves; Ondansetrón se puede considerar para emesis grave; Bicarbonato para acidosis; Azul de metileno para metahemoglobinemia; La reintroducción del alimento puede intentarse dentro de varios meses posteriores a la última reacción; en una aproximación, ROA se demora por 12-18 meses siguientes a una reacción ***	Eliminación estricta de alimentos, puede requerir consulta nutricional; la lactancia materna es por lo general bien tolerada Reanimación con líquidos Bicarbonato para la acidosis Azul de metileno para metahemoglobinemia Reposo intestinal temporal con alimentación parenteral
Edad de resolución	Variable, población dependiente; Resolución FPIES por LV a los referencia al 100% en poblaciones no seleccionadas	3 años de edad oscila entre el 30% de la población de

** FPIES crónico se ha vuelto poco común, presumiblemente debido a la amplia disponibilidad de fórmulas hipoalergénicas que son utilizadas empíricamente.*
*** En los EU la reactividad tanto de LV como de soya se ha observado entre 30-50%, de acuerdo con series de casos retrospectivos de un sólo centro. Sin embargo, fuera de los EU, un porcentaje mucho menor de niños sufre de FPIES concomitante para LV y soya.*
**** Este es un abordaje empírico; se requieren estudios controlados para desarrollar guías basadas en la evidencia para el manejo del FPIE.*

TABLA 2

Manejo de FPIES agudo y crónico	
Requerimientos básicos	Supervisión médica Acceso intravenoso periférico seguro en pacientes con antecedentes de reacciones graves o los que tienen difícil acceso anticipado, por ejemplo, los lactantes Disponibilidad inmediata de la reanimación con líquidos
Pruebas de laboratorio de referencia	Recuento de neutrófilos periféricos [hemograma completo con diferencial]
Reto oral a alimentos	La cantidad de alimentos se calcula como 0.06 a 0.6 g/kg de peso corporal en tres dosis iguales, no exceder la cantidad de proteína total 3 g ó 10 g del total de alimentos (100 ml de líquido) para una alimentación inicial * Los alimentos se divide en 3 partes iguales y se administran cada de 30 minutos si la IgE específica a alimentos es negativa; para pacientes con IgE específica a alimentos positiva se utiliza una modificación del reto y dosificación más gradual
Tratamiento de las reacciones	Reanimación con líquidos: 20 ml/kg iv, bolos de solución salina normal Esteroides: Metilprednisolona 1 mg/kg IV, máximo de 60 a 80 mg El papel de Ondansetrón por vía intravenosa en el tratamiento de las reacciones agudas FPIES está siendo evaluado Epinefrina y antihistamínicos no son eficaces en FPIES
Pruebas de laboratorio después de la exposición	Recuento de neutrófilos periféricos [hemograma completo con diferencial]: a las 6 horas si el paciente reaccionó o al alta si los pacientes toleraron el reto Muestra de heces si está disponible: prueba de sangre oculta y frotis de leucocitos
Observación post-reto	Cerca de 6 horas después de la resolución de los síntomas o 4 horas después de la alimentación en caso de no presentar ningún síntoma
Criterios para la positividad del reto**	1. Emesis (inicio 0.5-4 horas, generalmente de 2 horas) 2. Diarrea (inicio 2-10 horas, con una media 5 horas) 3. Recuento de neutrófilos elevada (> 3,500 células/mL, picos a 6 horas) 4. Leucocitos fecales 5. Eosinófilos fecales

*** Si no hay reacción en 2-3 horas, administrar una porción adecuada a la edad de la comida seguido de varias horas de observación;*

*** Reto se considera positivo si se cumplen 3 de 5 criterios y equívoco si se cumplen 2 de 5 criterios.*

El ROA es necesario para la evaluación de la resolución del FPIES. El manejo se basa en la eliminación de los alimentos implicados, el tratamiento de las reacciones agudas y la realización de ROA periódicos, como se indica en la Figura 1.

La resolución del FPIES varía ampliamente entre los informes de diferentes países. La cohorte estudiada en Israel mostró la resolución del 90% de los casos de FPIES por LV a los 3 años de edad, mientras que la experiencia de remisión en poblaciones en los EE.UU. ha mostrado una resolución de 60% a los 3 años de edad. Sicherer y cols, observaron que los niños con niveles detectables de IgE específica a alimentos tienden a mostrar un curso más prolongado y se encuentran en riesgo de desarrollar síntomas de tipo inmediato mediados por IgE. Por lo tanto, las pruebas cutáneas de prick y/o la medición sérica de los niveles de IgE específica a alimentos iniciales, así como en las evaluaciones de seguimiento, son prudentes para determinar el tiempo y el tipo de reto oral con alimentos.

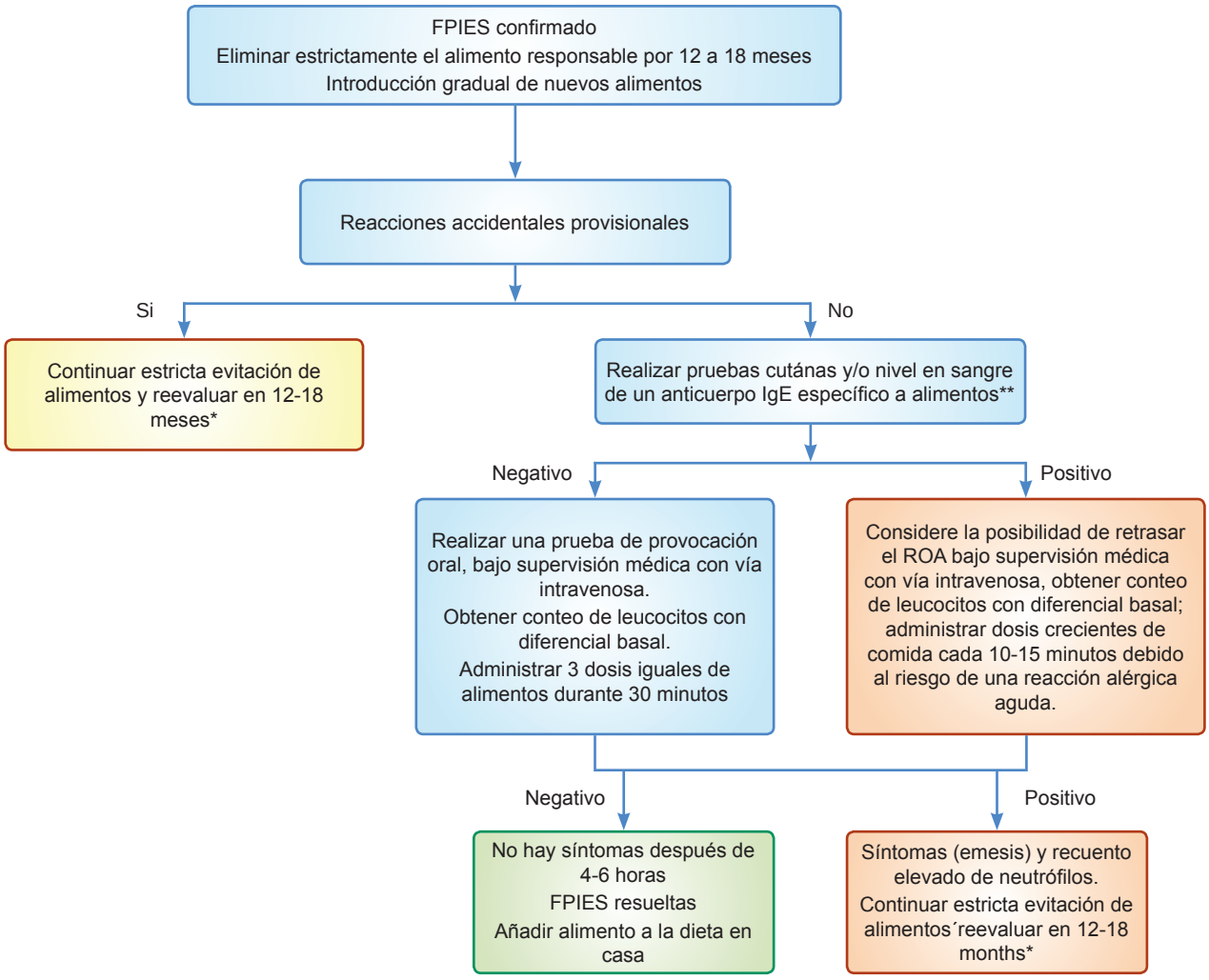


Fig. 1 Enfoque empírico del abordaje del FPIES. (* El momento del seguimiento para los retos alimentarios son arbitrarios; los retos con alimentos se pueden realizar antes o aplazarse por más tiempo, dependiendo de las circunstancias individuales. ** Un subconjunto de los pacientes pueden desarrollar sensibilización por IgE yla progresión a síntomas inmediatos, requiriendo modificación del procedimiento del reto con alimentos)

Las investigaciones futuras deberían centrarse en la fisiopatología y la historia natural del FPIES, así como en la identificación de una herramienta de diagnóstico única para realizar el diagnóstico inicial y el seguimiento del desarrollo de tolerancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Järvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Current Management Strategies and Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;**1**:317-322.
2. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;**123**:e459-464.
3. Ruffner MRK, Barni S, Cianferoni A, Brown Whitehorn T, Spergel JM. . Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;**1**:343-349.
4. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**:647-653.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**:1105-1118.
6. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;**133**:214-219.

3 REACCIONES A ADITIVOS DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Margitta Worm
Charité Medical University
Berlín, Alemania

MENSAJES CLAVE

- La tasa informada por los propios pacientes de intolerancia a los alimentos es 6-10 veces mayor que la demostrada por el reto alimentario doble ciego placebo controlado
- La frecuencia de las reacciones a los alimentos o de hipersensibilidad a fármacos no dependientes de IgE en la población general es de 1-2%
- Los aditivos de alimentos y medicamentos (ej.: colorantes, conservantes) pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata
- Las manifestaciones clínicas incluyen principalmente urticaria, asma y dermatitis atópica
- La posible asociación entre el alto consumo de aditivos alimentarios y la hiperreactividad, es altamente controvertida

La intolerancia a drogas y alimentos describe cualquier reacción que incluye toxicidades alimentarias, síntomas reproducibles consistentes con una reacción mediada por IgE, hasta síntomas no reproducibles como la diarrea o dolor de cabeza.

Los disparadores conocidos incluyen aditivos de drogas o alimentos, naturales o artificiales, incluyendo colorantes, saborizantes y conservantes, como también otros ingredientes tales como la lactosa y edulcorantes artificiales. La tasa de intolerancia alimentaria varía de 7% a más del 20%. La tasa informada es de 6 a 10 veces mayor que la prevalencia determinada a través de reto oral doble ciego placebo controlado (RODCPC). Aproximadamente 1 al 2% de la población puede tener hipersensibilidad alimentaria no alérgica. La Intolerancia a los fármacos debido a los aditivos ha sido raramente mencionada en la literatura, pero no hay estudios prospectivos controlados sobre su prevalencia.

Las reacciones inmunes están generalmente mediadas a través de la degranulación de mastocitos no mediada por IgE. (Figura 1). Las reacciones no inmunes pueden ser debido a:

1. Efectos farmacológicos: Los alimentos ricos en aminas vasoactivas (ej. histamina) pueden inducir síntomas, ya sea por acción directa o por liberación de histamina in vivo.

2. Deficiencias enzimáticas: El consumo excesivo de jugos de fruta (fructosa) o alimentos libres de azúcar (sorbitol) puede promover diarrea osmótica que puede ser diagnosticada erróneamente como intolerancia a los alimentos.

Los aditivos de alimentos o medicamentos se utilizan para lograr o mejorar la textura y el sabor de los productos relacionados. Se informó que la tartrazina, el aditivo y colorante artificial más estudiado, provoca urticaria, eccema, vasculitis, asma e incluso anafilaxia. El sulfito es utilizado también para conservar alimentos y los medicamentos. Este puede causar broncoconstricción en los niños y en los adultos con asma. El ácido benzóico es un conservante utilizado en bebidas y alimentos encurtidos, también se encuentra frecuentemente en formulaciones líquidas de medicamentos comunes, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El benzoato puede desencadenar urticaria, dermatitis atópica o rinitis. El glutamato monosódico, se obtiene sintéticamente y se usa como un potenciador del sabor en muchos alimentos; se ha observado en un conjunto de síntomas conocidos como el "síndrome del restaurante chino", que incluye enrojecimiento, dolor de cabeza y palpitaciones. La participación de salicilatos es polémica y depende de su estado de acetilación. Los salicilatos acetilados pueden desencadenar no sólo asma, sino también otros

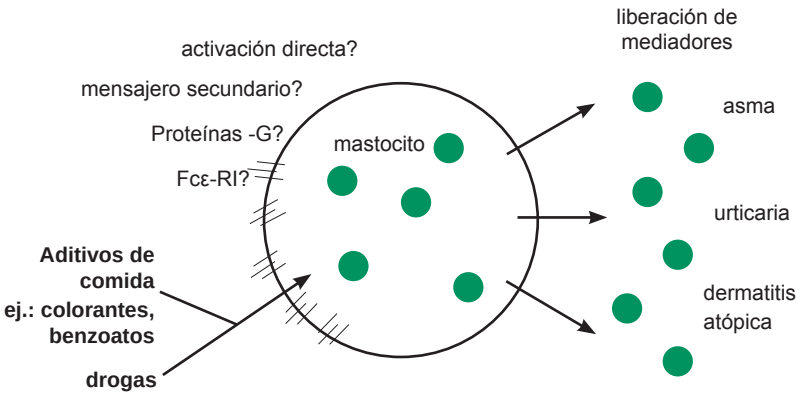


Fig.1 Posibles mecanismos de activación del mastocito, desencadenada por aditivos

TABLA 1

Ejemplos de aditivos de alimentos o medicamentos que desencadenan reacciones de hipersensibilidad no-IgE mediadas:	
Colorantes	Los colorantes pueden desencadenar síntomas de urticaria crónica y dermatitis atópica. La tartrazina puede provocar broncoespasmo en un número limitado de individuos con asma.
Conservantes	Los benzoatos y salicilatos acetilados (aspirina) pueden ser un disparador en urticaria crónica y dermatitis atópica. Los sulfitos pueden desencadenar asma, probablemente a través de la liberación de dióxido de azufre.
Edulcorantes artificiales	Los pocos informes de casos de urticaria al aspartamo no fueron replicados por la mayoría de los estudios que utilizan desafíos RODCPC.
Aromatizantes / potenciadores	La hipótesis de que el glutamato monosódico causa el 'síndrome del restaurante chino' no fue reproducible con RODCPC.
Antioxidantes	Los pocos informes de casos de urticaria a BHA/BHT no fueron reproducibles con desafíos RODCPC.

síntomas de una reacción alérgica.

Un resumen de los efectos de los aditivos alimentarios y colorantes como causa de la hipersensibilidad alérgica no alimentaria se presenta en la tabla 1.

La asociación entre el alto consumo de aditivos alimentarios y la hiperactividad es altamente controversial. El Estudio Southampton publicado en 2007, reportó un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en los niveles de hiperactividad con aditivos en comparación con placebo, pero el efecto no fue consistente entre los grupos de edad, y el efecto acumulado no alcanzó significancia estadística. En resumen, no hay suficientes datos consistentes para confirmar el rol de colorantes de alimentos en los comportamientos hiperactivos.

El procedimiento de diagnóstico estándar en pacientes con sospecha de hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE a los aditivos es una dieta de eliminación de más de 4 semanas, seguida de desafíos RODCPC utilizando los aditivos en concentraciones estándar. Tales pruebas de provocación también son aplicables si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad a un aditivo de medicamento. En ausencia de un resultado positivo del desafío RODCPC, la dieta de eliminación debería ser detenida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFCIAS

1. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;**4**:123-129.
2. Fuglsang G, Madsen G, Halken S, Jorgensen S, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;**49**:31-37.
3. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;**93**:446-456.
4. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;**343**:1127-1130.
5. Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;**30**:407-414.
6. Bush R, Taylor S, Holden K, Nordlee J, Busse W. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. *Am J Med* 1986;**81**:816-820.
7. Worm M, Vieth W, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. *Clin Exp Allergy* 2001;**31**:265-273.
8. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1560-1567.
9. Turner PJ, Kemp AS. Intolerance to food additives - does it exist? *J Paediatr Child Health* 2012;**48**:E10-14.

4 REACCIONES ADVERSAS A VACUNAS PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Jean-Christoph Caubet
Hospital Universitario de Génova
Génova, Suiza

Ingrid Terreehorst
Academic Medical Center
Amsterdam, Países Bajos

MENSAJES CLAVE

- Las reacciones adversas luego de la administración de las vacunas son reportadas frecuentemente, siendo esencial un diagnóstico correcto y manejo de las potenciales reacciones graves para evitar así una disminución en las tasas de vacunación
- Las reacciones locales no se han asociado con mayor riesgo de reacciones sistémicas y no requieren habitualmente estudio alergológico.
- Las reacciones sistémicas mas comunes incluyen el rash maculopapular o urticarial retardado. Estas reacciones no contraindican la administración de futuras vacunaciones.
- Se han propuesto algoritmos diagnósticos para optimizar el manejo de los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a las vacunas.

Las reacciones adversas luego de la administración de las vacunas son reportadas frecuentemente, siendo un problema importante en la práctica clínica. El manejo adecuado de estas reacciones es de vital importancia pues estas se han asociado a una disminución de la vacunación en la población general.

REACCIONES LOCALES A LAS VACUNAS

Las reacciones locales son los efectos adversos más frecuentes luego de la administración de la vacuna, y pacientes que sufren estas reacciones se consideran con frecuencia falsamente como alérgicos. Sin embargo, las reacciones locales no se han asociado con un mayor riesgo de reacciones sistémicas y por tanto un estudio de alergia es innecesario en la mayoría de los casos.

En aquellos pacientes que han presentado reacciones locales extendidas (sospecha de reacción de Arthus) la medición de los anticuerpos específicos a la vacuna pueden ser de utilidad, para tomar la decisión correcta acerca de sí o no evitar la revacunación. En los pacientes que desarrollan dermatitis atópica o nódulos persistentes, el test de parche puede ser de utilidad para diagnosticar respuestas de hipersensibilidad retardada a los conservadores o adyuvantes de la vacuna. Sin embargo, un test de parche positivo no contraindica la administración de la dosis de refuerzo.

REACCIONES SISTÉMICAS A LAS VACUNAS

Las reacciones sistémicas más comunes incluyen el rash maculopapular y la reacción urticarial retardada. Estas reacciones no contraindican la administración de futuras vacunas pues se cree son el resultado de una activación no específica del sistema inmune.

Las reacciones alérgicas verdaderas mediadas por IgE a las vacunas son extremadamente raras, pero deben ser identificadas oportunamente debido al riesgo potencialmente fatal. Se han propuesto algoritmos diagnósticos para optimizar el manejo de los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a las vacunas (Figura 1).

En pacientes con una historia de alergia a alguno de los componentes de la vacuna (p.ej. huevo, gelatina, levadura, formaldehido, antibióticos y látex) y que no han recibido la vacuna previamente se recomienda un estudio alergológico completo (test cutáneos, IgE específicas y/o pruebas de provocación) para confirmar la alergia. En caso de demostrarse la alergia a alguno de los componentes, se debe realizar test cutáneo con la vacuna misma. En caso de ser positiva, la vacuna puede aún ser administrada usando protocolos adaptados. En relación a la administración de la

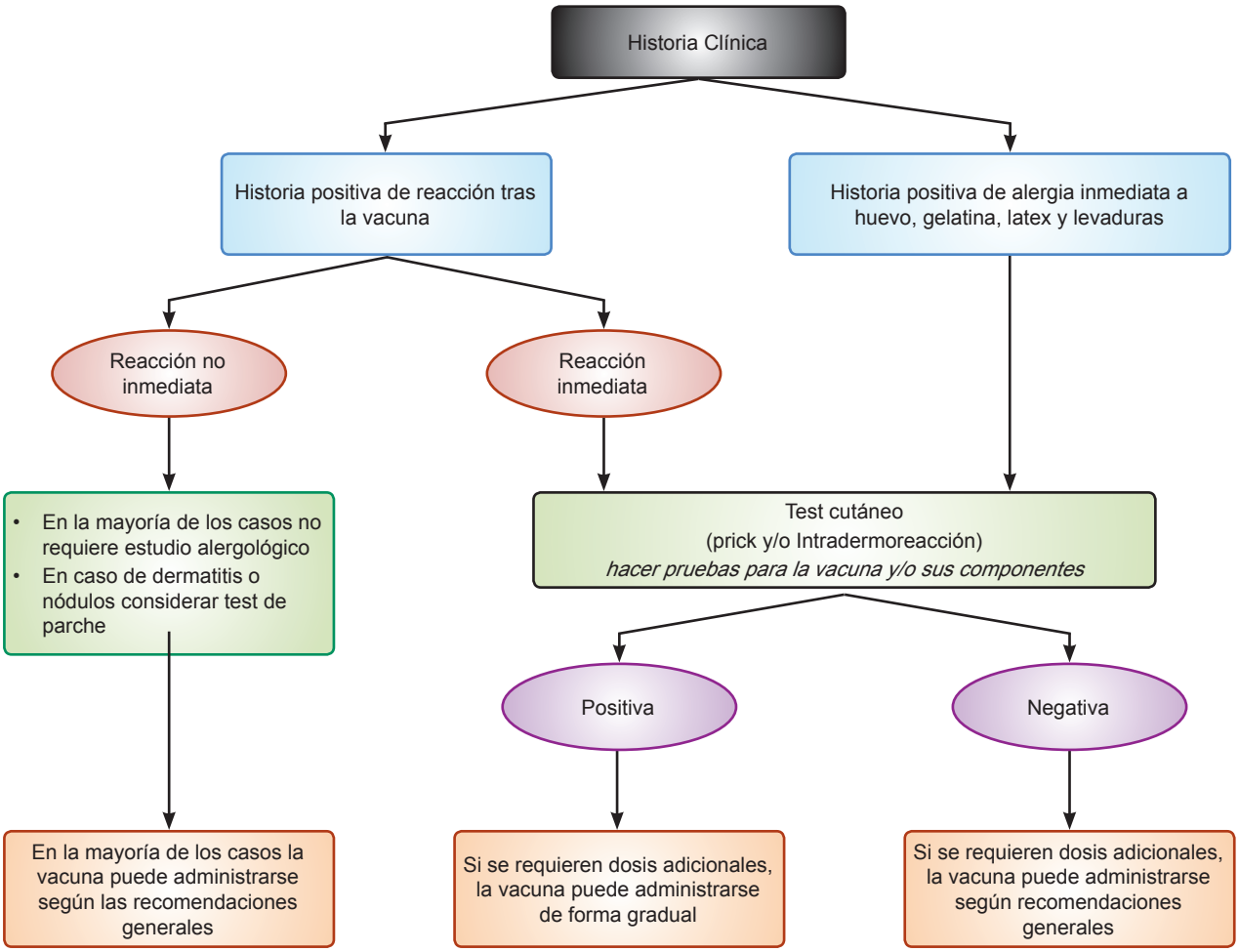


Fig. 1 Manejo de los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a la vacuna y de los pacientes con alergia conocida a un componente de la vacuna. *(Reproducido con el permiso de Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, et al. Managing a child with a possible allergy to vaccine, Pediatric Allergy Immunology 2013;Oct 16. doi: 10.1111/pai.12132. [Epub ahead of print] con permiso de Willey Blackwell.)*

vacuna de la influenza en pacientes con alergia grave al huevo, se ha visto que la vacuna puede administrarse de forma segura tomando algunas precauciones. En estos casos ya no se aconseja realizar test cutáneo con la vacuna de la influenza previo a la vacunación.

• En pacientes con historia de reacción sistémica con la vacuna, el estudio alergológico debe incluir test cutáneo con la vacuna y sus componentes. En caso de positividad a alguno de los componentes, se podría considerar en caso de estar disponible, alguna otra vacuna alternativa que no lo contenga. En caso de que el test cutáneo sea positivo a la vacuna debe evaluarse el riesgo beneficio de revacunar. El médico debe determinar si son necesarias dosis subsecuentes de la vacuna en cuestión. La medición de los niveles protectores de los anticuerpos específicos para la vacuna pueden ayudar en determinar si es posible evitar la revacunación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol* 2013. Oct 16. doi: 10.1111/pai.12132. [Epub ahead of print]
2. Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**110**:397-401.
3. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:25-43.
4. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;**122**:e771-777.

5 ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

J. Christian Virchow
Universitätsmedizin Rostock
Rostock, Alemania

MENSAJES CLAVE

- La micosis broncopulmonar alérgica es una reacción poco frecuente de hipersensibilidad pulmonar de tipo I y III, principalmente dirigida contra *Aspergillus fumigatus,* aunque otros hongos también pueden comportarse como fuente de antígenos.
- La APBA puede desarrollarse en pacientes con asma alérgica o fibrosis quística.
- Los síntomas incluyen sibilancias, tos, malestar, fiebre, dolor torácico y la producción de expectoración purulenta abundante que a menudo contiene hifas fúngicas.
- La característica radiológica de la ABPA es la aparición de bronquiectasias centrales e infiltrados pulmonares transitorios. Existe una importante obstrucción al flujo aéreo frecuentemente asociada a una pérdida de volumen.
- El diagnóstico de ABPA es difícil y requiere de un enfoque multidisciplinario. Se describen criterios mayores y menores.
- El tratamiento tiene como objetivo prevenir las exacerbaciones para evitar la progresión y pérdida de tejido pulmonar. Los glucocorticoesteroides y antimicóticos son la base del tratamiento. Para prevenir la progresión es crucial evitar el contacto alergénico.

La micosis broncopulmonar alérgica es una reacción de hipersensibilidad pulmonar poco frecuente y dirigida principalmente contra los antígeneos de *Aspergillus fumigatus*; (Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica - ABPA). El término micosis broncopulmonar alérgica indica que otros hongos también pueden comportarse como antígenos y provocar un cuadro similar.

La ABPA afecta sobre todo a pacientes con asma alérgica o fibrosis quística. Aunque la enfermedad suele aparecer de manera esporádica, también se han descrito casos familiares. Su mecanismo patogénico se basa en una reacción de hipersensibilidad que implica la formación de inmunocomplejos a nivel local y sistémico frente a los antígenos del micelio fúngico que se desarrolla en la luz bronquial, donde causa una inflamación local y posterior destrucción tisular, ocasionando la aparición de bronquiectasias proximales. Además de la inflamación tisular causada por eosinófilos y neutrófilos, existe un componente humoral con síntesis policlonal de IgE, IgG e IgA. Por esta razón puede considerarse que en la inmunopatogenia de la ABPA se encuentran implicadas reacciones de hipersensibilidad de tipo I y III. Frecuentemente se asocia a la presencia de rinitis alérgica.

Los síntomas incluyen sibilancias, tos, malestar, fiebre, dolor torácico y la producción de abundante expectoración purulenta que a menudo contiene hifas fúngicas. La característica radiológica de la ABPA es la aparición de bronquiectasias centrales e infiltrados pulmonares transitorios que no responden a la terapia antibiótica, aunque sí a los corticoesteroides sistémicos. La mayoría de los pacientes presentan una importante obstrucción al flujo aéreo, frecuentemente asociada a una pérdida de volumen secundaria a la destrucción pulmonar por infiltrados y bronquiectasias, requiriendo para su tratamiento altas dosis de broncodilatadores y glucocorticoesteroides.

El diagnóstico de la ABPA (tabla 1) es difícil y puede existir un intervalo de varios años entre la aparición de los primeros síntomas y su diagnóstico. La elevación de los antígenos recombinantes de *Aspergillus* rASP f4 y rASP f6 parece ser específica de la

TABLA 1

Criterios diagnósticos de la ABPA	
Criterios Mayores	• Asma o Fibrosis Quística • Bronquiectasias centrales • Tests cutáneos positivos a alérgenos fúngicos, principalmente a *A. fumigatus* • Niveles elevados de IgE (>400 KU/L) • Aumento de la concentración de IgE o IgG específicas frente a antígenos específicos de *Aspergillus*
Criterios Menores	• Infiltrados radiológicos • Precipitinas positivas frente a *A. fumigatus* (u otros hongos) • Eosinofilia en sangre periférica de 1000/ml • Expectoración de mucosidad compacta de color marrón • Cultivo en esputo positivo para *A. fumigatus* • Test de prick con reacción retardada positiva para *A. fumigatus*

TABLA 2

Estadios del ABPA

Criterios	Estadios					
	ABPA seropositiva	Estadio I (Agudo)	Estadio II (Remisión)	Estadio III (Exacerbación)	Estadio IV (Asma)	Estadio V (Fibrosis)
Asma	+	+	+	+	+	+
Infiltrados radiológicos /Cambios radiológicos	+/-	(+)	+/-	+	+/-	+
Reacción cutánea frente a *A. fumigatus*	++	+	+	+	+	+
Niveles elevados de IgE	++	+++	+/-	+++	+/-	+/-
Precipitinas frente a *A. fumigatus*	+	+	+/-	+	+/-	+/-
Eosinofilia en sangre periférica	+/-	+	-	+	+/-	-
Bronquiectasias centrales/proximales	-	+	+	+	+	+
Aumento de la concentración de IgE o IgG específicas frente a *A. fumigatus*	+	+	+/-	+	+/-	+/-

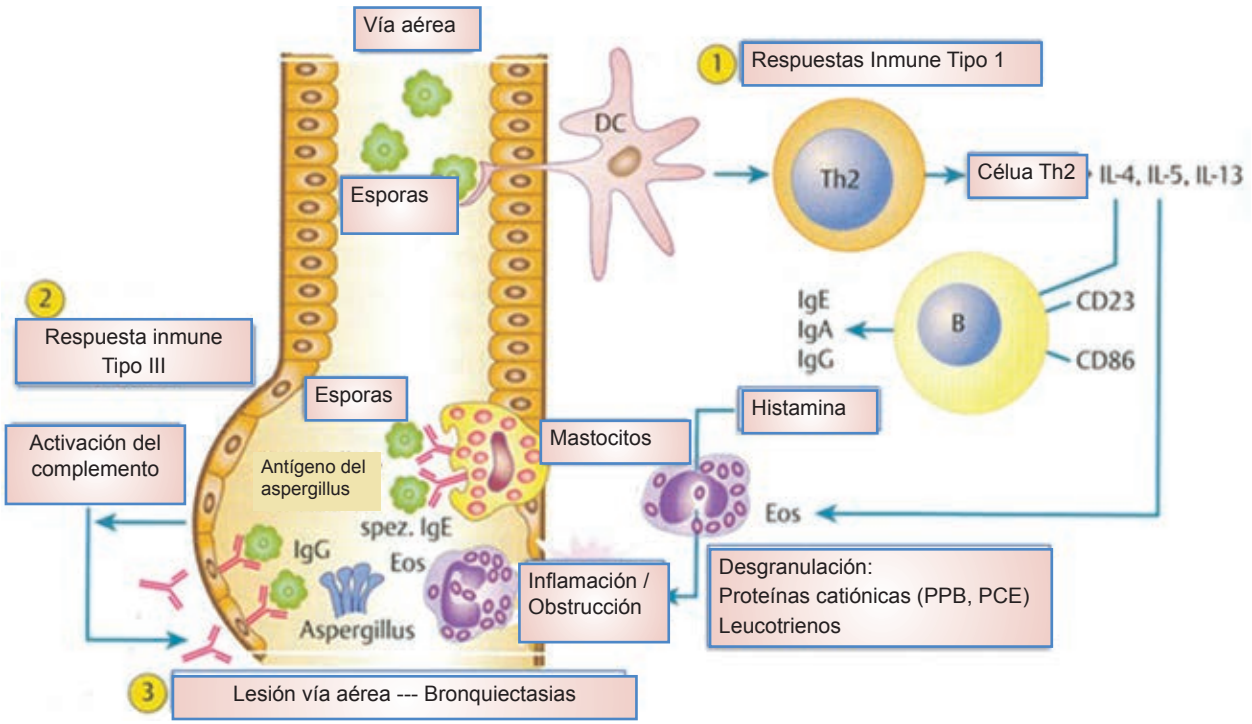


Fig. 1 Inmunopatogenia de la ABPA. *(modificado de Virchow J.C. Allergische bronchopulmonae Aspergillose. En: Heppt W, Bachert C, eds. Praktische Allergologie, Thieme, Stuttgart 2a ed, 2011; páginas 57-64.)*

ABPA. El valor de la IgE puede servir como marcador precoz de las exacerbaciones. La ABPA se clasifica en diferentes estadios (tabla 2).

Para el tratamiento de la ABPA se requiere una considerable experiencia y un ambiente especializado. El objetivo del tratamiento es prevenir las exacerbaciones, reduciendo la inflamación endobronquial, para así evitar la pérdida progresiva de tejido pulmonar potencialmente fatal. A pesar de sus importantes efectos secundarios, los glucocorticoesteroides y antimicóticos son la base del tratamiento. Se han descrito casos esporádicos de ABPA con buena respuesta al tratamiento con Omalizumab. Muchos pacientes en estadio IV necesitan tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides sistémicos.

Para prevenir la progresión de la enfermedad es crucial evitar el contacto alergénico tanto en el domicilio como en el lugar de trabajo. El tratamiento en localizaciones a gran altitud, tales como Davos (Suiza), mejora la sintomatología y reduce la inflamación, probablemente debido a la baja carga antigénica de esos ambientes.

El pronóstico depende principalmente de un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado. Para ello se necesita un amplio conocimiento neumológico y experiencia clínica, junto a un adecuado estudio inmunológico y radiológico para tratar esta enfermedad incapacitante. El tratamiento debe realizarse precozmente en las exacerbaciones, con el fin de evitar la destrucción pulmonar fatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFCIAS

1. Virchow JC. Allergische bronchopulmonae Aspergillose. In: Heppt W, Bachert C, eds. Praktische Allergologie, Thieme, Stuttgart 2nd ed, 2011; pages 57-64.
2. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than Aspergillus: a global overview. *Crit Rev Microbiol* 2014;**40**:30-48.
3. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:850-873.
4. Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]

6

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Ioana Agache
Universidad de Transilvania
Brasov, Rumania

MENSAJES CLAVE

- La Neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad pulmonar intersticial producida por una combinación de mecanismos de reacción tipo III y IV con una inflamación granulomatosa, causada por linfocitos T en un entorno Th1/Th17 con una función supresora deficiente de las células T reguladoras. En la NH crónica se ha reportado un cambio hacia un fenotipo Th2.
- La expresión fenotípica y la severidad depende del ambiente y/o co-factores genéticos e inmunes del huésped.
- El amplio espectro de antígenos causales está actualizándose continuamente con nuevas fuentes de partículas orgánicas aero-transportables y drogas que inducen NH.
- El diagnóstico requiere una detallada historia, mediciones de la exposición ambiental, pruebas de función pulmonar, imagenología, detección de anticuerpos séricos específicos, lavado bronco-alveolar, proliferación linfocitaria inducida por antígeno, test de provocación ya sea en condiciones ambientales naturales, o controladas en laboratorio con el antígeno sospechoso, y biopsia pulmonar.
- Las medidas de evitación completa del antígeno es la mejor medida terapéutica, aunque muy difícil de lograr en algunos casos. Los corticoesteroides sistémicos son de valor para las formas subaguda y crónicas de NH, pero no cambian el resultado a largo plazo. La manipulación de la respuesta inmune parece prometedora.

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad pulmonar intersticial debido a un tipo de reacción inmunológica que combina los mecanismos de reacción de tipo III y IV con una inflamación granulomatosa. Se considera actualmente que la NH es causada a través de un mecanismo de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos citotóxicos desarrollada en un entorno Th1/Th17 (Figura 1). Ambos receptores tipo toll (por sus siglas en inglés TLR) 2 y 9 contribuyen a la respuesta Th17 y al reclutamiento de neutrófilos. Existen además mediadores adicionales y receptores de reconocimiento de patrones que están involucrados en la formación de los granulomas. La pérdida del control de las células T reguladoras (Tregs) sobre la respuesta inmune es esencial para el empeoramiento o daño de la tolerancia inmune en NH. Los mecanismos de progresión a la forma crónica permanecen poco claros. Para la NH crónica se ha descrito un cambio hacia un fenotipo Th2 facilitado por un grupo de células linfoides innatas tipo 2.

Aunque muchos individuos son expuestos a antígenos ambientales conocidos por inducir NH, solo 5 -15% desarrolla la enfermedad. La expresión fenotípica de la enfermedad depende de co-factores ambientales, como los virus y/o co-factores inmunes y genéticos del huésped, los cuales también influyen considerablemente en la variabilidad de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento

La NH puede ocurrir luego de la exposición en el ámbito laboral o doméstico, por inhalación de antígenos orgánicos (proteínas de mamíferos y aves, hongos, bacterias), químicos de bajo peso molecular u organismos del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare.* Una variante no inhalatoria de NH puede aparecer como una manifestación de una enfermedad pulmonar inducida por drogas. Las drogas más recientemente reportadas como inductoras de NH son los inmunomoduladores usados en el tratamiento de enfermedades

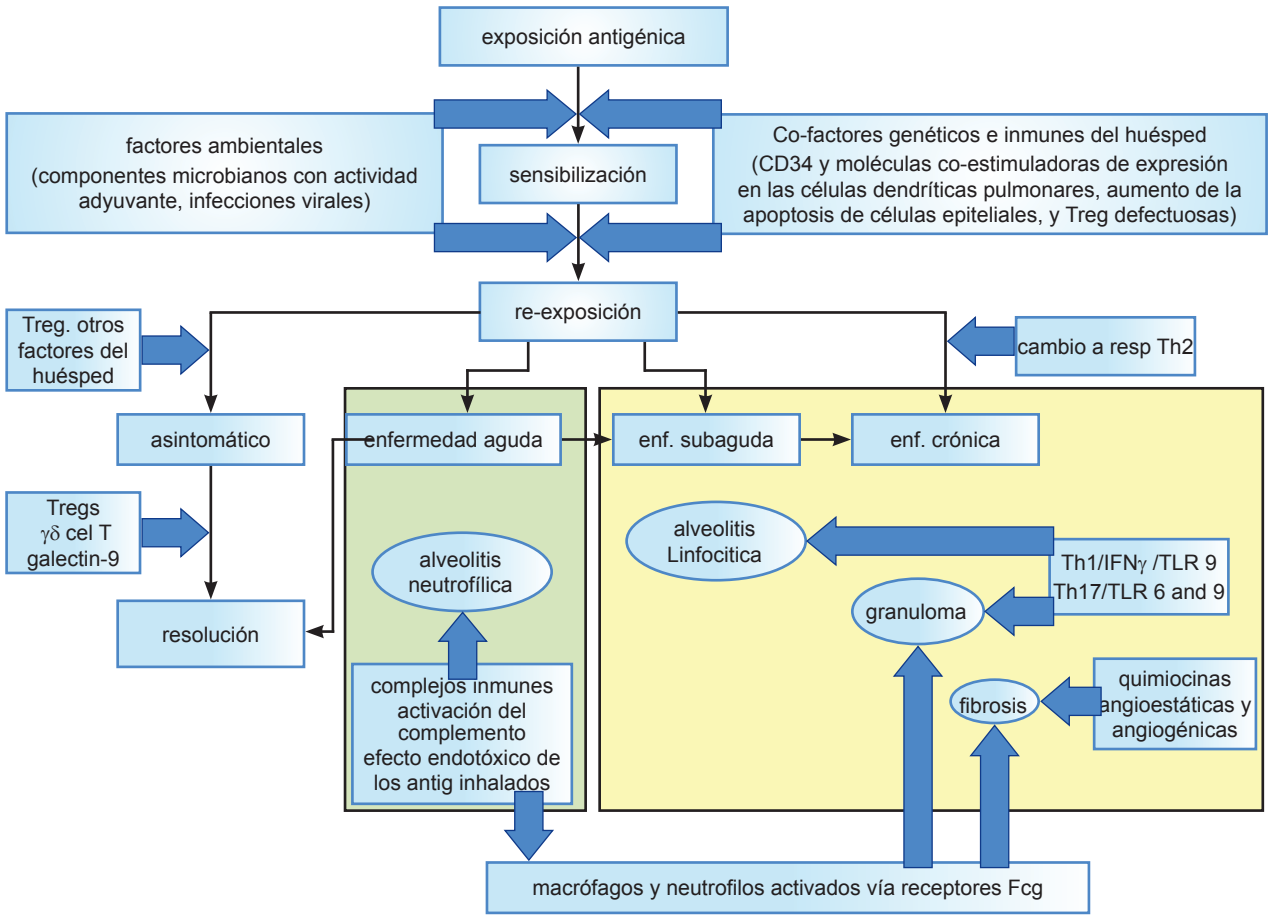


Fig. 1 Mecanismos patogénicos en la neumonitis por hipersensibilidad. *(De Agache I, Rogozea L. Management of hypersensivity pneumonitis. Clin Transl Allergy. 2013;3:5. Reproducido con permiso bajo la Licencia de Atribuciones Creativas Comunes o equivalente)*

neoplásicas, del tejido conectivo o en receptores de trasplantes. Nuevas fuentes de partículas orgánicas aero-transportables son continuamente reconocidas como causales de NH como en la de músicos ejecutores de trombón, el pulmón del chacinero, NH asociados a extractos de té verde ricos en catequinas, uso de vaporizadores ultrasónicos en el hogar, esporas de hongos shiitake, espirales productores de humo para mosquitos, tableros de fibra de densidad media, o en los manipuladores de dinero efectivo.

No existe un método diagnostico único, procedimiento o biomarcador para confirmar el diagnóstico de NH. El diagnóstico requiere una detallada y cuidadosa historia clínica que incluya las condiciones socio ambientales, el estatus ocupacional, medidas de exposición ambiental, pruebas de función pulmonar, imagenología, detección de anticuerpos séricos específicos, examen del fluido del lavado broncoalveolar (FBAL), proliferación linfocitaria antígeno inducida, test de provocación inhalatoria ya sea en condiciones ambientales naturales, o controladas en laboratorio con el antígeno sospechoso y biopsia pulmonar. La identificación de un caso centinela debería promover la identificación de sujetos expuestos, que podría desarrollar la enfermedad. La mejoría de los síntomas con la evitación a la exposición del antígeno sospechoso y/o una respuesta rápida a los esteroides orales orientan fuertemente al diagnóstico de NH.

Para el monitoreo de la actividad de la NH, se han propuesto la medición de la actividad de óxido nítrico alveolar posterior a la re-exposición y la medición de biomarcadores séricos que reflejan el ciclo de lesión/regeneración pulmonar, como la medición de la mucina Krebs von den Lungen-6 (KL-6) y la proteína surfactante D. La evitación completa del antígeno es el paso esencial en el manejo de la NH. La mayoría de los casos mejoran o llegan a la curación, pero algunos evolucionan a una forma crónica probablemente debido a la

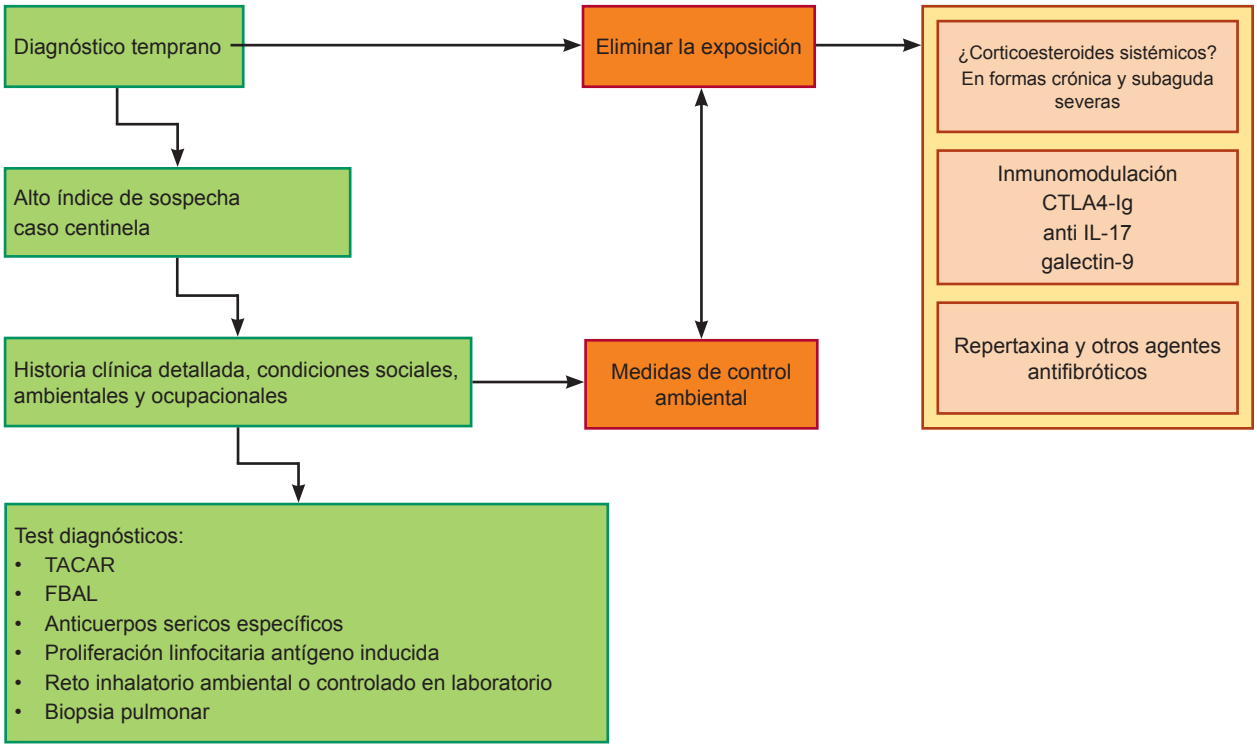


Fig. 2 Manejo de la Neumonitis por hipersensibilidad. *(De Agache I, Rogozea L. Management of hypersensivity pneumonitis. Clin Transl Allergy. 2013;3:5; Reproducido con permiso bajo la Licencia de Atribuciones Creativas Comunes o equivalente)*

persistencia de la exposición a un nivel indetectable del antígeno, asociado a factores genéticos e inmunológicos. El uso de corticoesteroides sistémicos se recomienda para las formas subaguda y crónicas de la NH, aunque no influyen en los resultados a largo plazo. Para la NH progresiva crónica el uso de inmunosupresores puede ser necesario (figura 2)

La modulación de la respuesta inmune podría ser prometedora para el manejo de NH en un futuro. En un modelo experimental de la NH la CTLA-4Ig logró una disminución significativa en el grado de daño pulmonar y en el número de células inflamatorias del FBAL, con una diminución en la relación de células T CD4/CD8 y un incremento significativo en las células γδT, NKT y Tregs del pulmón. Otros objetivos potenciales para la modulación inmune son las T-bet, células dendríticas y los factores adyuvantes, Tregs y las células T citotóxicas activadas (figura 2).

El modelo GAP, un modelo de predicción clínica basado en el sexo, la edad, y fisiología pulmonar, predice la mortalidad en NH crónica. La hipertensión pulmonar no es rara en la NH crónica e impacta significativamente en la supervivencia. Se ha reportado que la prevalencia de cáncer de pulmón en la NH crónica (10.6%) es similar a fibrosis pulmonar idiopática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agache IO, Rogozea L. Management of hypersensivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy* 2013;**3**:5.
2. Barrera L, Mendoza F, Zuniga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI et al. Functional diversity of Tcell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**: 44-55.
3. Mitaka K, Miyazaki Y, Yasui M, Furuie M, Miyake S, Inase N et al. Th2-biased immune responses are important in a murine model of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:264-274.
4. Gold MJ, Antignano F, Halim TY, Hirota JA, Blanchet MR, Zaph C et al. Group 2 innate lymphoid cells facilitate sensitization to local, but not systemic, TH2-inducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1142-1148.
5. Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011;**37**:632-639.
6. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:952–958.
7. Jiménez-Alvarez L, Arreola JL, Ramírez-Martínez G, Ortiz-Quintero B, Gaxiola M, Reynoso-Robles R et al. The effect of CTLA-4Ig, a CD28/B7 antagonist, on the lung inflammation and T cell subset profile during murine hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol* 2011;**91**:718-722.
8. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD et al. Predicting Survival Across Chronic Interstitial Lung Disease: The ILD-GAP Model. *Chest* 2014;**145**:723-728.

7 MASTOCITOSIS

Dean D. Metcalfe
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas
Bethesda, EUA

La mastocitosis es un desorden clonal del sistema hematopoyético en el cual hay una acumulación patológica de mastocitos en los tejidos. En algunos casos la mastocitosis se presenta con episodios de liberación de los mediadores en los que se destaca la ruborización y anafilaxia. Puede afectar cualquier grupo de edad. Su prevalencia es desconocida. Estudios recientes han reforzado el papel de la mutación que activa el gen KIT.

MENSAJES CLAVE

- La mastocitosis es un desorden clonal de los mastocitos y su diagnóstico debe ceñirse a criterios diagnósticos estrictos.
- Pueden ocurrir episodios de liberación de los mediadores de los mastocitos, que se presenten con ruborización e incluso anafilaxia.
- La mastocitosis cutánea en niños puede resolverse con el tiempo. En los adultos, la enfermedad cutánea usualmente persiste y está acompañada por enfermedad sistémica.
- El tratamiento de la mastocitosis es en gran medida sintomático. Las formas agresivas de la enfermedad son tratadas con agentes citoreductores, incluyendo inhibidores de la tirosina quinasa en un manejo conjunto con hematólogos.
- El cuidado de los pacientes con mastocitosis debe incluir consejería respecto de las consecuencias de la enfermedad y seguimiento cuidadoso.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de mastocitosis sistémica (MS) se establece con base en una biopsia de la médula ósea y su extendido, citometría de flujo, análisis mutacional de KIT y niveles séricos de triptasa (figura 1). La clasificación de variaciones clínicas de la mastocitosis se muestra en la tabla 2.

La forma más frecuente de mastocitosis es la mastocitosis sistémica indolente (MSI), la cual tiene una evolución benigna. En contraste, las formas agresivas de mastocitosis incluyen: MS asociada a enfermedad hematológica de linaje no mastocítico (SM-AHNMD por sus siglas en inglés), mastocitosis sistémica agresiva (MSA) y leucemia de células mastocíticas (LCM), que pueden ser incapacitantes e incluso llevar a la muerte.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD

Dos tercios de todos los casos de mastocitosis se manifiestan en la infancia, con un segundo pico de aparición entre los últimos años de la tercera y los primeros de la cuarta década de la vida. La enfermedad afecta a hombres y mujeres con aproximadamente la misma frecuencia. Los casos de mastocitosis diagnosticados en la infancia por lo general están resueltos para la adultez, mientras que los diagnosticados en la adultez por los general persisten. Aunque hay casos de mastocitosis cutánea familiar, la mayoría de los pacientes no tienen historia familiar. La alergia medida por IgE no es más frecuente.

Los síntomas clínicos siguen un patrón de compromiso órgano sistémico que incluye la piel (figura 1), tracto gastrointestinal, nódulos linfáticos, hígado, bazo y médula ósea. Pueden ocurrir episodios de rubicundez e hipotensión arterial amenazante para la vida, y algunas veces en relación con la ingesta de bebidas alcohólicas, picadura de insectos, infecciones, ciertos medicamentos, y uso de medios de contraste. En pacientes con enfermedad agresiva, la fatiga y el dolor musculo-esquelético son frecuentes, y pueden acompañarse de

TABLA 1

OMS: Criterios Diagnósticos para Mastocitosis Cutánea y Sistémica	
Mastocitosis Cutánea (MC)	Hallazgos clínicos típicos de urticaria pigmentosa (UP)/mastocitosis cutánea máculopapular (MCMP), mastocitosis cutánea difusa (MCD) o mastocitoma solitario, e infiltrados típicos de mastocitos en patrón difuso o multifocal en la biopsia de piel.
Mastocitosis Sistémica (MS)	El diagnóstico de MS se hace cuando están presentes un criterio mayor y uno menor, o si están presentes tres criterios menores.
Criterios Mayores	Infiltrados multifocales densos de mastocitos (agregados de 15 o más células) detectados en secciones de médula ósea y/o en otro órgano extracutáneo, y confirmación por inmunohistoquímica para triptasa u otra tinción especial.
Criterios Menores	• En secciones de biopsia de médula ósea u otro órgano extra cutáneo, infiltrado más del 25% de los mastocitos en el infiltrado con apariencia fusiforme o con morfología atípica; o, de todos los mastocitos en el aspirado o extendido de médula ósea, más del 25% son inmaduros o son mastocitos atípicos. • Detección de una mutación en un solo par de bases, con efecto activador, del codón 816 del gen KIT en médula ósea, sangre u otro órgano extracutáneo • Mastocitos de médula ósea, sangre u otro órgano extracutáneo que expresan CD117 con CD2 y/o CD25. • Triptasa sérica total persistentemente elevada por encima de 20 ng/ml en ausencia de un desorden mieloide clonal asociado.

TABLA 2

OMS: Variantes de Mastocitosis Sistémica	
Mastocitosis Cutánea (MC)	Urticaria pigmentosa (UP) = MC máculopapular (MCMP) MC difusa (MCD) Mastocitoma de piel
Mastocitosis Sistémica Indolente (MSI)	MS latente Mastocitosis aislada de médula ósea
Mastocitosis Sistémica asociada a enfermedad hematológica del linaje no mastocítico (SM-AHNMD por siglas en inglés)	MS-LMA MS-EMD MS-EMP MS-LMMC MS-LNH
Mastocitosis Sistémica Agresiva (MSA)	
Leucemia de Células Mastocíticas (MCL)	LCM aleucémica
Sarcoma de Mastocitos	
Mastocitoma Extracutáneo	

Abreviaturas: MS: Mastocitosis Sistémica, LMA: Leucemia mieloide aguda, EMD: Enfermedad mielodisplásica, EMP: Enfermedad mieloproliferativa, LMMC: Leucemia mielomonocítica cronica, LNH: Linfoma no Hodgkin.



Fig. 1 Lesiones típicas de urticaria pigmentosa (UP) que se ven en el tórax y brazos de un paciente adulto con MIS.

pérdida de peso, fiebre y sudoración. Los síntomas crónicos incluyen cefalea, disminución del nivel de atención, irritabilidad y depresión. El dolor abdominal es muy común, seguido de diarrea, nauseas y vómito. Puede verse a manudo una leve hepatomegalia en pacientes con MS de larga evolución, y puede estar acompañada niveles algo elevados de las enzimas hepáticas. Las formas agresivas de mastocitosis están asociadas con fibrosis hepática, cirrosis, ascitis e hipertensión portal. La esplenomegalia se observa en enfermedad sistémica. La afectación ósea puede ir desde osteoporosis hasta osteoesclerosis.

Las citopenias que incluyen anemia, trombocitopenia, y neutropenia, son comunes en formas agresivas de MS. También pueden encontrarse neutrofilia, monocitosis y eosinofilia. Puede ocurrir linfadenopatía central y periférica.

TRATAMIENTO

En adultos la MSI tiene a permanecer relativamente estable o evolucionar lentamente. Es inusual la transformación de MSI a formas más agresivas de la enfermedad. Formas más agresivas de la enfermedad como SM-AHNMD, a menudo progresan y pueden requerir terapia de intervención dirigida a disminuir el conteo de mastocitos y tratar la enfermedad hematológica asociada.

El tratamiento de la mastocitosis se inicia con manejo sintomático con terapia anti-mediadores. En la mayoría de los pacientes, los síntomas son controlados utilizando este tipo de medicamentos. Si no mejoran, se puede considerar el uso de glucocorticoides. En los casos con compromiso cutáneo, el manejo debe incluir cuidados de la piel, preservando la hidratación. La mastocitosis puede estar asociada a hipotensión espontánea, relacionada con episodios de liberación de mediadores (choque anafiláctico), la cual se debe manejar de la misma manera que una anafilaxia en un paciente alérgico sin mastocitosis. La terapia con citoreductores, incluyendo inhibidores de la tirosina quinasa dirigida al gen KIT, se reserva para los casos con: MSA, LCM, y SM-AHNMD. Estos pacientes se deben remitir a un centro de referencia con experiencia en el manejo de presentaciones raras de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. London: IARC; 2008:54-63.
2. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;**63**:226-232.
3. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematological disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1995; **92**:10560-10564.
4. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; **113**:5727-5736.
5. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;**112**:946-956.

8 VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Marcus Maurer *Torsten Zuberbier*
Charité Medical University
Berlín, Alemania

INTRODUCCIÓN, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

La vasculitis por hipersensibilidad (VH) es uno de los tipos más comunes de vasculitis en la práctica de un alergólogo. Se define a la vasculitis como el daño en vasos sanguíneos con presencia de leucocitos inflamatorios en las paredes vasculares. Las vasculitis pueden categorizarse de acuerdo al tamaño de los vasos sanguíneos afectados, por ejemplo vasculitis de vasos pequeños, medianos y grandes. La VH es una vasculitis de vasos pequeños.

CUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La VH es típicamente causada por medicamentos (más comunes los antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, diuréticos, AINE's, alopurinol, biológicos) o infecciones virales (por ejemplo hepatitis B o C, parvovirus 19) o bacterianas (por ejemplo estreptococos).

Los signos y síntomas de VH (púrpura palpable y erupción maculopa- pular, Figura 1) usualmente se inicia entre 7 y 10 días después del uso del medicamento o la infección que la provoca. Este periodo podría acortarse en caso de exposiciones repetidas al antígeno. La VH aguda usualmente se resuelve cuando el antígeno ya no está presente, lo que no siempre es posible. Especialmente en infecciones crónicas por los virus de la Hepatitis B o C, la VH puede asociarse con un curso más crónico.

El diagnóstico de la HV se basa en los hallazgos clínicos típicos, la historia (medicamento o infección) y una biopsia cutánea que demuestre vasculitis leucocitoclástica y complejos inmunes peri-vasculares con ausencia de IgA. Debe evaluarse en los pacientes los niveles de complemento, marcadores inflamatorios (VSG/PCR) y crioglobulinas. La VH es definida por criterios del Colegio Americano de Reumatología (Tabla 1). Sin embargo, estos criterios no logran hacer una diferencia confiable entre VH y vasculitis por IgA (antes llamada púrpura de Henoch-Schönlein). Tanto, la vasculitis por IgA y la VH son mediadas por complejos inmunes, pero la vasculitis por IgA tiene compromiso de órganos internos, quedando la VH, en casi todos los casos, limitada a la piel.

MENSAJES CLAVE

- Los pacientes con vasculitis por hipersensibilidad son usualmente adultos que desarrollan una púrpura palpable y erupción maculopapular después de una infección o el uso de un medicamento.
- En la biopsia de piel se observa vasculitis leucocitoclástica y complejos inmunes perivasculares sin IgA
- La suspensión del medicamento responsable o la resolución de la infección subyacente da como resultado la resolución de los signos y síntomas cutáneos

TABLA 1

Criterios Diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de Vasculitis por Hipersensibilidad
1. Edad: más de 16 años
2. Uso de un medicamento ofensor en relación temporal con los síntomas
3. Púrpura palpable (Figura 1)
4. Erupción maculopapular
5. Neutrófilos alrededor de una arteriola o vénula en la biopsia de piel



Fig. 1 Púrpura palpable y rash maculopapular en vasculitis por hipersensibilidad

El tratamiento de la VH es la supresión del medicamento o el antígeno que la provocó, lo que usualmente lleva a la resolución de los signos y síntomas en pocos días a semanas, pero algunos casos permanecen idiopáticos y se hacen crónicos. En casosgraves o persistentes, podrían ser de ayuda antihistamínicos, colchicina o dapsona. Los medicamentos inmunosupresores (por ejemplo glucocorticoesteroides) deben reservarse para los pacientes con enfermedad progresiva, después de descartar a las infecciones como causa subyacente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1108.
2. Sunderkötter C. Hautmanifestationen der verschiedenen Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2013;**72**:436-444.
3. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010;**56**:3-23.
4. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;**9**:71-92.

Sección F













CONSIDERACIONES ESPECIALES

* Inmunodeficiencias primarias
* Enfermedad alérgica en pacientes de la tercera edad
* Enfermedad alérgica en el embarazo
* Enfermedad alérgica y deportes
* Enfermedades alérgicas en los adolescentes
* Adherencia al plan de manejo
* Calidad de vida y enfermedades alérgicas
* Enfermedades alérgicas en animales

1 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Mark Ballow
University of South Florida
St Petersburg, USA

MENSAJES CLAVE

- La prevalencia evaluada de inmunodeficiencias primarias está subestimada
- El tamizaje neonatal para inmunodeficiencia grave combinada (una inmunodeficiencia que es invariablemente fatal si no es diagnosticada y tratada) ha llevado a un diagnóstico y tratamiento tempranos de estos niños
- El trasplante de células madre hematopoyéticas ha sido el principal avance en la cura de muchos desórdenes de inmunodeficiencia primarias
- La terapia de reemplazo con inmunoglobulina ha llevado a mejorar los pronósticos de pacientes con deficiencias de anticuerpos
- Se necesita más investigación para reducir e identificar condiciones co-mórbidas en pacientes con inmunodeficiencias primarias para mejorar los pronósticos y la esperanza de vida

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades heredadas del sistema inmune que incrementan la susceptibilidad de un individuo a infecciones graves y usualmente difíciles de tratar, auto-inmunidad y en algunos casos a enfermedades malignas. Se han identificado más de 200 anormalidades genéticas que llevan a una variedad de IDP. Aproximadamente 250,000 personas en Estados Unidos tienen el diagnóstico de una IDP, pero de acuerdo a estimaciones de los Institutos Nacionales de Salud más de 250,000 personas se encuentran sub-diagnosticadas. Para estimar la prevalencia de las IDP en Europa y para establecer y evaluar guías consensuadas para el diagnóstico y tratamiento de las IDP, la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) ha desarrollado una base de datos en internet para recolectar los datos clínicos y de investigación de los pacientes con IDP (Tabla1).

Aproximadamente 55% de las IDP son anormalidades de células B o humorales, 25% son de células T o combinadas de células T y B, 25% son desórdenes de fagocitosis, 25% son síndromes de desregulación inmune, y <10% son deficiencias de complemento (Figura 1).

La forma más grave de IDP es la falta de sistema inmune al nacimiento, por ejemplo ausencia de células T y B (Inmunodeficiencia Grave Combinada o IDGC). Los niños con IDGC usualmente mueren en el primer año de vida. La intervención con trasplante de células madre hematopoyéticas es curativa. Datos reciente muestran que el pronóstico del trasplante de células madre es mejor si el diagnóstico de estos niños se hace antes de los 3 meses de edad. Para lograr esta meta en Estados Unidos el tamizaje neonatal que cuantifica los círculos de escisión del receptor de células T (TRECs, siglas en inglés) se ha iniciado en 15 estados. Esta iniciativa ha resultado en el diagnóstico y tratamiento temprano de niños con IDGC, y ha cambiado la incidencia de 1:100,000 de los estudios epidemiológicos viejos a un estimado más reciente de <1:50,000 nacidos vivos. Otro abordaje para el tratamiento de los pacientes con IDGC es la terapia de genes.

El 27% de las IDP son diagnosticadas antes de los 6 años, pero el 51% son diagnosticadas después de los 30 años. Este último grupo está compuesto principalmente por pacientes con deficiencias de células B, de las cuales la más común es la Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV). El retraso en el diagnóstico de estos pacientes adulto es de 9-12 años y contribuye a enfermedad pulmonar crónica y otras condiciones co-mórbidas (Figura 2). Igualmente, es importante identificar temprano a los pacientes con IDCV para iniciarlos en la terapia de reemplazo

TABLA 1

Prevalencia de inmunodeficiencias primarias basada en reportes de casos de la base de datos de la Sociedad Europea para Inmunodeficiencias Primarias

País	Pacientes vivos con IDP documentada	Población (millones de habitantes)	Pacientes con IDP documentada por 100000 habitantes
Francia	2399	64.47	3.72
Irlanda	76	4.24	1.79
Turquía	1083	70.59	1.53
Reino Unido	878	60.59	1.45
Estonia	15	1.34	1.12
Italia	655	59.13	1.11
Bélgica	98	10.53	0.93
Polonia	352	38.12	0.92
República Checa	88	10.31	0.85
Grecia	89	11.17	0.80
Alemania	552	82.24	0.67
Serbia	47	7.27	0.65
Suiza	38	7.59	0.50
Eslovaquia	22	5.43	0.41
Suecia	32	9.18	0.35
Eslovenia	6	2.02	0.30
Portugal	27	10.95	0.25

Fuente de Población Total: Wikipedia

**Sólo se muestran países con prevalencias >0.2. Reproducido de Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al; The internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009;157(suppl1):3-11 con permiso de John Willey and sons, Inc*

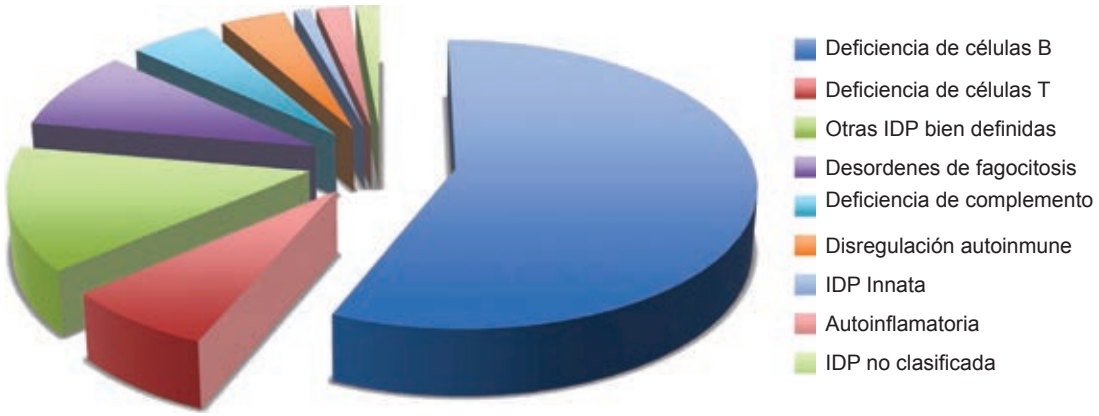


Fig.1 Distribución de las Inmunodeficiencias Primarias en la base de datos ESID *(Reproducido de Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al; The internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009;157(suppl1):3-11 con permiso de John Willey and sons, Inc, Actualizado 2013 – 119 centros y un total de 18,720 pacientes. Htp:/esid.org/Working-Parties/Regetry/ESID-Database-Statitics, acceso 19 de enero de 2014.*

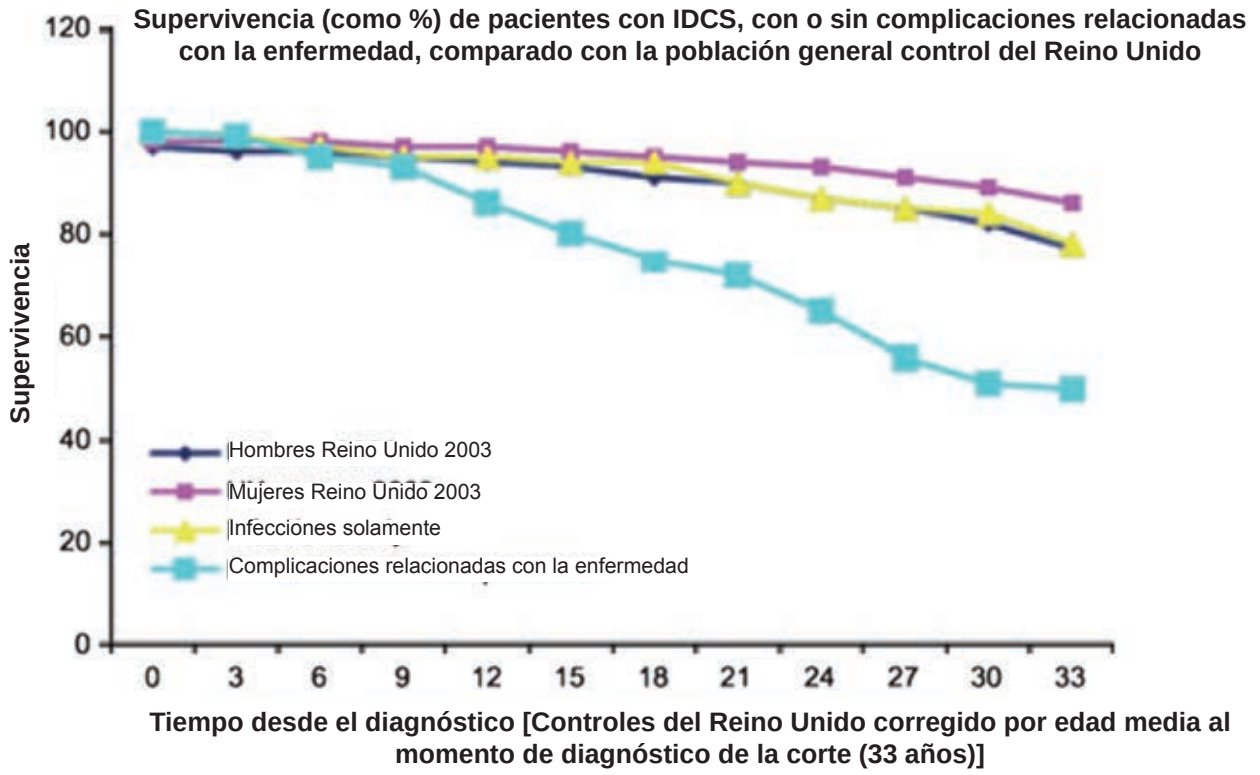


Fig. 2 Supervivencia de pacientes con IDCS, por año de diagnóstico y fenotipo clínico. La línea amarilla representa aquellos pacientes sin complicaciones; la línea turquesa representa aquellos con al menos una complicación relacionada con la enfermedad. Ploteo de supervivencia Kaplan – Meier. *(Reproducido con permiso de Blood, from Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes, Chapel H, Lucas M, Lee M, et al,112,2,2008; permiso obtenido a través de Copyright Clearance Center, Inc.)*

con Inmunoglobulina (Ig). Las dosis de los requerimientos para el manejo óptimo de los pacientes con IDCV han sido recientemente discutidas en varias publicaciones. El consenso de los inmunólogos clínicos es que la dosis óptima de terapia con Ig es la dosis que minimiza la infección y mejora el pronóstico del paciente. Se recomiendan dos rutas para el reemplazo, la intravenosa y la subcutánea. La última ha sido utilizada en Europa por varias décadas con ventajas sobre la vía IV, de menos efectos sistémicos, mejores niveles estables de IgG, autoadministración en casa y mejor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:597–604.
2. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:602–610.
3. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res* 2011;**49**:25-43.
4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;**2**:54.
5. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009;**145**:709-727.
6. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Hagan J, Jolles S, Wasserman RL et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2012;**169**:172-181.

2 ENFERMEDAD ALÉRGICA EN PACIENTES DE LA TERCERA EDAD

Robert K. Bush
University of Wisconsin - Madison
Madison, USA

MENSAJES CLAVE

- Asma y rinitis alérgica no son inusuales en ancianos.
- Asma en los pacientes de la tercera edad tiene un origen heterogéneo y se asocia con baja función pulmonar.
- Co-morbilidades pueden afectar el tratamiento. Fumar afecta de manera adversa.
- Investigaciones adicionales sobre fisiopatología y fenotipos son necesarias para un mejor enfoque terapéutico.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las enfermedades respiratorias alérgicas (rinitis alérgica y asma) en el paciente de la tercera edad es difícil de estimar, dada las diferencias en edades de corte (p.ej. ≥55, ≥65, ≥75). No obstante, ensayos *in vitro* de IgE específica en adultos con edades ≥55 años en los Estados Unidos muestran que alrededor del 65% está sensibilizado al menos a un alérgeno. Sin embargo, un estudio en Suiza encontró que sólo el 26% de los hombres y el 18% de las mujeres mayores de 60 años están sensibilizados. Con la prueba cutánea tipo Prick en pacientes de la 3ª edad coreanos se encontró una tasa similar más baja de sensibilización (17-18%). La rinitis crónica fue también bastante común en la población de ancianos coreanos (25%) pero la sensibilización alérgica no mostró asociación significativa. El estudio de Suiza encontró una prevalencia auto-reportada de rinitis alérgica del 13% para los hombres y un 15% para las mujeres ≥60 años. En Alemania, la prevalencia en toda la vida de rinitis alérgica en adultos (18-79) fue similar, estimado en un 15%.

De mayor preocupación es el asma en los ancianos, la cual es difícil de estimar porque se confunde con EPOC, porque existe superposición de asma con EPOC, y condiciones que pueden ser confundidas con asma, como la insuficiencia cardíaca congestiva. Un reporte de incidencia de nuevos casos diagnosticados de asma en la población de los Estados Unidos fue de 103/100,000 en edades entre 65-74 años, 81/100,000 entre 75-84 años y 58/100,000 en ≥85 años. La sensibilización alérgica no parece ser un factor de riesgo fundamental en el desarrollo de asma en los ancianos.

La prevalencia de asma en los ancianos es variable en las diferentes poblaciones (tabla 1), pero parece estar aumentando más con respecto a décadas pasadas. Sólo el 2% de los ciudadanos chinos >50 años reportaron tener asma. Sin embargo, el diagnóstico por médicos en chinos de Hong Kong >70 años fue mayor (4-5%) El diagnóstico médico de asma en ciudadanos suizos >60 años fue 6.6% en los hombres y 7.6% en las mujeres. Actualmente, el asma en ciudadanos estadounidenses ≥65 años fue similar con un 6.3% (tabla 1). La tasa de mortalidad por asma incrementa con la edad (tabla 1).

PRONÓSTICO

Alrededor del 8-15% de los adultos de la 3ª edad en los Estados Unidos son anualmente admitidos en los hospitales. Las personas mayores a menudo carecen de percepción de la disnea y los pacientes hospitalizados utilizan menos los medidores de pico flujo que los pacientes jóvenes y tienen menos conocimiento de auto-medicación. Mujeres no blancas de 50-60 años de edad y las de menos educación parecen estar en mayor riesgo de hospitalización. Afortunadamente, cuando la enfermedad está bien controlada para la edad, el asma no está asociada con la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, pacientes con asma asociado a EPOC tienen una peor

TABLA 1

Prevalencia reportada de Asma en Población Adulta

Prevalencia	Edad Población	Edad
2%	Chinos, auto-reportado	>50
3.9%	Chinos, síntomas	>50
4-5%	Hong Kong, diagnóstico médico	≥70
6.6% hombres 7.6% mujeres	Suizos, diagnóstico médico	>60
6.3%	estudio NHANES	≥65

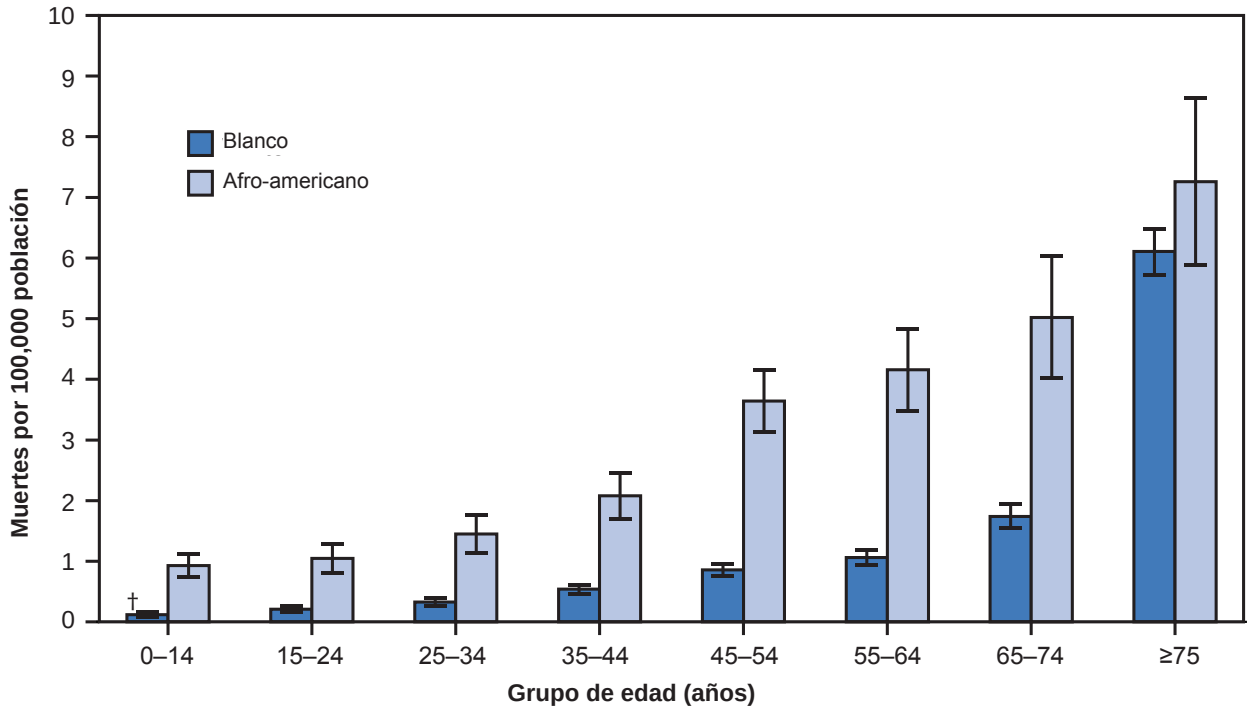


Fig. 1 Tasas de muerte por asma por raza y edad. Estados Unidos 2007-2009. *(From Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report, 2012;61:315.)*

sobrevivencia.

FUTURAS INVESTIGACIONES

El asma en ancianos presenta desafíos diagnósticos para definir los mecanismos fisiopatológicos y características fenotípicas adicionales que puedan conllevar a un mejor tratamiento.

Evitar y dejar de fumar puede reducir notablemente la magnitud del asma en los ancianos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characterization of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**110**:247-252.
2. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Schindler C, Imboden M, Bircher A, Zemp E et al. Prevalence of atopy and respiratory allergic diseases in the elderly SAPALDIA population. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;**162**:143-148.
3. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:681-687.
4. Hannia NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P et al. Asthma in the elderly workshop participants. Asthma in the elderly: current understanding and future research needs – a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:54-24.

3 ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN EL EMBARAZO

Jennifer A. Namazy
Scripps Clinic
San Diego, USA

Michael Schatz
Kaiser Permanente Medical Center
San Diego, USA

MENSAJES CLAVE

- Las asmáticas embarazadas tienen un riesgo aumentado de eventos adversos perinatales
- A diferencia de la rinitis del embarazo, la cual sobretodo se presenta con síntomas de obstrucción nasal, las pacientes con rinitis alérgica con frecuencia manifiestan estornudos repetitivos, prurito nasal, rinorrea acuosa y algunas tienen prurito e irritación ocular simultánea.
- El tratamiento para la urticaria durante el embarazo puede ser necesario si esta afecta la calidad de vida de la paciente.
- La dermatitis atópica es la enfermedad de la piel más común durante el embarazo.
- La anafilaxia es un evento raro durante el embarazo, pero puede asociarse con graves complicaciones maternas y neonatales.

ASMA

Un meta-análisis producto de una colección considerable de literatura, que abarca varias décadas y que incluye un extenso número de mujeres embarazadas (más de 1,000,000 de bajo peso al nacer y más de 250,000 de partos pretérmino), indica que las mujeres embarazadas con asma tienen un riesgo significativamente mayor de padecer diversos eventos adversos maternos y fetales (Tabla 1). El control sub-óptimo del asma o el asma más grave durante el embarazo se asocian con un incremento en el riesgo materno-fetal.

Una vez confirmado el diagnóstico del asma, se puede tomar una decisión con respecto a la necesidad de un medicamento de control versus un medicamento de rescate. (Tabla 2). Los corticoesteroides inhalados son la base del tratamiento de control durante el embarazo, sin embargo, la adición de agonistas beta2 de larga acción (por sus siglas en inglés LABA) es adecuada en caso necesario para lograr el control. La adherencia a la terapia puede cambiar durante el embarazo, lo que conlleva al cambio correspondiente en el control del asma. Una disminución en la adherencia se observa con más frecuencia como resultado de la preocupación de la madre por la seguridad de los medicamentos en el feto.

TABLA 1

Aumento de eventos adversos fetales reportados en infantes de mujeres asmáticas
Bajo peso al nacer
Nacimiento prematuro
Pequeño para la edad de gestación
Anomalías congénitas
Muerte fetal
Baja evaluación APGAR al nacer

RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica RA es por lo general preexistente, aunque se puede desarrollar o diagnosticar por primera vez durante el embarazo. Las pacientes de RA frecuentemente reportan estornudos frecuentes, prurito nasal y rinorrea acuosa, y algunas tienen prurito e irritación ocular simultáneamente. Los desencadenantes comunes incluyen ácaros del polvo, caspa de animales, hongos y pólenes. La base del tratamiento consiste en evitar los desencadenantes, los antihistamínicos orales y los corticoesteroides intranasales. No parecen existir diferencias importantes en eficacia o seguridad entre las diferentes preparaciones de corticoesteroides intranasales. Las embarazadas que requieren antihistamínicos para la RA, por lo general, deberían recibir tratamiento con agentes de segunda generación tales

TABLA 2

Seguridad de los medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento del asma durante el embarazo

Fármaco	FDA	Resultados Perinatales
Broncodilatadores inhalados		
Broncodilatadores de acción corta	Albuterol(C)	Datos humanos confiables; algunos se asocian con deformidades específicas pero pueden ser por azar o confundirse por la severidad
Broncodilatadores de acción prolongada	Formoterol(C) Salmeterol(C)	Pocos datos confiables en humanos han sido confiables
Teofilina		Ningún aumento de malformaciones congénitas; la toxicidad puede ser un problema
Corticosteroides Sistémicos		Se asocia con paladar hendido, bajo peso al nacer, nacimiento prematuro, pre-eclampsia y retardo de crecimiento intrauterino. Alguno de estos efectos pueden confundirse por la severidad.
Corticosteroides Inhalados	Budesonida –B Beclomethasona-C Fluticasona_C Mometasona –C Triamcinolona -C	Gran cantidad de Datos confiables. aumento de riesgo de malformaciones con dosis altas, pero pudieran confundirse por la severidad. La mayoría de datos son de budesonida
Antagonista de los Receptores de Leucotrienos	Montelukast –B Zafirlukast -B	Cantidad moderada de datos confiables
Inhibidor 5-LO	Zileuton -C	Estudios en animales no confiables; no hay datos en humanos
Anti-IgE	Xolair-B	Aumento de riesgo de bajo peso al nacer y nacimiento prematuro, pero puede confundirse por la severidad

Adaptado de Schatz M, Zeiger RS, Falkoff R, Chambers C, Macy E, Mellon MH. Asma y Enfermedades Alérgicas Durante el Embarazo. En: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8va. Edición, Adkinson, NF, Bochner BS, Burks AW et al (Eds), Mosby, St. Louis, MO 2014, pag. 951-69

como loratadina (10 mg una vez por día) o cetirizina (10 mg diarios), puesto que estos fármacos tienen datos confiables en animales y humanos; producen menor sedación y tienen menos efectos anti-colinérgicos, comparados con los de primera generación (Tabla 3).

DERMATITIS ATÓPICA

La Dermatitis Atópica (DA), o eccema es una de las enfermedades de la piel observada con mayor frecuencia en pacientes embarazadas. La mayoría de las pacientes embarazadas con DA presentan lesiones en las flexuras de las extremidades, aunque la afectación del tronco no es poco común. La DA puede cambiar en gravedad durante el embarazo; sin embargo, no ha sido asociada con un mayor riesgo de complicaciones perinatales, como malformaciones congénitas. Al igual que para RA, el tratamiento para la DA se basa en evitar los desencadenantes y el uso prudente de los medicamentos, como antihistamínicos para el prurito y corticoesteroides tópicos (Tabla 4).

URTICARIA/ANGIOEDEMA

Aunque no hay una urticaria relacionada específicamente con el embarazo, la urticaria idiopática puede ocurrir durante la gestación, así como la urticaria por cualquiera de las causas conocidas que afectan a mujeres no embarazadas. No se ha descrito ninguna asociación entre el diagnóstico de urticaria y eventos adversos fetales. El tratamiento de elección, de igual forma como en pacientes no embarazadas con urticaria, son los antihistamínicos orales, especialmente loratadina o cetirizina, como se señaló anteriormente. Los antagonistas de receptores de leucotrienos como el montelukast (Categoría B, FDA), aunque no se han estudiado específicamente en el embarazo para este propósito, pudieran considerarse para los casos con urticaria refractaria, y pudiera continuarse si inició el tratamiento antes del embarazo.

ANAFILAXIA

La anafilaxia durante el embarazo es una condición rara, con una prevalencia estimada de 2.7 casos de 100,000 alumbramientos. Los antibióticos son los desencadenantes más comunes. Si la oxigenación materna se ve comprometida, ésta pudiera asociarse con hipoxemia fetal. La epinefrina se mantiene como el tratamiento de elección en las pacientes embarazadas. El Síndrome Anafilactoide del Embarazo (ASP, por sus siglas en inglés) es una complicación poco común durante el parto, en la madre y/o el infante durante el proceso de nacimiento. La tasa de mortalidad materna por este tipo de complicación se encuentra entre 10 y 16% mundialmente, mientras que la tasa de mortalidad fetal está

TABLA 3

Seguridad de los medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de rinitis durante el embarazo

Clase de Fármaco	Fármaco/Clase FDA	Resultados Perinatales Adversos
Antihistamínicos Orales	Azelastina-C	No hay datos humanos, estudios en animales muestran aumento en la teratogenicidad, malformaciones esqueléticas y muerte fetal a dosis altas
	Cetirizina-B	Ningún aumento de malformaciones congénitas
	Clorfeniramina-B	Ningún aumento de malformaciones congénitas
	Dexclorfeniramina-B	Ningún aumento de malformaciones congénitas
	Fexofenadina -C	Este metabolito activo de terfenadina ha sido asociado con aumento de peso relacionado a la dosis, en estudios de animales
	Difenhidramina	Ningún aumento de malformaciones congénitas; riesgo de síndrome de abstinencia
	Hidroxicina	Ningún aumento de malformaciones congénitas; riesgo de síndrome de abstinencia
	Loratadina -B	Ningún aumento de malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, o pequeño para la edad gestacional
Decongestionante	Oximetazolina	Ningún aumento de malformaciones congénitas; posible insuficiencia utero-placentaria con dosis altas
	Fenilefrina	Se asocia con el pie equino-varo, malformaciones de ojo/oído
	Fenilpropanolamina	Aumento de las malformaciones congénitas totales y específicas en un estudio, asociación con gastrosquisis. Defecto del Septo Ventricular (VSD por sus siglas en inglés) en estudios de casos y controles
	Pseudoefedrina	Se asocia con gastrosquisis, microsomía hemifacial y atresia intestinal leve en algunos estudios de casos y controles
Antihistamínicos Intranasales	Azelastina	No hay estudios controlados.
	Olapatadina	Datos no controlados; estudios en animales confiables
Corticosteroides Intranasales	Budesonida –B Fluticasona -C Triamcinolona-C Mometasona-C	Suficientes Datos confiables para corticosteroides inhalados. Riesgo de aumento de malformaciones con dosis altas, pero se pueden confundir por la severidad. La mayor parte de los datos corresponden a budesonida

Adaptado de Schatz M, Zeiger RS, Falkoff R, Chambers C, Macy E, Mellon MH. Asma y Enfermedades Alérgicas Durante el Embarazo. En: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8va. Edición, Adkinson, NF, Yunginger, JW, Busse, WW et al (Eds), Mosby, St. Louis, MO (en prensa)

TABLA 4

Opciones de tratamiento para la dermatitis atópica en el embarazo

Seguros	Emolientes, corticoesteroides tópicos de potencia leve a moderada antihistamínicos orales, luz ultravioleta B
Relativamente seguros (precaución)	Corticoesteroides orales, ciclosporina, azatioprina inhibidores tópicos de la calcineurina
Evitar	Metotrexate, mofetil de micofenolato, psoralenos más luz ultravioleta A (PUVA)

por arriba del 30%. Si bien la mayoría de los infantes sobrevivirán, la mayoría también padecerá algún grado de defecto neurológico. Se cree que la fisiopatología está relacionada con células fetales o líquido amniótico que penetran a la circulación materna. La degranulación mastocitaria parece ser un aspecto predominante de este síndrome. Los síntomas generalmente incluyen colapso vascular y coagulación intravascular diseminada. El tratamiento se basa en controlar la hemorragia así como la inestabilidad vascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Namazy J, Murphy V, Powell H, Gibson P, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity,exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013;**41**:1082-1090.
2. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;**11**:146–152.
3. Babalola O,Strober BE. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013;**26**:293-301.
4. Weatherhead S,Robson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *BMJ* 2007;**335**:152-154.
5. Berenguer A,Couto A, Brites V, Fernandes R. Anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality. *BMJ Case Rep* 2013;1-6.
6. Healy B,Leclair S. Surviving anaphylactoid syndrome of pregnancy: a case study. *Clin Lab Sci* 2013;**26**:72-75.

4 ENFERMEDADES ALERGICAS Y DEPORTES

Matteo Bonini
"Sapienza" University of Rome
Rome, Italy

Sergio Bonini
Second University of Naples
Naples, Italy

El ejercicio físico, aunque recomendado para la población general e individuos alérgicos, puede representar un disparador de obstrucción bronquial (en sujetos con o sin asma clínica coexistente), síntomas de rinoconjuntivitis, manifestaciones cutáneas e incluso anafilaxia grave.

Se ha observado que la atopia representa un factor de riesgo para estas condiciones, tanto en deportistas competitivos como no competitivos.

MENSAJES CLAVE

- La actividad física es muy recomendable para mantener el estado de salud y prevenir enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo enfermedades alérgicas.
- El ejercicio, sin embargo, puede desencadenar síntomas bronquiales, nasales, oculares, cutáneos e incluso sistémicos, particularmente en individuos con enfermedades alérgicas.
- Por consiguiente, el diagnóstico de alergia debe ser parte del examen médico de rutina para ejercicio competitivo y no competitivo.
- El diagnóstico temprano de los síntomas relacionados con el ejercicio y su manejo adecuado puede permitir a individuos alérgicos no sólo a practicar deporte de manera segura, incluso a nivel competitivo, sino también hacer ejercicio físico como un pilar de su estrategia terapéutica.
- El diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas en los deportistas de élite requiere consideraciones especiales para asegurar el mejor rendimiento, respetando las normas antidopaje vigentes.

BRONCOESPASMO INDUCIDO POR EJERCICIO

El Broncoespasmo Inducido por Ejercicio (por sus siglas en inglés EIB) representa un signo de mal control del asma. Sin embargo, EIB también puede ocurrir en sujetos sin evidencia de asma clínica, particularmente en niños, deportistas, pacientes con atopia o rinitis y después de infecciones respiratorias.

El tipo, duración e intensidad del ejercicio físico y las condiciones ambientales son factores críticos para la ocurrencia de EIB. En el EIB se reconoce una vía fisiopatológica peculiar. La hiperventilación, en particular de aire frío y seco, ocasiona pérdida de agua y aumento de la osmolaridad de la vía respiratoria que resulta en daño epitelial y liberación de varios agentes inflamatorios. Se han sugerido mecanismos adicionales. Los síntomas autoreportados después del ejercicio no son suficientes para el diagnóstico de EIB, el cual tiene que documentarse a través de pruebas de función pulmonar antes y después de protocolo estandarizado de provocación bronquial. Se recomienda el reto con ejercicio o sus pruebas indirectas equivalentes (Hiperpnea eucápnica voluntaria y reto con solución salina hipertónica o manitol). La provocación bronquial directa con histamina o metacolina es menos precisa para documentar EIB particularmente en individuos sin asma subyacente.

El EIB puede revertirse de manera eficiente con la inhalación de agentes beta-2 adrenérgicos. La mejor estrategia preventiva para el EIB en asmáticos se considera tener control total del asma, de acuerdo con las guías GINA. La prevención del EIB en sujetos sin asma clínica incluye medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas.

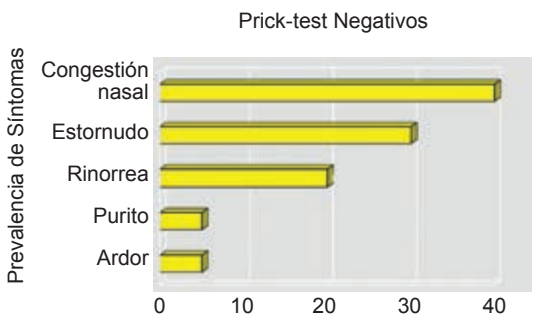
RINITIS Y CONJUNTIVITIS

La rinoconjuntivitis alérgica es una condición muy frecuente en deportistas. El tipo de deporte influye en los mecanismos y síntomas (nadador, deportes en invierno, corredor, nariz del boxeador). La exposición a alérgenos sensibilizantes específicos durante ejercicio intramuros o extramuros



Rinitis alérgica en 16/40 (40.0%)
NARES en 2/40 (5.0%)
Rinitis infectiva 2/40 (5.0%)

Naríz de nadadores en 20/40 (50.0%)



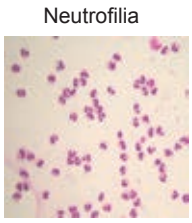


Fig.1 La naríz del Nadador: incidencia, síntomas y fenotipo inflamatorio.

puede desencadenar o exacerbar síntomas nasales y oculares y afectar el rendimiento. La rinitis y la conjuntivitis también pueden ocurrir en individuos no alérgicos: Se ha reportado rinitis no alérgica con neutrofilia en nadadores (Figura 1), posiblemente en relación a la exposición al cloro, mientras que la exposición al aire frío puede causar rinitis vasomotora en atletas de deportes de invierno. El diagnóstico y el tratamiento no difieren de los recomendados por las guías ARIA en la población general. Se debe dar atención particular al efecto negativo potencial que tienen los antihistamínicos en la vigilia y los tiempos de reacción, particularmente los de primera generación.

ENFERMEDADES ALERGICAS DE LA PIEL

Puede ocurrir urticaria y angioedema no sólo en relación a la actividad física, sino también a otros factores relacionados al deporte específico practicado (presión por instrumentos deportivos; exposición al agua, frío, sol, etc.). Instrumentos deportivos y chalecos (a menudo hechos de caucho) pueden causar dermatitis alérgica por contacto y dermatitis atópica en individuos expuestos sensibilizados.

ANAFILAXIA INDUCIDA POR EJERCICIO

La Anafilaxia Inducida por Ejercicio (AIE) es un síndrome raro, pero impredecible y grave, en el cual ocurre anafilaxia en conjunto con ejercicio. AIE es frecuentemente asociado con alergia a alimentos y puede ocurrir únicamente con la combinación de ejercicio y la ingestión del alimento sensibilizante (AIE&AA). Por lo tanto, se tiene que tener un diagnóstico preciso de alergia a alimentos (incluyendo diagnóstico molecular) en sujetos con AIE, y el alimento sensibilizante debe ser eliminado de la dieta (posiblemente también evitando cualquier ingestión de alimentos tres horas previas al ejercicio).

ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LOS DEPORTISTAS DE ÉLITE

Varios estudios indican que en deportistas de élite la sensibilización y enfermedades alérgicas ocurren con mayor prevalencia que en la población general, (Figura 2). El mecanismo sugerido es el efecto combinado de un entrenamiento intenso y crónico y la exposición ambiental (alérgenos, contaminantes, aire frío, etc.) tanto en el sistema inmune (con un viraje hacia citocinas con perfil Th2, lo que también explica la mayor incidencia de infecciones, en particular del tracto respiratorio superior) como en órganos blanco. El diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas en los atletas de élite requiere consideraciones especiales con el fin de asegurar el mejor rendimiento, respetando las regulaciones anti-doping actuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practictiner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008;**63**:953-961.
2. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma immunol* 2010;**105**:S1-S47.
3. Bonini M, Braido F, Baiardini I, Del Giacco S, Gramiccioni C, Manara M et al. AQUA: Allergy Questionnaire for Athletes. Development and validation. *Med Sci Sports Exerc* 2009;**41**:1034-1041.
4. Bonini M, Marcomini L, Gramiccioni C, Tranquilli C, Melioli G, Canonica GW et al. Microarray evaluation of specific IgE to allergen components in elite athletes. *Allergy* 2012;**67**:1557-1564.
5. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, Brusasco V, Canonica GW, Carlsen KH et al. Rhinitis and Asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2006;**61**:681-692.
6. Bonini M, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bedbrook A, Brozek JL, Canonica GW et al. What we should learn from the London Olympics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;**13**:1-3.

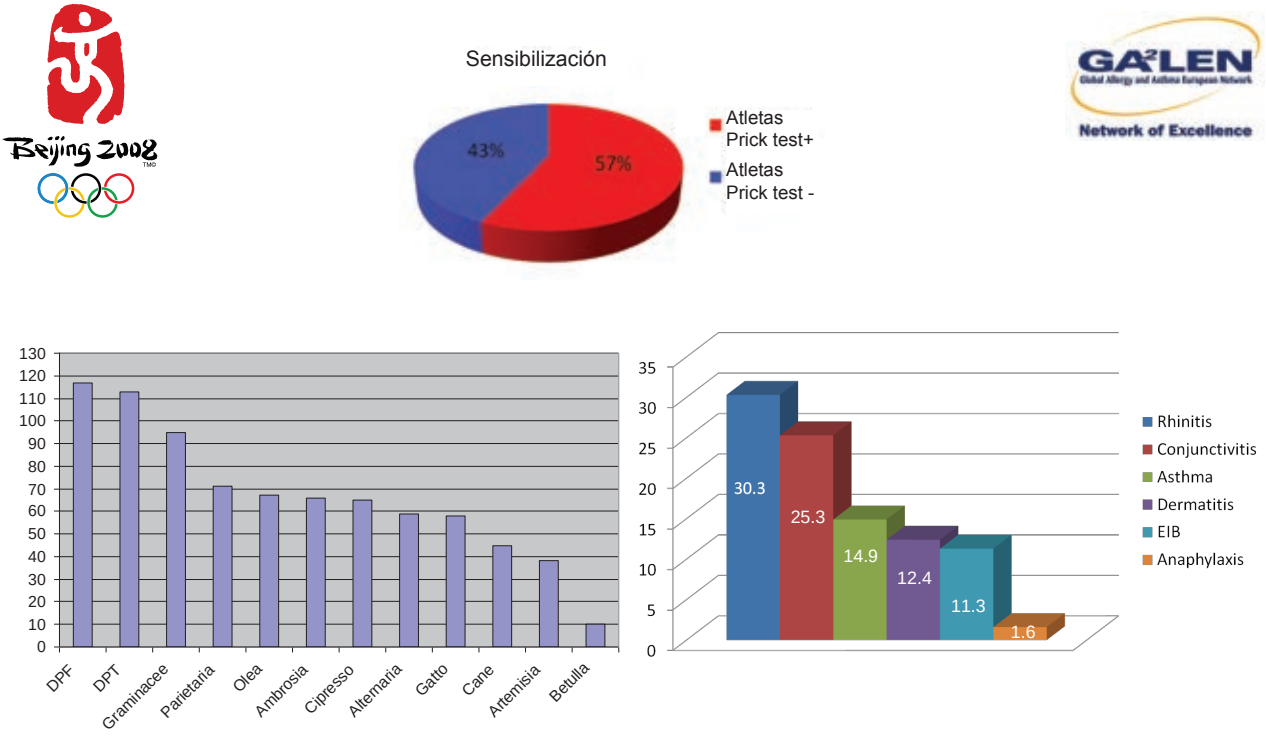


Fig. 2 Prevalencia de sensibilización y las enfermedades alérgicas en 378 atletas olímpicos italianos (presentado por Bonini M. et al, 2014)

TABLA 1

Reglas de WADA para fármacos antialergénicos		
Treatamiento	**Reglas de WADA**	**Notas**
Antihistamínicos	Permitidos	Moléculas de segunda generación serán preferibles para evitar los efectos secundarios.
Antileucotrienos	Permitidos	
Esteroides inhalados	Permitidos	
Immunoterapia	Permitidos	SCIT no debe realizarse antes o después de ejercicio físico.
β2 agonistas	*Salbutamol inhalado (max 1600 mcg/24h)*	La presencia en la orina de salbutamol > 1000 ng/mL o formoterol > 40 ng/mL se presume de no ser un mal uso terapéutico de la sustancia y será considerado como un Resultado Analítico Adverso.
	Formoterol (max 54 mcg/24H) y Salmeterol	
	Todos los demás estan prohibidas en y fuera de competencia	
Esteroides sistémicos	Prohibido en la competencia	
Efedrina, metilefedrina	Prohibido en la competencia	Una concentración en orina mayor que 10 μg/mL representan un Resultado Analítico Adverso.

5 ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LOS ADOLESCENTES

Graham Roberts
University of Southampton
Southampton, UK

MENSAJES CLAVE

- Muchos adolescentes se ven afectados por enfermedades alérgicas, las cuales tienen gran impacto en su vida diaria.
- Los hitos del desarrollo en la adolescencia pueden constituir un reto para los pacientes, sus padres y sus médicos.
- Los pacientes adolescentes necesitan ser abordados de una manera que promueva su desarrollo como pacientes activos, motivándolos para hacerse responsables de su alergia.

IMPACTO DE LA ALERGIA EN LA ADOLESCENCIA

Muchos adolescentes son afectados por alergias. Más de un tercio tienen síntomas de rinoconjuntivitis, aproximadamente 1 de cada 7 tiene asma y alrededor de 1 de cada 50 tiene alergia a alimentos. Este grupo experimenta más morbilidad y mortalidad de lo que podría esperarse, y alcanzan niveles muy altos en los registros de muerte por alergia a alimentos y por asma. Por lo tanto los adolescentes merecen especial atención en cualquier clínica de alergia.

LOS ADOLESCENTES COMO PACIENTES

La adolescencia es un momento difícil para cualquier individuo, incluso si no tienen una enfermedad crónica, ya que mientras están lidiando con los cambios físicos asociados con la pubertad, tienen que empezar a tomar responsabilidad de sí mismos y otros, ganar independencia, desarrollar relaciones fuera de su entorno familiar y renegociar las reglas en casa (Figura 1).



Todo esto podría explicar por qué los adolescentes demuestran a menudo poco compromiso con su médico tratante. Por ejemplo, a pesar de tener seguimiento en una clínica de alergia, los pacientes adolescentes suelen a menudo no evitar sus alérgenos alimentarios ni traer consigo su autodinyector de adrenalina. Situaciones similares suceden con el asma. Viendo los consultorios de alergia desde el punto de vista de los adolescentes, éstos suelen considerar las consultas como una forma de dominio por parte de sus padres, quizás no sientan que esos centros sean relevantes para ellos y podrían tener dudas acerca de su confidencialidad.

¿CÓMO PODEMOS MEJORAR EL MANEJO DEL PACIENTE ADOLESCENTE?

Durante la adolescencia, los niños deben convertirse en adultos independientes con la responsabilidad de asumir el cuidado de su salud por ellos mismos, en lugar de sus padres. Para los padres puede ser una situación difícil, y los adolescentes pueden ver limitadas sus oportunidades de asumir la responsabilidad por su salud. Es por esto que en el manejo de los pacientes adolescentes se debe promover esta transición. Existen algunos abordajes generales que podrían ayudar a comprometer a los pacientes adolescentes:

- Asegurar que los pacientes adolescentes sean participantes activos en la consulta, utilizando



Fig. 1 Desarrollo de los adolescentes : desafíos para los pacientes y los médicos.

un lenguaje apropiado, siendo empático, respetuoso, y sin hacer juicios.

- Centrarse en el paciente más que en la enfermedad, puede ayudar a los adolescentes a que valoren sus consultas.
- Propiciar una transición gradual de los padres hacia el adolescente. Viendo pacientes adolescentes un rato solos al inicio de la consulta, puede ayudarles en tomar el control de su enfermedad y ayudará a motivarlos para que se hagan responsables de su alergia.

Para enfermedades alérgicas específicas existen adordajes adicionales que pueden ser útiles. En el asma, por ejemplo, el enfoque debe basarse en las actividades que son afectadas por el asma y lidiar con ellas prescribiendo terapias que se adapten a sus actividades diarias. Para la alergia a alimentos, por ejemplo, la educación alrededor del reconocimiento y manejo de las reacciones alérgicas se deben dirigir hacia la conducta que el paciente debe asumir en esa situación y hacia el uso de autodosificadores de adrenalina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;**62**:85–90.
2. Edgecombe K, Latter S, Peters S, Roberts G. Health experiences of teenagers with uncontrolled severe asthma: interaction with health care professionals and concordance with therapy. *Arch Dis Child* 2010;**95**:985-991.
3. Kurukulaaratchy R, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad SH. The Influence of Gender and Atopy on the Natural History of Rhinitis in the First 18 years of Life. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**: 851–859.
4. Kurukulaaratchy RJ, Raza A, Scott M, Williams P, Ewart S, Matthews S et al. Characterisation of asthma that develops during adolescence; findings from the Isle of Wight Birth Cohort. *Respir Med* 2012;**106**: 329-337.
5. Monks H, Gowland MH, MacKenzie H, Erlewyn-Lajeunesse M, King R, Lucas JS et al. How do teenagers manage their food allergies? *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:1533–1540.
6. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:884-892.

6 ADHERENCIA AL PLAN DE MANEJO

Andrew Nickels *James T. Li*

Mayo Clinic
Rochester, USA

MENSAJES CLAVE

- La adherencia es hasta qué punto el comportamiento del paciente se asemeja al plan de manejo "acordado" con su médico.
- Los obstáculos a la adherencia son numerosos e incluyen la cronicidad de la enfermedad , el nivel de compromiso del paciente, limitaciones propias del sistema médico, y el contexto social.
- Las estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento incluyen planes escritos de acción, simplificación de los regímenes de tratamiento y tecnologías novedosas como redes sociales y mensajes de texto(SMS)
- La decisión compartida entre el paciente y el médico es crucial para construir un plan de tratamiento efectivo para mejorar su adherencia

El problema mundial de la no-adherencia en las enfermedades alérgicas es substancial.

Desarrollar un plan de manejo óptimo en enfermedades alérgicas depende tanto de la recomendación de la medicación adecuada así como también de la capacidad y el deseo del paciente de adherirse al tratamiento propuesto. La adherencia es hasta qué punto el comportamiento del paciente se asemeja al plan de manejo "acordado" con su médico. La calificación de lo "acordado" enfatiza la importancia del proceso de decisión compartido entre el paciente y su médico. La adherencia contrasta con el término cumplimiento, que conceptualiza el rol del paciente como limitado a seguir recomendaciones, sin la consideración explícita de las preferencias u objetivos del paciente. En las enfermedades alérgicas, los problemas de adherencia han sido mayormente explorados en el tratamiento del asma, principalmente debido al aumento de la disponibilidad de resultados medibles y rastreables, como por ejemplo tasas de exacerbación, uso de corticoides sistémicos, visitas de emergencias, y hospitalizaciones. La adhesión del paciente al plan de manejo "acordado" puede ser difícil de evaluar y a veces no es evidente hasta que se muestran resultados deficientes. Los obstáculos a la adherencia son numerosos e incluyen la cronicidad de la enfermedad, regímenes de medicaciones cada vez más complejos, un alto costo de la medicación, y la falta de percepción de los beneficios del tratamiento (Figura 1). La evaluación del nivel de adherencia es crucial y puede ser lograda mediante una consulta directa con el paciente, tasas de recarga del medicamento en la farmacia, métodos de monitoreo de medicación (conteo de comprimidos, contadores de dosis inhaladas, etc.) o a través de análisis bioquímicos. El oxido nítrico exhalado está emergiendo como un análisis potencialmente poderoso para medir la adherencia de los corticoesteroides inhalados en los pacientes con asma. El perfeccionamiento de la adherencia es sumamente importante en el manejo de las enfermedades alérgicas. El Plan de Acción Escrito (PAE) puede ser una herramienta provechosa para el alergólogo y para mejorar el entendimiento del paciente sobre el manejo del plan. En el ámbito de la atención aguda, el PAE ha demostrado aumentar significativamente la adherencia del paciente a los corticoes-



Fig.1 Las barreras a la adherencia son numerosas y son influenciadas por una multitud de niveles. Preocupaciones de la sociedad y el sistema de salud establecen las pautas para la interacción paciente-sistema. A nivel individual el patrón de la práctica médica y las preferencias y objetivos individuales del paciente afectan el medio en el cual se elabora el plan de tratamiento. Las particularidades de la enfermedad y los medicamentos disponibles hacen la variable específica de esta compleja ecuación. *(Reproducido de Middleton´s Allergy:Principles and Prqctice,Bed, Apter A, Bender B, Rand C, Ed.Adkinson et al, Adherence,* 1473, copyright 2013 con permiso de Elsevier)



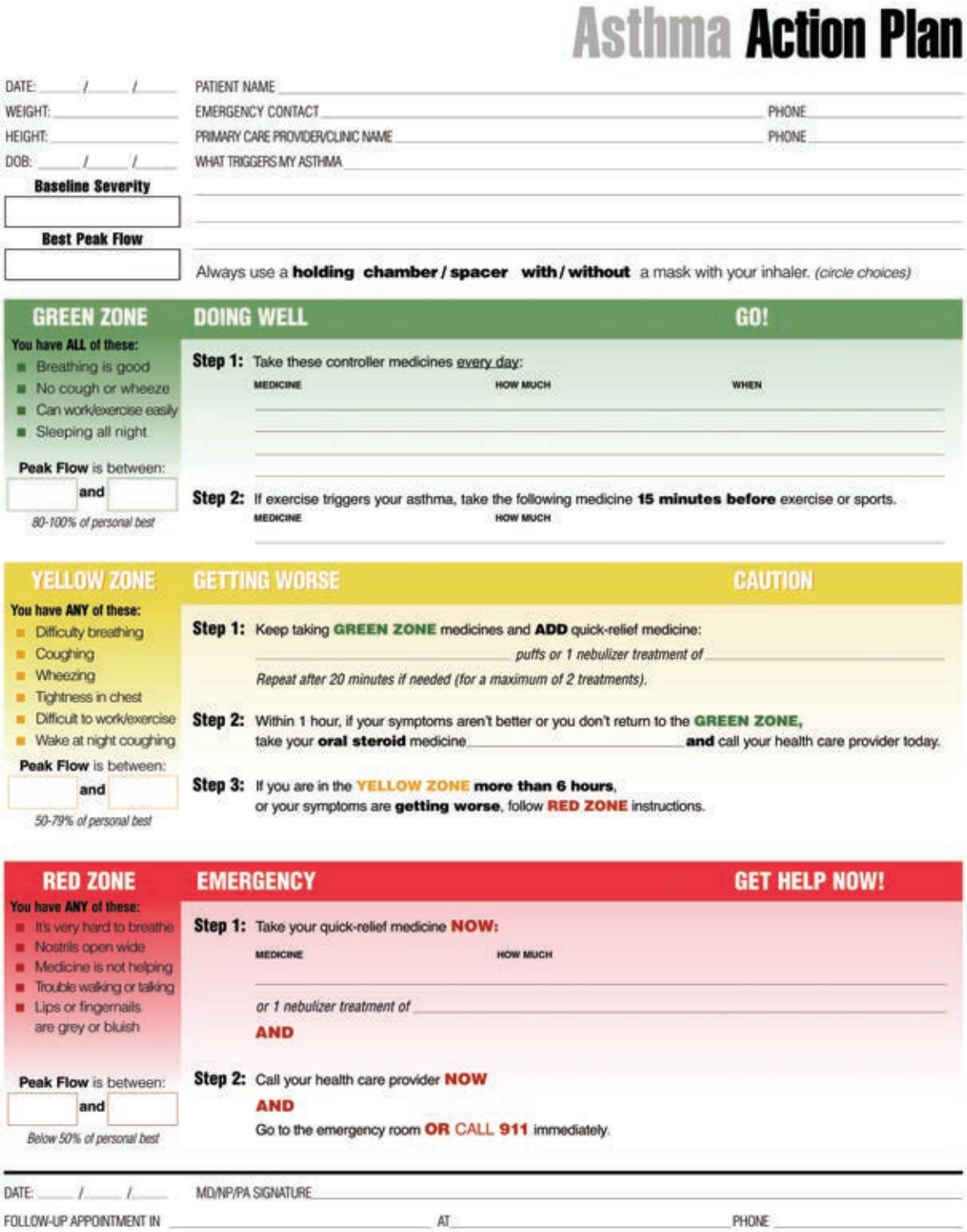
Fig. 3 Este paciente se encontró desbordada por el complejo plan de tratamiento de su enfermedad alérgica. La simplificación del régimen de tratamiento tanto como la consideración de sus preferencias hacia el tratamiento y objetivos, llevan a mejorar su adherencia.

teroides inhalados, mejorar el control del asma, y el seguimiento médico. Existen PAEs disponibles para algunas enfermedades alérgicas, incluyendo la anafilaxia y la rinitis alérgica. La simplificación del manejo del plan también puede mejorar la adherencia del paciente. (figura 3).

La vasta disponibilidad y aceptabilidad de intervenciones tecnológicas, tales como mensajes de textos o redes sociales, puede ser una herramienta útil para mejorar la tasa de adherencia, la evidencia en este tema está emergiendo. De todas las intervenciones potenciales dirigidas a la mejora en la adherencia del paciente, aspirar a reforzar la relación médico - paciente y el enfoque en planes de manejo que tienen en cuenta las preferencias de los pacientes, puede llevar a resultados de tratamientos óptimos en las enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apter AJ,. Bender B, Rand C. "Adherence". Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8ed. Ed. Adkinson et al. 2013;1471-1479.
2. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:1102-1108.
3. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:195-203.
4. Nickels A, Dimov V. Innovations in technology: social media and mobile technology in the care of adolescents with asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;**12**:607-612.
5. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:566-577.



Asthma Action Plan

DATE: ___/___/___ PATIENT NAME ___

WEIGHT: ___ EMERGENCY CONTACT ___ PHONE ___

HEIGHT: ___ PRIMARY CARE PROVIDER/CLINIC NAME ___ PHONE ___

DOB: ___/___/___ WHAT TRIGGERS MY ASTHMA ___

Baseline Severity

Best Peak Flow

Always use a **holding chamber / spacer with / without** a mask with your inhaler. *(circle choices)*

GREEN ZONE — DOING WELL — GO!

You have ALL of these:
- Breathing is good
- No cough or wheeze
- Can work/exercise easily
- Sleeping all night

Peak Flow is between: ___ and ___
80-100% of personal best

Step 1: Take these controller medicines every day:

MEDICINE	HOW MUCH	WHEN

Step 2: If exercise triggers your asthma, take the following medicine **15 minutes before** exercise or sports.

MEDICINE	HOW MUCH

YELLOW ZONE — GETTING WORSE — CAUTION

You have ANY of these:
- Difficulty breathing
- Coughing
- Wheezing
- Tightness in chest
- Difficult to work/exercise
- Wake at night coughing

Peak Flow is between: ___ and ___
50-79% of personal best

Step 1: Keep taking **GREEN ZONE** medicines and **ADD** quick-relief medicine:
___ *puffs or 1 nebulizer treatment of* ___
Repeat after 20 minutes if needed (for a maximum of 2 treatments).

Step 2: Within 1 hour, if your symptoms aren't better or you don't return to the **GREEN ZONE,** take your **oral steroid** medicine ___ **and** call your health care provider today.

Step 3: If you are in the **YELLOW ZONE** **more than 6 hours,** or your symptoms are **getting worse**, follow **RED ZONE** instructions.

RED ZONE — EMERGENCY — GET HELP NOW!

You have ANY of these:
- It's very hard to breathe
- Nostrils open wide
- Medicine is not helping
- Trouble walking or talking
- Lips or fingernails are grey or bluish

Peak Flow is between: ___ and ___
Below 50% of personal best

Step 1: Take your quick-relief medicine **NOW:**

MEDICINE	HOW MUCH

or 1 nebulizer treatment of ___
AND

Step 2: Call your health care provider **NOW**
AND
Go to the emergency room **OR** CALL **911** immediately.

DATE: ___/___/___ MD/NP/PA SIGNATURE ___

FOLLOW-UP APPOINTMENT IN ___ AT ___ PHONE ___

Figure 2 Planes de Acción por escrito , como este Plan de Acción para el Asma , puede ser una herramienta útil para el alergólogo practicando para mejorar la comprensión del paciente del plan de gestión. Planes de acción escritos están disponibles para una variedad de enfermedades alérgicas incluyendo anafilaxia, alergia a los alimentos , asma y eczema. Reproducido de Minnesota (USA) Departmento de Salud con autorización. Consultado el 27, 2014. URL: http://www.health.state.mn.us/divs/hpcd/cdee/asthma/ActionPlan.html

7 CALIDAD DE VIDA Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Anthony E.J. Dubois
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

MENSAJES CLAVE

- La calidad de vida relacionada con la salud (por sus siglas en inglés HRQL) es uno de los resultados más importantes en el estudio de las enfermedades alérgicas.
- La HRQL puede ser medida con precisión usando instrumentos desarrollados para este propósito.
- La HRQL es subutilizada injustificadamente en estudios clínicos.
- El uso de HRQL en la práctica clínica requiere investigación adicional

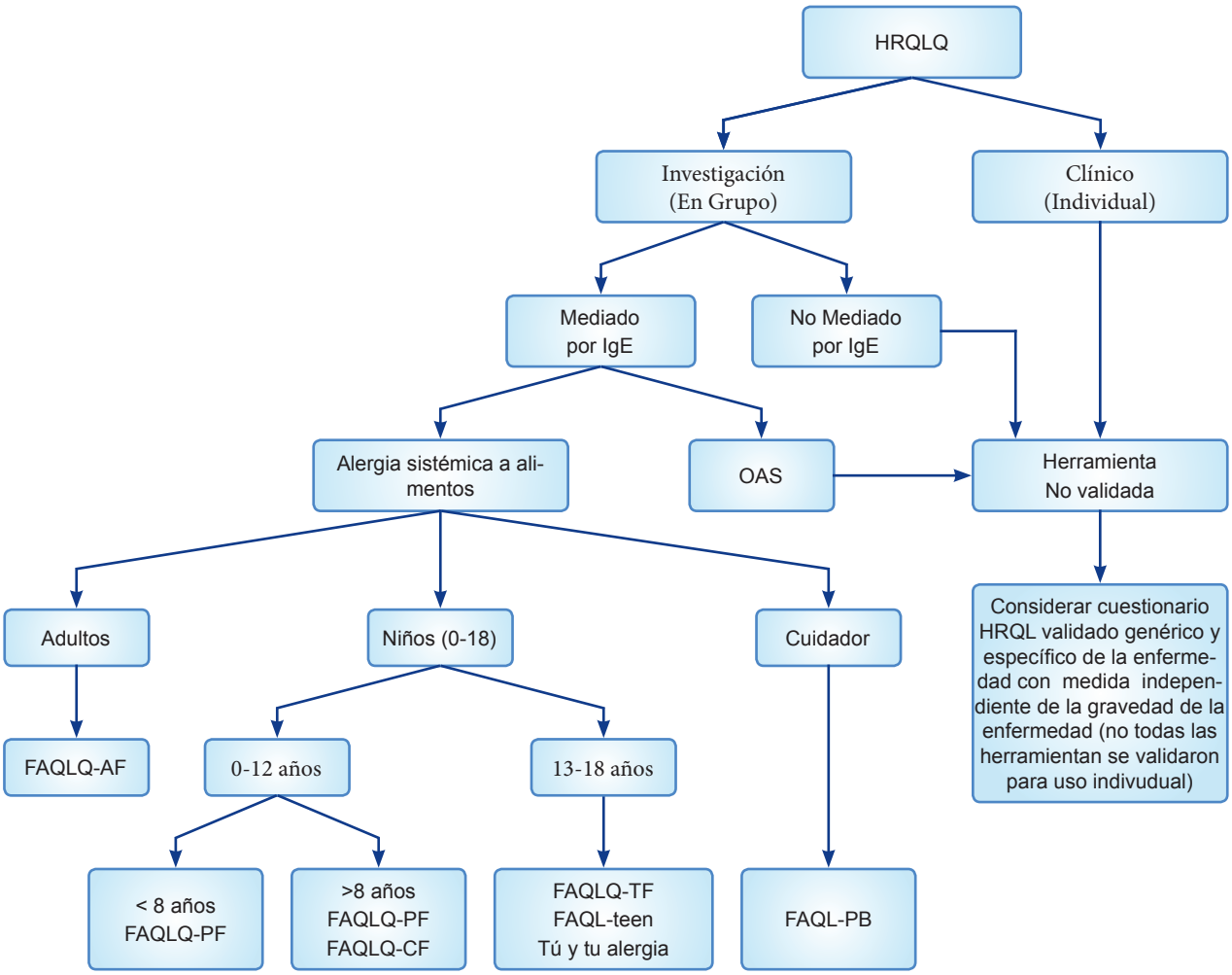
Las enfermedades alérgicas son raramente fatales. Incluso la forma más extrema y grave de alergia, anafilaxia, tiene una tasa de mortalidad baja. Las enfermedades alérgicas rara vez llevan a las consecuencias tradicionales de la enfermedad, por lo tanto la conciencia social y la preocupación por las enfermedades alérgicas ha sido limitada. Sin embargo, la investigación llevada a cabo en las últimas décadas ha demostrado que las enfermedades alérgicas afectan significativamente la calidad de vida (por sus siglas en inglés QoL) de los pacientes y este conocimiento ha disipado la noción de la alergia como una enfermedad "trivial". A pesar de esto, los malentendidos sobre el desarrollo y uso correctos de los instrumentos de medición de QoL pueden dar la impresión de que estos resultados son "suaves" y subjetivos. De hecho, la correcta aplicación de buenos instrumentos genera resultados que no son ninguno de estos dos.

¿CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD: ¿QUÉ IMPORTA A LOS PACIENTES?

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) es esa parte de la calidad de vida en total que es afectada por la salud y la enfermedad (Figura 1). El aspecto más importante de los cuestionarios que miden HRQL es que sean correctamente validados, ya que este proceso, es el que asegura que ningún tema de QoL relacionado con la enfermedad sea excluido y que sólo sea medida la HRQL. Muchos instrumentos también han comprobado la diferencia mínima clínicamente importante (MCID), que representa el cambio más pequeño o diferencia en las puntuaciones de HRQL, el cual es clínicamente significativo para los pacientes. Por lo tanto, los instrumentos de HRQL pueden medir con precisión aspectos importantes de la enfermedad para los pacientes. Además, se puede mostrar si los cambios por ejemplo, provocados por el tratamiento, son relevantes desde el punto de vista del paciente.



Fig.1 Elección de un adecuado Cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (por sus siglas en inglés HRQLQ) para alergia alimentaria *(Reproducido con el permiso de Muraro A, Dubois AE, Dunngalvin A, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. Allergy. 2014 May 2. doi: 10.1111/all.12405. [Epub ahead of print], con permiso de Willey Blackwell).*



MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Durante los últimos 25 años, se han desarrollado instrumentos para la medición de HRQL para la rinitis, el asma y la dermatitis atópica, enfermedades alérgicas que tienden a ser crónicas y donde el impacto de la HRQL es de suprema importancia en la valoración del manejo. Más recientemente, se han desarrollado instrumentos para medir la HRQL en pacientes con riesgo de anafilaxia para venenos de avispa y alimentos, donde la expectativa de resultados, con episodios futuros y con el comportamiento de "evitación", dirigen el HRQL antes que los síntomas crónicos. La elección de la herramienta adecuada para medir la HRQL es esencial (Figura 2). A pesar de la idoneidad eminente de estas mediciones con fines de investigación, la HRQL es generalmente un resultado secundario antes que uno primario en la mayoría de los estudios. Irónicamente, los puntajes de síntomas por medicación que se utilizan con frecuencia son difíciles de interpretar, ya que generalmente se desconoce qué cambios son lo suficientemente grandes para ser importantes para los pacientes. La aplicación de las mediciones de HRQL es limitada en la práctica clínica por la falta de estudios que evalúen la contribución de esta información para el manejo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dietz de Loos DA, Segboer CL, Gervorgyan A, Fokkens WJ. Disease-specific quality-of-life questionnaires in rhinitis and rhinosinusitis: Review and evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;**13**:162-170.
2. Wilson SL, Rand CS, Cubana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L et al. Asthma outcomes: Quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:S88-123.
3. Rehal B, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: A systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS ONE* 2011;**6**:e17520.
4. Oude Elberink JN, Dubois AE. Quality of life in insect venom allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:287-293.
5. van der Velde JL, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM. Food allergy and quality of life: what have we learned? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;**13**:651-661.

8 ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN ANIMALES

Claude Favrot
University of Zürich
Zürich, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Los trastornos por hipersensibilidad, en particular las enfermedades alérgicas, son frecuentes en animales y afectan a todas las especies domésticas comunes
- Los principales órganos blanco son la piel y el tracto gastrointestinal, pero también se han reconocido padecimientos similares al asma en gatos y caballos
- La dermatitis atópica es la enfermedad alérgica más frecuente en perros y gatos y afecta hasta el 50% de los individuos de algunas razas susceptibles
- El tratamiento de los trastornos alérgicos en animales se basa principalmente en evitar el alérgeno, el uso de fármacos inmunomoduladores y la inmunoterapia específica con alérgenos.

Los trastornos de hipersensibilidad constituyen un importante problema de salud para animales domésticos y animales de gran tamaño, especialmente perros, gatos y caballos. Aunque probablemente otras especies pueden también ser afectadas por este tipo de padecimientos, existen pocos datos al respecto. Los principales alérgenos incluyen insectos (pulga, moscas), alérgenos ambientales (ácaros del polvo casero y ácaros de almacén, pólenes, hongos, epitelios) y alérgenos de alimentos. Desde el punto de vista clínico, los signos y síntomas en la piel y en el tracto gastrointestinal son marcadamente los más frecuentes, pero los caballos y los gatos pueden presentar también signos de asma alérgica.

Las alergias a insectos fueron los primeros trastornos alérgicos bien caracterizados en animales y son consideradas como reacciones de hipersensibilidad tipo I y tipo IV. En perros y gatos, las pulgas están frecuentemente implicadas y la dermatitis por hipersensibilidad a pulgas ha sido considerada desde hace mucho tiempo como la primera causa de trastornos de la piel tanto en perros como en gatos. Se sospecha que diversas especies de moscas inducen trastornos similares en caballos. Los animales afectados presentan prurito intenso, comúnmente localizado en la región dorsal del cuerpo. En contraste, las alergias a abeja y avispas ocurren raramente en animales domésticos y usualmente se asocian con urticaria, angioedema y/o anafilaxia.

La alergia a factores ambientales tiene impacto principalmente sobre la piel de los animales. La dermatitis atópica es la enfermedad alérgica más frecuente en perros y en algunas razas puede afectar a más del 50% de los individuos (Bulldog francés, Shar pei, West Highland-White Terrier). Los animales afectados presentan prurito y eritema usualmente localizados en la cabeza, patas y región ventral del cuerpo (Figura 1). La dermatitis atópica canina es considerada equivalente a la dermatitis atópica del humano y la mayoría de los hallazgos observados en humanos son aplicables al perro. De hecho, la dermatitis atópica canina es un trastorno relacionado con actividad Th2 en la fase aguda de la enfermedad y con participación principalmente Th1 en la forma crónica. Los alérgenos más frecuentemente implicados son los ácaros del polvo casero, aunque se han observado síntomas similares en casos de alergia al polen y a alimentos. La dermatitis atópica no ha sido bien caracterizada en gatos, caballos y otros animales domésticos, pero esta enfermedad ha sido reconocida en todas estas especies.

Los alérgenos derivados de ácaros de polvo de casa y de pólenes están implicados también en el asma equina y felina. El jadeo equino es una condición similar al asma que ocurre en forma espontánea afectando a 10 – 20% de los caballos adultos en el hemisferio norte y en otras re-



Fig. 1 Dermatitis atópica en un perro.

giones de clima templado. En forma similar al asma, el jadeo equino es un trastorno crónico de la vía respiratoria, el cual se caracteriza por obstrucción recurrente y variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación de la vía aérea. Durante la exacerbación de la enfermedad, los caballos presentan un incremento de esfuerzo respiratorio en reposo, tos e intolerancia al ejercicio. Los signos clínicos son desencadenados o exacerbados por la inhalación de partículas de polvo en los establos, especialmente los asociados con el heno, empleado para la alimentación. Tanto neutófilos como macrófagos están presentes en gran número en las vías aéreas de los caballos con jadeo y podrían participar en la fisiopatología de este padecimiento mediante la liberación de diversos mediadores de la inflamación. Se han desarrollado modelos experimentales de asma felina con gatos sensibilizados a varios alérgenos, incluyendo ácaros de polvo de casa y pólenes. Las similitudes del jadeo equino con el asma humana son utilizadas actualmente para evaluar la remodelación de la vía aérea y su reversibilidad mediante procedimientos que no pueden ser realizados en seres humanos por razones éticas. Las perspectivas en investigación, que pueden ser relevantes para el asma, incluyen el papel de los neutrófilos en la inflamación de la vía aérea y su respuesta a corticoesteroides, la respuesta sistémica a la inflamación pulmonar y el mantenimiento de las capacidades atléticas mediante intervención temprana.

El tratamiento de los trastornos alérgicos en animales está basado principalmente en evitar el alérgeno, el uso de fármacos inmunomoduladores (glucocorticoesteroides, ciclosporina) y la inmunoterapia específica con alérgenos. Los inmunomoduladores se utilizan principalmente para el tratamiento de la dermatitis atópica en perros y gatos, con resultado exitoso en 60 – 70% de los casos. Los broncodilatadores y los corticoesteroides se administran por vía sistémica o inhalada en los casos de jadeo, con la finalidad de obtener un alivio rápido de la obstrucción de la vía aérea, o bien cuando el control del medio ambiente es sólo parcial o nulo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

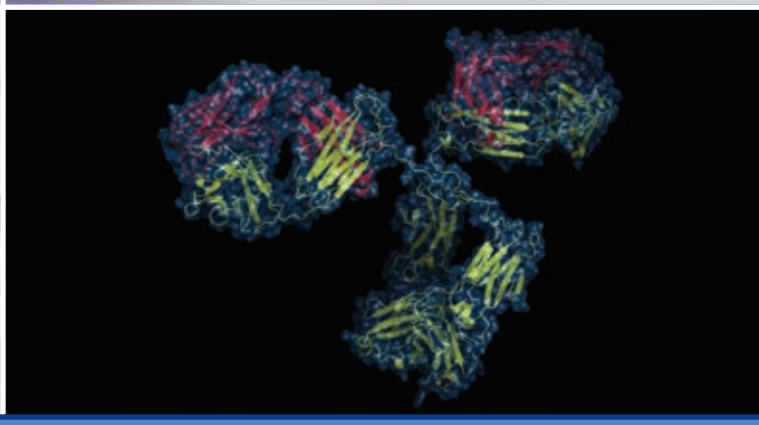
1. Scott DW. Chapter 8. Skin immune system and allergic skin diseases. Small Animal Dermatology. D. W. Scott. Philadelphia, Saunders Co. (2013).
2. Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 2012; **241**:194-207.
3. Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001 ;**81**: 363-384.
4. Leclere M, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP. Heaves, an asthma-like disease of horses. *Respirology*. 2011;**16**:1027-1046.

Sección G









MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

* Perspectiva general: medidas a evitar, tratamiento e inducción a la tolerancia
* Medidas de evitación en el manejo de enfermedades alérgicas - enfoque en el medio ambiente
* Medidas a evitar - enfoque en la dieta
* Factores de riesgo perinatal y estrategias para la prevención de la alergia
* Tratamiento farmacológico de la enfermedad alérgica
* Tratamiento anti-IgE para enfermedades alérgicas
* Agentes biológicos en el tratamiento de enfermedades alérgicas
* Biosimilares y tratamiento de la alergia
* Apuntando a basófilos y mastocitos para abordar nuevos tratamientos
* Inducción de tolerancia: principios y modalidades
* Inmunoterapia con alergénos - visión general
* Inmunoterapia subcutánea con alérgenos
* Mecanismos de la inmunoterapia alergénica
* Inmunoterapia sublingual
* Inmunoterapia oral alérgeno específica para alimentos
* Alérgenos recombinantes para inmunoterapia con alergenos
* Inmunoterapia con péptidos para la enfermedad alérgica
* Nuevas rutas de inmunoterapia
* Evaluación de los resultados clínicos en la inmunoterapia con alérgenos
* La implementación de un estilo de vida saludable
* El apoyo psicológico en el tratamiento de pacientes alérgicos
* Farmacogenética y farmacogenómica de las enfermedades alérgicas
* Farmacoeconomía de las enfermedades alérgicas

1 PERSPECTIVA GENERAL: MEDIDAS A EVITAR, TRATAMIENTO E INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA

Anthony J. Frew
Royal Sussex County Hospital
Brighton, UK

MENSAJES CLAVE

- El manejo de las enfermedades alérgicas dependerá de tres factores principales: (a) la facilidad para evitar el desencadenante, (b) si existen o no múltiples desencadenantes y (c) la facilidad para inducir tolerancia.
- El tratamiento farmacológico para alergia se enfoca en bloquear la liberación de mediadores clave de la inflamación y, más ampliamente, en agentes anti-inflamatorios que bloquean la activación de citocinas clave, que aumentan y mantienen la inflamación en la vía aérea.
- Tratamientos más específicos son útiles en pacientes seleccionados.
- La inmunoterapia específica con alérgenos induce tolerancia al modificar la respuesta inmune del patrón alérgico.

La alergia es un desencadenante para una variedad de enfermedades. Las pruebas de alergia se han establecido para identificar a los alérgenos responsables, de los síntomas particulares que experimenta cada paciente. Una vez que ha sido identificado el desencadenante alérgico, el plan de trata- miento dependerá de tres factores principales: (a) la facilidad para evitar el desencadenante (b) si existen múltiples desencadenantes y (c) la facilidad para inducir tolerancia (Figura 1).

La posibilidad de evitar el alérgeno depende de su fuente de origen. Los pólenes y las esporas de hongos pueden ser ubicuos, por lo que las medidas de evitación son imposibles. En contraste, los alérgenos ocupacionales pueden estar contenidos en procesos de fabricación o en sistemas de suministros de aire. Los epitelios de animales pueden evitarse en el domicilio del paciente, pero serán un problema si visita lugares con animales donde no exista un adecuado saneamiento ambiental. La exposición a los alérgenos de ácaros del polvo puede contenerse con fundas anti ácaros, sin embargo esto no siempre resulta tan efectivo como se esperaría. En parte, esto podría reflejar la existencia de múltiples desencadenantes, aunque también es posible que los mecanismos que inducen el asma y la rinitis alérgica no sean los mismos que las perpetúen. Las medidas extremas de evitación de ácaros, como vivir en lugares con mayor altitud, parecen ser más efectivas que aquellas que se pueden lograr a nivel del mar (Tabla 1).

El tratamiento farmacológico para la alergia se basa en el bloqueo de los mediadores clave de la inflamación (p.ej. antihistamínicos y antileucotrienos), y más ampliamente en agentes anti inflamatorios, principalmente glucocorticoides, que bloquean la activación de citocinas clave que aumentan y mantienen la inflamación de la vía aérea. En la anafilaxia verdadera, la autoadministración de adrenalina intramuscular puede salvar la vida. Los tratamientos más específicos incluyen anticuerpos monoclonales anti- IgE y contra varias interleucinas pro-alérgicas (p.ej. anti- IL-5). Aunque costosos, estos tratamientos son útiles en el manejo de pacientes seleccionados..

La tolerancia implica que el individuo deje de reaccionar o tenga una reacción reducida ante la exposición a alérgenos. La inmunoterapia específica puede hacer esto al desviar la respuesta inmune del patrón alérgico. Los resultados son más impactantes en la anafilaxia por veneno de himenópteros que en la provocada por aeroalérgenos, pero no hay duda que algunos pacientes evolucionan extremadamente bien. Estudios recientes de inducción a tolerancia al cacahuate sugieren que hay posibilidad para desarrollo adicional de inducción de tolerancia

TABLA 1

Estudios de investigación en evitación de alérgenos en niños.

	CCAPPS	PREVASC	SPACE
País	Canadá	Países Bajos	Europa
Población de estudio	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Diseño	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado controlado para determinar la eficacia de un programa de intervención multifacética en la prevención primaria de asma en niños de alto riesgo en dos centros de Canadá.	Estudio multifacético de intervención para disminuir la exposición ambiental a alérgenos inhalados y alimentarios, y a humo de tabaco en niños genéticamente susceptibles.	Estudio prospectivo aleatorizado controlado de diseño multifacético
Intervención	Fundas anti-ácaros Lavado semanal de ropa de cama Lavado con acaricidas Eliminar mascotas No exponer a humo de tabaco Leche materna durante el primer año de vida Ablactación a los 6 meses de edad Desalentar ingesta de leche de vaca, mariscos y cacahuate durante la infancia. Evitar guardería hasta después del primer año de edad.	-Mascotas en exteriores. -Fundas anti-ácaros -Seno materno exclusivo durante los primeros 6 meses. -No exponer a humo de tabaco. -Ablactación e introducción de leche de vaca a los 6 meses de edad.	Leche materna exclusiva el mayor tiempo posible. -Ablactación a los 6 meses de edad -Evitar leche de vaca, huevo y pescado hasta los 12 meses. -Evitar cacahuate/nueces hasta los 3 años -Fundas anti ácaros -Quitar alfombra del cuarto del niño -Lavado de los muebles con agua caliente semanalmente -Ventilar por lo menos una vez al día el cuarto y aspirarlo semanalmente -Evitar mascotas y tabaquismo
Tamaño de muestra	545	476	696
Última edad registrada	7 años	6 años	2 años
Resultado clínico	La proporción de niños con probable asma (definida como sibilancias los últimos 12 meses más hiperreactividad bronquial) fue menor en el grupo activo cuando se usaron los valores ajustados 25% vs 12.9% (p= 0.002)(39). No hubo diferencia estadísticamente significativa en hiperreactividad bronquial entre los dos grupos.	No existió una influencia significativa en el diagnóstico de asma a los 6 años de edad. Tampoco hubo efecto en las pruebas de función pulmonar.	No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el diagnóstico de asma/bronquitis sibilante (18.1% en el grupo activo vs 17.8% en el grupo control) (54). El número de los niños sensibilizados al alérgeno del ácaro del polvo doméstico fue menor en el grupo activo, pero esto fue probablemente no significativo (1.86% vs 5%).
Infomación adicional	El grupo activo requirió más visitas a urgencias por sibilancias durante los 12 meses previos. El nivel de alérgeno de ácaros en el polvo casero encontrado en los domicilios de cada grupo fue significativamente diferente, sin embargo no existió diferencia significativa en el resultado de las pruebas de prick entre los dos grupos.	La exposición a ácaros del polvo casero en los Países Bajos es baja, lo que hace difícil realizar mejoras. El número de semanas que los niños fueron amamantados no difirió significativamente entre los grupos	Se postuló que el asma inducida por ácaros del polvo casero usualmente se presenta tardíamente en la niñez, sin embargo se publicó un seguimiento a los 24 meses que no mostró ninguna evidencia de mejoría en los síntomas de alergia. No se han publicado otros estudios de seguimiento.

CCAPS = The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study
PREVASC = The primary prevention of asthma in children study
SPACE = Study of Prevention of Allergy in Children in Europe

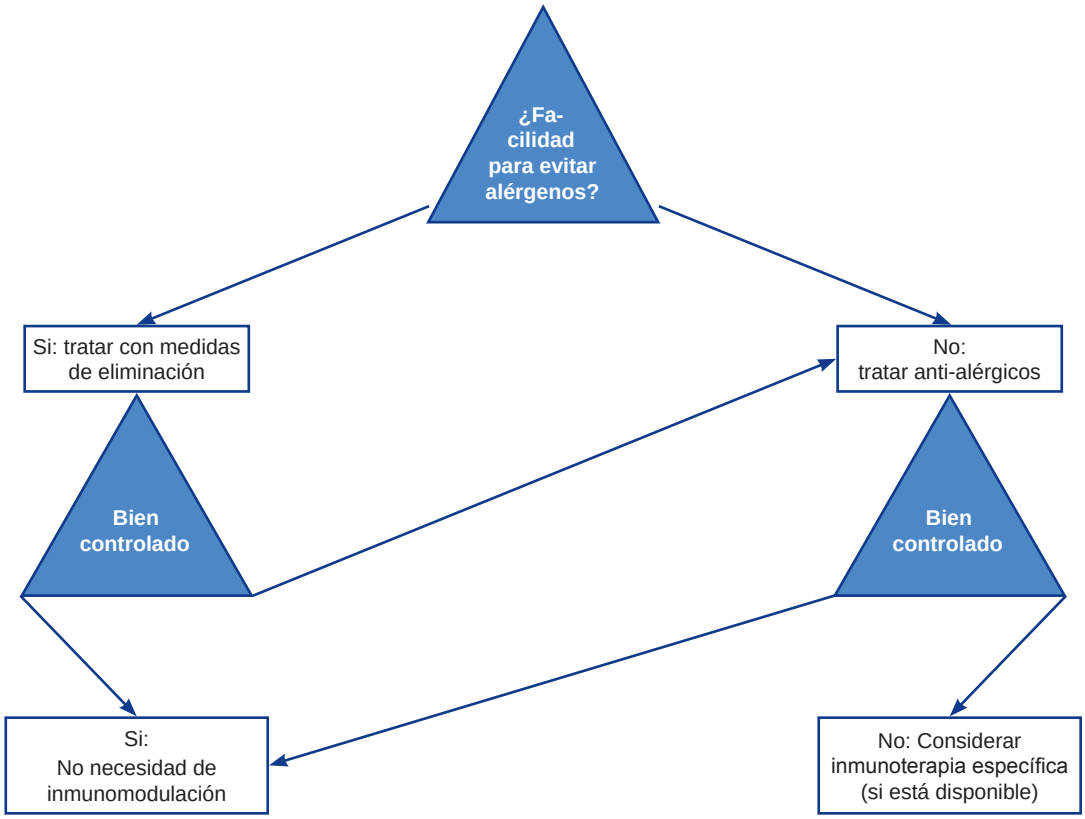


Fig.1 Manejo escalonado de las enfermedades alérgicas

como una manera de controlar la anafilaxia relacionada a alimentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:433-439.
2. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, Hashimoto S, Bel EH, Weersink EJ. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012;**40**:1374-1380.
3. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;**383**:1297-1304.
4. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:1177-1200.
5. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:49-55.
6. Schönberger HJ, Dompeling E, Knottnerus JA, Maas T, Muris JW, van Weel C et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;**25**:660-670.
7. Halmerbauer G, Gartner C, Schier M, Arshad H, Dean T, Koller DY et al. Study on the prevention of allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:47-54.

2a MEDIDAS DE EVITACIÓN EN EL MANEJO DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS - FOCO EN EL MEDIO AMBIENTE

Ulrich Wahn
Charité Medical University
Berlin, Germany

MENSAJES CLAVE

- Varias manifestaciones alérgicas de la vía respiratoria superior e inferior, así como de la piel, se pueden agravar con la exposición ambiental a los alérgenos intra y extramuros.
- Se sugiere una relación causal entre los alérgenos ambientales y los síntomas alérgicos por la evitación selectiva y re-exposición.
- La alergia relacionada con la exposición puede ser reproducida artificialmente en el laboratorio o en cámaras de exposición.
- La evitación completa de alérgenos extramuros en la mayoría de los casos es irreal. Siempre se debe intentar la evitación de alérgenos intramuros como primer tratamiento de elección, sin embargo, los resultados son variables y la evitación completa no es fácil de lograr.

La sensibilización a alérgenos ambientales puede ocurrir a lo largo de la vida, sin embargo, las dos primeras décadas muestran la mayor incidencia de desarrollo de anticuerpos IgE para alérgenos extramuros (polen y hongos) o intramuros (ácaros del polvo, cucarachas, mascotas, hongos).

La sensibilización generalmente precede a la manifestación de los síntomas clínicos por meses o años. Se ha demostrado que es determinada por la susceptibilidad genética, con un riesgo dependiente de la dosis. Los niños que crecen en un entorno intradomiciliario con altos niveles de alérgenos intramuros de mascotas o ácaros y que desarrollan sensibilización durante los primeros años de vida, han mostrado tener un riesgo significativamente mayor de deterioro de la función pulmonar durante la edad escolar y de persistencia crónica de asma alérgica. Por lo tanto la evitación de alérgenos o al menos la reducción de la exposición de alérgenos al nivel más bajo posible siempre ha sido un elemento clave en el cuidado del paciente alérgico.

ALERGENOS EXTRAMUROS

Como el polen con mayor relevancia alergénica puede ser transportado por el viento a grandes distancias, es obvio que la evitación completa del alérgeno exterior es irreal en la mayoría de los casos. Los libros de texto generalmente recomiendan quedarse en casa, cerrar las ventanas o lavar el cabello una vez que es contaminado por el polen alergénico, sin embargo, estas recomendaciones son un tanto pragmáticas y no basadas realmente en evidencia científica. Otro enfoque pragmático es viajar a sitios privilegiados con baja exposición a aeroalérgenos durante la temporada principal de polen (costas y complejos turísticos de gran altitud).

ALÉRGENOS INTRAMUROS

Los alérgenos intramuros de relevancia mundial son producidos por diferentes especies de ácaros del polvo casero (por sus siglas en inglés HDM). El crecimiento y la reproducción de los ácaros se facilita por el aislamiento de las viviendas modernas, las altas temperaturas y particularmente el alto grado de humedad intramuros. Las alfombras de pared a pared también pueden contribuir a un mayor nivel del alérgeno del HDM. La exposición humana es particularmente alta durante la noche, ya que las concentraciones más altas de los ácaros del polvo se encuentran en los colchones (figura 1). Mientras que el aspirado frecuente y el uso de acaricidas han demostrado ser insuficientes, las fundas de colchón antialérgicas (Figura 2), han demostrado ser útiles barreras entre el cuerpo humano y los ácaros al permitir el intercambio de humedad, pero no la transferencia

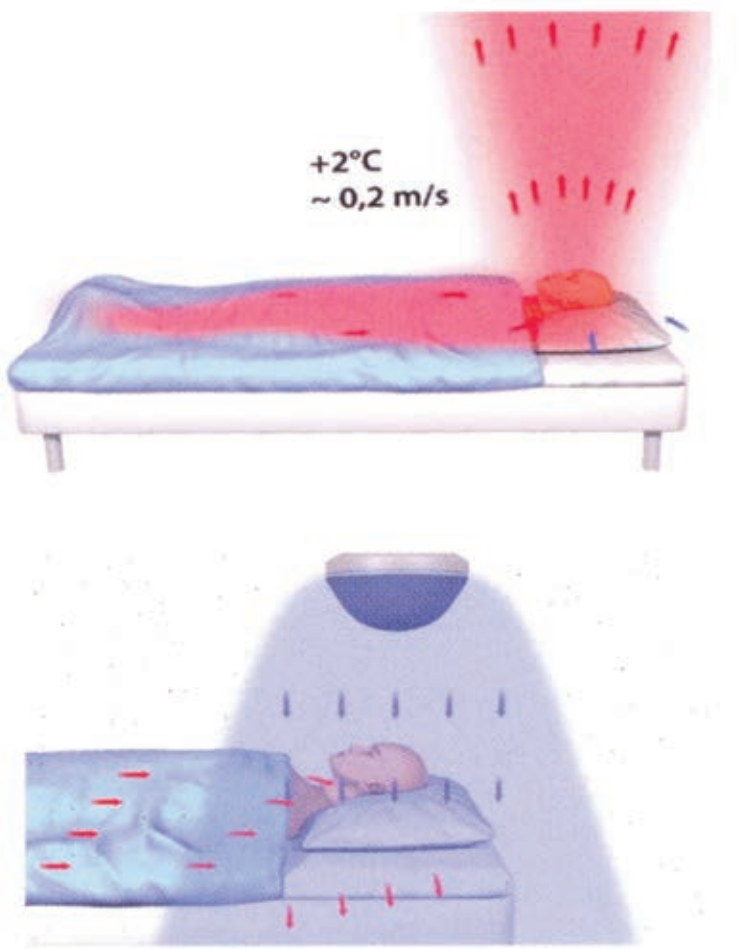


Fig. 1 Exposición nocturna a alérgenos y la intervención del flujo laminar



Fig. 2 Funda de colchón para prevención del HDM .

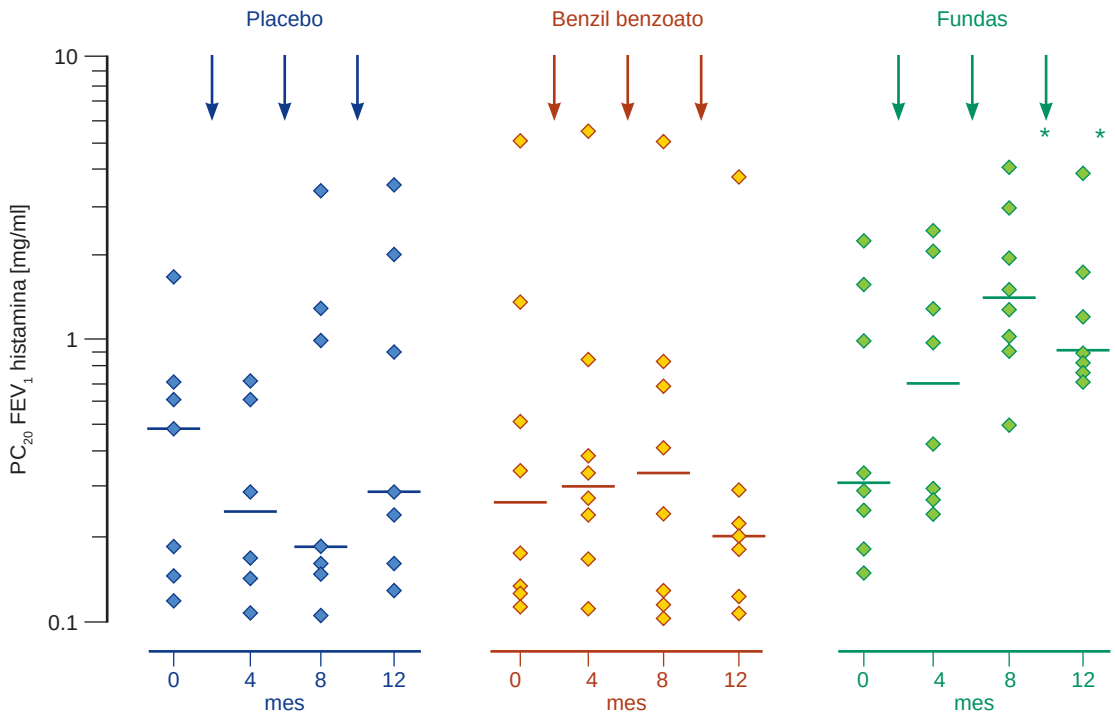


Fig. 3 Comparación entre acaricidas y recubrimiento para ropa de cama.

de alérgenos (Figura 3). En niños mononsensibilizados con asma estas fundas no sólo son capaces de reducir la exposición a alérgenos sino también de reducir la hiperreactividad bronquial. Más recientemente los sistemas de flujo de aire laminar en conexión con filtros para alérgenos han demostrado ser útiles para los pacientes alérgicos al HDM durante la noche, particularmente en aquellos con asma grave no controlada (figura 1).

TABLA 1

Estrategias para la eliminación de alérgenos intramuros
• Evitar mascotas peludas (perros, gatos, conejillos de Indias, ratas)
• Reducir la humedad en interiores
• Mejorar la ventilación
• Implementar fundas para cubrir edredones, colchones y almohadas
• La mayoría de los acaricidas (benzil-benzoato) son inefectivos!
• Evitar alfombras de pared a pared
• Considerar sistemas de flujo laminar

La eliminación de hongos y sus alérgenos se relaciona obviamente con la humedad intramuros. Las estrategias para su eliminación no están basadas actualmente en evidencia científica.

La evitación de alérgenos de mascotas tiene que ver con la evitación de mascotas en el entorno doméstico. Mientras que la exposición a alérgenos de gato puede ser relevante en jardines de niños y escuelas, la mayoría de los niños pasa la mayor parte del tiempo dentro de su casa, por lo que la evitación de los animales domésticos es todavía una recomendación razonable para las familias afectadas.

Siendo realistas, tenemos que asumir que concentraciones relevantes de alérgenos de gatos y otros animales se mantendrán en el aire de los entornos domésticos incluso meses después de ser eliminados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergens reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*1992:**90**:135-138.
2. Lau S1 Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;**356**:1392-1397.
3. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, Bjermer L, Valovirta E, Dahl R et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;**67**:215-221.
4. Devillier P1 Le Gall M, Horak F. The allergen challenge chamber, a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy* 2011;**66**:163-169.
5. Platts-Mills TA. Allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:388-391.

2b MEDIDAS A EVITAR - FOCO EN LA DIETA

Alexandra F. Santos *Gideon Lack*

King's College London
London, UK

MENSAJES CLAVE

- Evitar alérgenos alimentarios en el embarazo, la lactancia y la niñez ha fallado en la prevención del desarrollo de la enfermedad alérgica.
- El consumo de alérgenos alimentarios es necesario para establecer la respuesta inmune que induzca tolerancia oral.
- Las únicas recomendaciones actuales para prevenir enfermedades alérgicas son lactancia exclusiva por al menos 4 a 6 meses y si la lactancia es insuficiente o no es posible, dar fórmulas hipoalergénicas para lactantes de alto riesgo.
- Hay evidencia consistente con la hipótesis que la sensibilización a alimentos puede ocurrir por vía cutánea.
- La inducción de tolerancia oral o mejorar la función de la barrera cutánea podrían prevenir el desarrollo de alergia a alimentos y otras enfermedades alérgicas.

La alergia a alimentos y otras enfermedades alérgicas han aumentado su prevalencia en los últimos años. No hay una evidencia clara de por qué ha ocurrido esto. La dermatitis atópica y la alergia a alimentos son usualmente los primeros pasos en la marcha atópica, seguido por alergia respiratoria, incluyendo asma y rinitis alérgica. Por muchos años, se recomendó evitar alérgenos de la dieta en el embarazo, la lactancia y la niñez para prevenir el desarrollo de alergia a alimentos y posiblemente otras enfermedades alérgicas, con la visión de que la sensibilización alérgica sucede en el tracto gastrointestinal y no sucedería en ausencia de exposición gastrointestinal. Sin embargo, las guías de salud pública que apoyan la idea de la evitación de los alérgenos han fallado en prevenir el desarrollo de alergia alimentaria (Figura 1). Esto puede ser debido a que el alérgeno es requerido para el establecimiento de la tolerancia oral y/o debido a que la sensibilización no ocurre vía tracto gastrointestinal sino por otras rutas.

La respuesta inmune que permite la tolerancia oral se desarrolla en el intestino y requiere la presencia de alérgenos de la dieta. Otros factores facilitadores como un microbioma gastrointestinal diverso y factores inmunomoduladores en saliva y leche materna pueden también ser necesarios para la adquisición de tolerancia. Hay alguna evidencia observacional de que la sensibilización inicial a alérgenos alimentarios ocurre por vía cutánea. Por ejemplo, la dermatitis atópica grave de inicio temprano se asocia con alergia a alimentos y la exposición tópica a aceite de cacahuate y alta exposición ambiental a cacahuate están asociados con alergia al cacahuate.

Actualmente, no existen otras pautas además de recomendar lactancia exclusiva por los primeros 4 a 6 meses de vida y si la lactancia es insuficiente o no es posible, fórmulas hipoalergénicas para lactantes de alto riesgo. Estudios recientes sugieren que aumentar la diversidad de alimentos en el primer año de vida podría tener un efecto protector para asma, alergia a alimentos y sensibilización a alimentos. Además, el consumo temprano de cacahuate en la primera infancia está asociado con una baja prevalencia de alergia al cacahuate. Se están realizando estudios aleatorizados controlados que investigan el impacto de la introducción temprana de alimentos alergénicos en la prevalencia de alergia a alimentos y otras enfermedades alérgicas.

Si un alimento es consumido en una determinada sociedad y lugar, da como resultado una exposición oral y ambiental (Figura 2). De hecho,

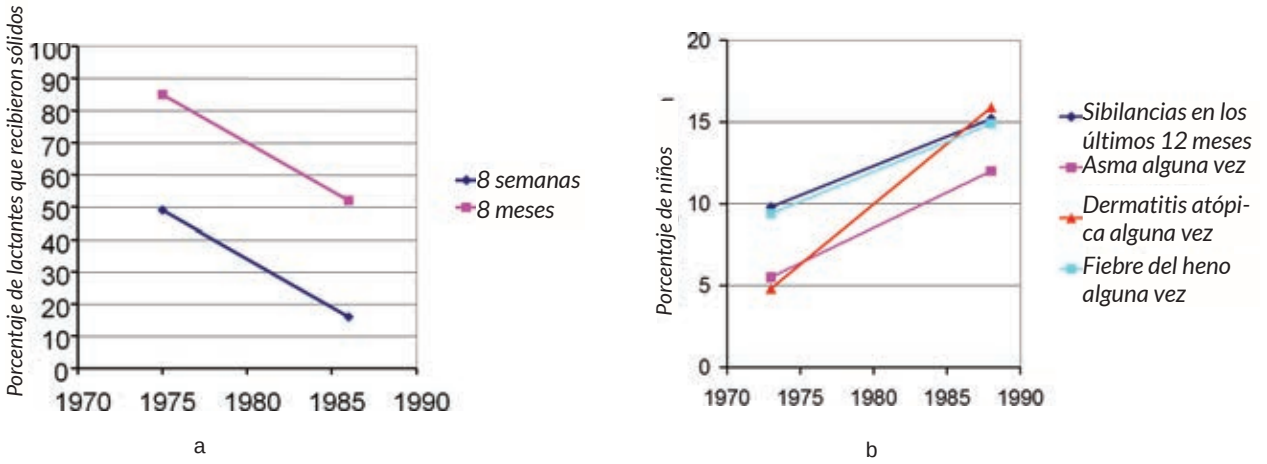


Fig. 1 a - Cambio en el inicio de los alimentos entre 1975 y 1986; b- Cambio en la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños en el sur de Gales entre 1973 y 1988.

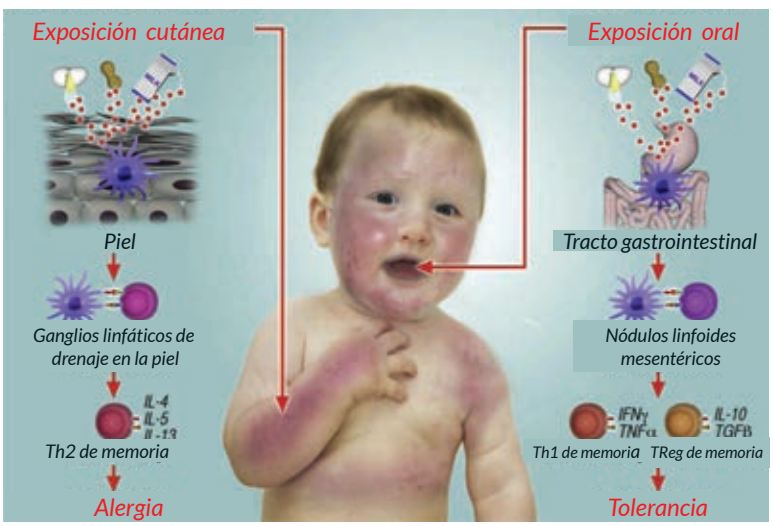


Fig. 2 La hipótesis de exposición dual del alérgeno para la patogénesis de la alergia a alimentos. La sensibilización alérgica resulta de la exposición cutánea y la tolerancia se produce como resultado de la exposición oral a alimentos. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 121/6,Lack G. Epidemiologic risks for food allergy, 1331-1336, Derechos Reservados 2008, con permiso de Elsevier.)*

si la sensibilización ocurre por vía cutánea y la tolerancia oral ocurre por vía oral, las nuevas formas para prevenir la alergia a alimentos podrían incluir: inducción de tolerancia oral en lactantes de alto y bajo riesgo a través de introducción temprana de alimentos, o mejora de la barrera cutánea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; **348**:977-985.
2. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:417-423.
3. Brough HA, Santos AF, Makinson K, Penagos M, Stephens AC, Douiri A et al. Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:630-638.
4. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1056-1064.
5. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:984-991.
6. Chan SM, Turcanu V, Stephens AC, Fox AT, Grieve AP, Lack G. Cutaneous lymphocyte antigen and alpha4beta7 T-lymphocyte responses are associated with peanut allergy and tolerance in children. *Allergy* 2012;**67**:336-342.

2c FACTORES DE RIESGO PERINATALES Y ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA ALERGIA

Susan L. Prescott
University of Western Australia
Perth, Australia

MENSAJES CLAVE

- Fumar es un factor de riesgo evitable que debe desaconsejarse a cualquier edad, especialmente durante el embarazo y la niñez.
- Se recomienda lactancia materna durante al menos 6 meses por muchos motivos, aunque la evidencia específica para la prevención de alergia no es sólida.
- Existe escasa evidencia sobre si evitar alimentos alergénicos o retrasar la introducción de alimentos sólidos disminuye el riesgo de alergia.
- Más importante, actualmente se está investigando el papel de los suplementos probióticos y prebióticos para restaurar el descenso de la diversidad de la flora microbiana, y otros nutrientes inmunomoduladores de la dieta, tales como ácidos grasos poliinsaturados, antioxidantes, folato y vitamina D en la prevención de alergia – los cuales en conjunto podrían reducir el riesgo de muchas otras enfermedades inflamatorias no trasmisibles.

Los cambios medioambientales modernos han tenido muchos efectos adversos en la salud de los humanos, incrementando el riesgo de enfermedades inflamatorias no transmisibles (por sus siglas en inglés NCDs). La mayoría de estas enfermedades crónicas propias de la "vida moderna" (incluyendo asma, alergia, enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad) están asociadas de forma similar con factores de riesgo medioambientales modernos. La alergia es la NCD de inicio más temprano, comenzando a menudo en los primeros meses de la vida, y es un indicador claro de que el sistema inmune en desarrollo es particularmente vulnerable a cambios ambientales. A este respecto, podemos considerar a la alergia como "el canario en la mina de carbón", un barómetro temprano del impacto ambiental en la salud humana (Figura 1). Estos cambios inducidos por el entorno comienzan en el embarazo, con diferencias en el desarrollo de la función inmune detectables en los recién nacidos, en quienes continúan hasta desarrollar alergia (Figura 2).



Fig.1 "Un canario en la mina de carbón" La alergia es la NCD más precoz debido a su inicio en la infancia, y una medida sensible y temprana de los efectos del medio ambiente moderno en la salud del sistema inmune. (Reproducido con permiso de Prescott SL. Disease Prevention in the Age of Convergence - the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision. Allergol Int 2014; 63:11-20.)

La dieta materna, la exposición a microbios y a tóxicos en el embarazo están implicados en la alergia y en muchas otras NCDs, aumentando la predisposición, en ocasiones con muchos años de antelación. Estos mismos factores de riesgo siguen teniendo un papel en la niñez temprana, influenciando el balance de la microbiota bacteriana intestinal, y desarrollando respuestas inmunes y metabólicas, así como la predisposición tanto para la alergia como para otras NCDs (Figura 3).

Las claves para prevenir la enfermedad deben, por lo tanto, radicar en el inicio de la vida, antes del comienzo de la enfermedad, y antes de que la respuesta inmune de tipo alérgico

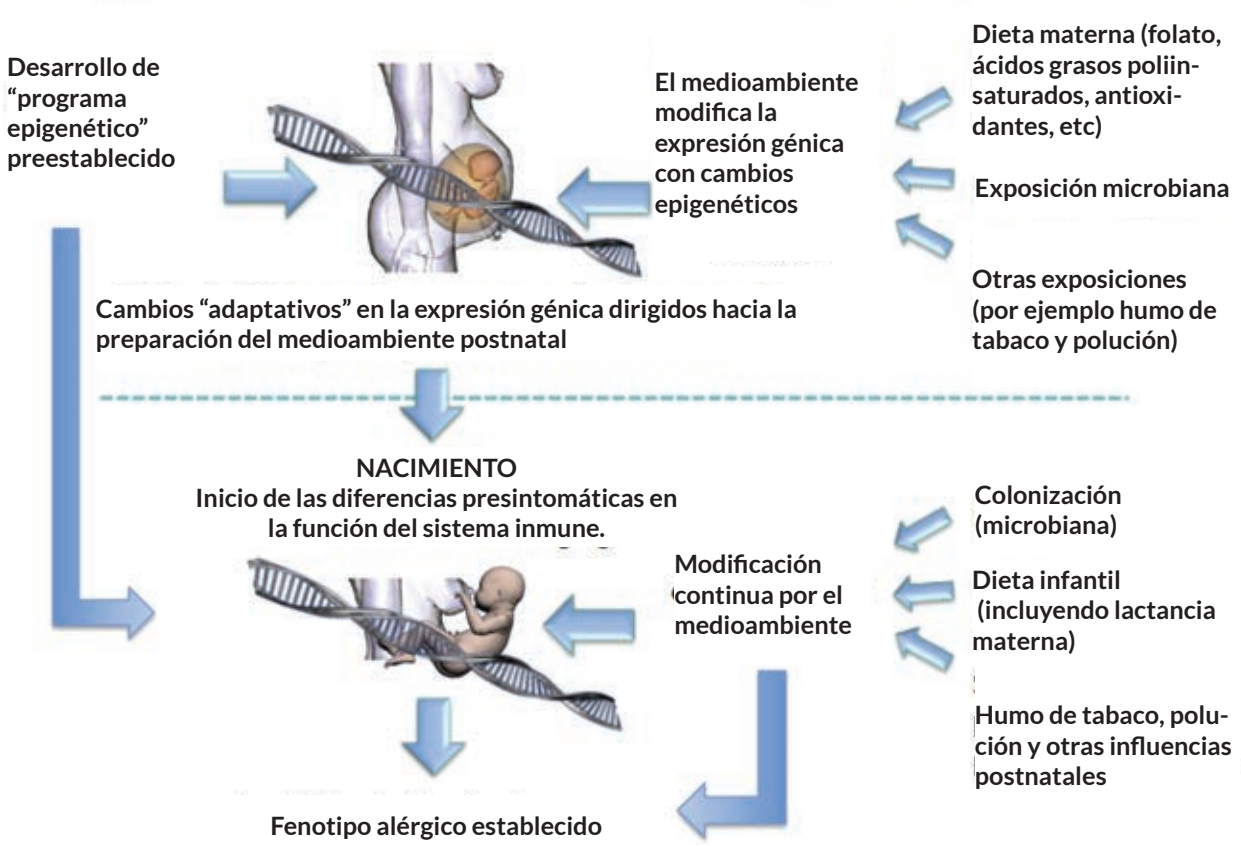


Fig. 2 La exposición materna durante el embarazo a factores en el medio ambiente puede influir en diversos aspectos del desarrollo fetal a través de cambios en la expresión génica. Junto con la continua exposición al medio ambiente en los primeros meses de vida, ésto influenciará el riesgo de NCDs de inicio temprano o tardío (*Reproducido con permiso de Martino D, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and inmune disease. Allergy 2010;65:7-15, con permiso de Willey Blackwell)*

se consolide. En las últimas décadas, ha habido un alejamiento en las estrategias de evitación de alérgenos y mayor orientación a la abordajes de inmunomodulación. Esto se debe a que no parece probable que la exposición a alérgenos sea responsable de la epidemia de alergia, y hay poca evidencia acerca de que la evitación de alérgenos en el embarazo, la lactancia o la dieta del niño pequeño juegue un papel en la prevención de la enfermedad alérgica. El momento óptimo para la introducción de alimentos alergénicos para prevenir la alergia es todavía materia de investigación. Basándose en la evidencia actualmente disponible, la mayoría de los expertos recomiendan introducir la alimentación complementaria con sólidos entre los 4-6 meses, incluyendo alimentos potencialmente "alergénicos". La lactancia materna se alienta fuertemente, y se ha sugerido que mantenerla durante el período de introducción de la alimentación complementaria podría ayudar a prevenir el desarrollo de alergia, aunque esto no está demostrado.

Una estrategia lógica y más prometedora para prevenir las enfermedades es actuar sobre los factores de riesgo ambientales (Figura 3) que parecen conducir el aumento del riesgo de alergia y otras enfermedades inflamatorias, comenzando temprano en la vida (Figura 4). Al día de hoy, hay varios ensayos que pretenden explorar el papel de factores inmunomoduladores como prebióticos (fibra dietética soluble) y probióticos, los cuales podrían restaurar la colonización del intestino por una flora más favorable para la óptima maduración inmune y metabólica. Los ácidos grasos poliinsaturados y otros nutrientes, como antioxidantes y la vitamina D pueden también tener un papel para contrarrestar el aumento en la propensión para alergia e inflamación. Estas estrategias podrían tener beneficios no sólo para la alergia, sino para todas las NCDs. Los fac-

MUCHOS FACTORES DE RIESGO PARA LAS NCDs, RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA, FAVORECEN LA INFLAMACIÓN

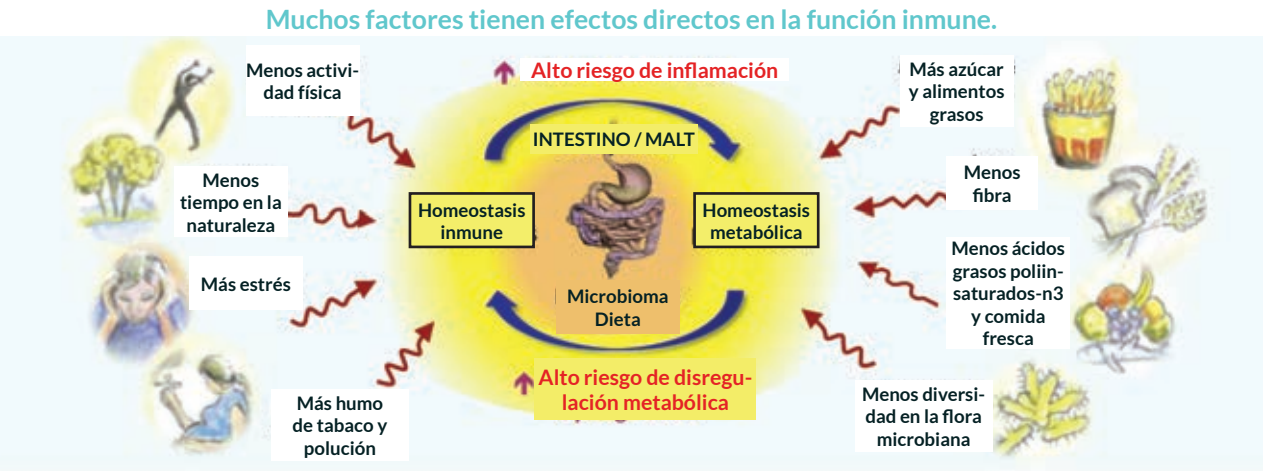


Fig. 3 Muchos de los factores de riesgo ambientales actuales implicados en el ascenso de las enfermedades alérgicas y otras NCDs, tienen efectos en el desarrollo metabólico e inmune. Estas son las dianas lógicas para la prevenir la enfermedad *(Reproducido con permiso de Prescott SL. Disease Prevention in the Age of Convergence- the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision. Allergol Int 2014; 63:11-20)*



Fig. 4 Las exposiciones ambientales tempranas tienen efectos duraderos en muchos aspectos del crecimiento y el desarrollo, y las estrategias más eficaces para prevenir las enfermedades deben comenzar a edades tempranas. *(Reproducido con permiso de Prescott SL. Disease Prevention in the Age of Convergence -the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision. Allergol Int 2014; 63:11-20)*

tores de riesgo comunes implicarán soluciones comunes para superar la pandemia moderna de NCDs, subrayando la necesidad de abordajes intersectoriales y multidisciplinarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:23-30.
2. Metcalfe J, Prescott SL, Palmer DJ. Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;**13**:296-305.
3. Infant Feeding Advice. Australiasian Society of Allergy and Immunology http://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ascia_infantfeedingadvice_oct08.pdf, 2008.
4. Prescott S, Nowak-Wegrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab* 2011;**59**:28-42.
5. Prescott SL. Disease Prevention in the Age of Convergence - the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision. *Allergol Int* 2014;**63**:11-20.
6. Martino D, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010;**65**:7-15.

3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Dennis K. Ledford
University of South Florida
Tampa, USA

MENSAJES CLAVE

- Una variedad de medicamentos se utilizan para la terapia sintomática del as enfermedades alérgicas, por lo general en estrategias por pasos.
- A diferencia de la inmunoterapia con alérgenos, el tratamiento farmacológico por lo general no modifica el resultado a largo plazo de la alergia.
- El tratamiento debe adaptarse al síntoma primario y a la gravedad de los síntomas.
- La utilización óptima de las terapias farmacológicas varía entre las regiones y países. Esta variación puede reflejar la depedencia de la subjetividad en la evaluación clínica, la variabilidad de los fenotipos de la enfermedad y las distintas preferencias hacia los tratamientos en las diferentes poblaciones.
- La disponibilidad de múltiples opciones es conveniente para la adaptación de los tratamientos para cada individuo.

Las enfermedades alérgicas afectan a más del 30% de la población con intensidad variable basada en la exposición alergénica y el grado de hipersensibilidad. Una variedad de medicamentos se utilizan para el tratamiento sintomático. En general, el tratamiento se debe adaptar al principal síntoma o síntomas y su gravedad de los mismos. Por lo general, los inhibidores de mediadores específicos, como los antihistamínicos proporcionan alivio más rápido, pero son menos eficaces para síntomas crónicos, como la congestión. La variabilidad de las enfermedades alérgicas, sus fenotipos y múltiples opciones de tratamiento han dado lugar a varias estrategias de manejo escalonado (Tabla 1, Figuras 1 y 2). Las terapias de combinación se utilizan a menudo a pesar de los datos de eficacia son escasos. En contraste con la inmunoterapia con alérgenos, la terapia farmacológica no suele modificar la evolución de la alergia a largo plazo, aunque hay algunas excepciones.

ANTIHISTAMÍNICOS

Orales: Los antihistamínicos de segunda generación son más selectivos para el receptor primario de histamina que los antihistamínicos de primera generación, y la fexofenadina tiene una concentración muy baja en el sistema nervioso central. El resultado es un riesgo mucho menor de efectos secundarios para antihistamínicos de segunda generación, con una preferencia por éstos debido a su seguridad pero no por incremento en eficacia. Comparados con los antihistamínicos de primera generación, los antihistamínicos de segunda generación tienen menos efectos anticolinérgicos y menos efecto sobre las secreciones glandulares.

Tópicos: Los antihistamínicos intranasales u oculares son probablemente más eficaces para síntomas nasales u oculares que los antihistamínicos orales. Las ventajas incluyen un inicio más rápido del alivio de síntomas y algún beneficio para congestión y posiblemente para inflamación. La conjuntivitis alérgica también mejorará con el tratamiento antihistamínico nasal, pero una variedad de antihistamínicos oculares tópicos son más eficaces. La rinitis no-alérgica no responde a antihistamínicos orales, pero probablemente mejora con el tratamiento antihistamínico nasal, principalmente debido a la mejoría en congestión. Actualmente, los antihistamínicos intranasales disponibles producen leve sedación debido a su absorción sistémica. La eficacia de los antihistamínicos nasales es menor a la de los corticoesteroides nasales, aunque algunos estudios muestran que las dos terapias son equivalentes.

CORTICOSTEROIDES

Tópicos: Los corticoesteroides in-

TABLA 1

Terapias combinadas *	
Combinación	**Consideraciones terapéuticas**
Antihistamínico oral +descongestivo	Más efectiva para la congestión nasal que los antihistamínicos individualmente
Antihistamínicos orales + antileucotrienos	Podría ser más efectiva que cada componente en forma individual, pero menos efectiva que los corticoesteroides nasales
Antihistamínico oral + tópico	Sin evidencia de beneficio adicional, los antihistamínicos tópicos pueden ser de ayuda en la congestión
Antihistamínico orales + Corticoesteroide tópico	Sin evidencia de beneficio del antihistamínico agregado a los corticoesteroides tópicos. Podría aliviar más efectivamente el prurito
CEIN* + Anticolinérgicos	Mejora la rinorrea mas que cualquier medicación intranasal individual
Antihistamínico + Corticoesteroide	Combinación de productos más eficaz que cualquier agente individual, datos insuficientes si ambos son administrados de forma independiente
CEIN** + antileucotrienos oral	Datos insuficientes

** (Adaptado de Wallace DV, Dykewicz MS et al, J Allergy Clin Immunol 2008); **CEIN: Corticoesteroide intranasal*

tranasales son la terapia más eficaz para la rinitis alérgica intermitente y persistente. Su inicio de la acción tardío hace que la terapia sea menos atractiva para uso intermitente, como lo que se usa típicamente para la rinitis intermitente. Los corticoesteroides intranasales son superiores a la combinación de antihistamínico oral y antagonista de leucotrienos. Los corticoesteroides nasales son efectivos para uso por razón necesaria, pero su eficacia es mayor con aplicación nasal regular. Sus efectos secundarios locales son mínimos e incluyen resequedad e irritación nasal y sangrado nasal. Existen en la literatura reportes raros de perforación del tabique nasal, pero esto es muy poco probable. La absorción sistémica de los corticoesteroides nasales se ha demostrado a través de estudios minuciosos del crecimiento en niños. La magnitud de los efectos sistémicos es pequeña debido a la dosis baja, pero hay preocupaciones reales sobre su efecto en crecimiento, glaucoma, cataratas e incluso la pérdida de trama ósea, aunque son limitados en ocurrencia.

Los corticoesteroides tópicos oculares también son muy eficaces, pero las incidencias de efectos secundarios son importantes, con potencial para exacerbar infecciones virales del ojo, en particular queratitis herpética, incrementar la presión intraocular y acelerar el desarrollo de cataratas. Los corticoesteroides inhalados son los pilares del tratamiento para el control del asma y se recomiendan como tratamiento de primera línea (Figura 2). Al igual que con la rinitis su uso intermitente está menos probado. Efectos secundarios locales incluyen candidiasis oral e irritación faringo-laríngea. Al igual que con los esteroides nasales hay absorción sistémica con el riesgo de efectos secundarios como retraso del crecimiento, pérdida de la masa ósea u osteoporosis, aumento de fragilidad de la piel y la supresión de la glándula suprarrenal. La aplicación tópica de corticoesteroides en la piel se recomienda como tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica o dermatitis por contacto atópica. Se debe utilizar el agente de menor potencia que logre el control de los síntomas. Existe la posibilidad de atrofia de la piel cada vez que se utilizan corticoesteroides tópicos, incluso con productos de baja potencia. La atrofia de la piel, junto con otros efectos secundarios indeseables como telangiectasias y estrías, pueden aparecer muy rara vez dentro de 2 a 3 días de iniciar la aplicación diaria, teniendo mayor potencial cuando la aplicación es en áreas ocluidas, cuando se aplican corticoesteroides muy potentes o cuando la preparación es aplicada sobre piel frágil. El riesgo depende de la potencia del corticoesteroide, la extensión de la superficie de aplicación, el sitio tratado, y la naturaleza del problema de la piel.

Sistémica: Los corticoesteroides orales o parenterales son muy eficaces para todos los síntomas de las enfermedades alérgicas. El tratamiento con corticoesteroides tópicos es preferible mientras que la terapia sistémica se reserva para síntomas graves no controlados. Los corticoesteroides sistémicos tienen efectos secundarios potencialmente graves, que incluyen trastornos del sueño, cambios de humor, aumento del apetito, intolerancia a la glucosa, osteonecrosis aséptica, pérdida ósea acelerada, aumento en la grasa corporal central, y la disminución de la fuerza muscular. Debido al perfil de efectos secundarios graves, los corticoesteroides sistémicos se deberían limitar idealmente a un período de tiempo breve.

CROMONAS

El cromoglicato de sodio está disponible para el tratamiento tópico de la rinitis alérgica, el asma y la conjuntivitis y su beneficio es limitado para alergia a alimentos y mastocitosis gastrointestinal. Dado que la acción del medicamento es inhibir los flujos de calcio en los mastocitos y basófilos, los beneficios generalmente son prevención de síntomas más que alivio de síntomas actuales o activos. Así, el tratamiento óptimo es la aplicación regular durante periodos de síntomas activos o la utilización previa al contacto con el alérgeno conocido o sospechoso. Las cromonas tienen un excelente perfil de seguridad, sin efectos secundarios significativos conocidos. La necesidad de dosificación

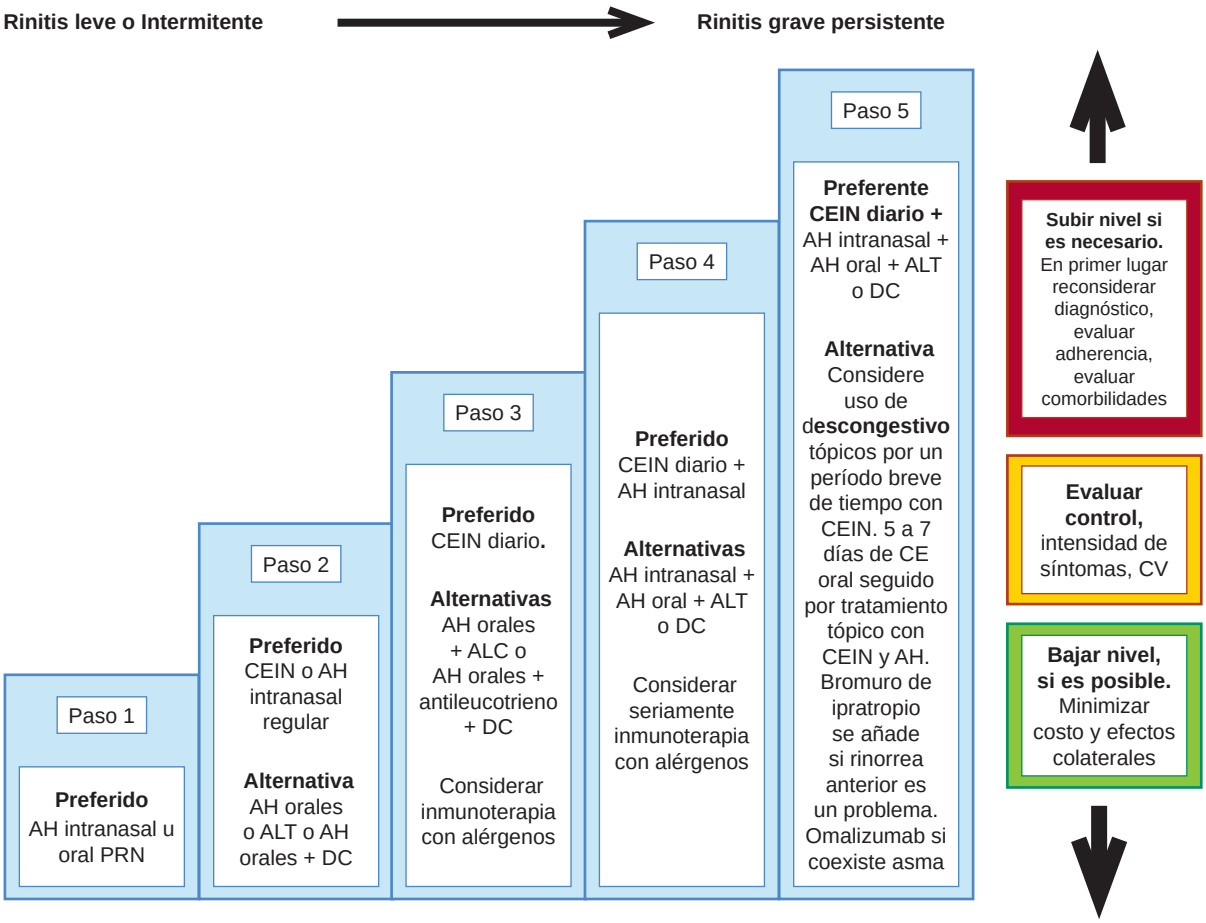


Fig. 1 Tratamiento Escalonado en Rinitis Alérgica (adaptado de Meltzer, Allergy Asthma Proceedings 2013); # ARIA define intermitente como síntomas durante 4 días o menos a la semana o duración menor a 4 semanas consecutivas; * Leve indica la ausencia de alteraciones del sueño, afectación de actividades diarias, deterioro de la productividad escolar o laboral. Los síntomas están presentes, pero no generan problemas. AH: Antihistamínicos PRN: Por razón necesaria ALT: Anti-leucotrienos, CEIN: Corticoesteroides tópicos intranasales , DC: Descongestivos, CE: Corticoesteroides, CV: Calidad de vida.

varias veces al día disminuye notablemente la eficacia de estos agentes, y por lo general no son rentables y son sólo modestamente eficaces.

ANTI - LEUCOTRIENOS

Los anti-leucotrienos orales mejoran los síntomas de la rinitis alérgica y el asma. La combinación de inhibidores de los leucotrienos y antihistamínicos orales no es claramente superior a cualquiera de los agentes individualmente. Los inhibidores de leucotrienos son menos eficaces para el prurito y estornudos que los antihistamínicos, pero probablemente más eficaces para la congestión y la tos. La mejoría del asma, con frecuencia asociada con rinitis alérgica, es una ventaja de la terapia oral con montelukast para la rinitis.

ANTICOLINÉRGICOS TÓPICOS

El bromuro de ipratropio intranasal alivia la rinorrea, pero no tiene efecto sobre otros síntomas. La combinación de terapia anticolinérgica nasal y antihistamínico oral es más eficaz que cualquier agente individual. Un anticolinérgico de acción prolongada inhalado (tiotropio) se evaluó recientemente como tratamiento controlador adicional para el asma moderada/grave y proporcionó un perfil de eficacia similar a los simpaticomiméticos beta2 de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés). No hay efectos secundarios sistémicos significativos probados, aunque ha habido cuestionamientos sobre si la terapia anticolinérgica inhalada incrementa la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Esta preocupación no se ha confirmado en estudios a gran escala de terapia anticolinérgica inhalada para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica pero se ha sugerido por datos retrospectivos.

SIMPATICOMIMÉTICOS BETA 2 TÓPICOS INHALADOS

Los simpáticomiméticos beta2 inhalados de acción corta se utilizan como medicación de rescate para el asma, mientras que los LABA se re-

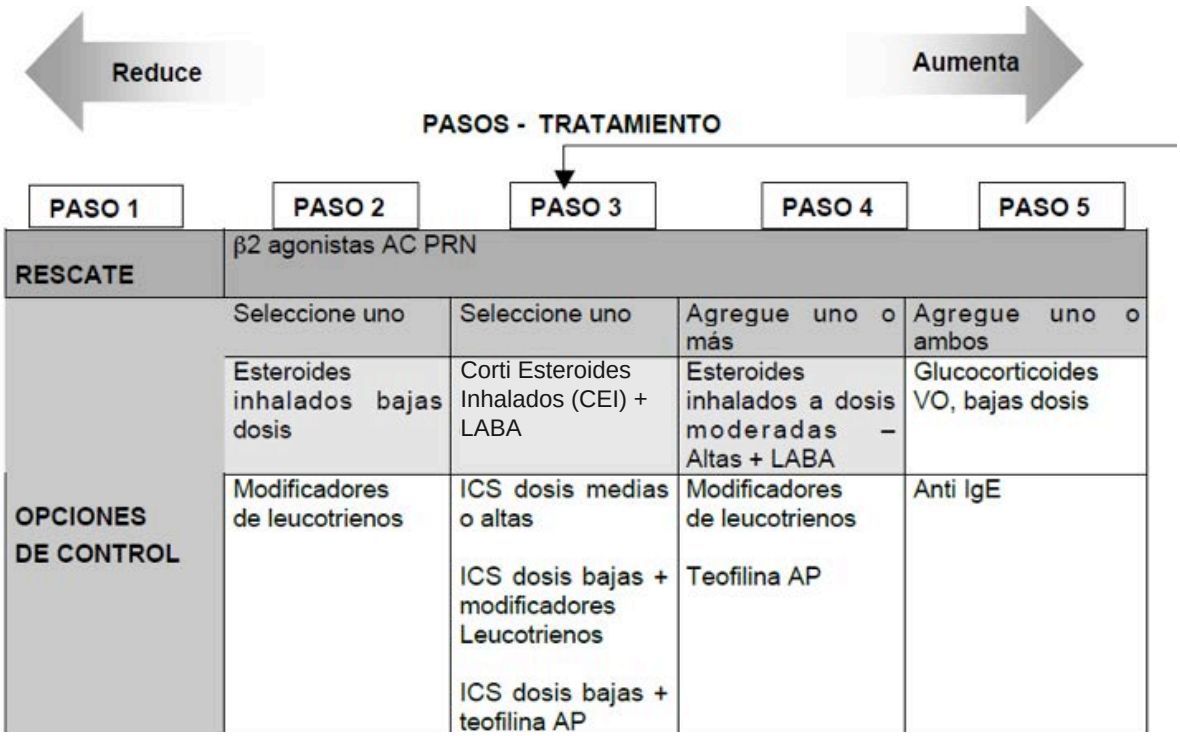


Fig. 2 Tratamiento escalonado del asma. Los medicamentos para el asma se dividen en de rescate y controladores. Los medicamentos de rescate deben ser prescritos en cada paso. Los principales medicamentos de control son los corticoesteroides inhalados; los broncodilatadores de acción prolongada (agonistas β2) se pueden añadir cuando el asma no se controla adecuadamente con cortico esteroides inhalados (CEI). Cuando los pacientes no se controlan con dosis óptimas de corticoesteroides inhalados en combinación con agonistas β2 de acción prolongada, pueden considerarse otros medicamentos controladores complementarios. *(Reproducido de la Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma, 2012 con el permiso de la Iniciativa Global para el Asma (GINA))*

comiendan como tratamiento controlador complementario cuando el asma no es controlada solamente con corticoesteroides inhalados. Los LABA están contraindicados como monoterapia para control del asma debido al riesgo aumentado de mortalidad por cualquier causa y eventos adversos graves relacionados con asma.

TERAPIAS ALTERNATIVAS Y OPTIMIZADAS

Se han intentado numerosos agentes farmacológicos por vía tópica y sistémica para las enfermedades alérgicas con resultados variables. La mayoría de éstos se enfocan en los mediadores inflamatorios o sus vías específicas. La utilización óptima de las terapias farmacológicas se describe en diversas guías clínicas. Éstas varían entre regiones y países, y la evaluación de los datos en apoyo de terapias específicas se interpreta de manera diferente. Esta variación puede reflejar la dependencia de la subjetividad en la evaluación clínica, la variabilidad de los fenotipos de la enfermedad y los alérgenos específicos que causan la enfermedad en diferentes partes del mundo, y la variada preferencia de las terapias en diferentes poblaciones. La disponibilidad de múltiples opciones farmacológicas es deseable para moldear e individualizar el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DL, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:S1-S84.
2. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: Matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc* 2013;**34**:301-311.
3. Ciprandi G, Frati F, Marcucci F, Sensi L, Milanese M, Tosca MA. Long-term cetirizine treatment may reduce new sensitizations in allergic children: a pilot study. *Eur Annals Allergy Clin Immunol* 2003;**35**:208-211.
4. 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 AllerGen). *Allergy* 2008;**63**:S8-S160.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: http://www.ginasthma.org/.
6. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;**116**:338-344.
7. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; **367**:1198-1207.

4 TRATAMIENTO ANTI-IgE PARA ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Christoph Heusser ***Veit Erpenbeck***

Novartis Institutes for Biomedical Research
Basel, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Las reacciones alérgicas mediadas por IgE pueden ser prevenidas por anticuerpos que específicamente se unen y neutralizan la IgE circulante.
- Los anticuerpos anti-IgE impiden la unión con los receptores de alta y baja afinidad en el mastocito, basófilos, células B y ciertas células presentadoras de antígeno.
- Los anticuerpos terapéuticos anti-IgE no reconocen la Fc de IgE unida a receptores (R) y por tanto no son anafilactogénicos.
- Omalizumab está registrado para el tratamiento de asma alérgica moderada – severa, donde éste reduce significativamente las exacerbaciones y el uso de corticoesteroides mejorando la calidad de vida.
- Omalizumab recientemente ha sido aprobado para pacientes con urticaria crónica idiopática/urticaria crónica espontánea, quienes permanecen sintomáticos a pesar de tratamientos con antihistamínicos.
- Omalizumab induce una menor expresión de receptores FcεRI en mastocitos y basófilos, inhibe la presentación alergénica mediada por IgE por las células presentadoras de antígeno que unen FcεRI y reduce la producción de IgE en tratamientos a largo plazo.
- Otras aplicaciones de los anticuerpos anti-IgE pueden incluir la dermatitis atópica, la alergia a alimentos, así como tratamiento adyuvante a la inmunoterapia y la rinitis alérgica.

La inmunoglobulina E (IgE) juega un papel importante en la fisiopatología de la alergia, en asma alérgica y reacciones mediadas por IgE, las cuales, pueden ser prevenidas mediante el uso de anticuerpos selectivos capaz de unirse y neutralizar la IgE circulante. Debido a su especificidad a epítopos, los anticuerpos anti-IgE previenen la interacción de la IgE con los receptores de alta afinidad (FcεRI) en mastocitos, basófilos, células dendríticas así como también en los receptores de baja afinidad (FcεRII/CD23) en células B y en ciertas células presentadoras de antígeno. Tales anticuerpos anti-IgE terapéuticos (como el Omalizumab), están dirigidos contra la región de la IgE que es reconocida por los dos receptores y de esta forma, bloquean de manera eficiente la unión de la IgE a estos receptores, pero no reconocen la IgE unida a receptores, por lo que no son anafilactogénicos.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-IgE aprobado en 2003 por la *US-Food and Drug Administration* (FDA) para adultos y adolescentes con asma alérgica persistente moderada a grave, cuyos síntomas son inadecuadamente controlados con corticoesteroides inhalados. En la Unión Europea, omalizumab está aprobado para el tratamiento de pacientes con asma alérgica persistente grave.

Los niveles libres de IgE en el suero de pacientes con asma disminuyen rápidamente, después del inicio de la terapia con omalizumab y dado que la IgE unida a omalizumab no puede interactuar con los receptores de IgE, omalizumab es capaz de prevenir la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos y basófilos, sin inducir degranulación. Subsecuentemente, la inflamación alérgica inducida por células T, eosinófilos y sus mediadores inflamatorios es atenuada, observándose efectos benéficos en la remodelación de la vía aérea (tal como reducción del engrosamiento de la pared de la vía aérea). Omalizumab también induce la disminución en la expresión de receptore FcεRI de mastocitos y de basófilos (los cuales, son controlados

TABLA 1

Efectos del tratamiento con anti-IgE (omalizumab) en pacientes con asma alérgica grave sobre objetivos clínicos en un estudio clínico representativo

	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Exacerbaciones del asma grave		
Tasa por período de 28 semanas	0.24	0.48
% de reducción, valor de p x razón de tasas	50.1%, p = 0.002	
Visita a urgencias		
Tasa por período de 28 semanas	0.24	0.43
% de reducción, valor de p x razón de tasas	43.9%, p = 0.038	
Valoración global del médico en la efectividad del tratamiento		
% excelente / buena respuesta	60.5%	42.8%
Valor de "p"	<0.001	
Calidad de vida en asma		
% pacientes ≥ 0.5 mejoría	60.8%	47.8%
Valor de "p"	0.008	
Función pulmonar (VEF1)		
Mejoría después de 28 semanas de tratamiento	190 ml	96 ml
Valor de "p"	0.043	

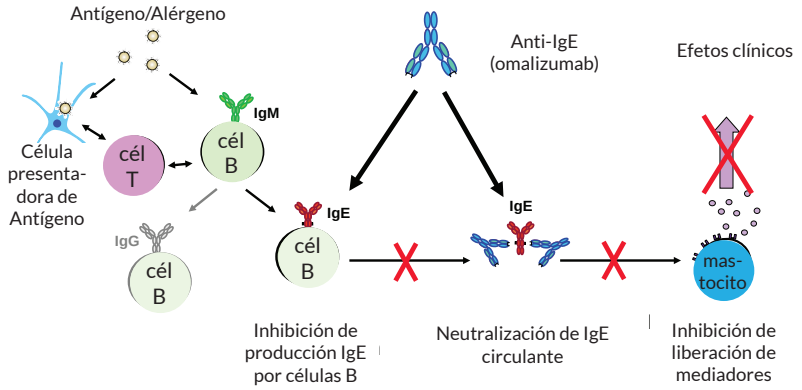


Fig. 1 Mecanismos de acción de la terapia anti-IgE

por la IgE libre), inhibe la presentación de alérgeno mediada por IgE por parte de las células presentadoras de antígeno conteniendo FcεRI y después del tratamiento a largo plazo reduce la producción de IgE (por interacción con células B que tienen IgE en la superficie).

Omalizumab es administrado por aplicación subcutánea cada dos o cuatro semanas, con una dosis ajustada de acuerdo al peso corporal y a los niveles de IgE sérica para garantizar la suficiente neutralización de la IgE, y sobre todo, que sea bien tolerado.

Se ha documentado claramente la eficacia clínica de omalizumab en pacientes con asma alérgica moderada a grave y asma grave alérgica en varios estudios clínicos a gran escala demostrando más del 60% de respuesta en la reducción en las exacerbaciones, reducción en el uso de los corticoesteroides, y mejoría en la calidad de vida (tabla 1). Además, omalizumab ha sido aprobado recientemente para pacientes con urticaria crónica idiopática/urticaria crónica espontánea que permanecen sintomáticos después del tratamiento con antihistamínicos H1, demostrando una respuesta rápida y alto índice de respuesta. Adicionalmente, omalizumab ha sido evaluado con reportes benéficos en un número de enfermedades alérgicas, como por ejemplo en dermatitis atópica, rinitis alérgica estacional y perenne, alergias a alimentos y como un adyuvante en la inmunoterapia a alérgenos.

Nuevos anticuerpos monoclonales anti-IgE con mejores propiedades farmacodinámicas e inmunomoduladoras está bajo desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heusser C, Jardieu P. Therapeutic potential of anti-IgE antibodies. *Curr Opin Immunol* 1997;**9**:805-813.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated December 2012)
3. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ et al. Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, in press.
4. Chang TW, The pharmacological basis fo anti-IgE therapy. *Nature Biotechnol* 2000;**18**:157-162.
5. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;**60**:309-316.
6. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB, Anti-IgE – emerging opportunities for Omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013;**13**:765-777.

5 AGENTES BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Onur Boyman
University Hospital Zürich
Zürich, Switzerland

François Spertini
University Hospital of Lausanne
Lausanne, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Los agentes biológicos son dirigidos contra una molécula inductora de una enfermedad.
- Por medio de estudios clínicos se están evaluando muchos agentes biológicos en patologías alérgicas, incluyendo agentes biológicos que inhiben interleucina (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13 e Inmunoglobulina E.
- La mayoría de los agentes biológicos aún están en evaluación en estudios clínicos, incluyendo pacientes con asma alérgica, rinitis alérgica, alergia a alimentos, urticaria, dermatitis atópica y enfermedades con conteo elevado de eosinófilos.
- Es de esperar que los agentes biológicos reemplacen o reduzcan el uso de la actual fármacoterapia inespecífica para el manejo de la inflamación alérgica.
- Paralelamente se están desarrollando investigaciones para lograr un mayor conocimiento de los endotipos de las enfermedades así como identificación de nuevos marcadores biológicos y descubrimiento de nuevos agentes biológicos.

En años recientes, los científicos han aprovechado el sistema inmune para producir anticuerpos a partir de clones de células B, anunciando la era de los anticuerpos monoclonales (Figuras 1 y 2). Los agentes biológicos han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades reumáticas e inmunológicas y se está evaluando actualmente en padecimientos alérgicos.

Un mejor conocimiento de los endotipos y fenotipos de las enfermedades alérgicas podría llevarnos a apuntar específicamente al mecanismo molecular responsable con un biológico (Figura 3). A diferencia de los tratamientos tradicionales de alergia, los agentes biológicos van dirigidos contra una molécula única. Así, el uso de un agente biológico antialérgico idealmente lleva a la inhibición de una molécula específica involucrada en la inflamación alérgica, sin debilitar el sistema inmune ante bacterias o virus. El diseño y uso de agentes biológicos requiere un profundo conocimiento de los mecanismos subyacentes de la alergia.

Se piensa que la alergia surge a partir de una respuesta inmune anómala contra uno o varios alergenos ambientales inocuos, como pólenes, alimentos, ácaros del polvo casero, insectos o productos animales. Este encuentro con los alergenos produce una activación de las células inmunes, como los linfocitos cooperadores tipo 2 (células TH2) que al ser estimuladas producen citocinas, incluyendo interleucina 4 (IL-4), IL-5, IL-9 e IL-13 (Figura 3). Al mismo tiempo, los linfocitos B son activados por el alergeno y, bajo la influencia de las citocinas derivadas de las células TH2, producen inmunoglobulina E (IgE). Por otra parte, las citocinas derivadas de las células TH2 activan otras células inmunes, incluyendo eosinófilos, mastocitos y basófilos, todos los cuales promueven la alergia. Los agentes biológicos van dirigidos, por ejemplo, contra IL-4, IL-5, IL-13 o IgE.

Algunos de los agentes biológicos que se dirigen contra IL-4 han demostrado algún beneficio en subgrupos de pacientes con asma alérgica, sin causar ninguno de los efectos indeseables de los tratamientos convencionales para asma. En la actualidad, los agentes biológicos contra IL 4 e IL13 están en desarrollo y requieren de ensayos clínicos más prolongados y con mayor número de pacientes. De igual modo, los agentes biológicos dirigidos contra IL-5 benefician a un subgrupo de pacientes asmáticos

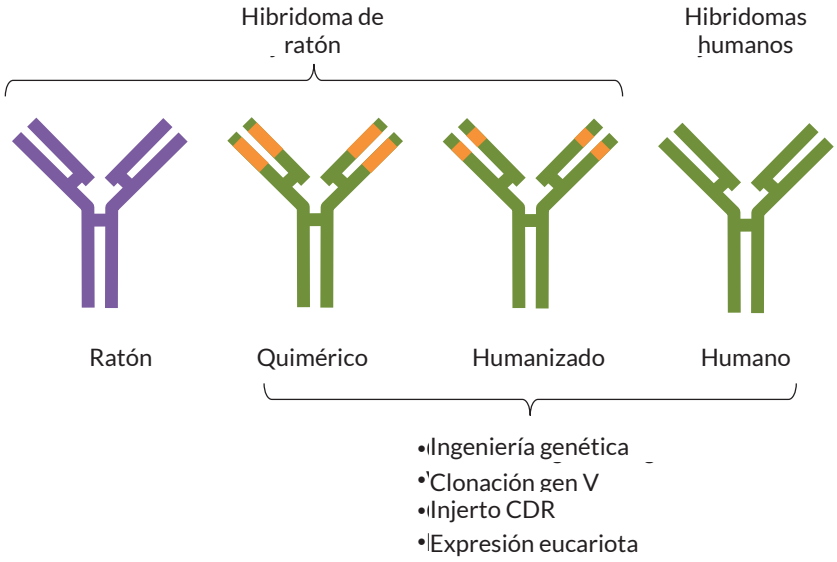


Fig. 1 Se aplican varias tecnologías para producir anticuerpos monoclonales. Hibridoma de ratón *(Reimpreso por J Allergy Clin Immunol, 130/Ballow M, Akdis CA, Casale TB, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Ballas Z, et al. Immune response modifiers in the treatment of asthma: A PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 311-24. Copyright 2012, with permission from Elsevier.)*

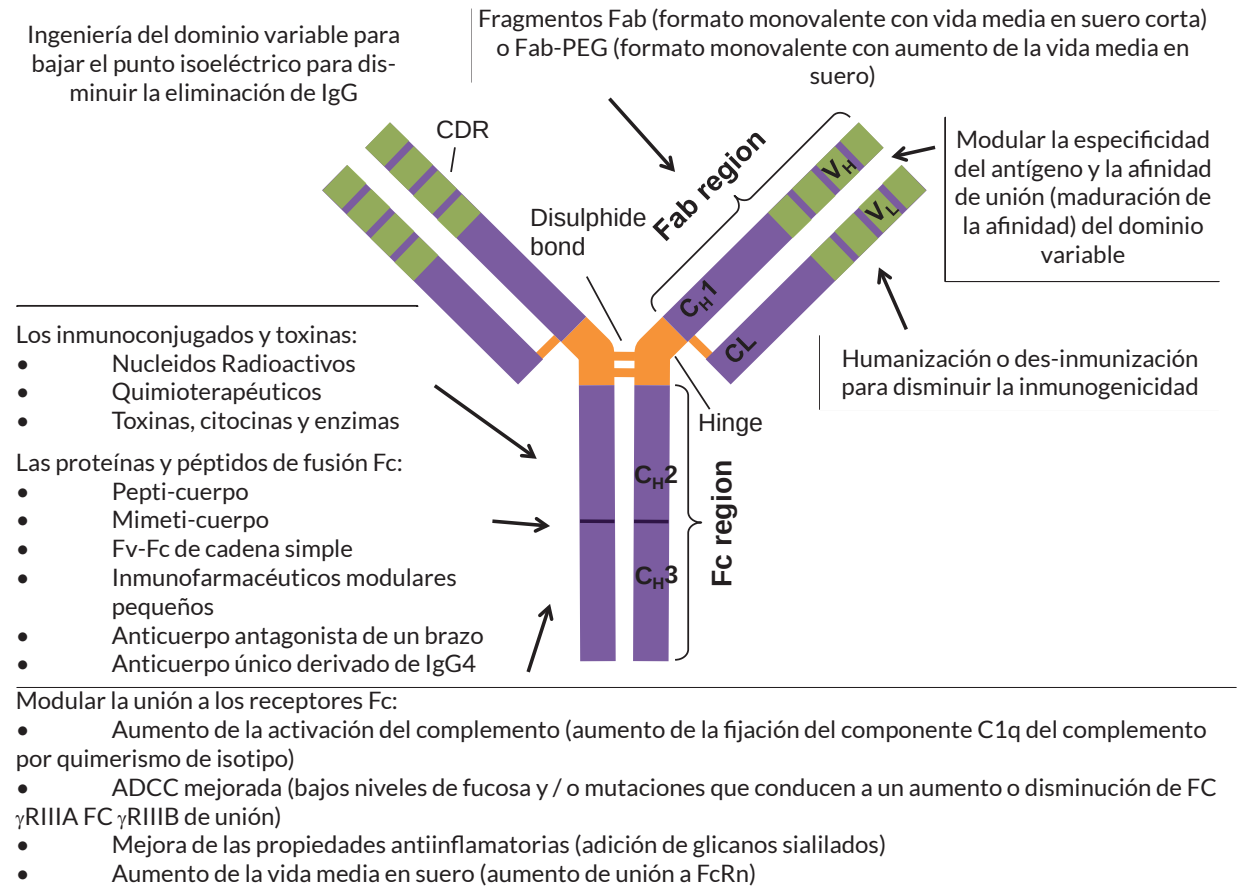


Fig. 2 Modificaciones de la molécula de Ig para mejorar su potencia farmacológica y clínica. *(Reimpreso de J Allergy Clin Immunol, 130/Ballow M, Akdis CA, Casale TB, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Ballas Z, et al. Immune response modifiers in the treatment of asthma: A PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 311-24. Copyright 2012, with permission from Elsevier.)*

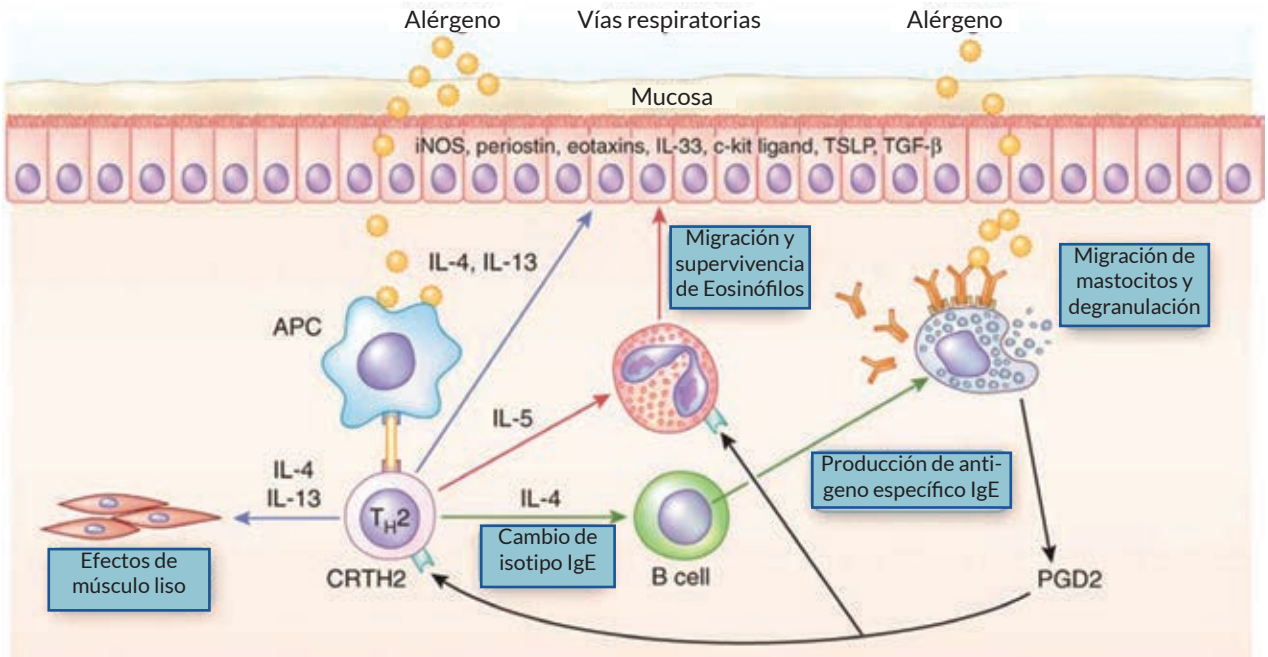


Fig. 3 Los procesos inmunológicos TH2 en las vías respiratorias de los pacientes asmáticos. La vía comienza con el desarrollo de células TH2 y su producción de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas estimulan inflamación y eosinofílica y alérgica, así como cambios epiteliales y de músculo liso que contribuyen a la patobiología del asma. APC, Célula presentadora de antígenos; CRTH2, molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en las células TH2; iNOS, sinteasa de óxido nítrico inducido; PGD2, prostaglandina D2; TSLP, linfoproteina del estroma del timo. (*Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nat Med, Wenzel SE, Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches, 18,716-25, copyright 2012.*)

caracterizados por tener un conteo elevado de eosinófilos. Estas consideraciones también son aplicables para un agente biológico contra IL-13, ya que pacientes asmáticos con elevados niveles de periostina responden mejor a este medicamento.

Por otra parte, los agentes biológicos contra IL-4 están siendo evaluados en pacientes con dermatitis atópica, mientras que los agentes biológicos dirigidos contra IL-5 son evaluados en enfermedades alérgicas que se caracterizan por un conteo elevado de eosinófilos, como esofagitis eosinofílica y poliposis nasal alérgica. Además, algunos subtipos de urticaria podrían ser sensibles a los agentes biológicos contra IL-1.

Aun cuando el uso de agentes biológicos en las enfermedades alérgicas está –para muchos de ellos – todavía en sus etapas iniciales, ya han cambiado el tratamiento de muchas enfermedades reumáticas e inmunológicas. Es de esperar que los tratamientos de las enfermedades alérgicas cambien del uso de medicamentos inespecíficos, al de los agentes biológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**: 736-749.
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;**18**:716-25.
3. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.
4. Ballow M, Akdis CA, Casale TB, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Ballas Z et al. Immune response modifiers in the treatment of asthma: A PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:311-324.

6 BIOSIMILARES Y TRATAMIENTO DE LA ALERGIA

G. Walter Canonica
University of Genova
Genova, Italy

MENSAJES CLAVE

- Un gran número de moléculas bioterapéuticas líderes del mercado para tratamiento de enfermedades alérgicas y asma verán caducar sus patentes en los próximos años
- Es necesario ajustar los costos de la medicación para los mercados de bajos ingresos
- El tratamiento de la alergia y del asma cambiará dramáticamente en la próxima década. Gran parte de los pacientes usarán tratamientos farmacéuticos (genéricos o de marca), mientras una minoría va a necesitar tratamientos biológicos (de marca registrada o bio-similares)
- Los bio-similares son aprobados por una ruta abreviada, basada en datos limitados de seguridad y eficacia. El costo es diez veces menor y el proceso para llegar al mercado se reduce con un 50%
- Bio-similares ofrecen una buena oportunidad para reducir costos de tratamientos biológicos

Globalmente, un gran número de moléculas bioterapéuticas líderes del mercado verán caducar las patentes en los próximos años. Esto cambiará el panorama de los tratamientos para la alergia/inmunología clínica y asma. Existe un aumento de drogas genéricas para la terapia de masas, considerando la mayoría de los pacientes (al menos dos tercios en lo que concierne al asma). Las drogas genéricas han sido y serán desarrolladas para reducir los costos del tratamiento del asma, aunque esto se pueda complicar por posibles cambios en los dispositivos inhaladores (Figura 1).

Por otra parte, una pequeña proporción de pacientes requerirá terapia personalizada (o, en muchos casos, dirigida por su fenotipo). La necesidad real guiada por la relación costo/eficacia del último tratamiento es la escasez de marcadores de respuesta (si es que existe alguno). Estos últimos pacientes son candidatos a recibir tratamientos biológicos, fundamentalmente con anticuerpos monoclonales, a pesar de su alto costo. En consecuencia, al igual que para los "antiguos" líderes de mercado, es necesario actualmente reducir gastos/costos para los tratamientos biológicos, especialmente en las enfermedades crónicas (como ya lo es en muchas enfermedades inmunes). Una nueva oportunidad en este sentido la proveen los biosimilares.

DEFINICIÓN DE BIOSIMILAR

Producto Similar Biológico Medicinal (EMA)

Producto proteico de seguimiento (FDA)

Biológico de entrada subsecuente (Health Canada)

Biológico de seguimiento (Japón)

En la Comunidad Europea (CE) se define como "producto medicinal biológico similar" o "biosimilar" a una copia que se reclama de ser "similar" con respecto a un producto médico de referencia, que ha garantizado una autorización de mercado (AM). La Agencia Médica Europea (EMA) aprobó el primer producto biosimilar en 2006. Las primeras "Guías de Biosimilares" fueron liberadas por EMA, y luego la CE y la EMA son líderes en el concepto de biosimilares en el mundo.

DESARROLLO Y PRODUCCIÓN DE BIOSIMILARES

UA diferencia de los genéricos, los biosimilares son similares, pero no idénticos a los productos de referencia, porque sus características químicas están directamente relacionadas con el proceso de manufactura, el cual no puede ser duplicado con precisión. Así, los biosimilares requieren un abordaje para garan-

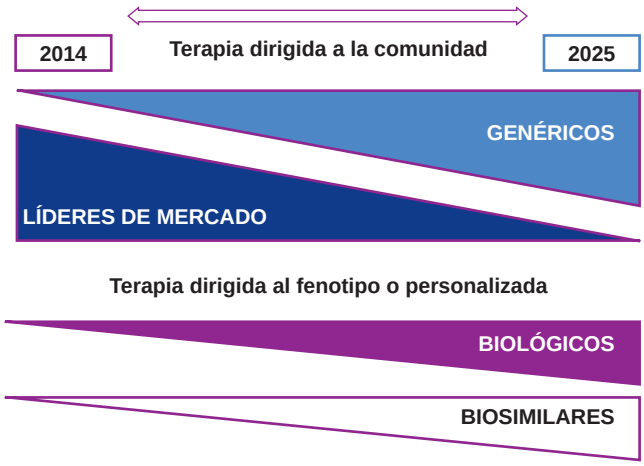


Fig. 1 El panorama futuro del tratamiento de alergia y asma cambiará drásticamente en la próxima década. Una gran parte de los pacientes usará tratamientos farmacéuticos (drogas genéricas o de marca), mientras una minoría necesitará tratamientos biológicos (de marca o biosimilares).

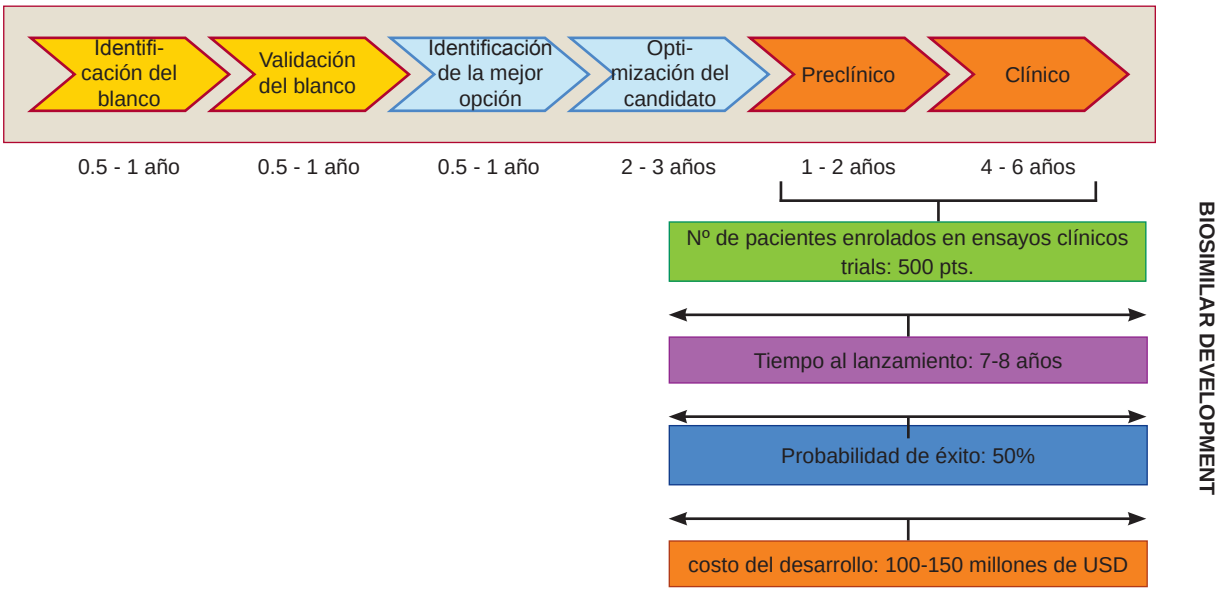


Fig. 2 El desarrollo de un biosimilar es mucho menos caro (1 log menos) que el producto biológico de referencia. Esto permite comercializar los biosimilares a costos reducidos.

tizar la AM, diferente de los originales y los genéricos. Sin embargo, esos productos se aprueban a través de una ruta abreviada, basada en datos de seguridad y eficacia limitados (figura 2). El costo para alcanzar el AM para los biosimilares es diez veces menor que el costo del compuesto biológico de referencia. Además, el proceso para alcanzar el mercado se ha acortado a la mitad del tiempo requerido. Para las economías emergentes, es imperativo poder proveer drogas seguras y costo-efectivas para la gran masa de población pobre y sin seguros de salud. El uso de biosimilares ofrecerá más oportunidades para tratar nuestros pacientes a un costo reducido, haciendo que estas terapias tan caras sean más accesibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braido F, Holgate SR, Canonica GW. From Blockbuster to Biosimilars: an opportunity for patients, medical specialists and health care providers. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;**25**:483-486.
2. Lessons from Lipitor and the broken blockbuster model. *Lancet* 2011;**378**:1976.
3. Hamburg MA, Collins FS. The path to personilized medicine. *N Engl J Med* 2010;**363**:301-304.

7 APUNTANDO A BASÓFILOS Y MASTOCITOS PARA ABORDAR NUEVOS TRATAMIENTOS

Edward F. Knol
University Medical Center Utrecht
Utrecht, The Netherlands

El importante papel de los basófilos y mastocitos en alergia ha acelerado una investigación intensiva con vistas a inhibir su activación (Figuras 1 y 2). Cuatro son los abordajes diferentes enumerados abajo a los que se apunta (Figura 3):

- Limitar la interacción entre IgE y su receptor Fc de alta afinidad (FFcεRI)
- Activación de receptores inhibitorios / inhibidores
- Inhibidores específicos de la activación celular
- Reducción de la función de basófilos y mastocitos durante la inmunoterapia con alérgenos

MENSAJES CLAVE

- Los basófilos y los mastocitos son importantes células blanco para el tratamiento de las enfermedades alérgicas
- La activación de basófilos y mastocitos por los alergenos puede ser disminuida mediante la inferencia en la unión IgE con su receptor Fc de alta afinidad
- Durante la inmunoterapia alérgica, la actividad de basófilos y mastocitos está disminuida debido a efectos directos e indirectos
- El acoplamiento de la secreción por estímulos en basófilos y mastocitos puede ser modificado por receptores activadores o inhibitorios y mecanismos de activación o inhibición selectivos

LIMITAR LA INTERACCIÓN ENTRE IGE Y SU RECEPTOR DE ALTA AFINIDAD R (FCεRI)

Se han iniciado múltiples abordajes para limitar la interacción de los alergenos con la IgE y de IgE con FcεRI en mastocitos y basófilos, disminuyendo así su activación en la alergia. Se han desarrollado para bloquear la unión IgE y receptor: adaptámeros de pequeños oligonucleótidos, péptidos de fagos seleccionados por visualización, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-FcεRI y proteínas diseñadas con repeticiones de Ankyrina (DARPins).

De todos éstos, sólo el anticuerpo humanizado anti-IgE omalizumab está disponible para tratamiento. El efecto del omalizumab es limitado porque sólo disminuye la IgE libre y no puede remover la IgE unida a la membrana de basófilos y mastocitos. Se ha visto que en los mastocitos cutáneos, la respuesta al alergeno está fuertemente afectada durante 2 meses, mientras que las respuestas de los basófilos son disminuidas en el lapso de una semana, quizás a causa de la corta vida media de estas células.

Las DARPins son nuevos desarrollos interesantes. Éstos pueden promover activamente la disociación de la IgE de FcεRI en los basófilos y los mastocitos en cuestión de horas y, por este medio hacen a estas células rápidamente insensibles a los alérgenos.

ACTIVACIÓN DE RECEPTORES INHIBITORIOS

Se ha descrito un gran número de receptores inhibitorios en inmunología, inluyendo los de basófilos y mastocitos. Estos receptores tienen potencial de regular hacia abajo la activación de mastocitos y basófilos inducida por FcεRI. Muchas de las señales de estos receptores bloquean selectivamente los motivos activadores basados en tyrosina (ITAM=*inmunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs*) inducidos por el inmuno-receptor unido al FcεRI; esto se realiza por intermedio de los motivos inhibidores del inmuno-receptor basado en tyrosina (ITIM=*inmunoreceptor tyros-*

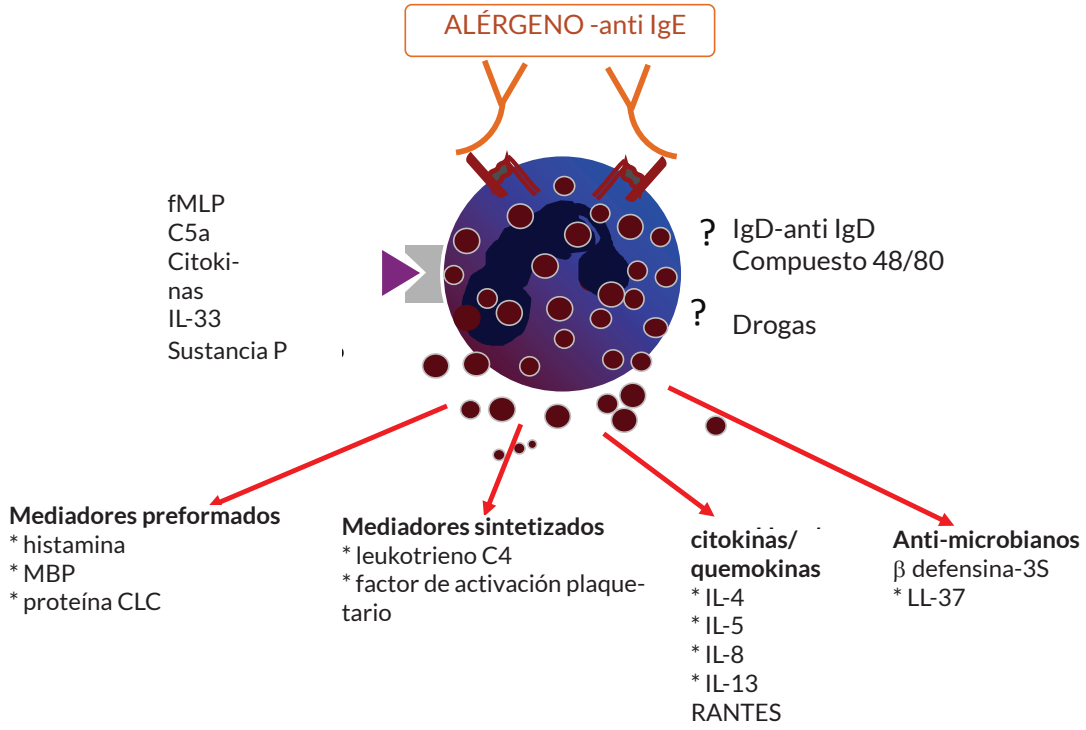


Fig. 1 Activación de basófilos y mastocitos por diferentes tipos de estímulos. La principal activación ocurre vía la las interacciones del alergeno con IgE puenteando al FcεRI. Otros ligandos pueden estimular las células ligando otros receptores. No están completamente claros qué receptores intervienen para otros activadores-gatillo. La activación de basófilos y mastocitos desemboca en la liberación de varios tipos de mediadors y citocinas/quimiocinas importantes en las enfermedades alérgicas.

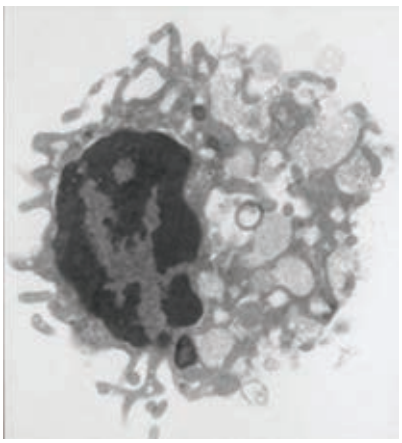


Fig. 2 Basófilo humano degranulando. Microfotografía electrónica de un basófilo humano activado. Magnificación 19.600 veces.

ine-based inhibition motifs) del mismo receptor. Uno de estos receptores ITIM unido es FcεRIIB (CD32b); ha sido usado como blanco para tratamientos potenciales con proteínas de fusión. Los estudios muestran que estas proteínas, que co-agregan FcεRIIB con FcεRI, podrían ser efectivas como candidatos a nuevas drogas para prevenir y tratar enfermedades alérgicas. No obstante, un ensayo clínico con un conjugado "alergenoCD32b" ha sido interrumpido (razón desconocida).

Otros receptores funcionalmente descritos en basófilos y mastocitos son CD20R, CD300a, una familia de receptores leucocitarios inmunoglobulina-similes (LIR), CD84, SIRP-a, Siglecs, MAFA (no expresado en basófilos humanos), Alergina-1 y LAIR-1/CD305. Estas familias de receptores inhibitorios incluyen poderosas modalidades de nuevos tratamientos; pero, al no ser específica para basófilos y mastocitos, es un pre-requisito asociar estrategias específicas de focalización en esas células.

EFECTO DE LOS INHIBIDORES ESPECÍFICOS EN LA ACTIVACIÓN CELULAR

Varios compuestos, actualmente disponibles en la clínica, inhiben la activación de mastocitos y basófilos. Un grupo de estas drogas aumentan el nivel de AMP cíclico inhibiendo las fosfodiesterasas: la teofilina y la 3-isobutil-1-metilxantina, el siguazodan y el rolipram.

Aunque muchos AINES aumentan potencialmente la activación de baóofilos y mastocitos, la nimesulida, un AINE químicamente no relacionado con el resto, inhibe ambos tipos celulares. Los Glucocorticosteroides, conocidos por su actividad anti-inflamatoria, también inhiben la actividad de basófilos pero no la

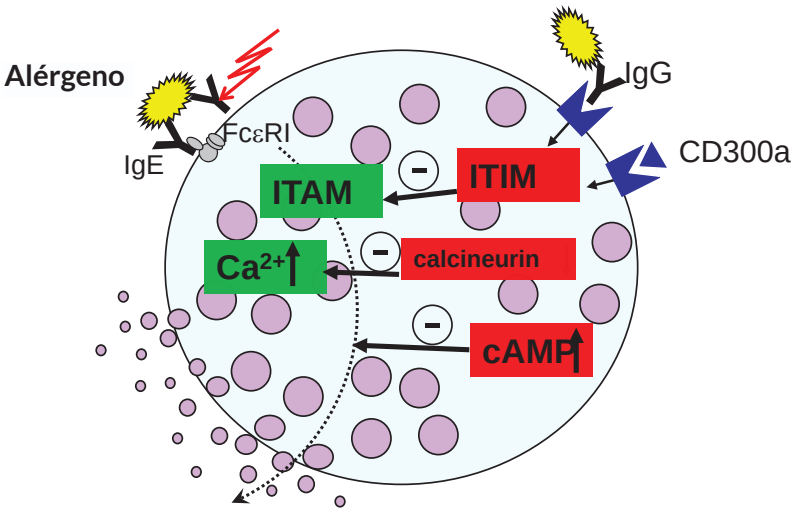


Fig. 3 Alérgeno. La activación de basófilos y mastocitos inducida por el alergeno, puede ser inhibida por diferentes vías. La señal iniciada/desencadenada por la interacción de la IgE con el alergeno puede ser inhibida reduciendo la unión de IgE a FcεRI, pero también bloqueando su señalización hacia abajo por inhibidores específicos. Los inhibidores están pintados en rojo, mientras las señales positivas están en verde. La IgG alergeno-específica inducida por la ITA puede ligar el receptor bloqueador FcεRIIB. Los inhibidores de la calcineurina, como ciclosporina, bloquean las señales de calcio, mientras que el cAMP aumentado, luego de inhibir la fosfodiesterasa, reduce la activación.

de mastocitos. Los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina A y el FK-506, también inhiben la activación de ambos tipos celulares, lo que incluye la síntesis de IL-4 e IL-13 en los basófilos.

Hay mucho interés en la inferencia de los inhibidores de la cascada de transducción de una señal específica que bloquearían la señalización después de la activación del FcεRI por alergenos. Hay experimentos in vitro que han descrito una potente inhibición, inhibiendo a su vez, la P13-kinasa, la proteína kinasa C o las tyrosin-kinasas como Lyn, Syk y Zap-70. Se han descrito inhibidores muy potentes y específicos para este paso pero es un desafío aplicarlos a estudios clínicos por su falta de especificidad en basófilos y mastocitos.

REDUCIR LA FUNCIÓN DE BASÓFILOS Y MASTOCITOS SIGUIENDO LA INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS

El único tratamiento curativo en alergia es la inmunoterapia con alergenos (ITA). Muchos mecanismos inmunológicos proponen explicar este efecto: cambios en los linfocitos T colaboradores (helpers) y la inducción de linfocitos T reguladores, la liberación de IL-10 y la síntesis de IgG e IgG4 específicas del alergeno.

A pesar de que algunos estudios han indicado que la IL-10 puede inhibir a los mastocitos, éste no sería su efecto más probable, existiendo IgGs bloqueando físicamente al alergeno en su intento por alcanzar la IgE de basófilos y mastocitos apoyan ese efecto. Adicionalmente, los alergenos cargados de IgG pueden sún alcanzar la IgE de los mastocitos pero, dada la inte- racción simultánea con el FcεRIIB, la activación se verá disminuida.

El análisis de basófilos durante la ITA ha mostrado la liberación de factores inhibitorios en el plasma. Las respuestas de los basófilos a la señalización por el FcεRI resultaron disminuidas siguiendo la ITA oral para la alergia al maní/cacahuete, lo cual parece un tipo de respuesta anérgica.

La investigación posterior en ITA está focalizada en el desarrollo de preparados alergénicos que no activan basófilos o mastocitos mientras que dejan intacta la activación de linfocitos T.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eggel A, Baravalle G, Hobi G, Kim B, Buschor P, Forrer P et al. Accelerated dissociation of IgE-FcεRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1709-1719.
2. Zhu D, Kepley CL, Zhang K, Terada T, Yamada T, Saxon A. A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nat Med* 2005;**11**:446-449.
3. Marone G, Genovese A, Granata F, Forte V, Detoraki A, de Paulis A et al. Pharmacological modulation of human mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy* 2002;**32**:1682-1689.
4. Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, Pons L, Kulis M, Woo CS et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:1197-1205.

8 INDUCCIÓN DE TOLERANCIA: PRINCIPIOS Y MODALIDADES

Catherine M. Hawrylowicz
King's College London
London, United Kingdom

MENSAJES CLAVE

- Tolerancia inmunológica es la falta de respuesta inmune hacia autoantígenos y antígenos ambientales inofensivos como alérgenos.
- Existen dos principales vías de tolerancia inmunológica: central y periférica, las cuales previenen la respuesta inmune hacia autoantígenos durante el desarrollo de los linfocitos, y hacia los antígenos ambientales, respectivamente.
- Las células T reguladoras juegan un papel central en la tolerancia periférica inhibiendo las vías efectoras que provocan las reacciones alérgicas, incluyendo la respuesta de IgE y las células Th2 alergeno específicas, así como sobre células mediadoras de reacciones alérgicas tales como los mastocitos y los eosinófilos.
- Terapias como la inmunoterapia alergeno específica aumenta la respuesta de las células T reguladoras para restaurar la tolerancia inmunológica.
- Células B reguladoras y subpoblaciones inmunorreguladoras de otras células podrían jugar un papel en la tolerancia inmunológica hacia alérgenos.

La tolerancia inmune es la falta de respuesta del sistema inmunológico hacia sustancias, células y tejidos que generan una reacción inmune (antígenos). Esto previene respuestas inadecuadas hacia autoantígenos presentes en los tejidos propios, lo que podría causar una enfermedad autoinmune o reactividad a antígenos ambientales inofensivos. La falta de tolerancia a estos alérgenos (p. ej. pólenes de pastos, epitelio de gato y ácaros del polvo doméstico) puede causar enfermedades alérgicas.

Existen dos principales vías de tolerancia inmunológica. En la **tolerancia central** las células del sistema inmune (linfocitos T y B) aprenden a diferenciar lo propio de lo no propio durante su desarrollo en el timo y en la medula ósea, respectivamente. Los linfocitos que reconocen antígenos propios son eliminados (deleción) o neutralizados (p. ej. editando el receptor en las células B)

La tolerancia periférica se desarrolla cuando los linfocitos T y B maduran y entran a la circulación, resultando en la falta de reactividad contra antígenos ambientales. Un mecanismo importante es a través de la hiporrespuesta (anergia) de los linfocitos T que reconocen antígenos en presencia de señales inhibitorias o en ausencia de señales de coestimulación del proceso inflamatorio. Esto lleva a la inducción periférica de células T reguladoras que suprimen la respuesta inmune inadecuada a través de mecanismos dependientes e independientes del contacto celular (Figura1). Las células T reguladoras son escenciales para suprimir vías inmunológicas y células causantes de enfermedades alérgicas, incluyendo la inflamación mediada por linfocitos Th2, IgE alérgeno-especifica, mastocitos y eosinófilos. (Figura 2)

Una subpoblación de mayor importancia de las células T reguladoras expresa el factor de transcripción Foxp3. En niños pequeños, una rara mutación genética ligada al X lleva a la pérdida de las células T reguladoras Foxp3+ (síndrome de IPEX), presentando autoinmunidad multisistémica y síntomas de atopia grave que incluyen dermatitis atópica, alergia alimentaria e inflamación eosinofílica, resaltando el papel de esta subpoblación de células T en la prevención de enfermedades alérgicas.

Una segunda subpoblación importante de células T reguladoras expresa el mediador anti-inflamatorio interleucina 10 (IL-10). Las células sanguíneas de los pacientes no alérgicos estimuladas in vitro con alérgenos producen significativamente mayor cantidad de IL-10

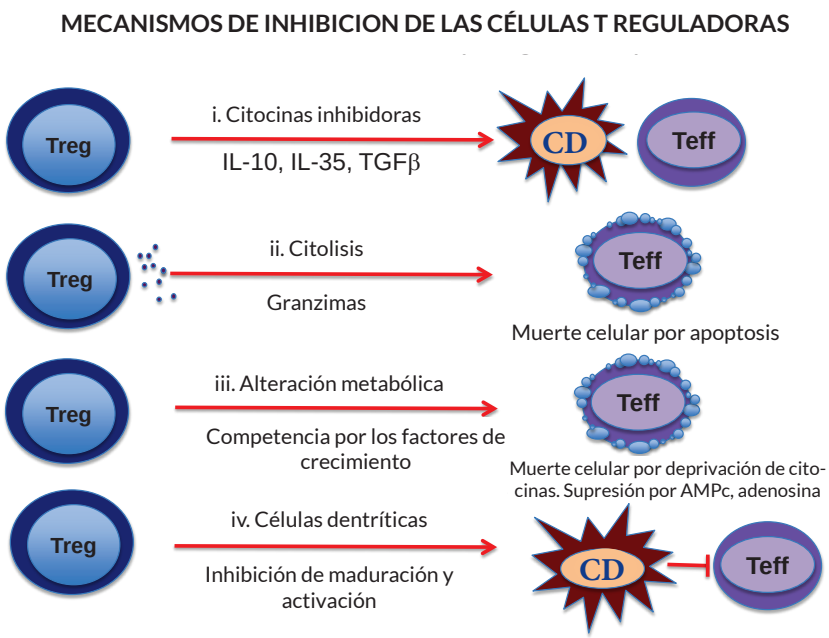


Fig.1 Las células T reguladoras inhiben la respuesta inmune mediante: (i) liberación de citocinas inhibitorias que suprimen a las células dendríticas (CD) y funciones de las células T efectoras (Teff), (ii) síntesis de granzimas responsables de la muerte celular apoptótica, (iii) alteración metabólica por competencia de factores esenciales de crecimiento como IL-2 a través de la expresión constitutiva del receptor de alta afinidad de IL-2 (CD25) resultando en muerte celular; inhibición mediada por AMP cíclico, inmunosupresión mediada por adenosina, generada por CD39/CD73; (iv) interacción con las células dendríticas para promover un fenotipo tolerogénico inhibiendo la liberación de citocinas proinflamatorias, incrementando IL-10 e inhibiendo la activación de las células T efectoras.

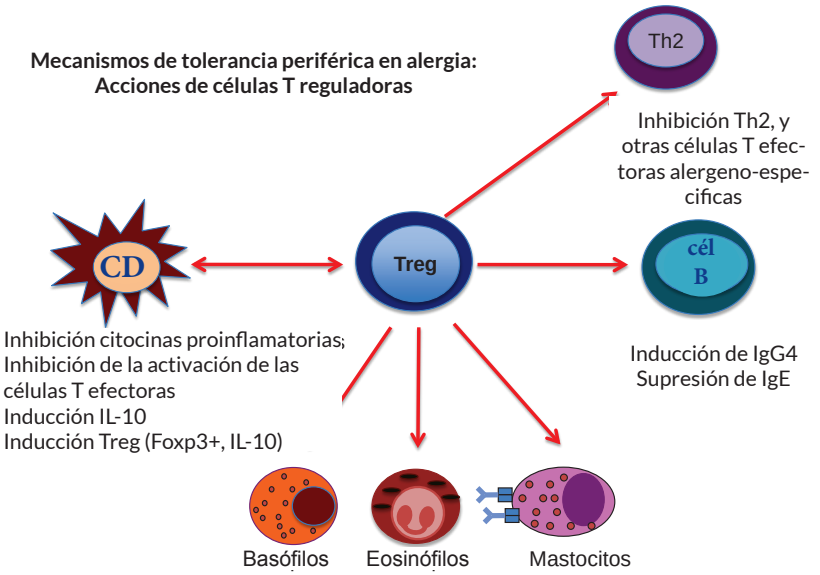


Fig. 2 Las células T actúan a diversos niveles de la cascada inflamatoria para la prevención y el control de la enfermedad: inducción de las células dendríticas tolerogénicas, que previenen la activación alérgeno específica de las células T efectoras, promoviendo células T reguladoras Foxp3+ e L-10+; inhibición de la migración de células T efectoras a los tejidos y suprime su activación, incluyendo el patrón de secreción de las citocinas Th2; disminución de IgE y aumento de IgG4, producidas por las células B; supresión de la activación y degranulación de mastocitos, basófilos y eosinofilos. Las células T reguladoras son inducidas por la AIT para mediar muchas de estas acciones, sin embargo otras terapias pueden también promover tolerancia inmunológica.

que las de los pacientes alérgicos. Individuos con alergia grave y asma muestran reducción de la síntesis de IL-10.

Debido a que la tolerancia periférica se desarrolla como resultado de la exposición a antígenos ambientales, es factible de someterla a la manipulación terapéutica. El mejor ejemplo de esto es la inmunoterapia alérgeno específica (por sus siglas en inglés AIT), en la cual se administran dosis crecientes del alérgeno con el fin de producir una tolerancia inmunológica a largo plazo hacia dicho antígeno. La AIT incrementa las células T reguladoras, particularmente las productoras de IL-10. Continúan considerables esfuerzos en el campo de la investigación, incluyendo iniciativas para identificar coadyuvantes que pueden ser utilizados en conjunto con la AIT, para mejorar su seguridad y eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chatila TA, Blaeser F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic disregulation syndrome. *J Clin Invest* 2000;**106**:75-81.
2. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Crameri R et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;**199**:1567-1575.
3. Lloyd CM, Hawrylowicz C. Regulatory T cells in asthma. *Immunity* 2009;**31**:438-449.
4. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**:736-749.
5. Vignali DA Collison MW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008;**8**:523–532.

9a

INMUNOTERAPIA CON ALERGÉNOS - VISIÓN GENERAL

Linda Cox
Allergy and Asthma Center
Fort Lauderdale, USA

MENSAJES CLAVE

- La inmunoterapia con alérgenos (por sus siglas en inglés AIT) induce tolerancia inmune, alérgeno específica.
- En contraste con la farmacoterapia, los efectos de la AIT persisten después de terminarla e incluyen la prevención de nuevas sensibilizaciones o la progresión a asma.
- La AIT mejora significativamente los síntomas, el uso de medicamentos, y la calidad de vida, y es costo efectiva comparada con la farmacoterapia exclusiva.
- Las dos vías de aplicación más comúnmente usadas para la inmunoterapia son la subcutánea (ITSC) y la sublingual (ITSL). Tienen eficacia comparable, siendo superior el perfil de seguridad para la ITSL.
- La adherencia es igualmente pobre con ambas vías de aplicación, siendo comparable con la baja adherencia observada con la farmacoterapia a largo plazo.

La inmunoterapia con alérgenos es única pues trata tanto los síntomas de la enfermedad alérgica como su causa subyacente, mediante la inducción de tolerancia inmune alérgeno específica. Numerosos estudios controlados aleatorizados con AIT han demostrado mejoría significativa de los síntomas, uso de medicamentos, y calidad de vida tanto en pacientes con asma como con rinitis alérgica. En contraste con la farmacoterapia, el efecto del tratamiento con AIT se mantiene luego de terminada e incluyen la prevención de nuevas sensibilizaciones o la progresión a asma. La AIT también se ha establecido como un tratamiento a largo plazo significativamente costo efectivo comparado con la farmacoterapia sola.

Globalmente las dos vías más comúnmente prescritas para la AIT son la subcutánea (ITSC) y la sublingual (ITSL). La eficacia de estas dos vías es comparable, donde la mayoría de los estudios doble ciego, placebo controlados, demuestran un aproximado 30% de mejoría en la puntuación de síntomas-medicamentos en comparación con placebo (tabla 1). La mayor magnitud de mejoría se ha visto en la población de pacientes más sintomáticos.

Las reacciones adversas asociadas con la ITSC incluyen reacciones locales que generalmente son inducción y eritema en el sitio de inyección y reacciones sistémicas (RS). Las RS pueden ocurrir con una frecuencia cercana al 0,1% del número de aplicaciones, son generalmente leves (grado 1 o 2), pero pueden ser potencialmente amenazantes para la vida o fatales.

Por las potenciales reacciones sistémicas serias, se recomienda que la ITSC sea administrada en servicios con supervisión médica y con un apropiado tiempo de espera para vigilancia luego de la aplicación. El perfil de seguridad para la ITSL es mejor respecto a la ITSC, lo que permite la auto-aplicación en casa. Las reacciones locales de la ITSL, como el prurito de la mucosa oral, son comunes afectando hasta un 75% de los pacientes. Las reacciones locales generalmente ocurren al inicio del tratamiento y se resuelven al cabo de pocos días o semanas sin necesidad de intervención médica con ajuste de dosis, o uso de pre-medicación.

La vía de aplicación que se prescribe depende de varios factores que incluyen, pero no se limitan a: Disponibilidad del extracto alergénico, localización geográfica del médico y/o el paciente, preferencias del paciente y posibilidad de adherencia con un régimen en particular. Con la ITSC el régimen de tratamiento requiere visitas frecuentes, por lo general semanales durante la fase

TABLA 1

Comparación entre los diferentes tipos de AIT

Formulación	Régimen	Eficacia	Seguridad	Otros
ITSC con extractos no modificados	Fase de Inicio semanal con escalamiento de dosis seguido de fase de mantenimiento mensual por 3 a 5 años	~ 20 – 30% en PCSM en comparación con placebo*	~ 20 – 30% en PCSM en comparación con placebo*	Promedio de descontinuación prematura:** 6-84%
ITSL	No hay fase de inicio con escalamiento de dosis. La fase de mantenimiento es con uso diario por 3 a 5 años	~ 20 – 30% en PCSM en comparación con placebo*	Comunes las reacciones de la mucosa oral. Tasa de RS: 0,056% por dosis	Promedio de descontinuación prematura: 21-93%
Intralinfática	3 inyecciones aplicadas con intervalo de un mes	Por provocación nasal, mas efectiva que el placebo	No RS. Comunes las reacciones locales	Eficacia comparable con 3 años de ITSC en estudio abierto
	3 a 6 inyecciones aplicadas con un intervalo mínimo de 14 días	Por DCPC no es más efectiva que el placebo (5)	1/38 retirados debido a efectos adversos	
Epicutánea	6 parches semanales usados durante 8 horas	30% de mejoría en EVA Vs. placebo	11% descontinuaron el tratamiento debido a RS. Común la dermatitis en el sitio de aplicación	
Péptido de células T (gato)	4 inyecciones aplicadas durante 4 meses	Reto nasal con PTSR mejor que el placebo	Eventos de seguridad: No hay diferencias con el placebo	Eficacia mantenida por ~ 2 años después de iniciado el tratamiento
ITSC Modificada (MATA MPL®) ¥ Ambrosía y pasto	4 inyecciones aplicadas con un intervalo de 7 días	Ambrosía: 48% de mejoría en PTS Vs. placebo	La mayoría con reacción local en el sitio de aplicación. 5/95 reacciones locales severas	
		Polen de pasto estacional: 13,6% de mejoría en PCSM Vs. placebo	Son comunes las reacciones locales. 1/514 RS severas en MATA MPL - eritema	Mayor eficacia en el análisis de subgrupos: Con síntomas más severos: 17%; más de 35 años de duración de la enfermedad: 31%

Abreviaturas: PCSM: Puntuación combinada de síntomas – medicamentos, EVA: Escala visual análoga, RS: Reacción sistémica, PTSR: Puntuación total de síntomas de rinitis, PTS: Puntuación total de síntomas (síntomas nasales más no nasales).

**Rango de eficacia reportado generalmente entre 20-30% por encima del placebo con mayor efecto visto en los pacientes más sintomáticos.*

Descontinuación prematura definida diferente en varios estudios pero generalmente definida como la suspensión sin autorización médica o tratamiento menor a 2 a 3 años.

¥ MATA MPL es una preparación que contiene una alergoide de polen absorbido a tirosina con un adyuvante que es monofosforil lípido A (MPL por sus siglas en inglés).

de inicio con escalamiento de la dosis, que se sigue de una fase de mantenimiento durante la cual las aplicaciones son mensuales. La mayoría de los regímenes de ITSL no requieren fase de inicio con escalamiento de la dosis y la necesidad de ese escalamiento no ha sido claramente establecida. La fase de mantenimiento de la ITSL por lo general tiene aplicaciones diarias. Ambas vías de aplicación por lo general requieren varios años de tratamiento, por lo general 3 a 5 años.

La adherencia es igualmente pobre con ambas vías de aplicación, y es comparable con la baja adherencia vista con la farmacoterapia a largo plazo. Las intervenciones, como el monitoreo clínico frecuente, recordatorios en telecomunicación y programa educativos, pueden mejorar la adherencia.

Los esfuerzos para mejorar la AIT han dado lugar a algunos desarrollos prometedores como modificación de alérgenos, péptidos de células T, adyuvantes y vías al-

ternas (intralinfática o epicutánea), que pueden ofrecer regímenes más cortos, mayor seguridad, mayor eficacia, y una AIT más conveniente (Tabla 1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001936.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
3. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:717-25 e5.
4. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;**62**:943-8.
5. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1084-1091.
6. Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006;**27**:159-163.
7. Howarth P, Malling HJ, Molimard M, Devillier P. Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients. *Allergy* 2012;**67**:321-327.
8. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2012: An Update on Fatal and Nonfatal Systemic Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:161-167.
9. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:1021-1035.
10. Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:156-160.
11. Bender BG, Oppenheimer J. The Special Challenge of Nonadherence With Sublingual Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:152-155.
12. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1288-1296.

9b

MECANISMOS DE LA INMUNOTERAPIA CON ALERGÉNOS

Marek Jutel
Wroclaw Medical University
Wroclaw, Poland

La inmunoterapia con alérgenos (por sus siglas en inglés AIT) utiliza múltiples mecanismos que provocan la rápida desensibilización y la tolerancia inmune alérgeno específica a largo plazo, así como la supresión de la inflamación alérgica en los tejidos afectados.

MENSAJES CLAVE

- La tolerancia clínica e inmune a largo plazo a los alérgenos puede ser inducida por AIT
- Los mecanismos de la AIT incluyen cambios en el perfil de respuesta de células de memoria T y B alérgeno- específicas, la síntesis de isotipos específicos de anticuerpos hacia un patrón no inflamatorio, y la disminución de la activación, la migración y la degranulación de las células efectoras, incluidos los mastocitos, basófilos y eosinófilos.
- El cambio en el equilibrio del Th2 alérgeno específico hacia las células Treg es fundamental para el desarrollo de la tolerancia alergénica.
- Se necesitan biomarcadores novedosos para ayudar a la selección de los mejores respondedores a AIT

LA TOLERANCIA INMUNE A LOS ALERGENOS

La tolerancia clínica e inmune a largo plazo a los alérgenos puede ser inducida por AIT. Sus mecanismos incluyen cambios en el perfil de la respuesta alérgeno-específica de memoria celular T y B, la síntesis de isotipos específicos de anticuerpos hacia un patrón no inflamatorio, y la disminución de la activación, la migración a los tejidos y la degranulación de las células efectoras, incluidos los mastocitos, basófilos y eosinófilos (Figura 1).

DESENSIBILIZACIÓN DE LAS CÉLULAS EFECTORAS

El éxito de la AIT se asocia con la alteración de la magnitud de la liberación de mediadores de las células efectoras por debajo del umbral "normal" de la anafilaxis sistémica. El cambio en el equilibrio entre las células Th2 alérgeno específicas y células Treg es fundamental para tanto el desarrollo de la tolerancia alergénica durante la AIT, como la recupe- ración de la enfermedad alérgica.

(Figura 1). En ambos, individuos sanos y alérgicos, se encuentran en diferentes proporciones tres grandes grupos de subtipos de células T alérgeno-específicas: las células Th1, Th2 y Tr1. Los estudios con tetrámeros de HLA clase II mostraron un cambio de las células T predominantes productoras de IL-4 hacia las FOXp3-positivas y a células T CD4 + antígeno específicas, productoras de IL10. La supresión de células T puede tener lugar tanto en los órganos linfoides secundarios, como en los tejidos afectados.

RESPUESTAS IGE E IGG ALÉRGENO ESPECÍFICAS

Las células B alérgeno específicas no muestran tolerancia o falta de respuesta a los alérgenos, pero cambian de células productoras de IgE a productoras de IgG4. La IL-10 regula el cambio del isotipo hacia un fenotipo IgG4, no inflamatorio. El IgG4 es también un anticuerpo bloqueador, que impide la activación y la degranulación de las células efectoras. Sin embargo, el cambio en la producción de isotipo no puede explicar el efecto terapéutico de AIT, probablemente debido al largo período de vida de células plasmáticas productoras de IgE en la médula ósea.

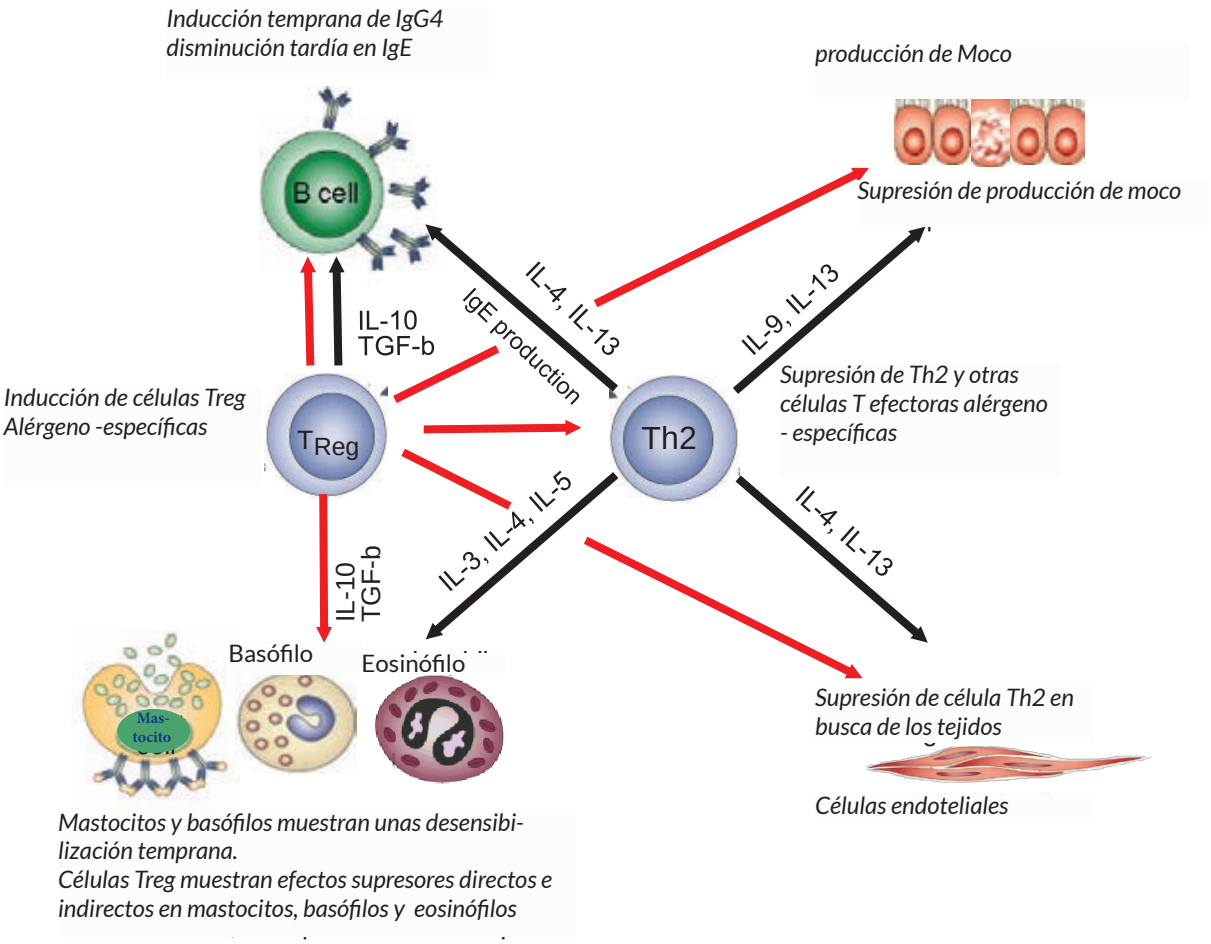


Fig. 1 Mecanismo de tolerancia a largo plazo obtenido por inmunoterapia alérgeno específica. Después de la primera administración de la vacuna de inmunoterapia hay una disminución temprana de la degranulación de mastocitos y basófilos y una disminución de la tendencia para anafilaxia sistémica debido a la desensibilización temprana. Entonces, se generan células Treg alérgeno específicas, y hay una supresión de las células Th2 alérgeno específicas y otras células efectoras. Debido a la inmunotolerancia en las células Th2, éstas ya no pueden contribuir a la producción de IgE, la activación de las células endoteliales, el ingreso de las células Th2 a los tejidos, la producción de moco por el epitelio y la migración hacia los tejidos, la estimulación y supervivencia de los mastocitos, eosinófilos y basófilos. La IL-10 y la TGF-Beta regulan las células B y otras células efectoras en forma directa e indirecta. Otros subtipos de células T como las Th1, Th9, Th17 y Th22 son suprimidas por células Treg. Dentro del espectro de cambio en el sistema inmune después de la AIT, hay un relativo incremento temprano en la cantidad de IgG4 y una disminución tardía en IgE. Una disminución sustancial en la relación IgE/IgG4 alérgeno específica ocurre después de varios meses. Se observa una disminución en los mastocitos y eosinófilos tisulares y la liberación de sus mediadores, con una disminución en la respuesta de fase tardía en los tejidos afectados.

LA SUPRESIÓN DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA

El AIT modula de manera eficaz la activación mediada por IgE y la liberación de histamina de los mastocitos y basófilos debido a los mecanismos dependientes de células Treg. La IL-10 también produce una regulación decreciente de la función de eosinófilos y su actividad en forma directa, o por la supresión de la producción de IL-5 y reduce la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de los mastocitos. La AIT logra una disminución del número de eosinófilos y sus mediadores en los tejidos de las mucosas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Tanto los biomarcadores de diagnóstico tempranos como los tardíos deben ser validados para proporcionar ayuda en la sele-

TABLA 1

Lo que se desconoce en los mecanismos de la inmunoterapia alergénica
• Mecanismos moleculares de cómo las células Treg se generan in vivo
• Mejores adyuvantes que inducen específicamente las células Treg
• Tiempo de vida *in vivo* de Treg por AIT
• Roles nocivos potenciales de las células Treg, como la tolerancia inmunológica a los antígenos tumorales y agentes infecciosos crónicos
• El papel de las células del tejido residente en la tolerancia inmune
• Mecanismos moleculares de la curación espontánea, remisiones y exacerbaciones de la enfermedad alérgica
• Eventos tisulares locales durante la ITSL y AIT epicutánea
• Marcadores y predictores moleculares tempranos para decidir el inicio, final y el éxito de la AIT.
• Diferencias entre los mecanismos de AIT de alta y baja dosis
• Mecanismos de mantenimiento a largo plazo de la tolerancia del alérgeno

cción de los mejores respondedores a la AIT en la optimización de su tratamiento. Los avances en inmunología y bioingeniería ofrecen enfoques mejorados basados tanto en las nuevas vacunas, así como en la combinación de la AIT con tratamiento biológico. La mejor comprensión de los mecanismos de AIT también ayudará en la elaboración de estrategias de prevención eficaces y en la intervención temprana en pacientes pediátricos .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jutel M, Van de Veen W, Agache I, Azkur KA, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol Int* 2013;**62**:425-433.
2. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**:736-749.
3. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; **33**:1205-1214.
4. Wambre E, DeLong JH, James EA, LaFond RE, Robinson D, Kwok WW. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:544-551.
5. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:608-613.
6. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1204-1212.
7. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:509-516.

9c

INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA CON ALÉRGENOS

Désirée Larenas Linnemann
Hospital Médica Sur
Mexico City, Mexico

MENSAJES CLAVE

- La inmunoterapia subcutánea con alérgenos (ITSC) reduce los síntomas de las enfermedades alérgicas y la necesidad de medicación, por encima de la reducción de síntomas que ya se ha obtenido sólo con farmacoterapia
- ITSC está indicada en la rino-conjuntivitis alérgica, el asma alérgica y la dermatitis atópica
- Los efectos benéficos de la ITSC han podido demostrarse en el tratamiento con altas dosis de alérgenos
- Luego de varios meses de ITSC, el costo total del manejo de la enfermedad alérgica respiratoria es menor, comparado con la farmacoterapia exclusiva

Con la ITSC, los extractos alergénicos son administrados de manera repetitiva y controlada, para finalmente crear un estado de tolerancia, en el cual el paciente no rea- cciona más al alérgeno. Durante la fase de escalonamiento, las inyecciones de ITSC son administradas una o dos veces por semana, con un incremento gradual de la cantidad de alérgeno (Figura 1). Luego de alcanzar la dosis de mantenimiento proyectada, la frecuencia de las inyecciones se establecen cada 2-6 semanas, sin aumento escalonado adicional. Es crucial alcanzar un cantidad elevada de alérgeno, para que la ITSC sea efectiva (ITSC a dosis elevadas). La ITSC es alérgeno específica, resultando en una tolerancia exclusiva frente a los alérgenos administrados en la ITSC. Es mandatorio un diagnóstico correcto de los alérgenos responsables de los síntomas del paciente. La administración de demasiados alérgenos simultáneamente es probablemente menos efectiva. Como tal, el médico prescriptor debe estar ampliamente entrenado en alergia e ITSC para interpretar correctamente las pruebas cutáneas por prick o los test serológicos correctamente, y seleccionar los alérgenos apropiados para la ITSC.

La ITSC ha demostrado ser efectiva en una variedad de enfermedades alérgicas (Figura 2). Evidencia de alta calidad científica (meta análisis Cochrane) ha mostrado que la ITSC mejora los síntomas y reduce la utilización de medicamentos en rinitis alérgica, asma alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y reacciones alérgicas graves a los venenos de himenópteros. Su utilización en alergia al látex está aún en investigación. Debido al riesgo de rea-cciones adversas graves, la ITSC no debiera utilizarse para el tratamiento de alergia alimentaria, urticaria o anafilaxia. Cuando se administra en las dosis apropiadas, la ITSC es efectiva con extractos de pastos, árboles y malezas, como también con ácaros de polvo doméstico, caspa de animales y venenos de himenópteros. Sin embargo, la ITSC ha demostrado eficacia con una limitada cantidad de hongos (ejemplo *Alternaria y Cladosporium).*

Cuando se aplica de manera correcta y por un médico especialista, la ITSC es generalmente segura. Pueden ocurrir reacciones adversas sistémicas y locales (Figura 3). Por motivos de seguridad, las inyecciones se suspenden temporalmente en pacientes inestables y durante períodos agudos de enfermedad. Los pacientes con enfermedades alérgicas severas (tales como asma grave o no controlada) no son candidatos para ITSC, como tampoco los pacientes que toman beta bloqueadores sistémicos.

Dosis elevadas de ITSC reducen los síntomas de las enfermedades alérgicas y la necesidad de medicación, por encima de la reducción

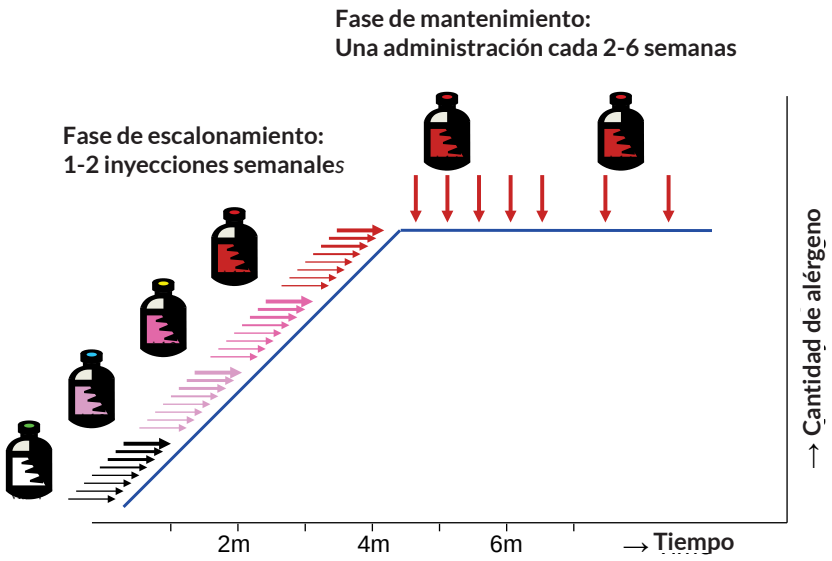


Fig. 1 Esquema de dosificación general para ITSC. En promedio, la fase de escalonamiento dura 3-6 meses, durante los cuales las inyecciones de alergia se aplican 1-2 veces /semana; en la fase de mantenimiento las inyecciones son aplicadas cada 2-6 semanas durante por lo menos 3 años.

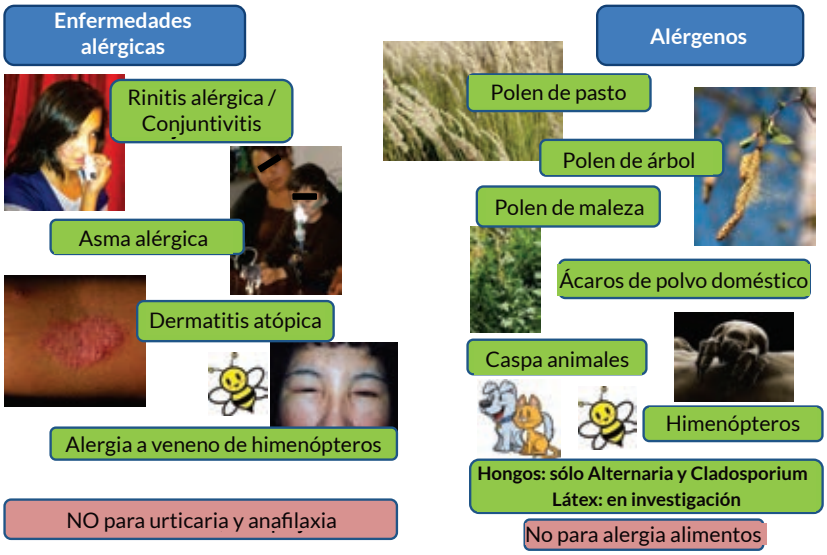


Fig. 2 Indicaciones de ITSC (enfermedades y alérgenos donde la ITSC ha mostrado ser efectiva)

de síntomas que ya se ha obtenido sólo con farmacoterapia. La ITSC es el único tratamiento disponible en la actualidad que logra modificar la causa subyacente de la enfermedad alérgica. Los efectos de la ITSC persisten más allá de la duración del tratamiento (Figura 4). En niños con rinitis alérgica, un tratamiento de 3 años con dosis elevadas de ITSC redujo el riesgo de desarrollar asma alérgica aún siete años posterior a la finalización de la ITSC (Figura 5).

A pesar de que la inmunoterapia con alérgenos es costosa, luego de varios meses de ITSC, el costo total del manejo de las enfermedades respiratorias alérgicas es menor en comparación con la farmacoterapia exclusiva.



Fig. 3 Reacciones adversas con ITSC. La ITSC puede resultar en reacciones adversas locales con eritema y pápulas, y prurito en la zona de la inyección. En ocasiones, pueden documentarse reacciones sistémicas leves y pueden ocurrir excepcionalmente reacciones sistémicas severas. Consecuentemente, la ITSC debe administrarse bajo supervisión en el consultorio del alergólogo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane *Database Syst Rev* 2007(1):CD001936.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**8**:CD001186.
3. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1084-1091.
4. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;**341**:468-475.
5. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;**62**:943-948.
6. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1288-1296.

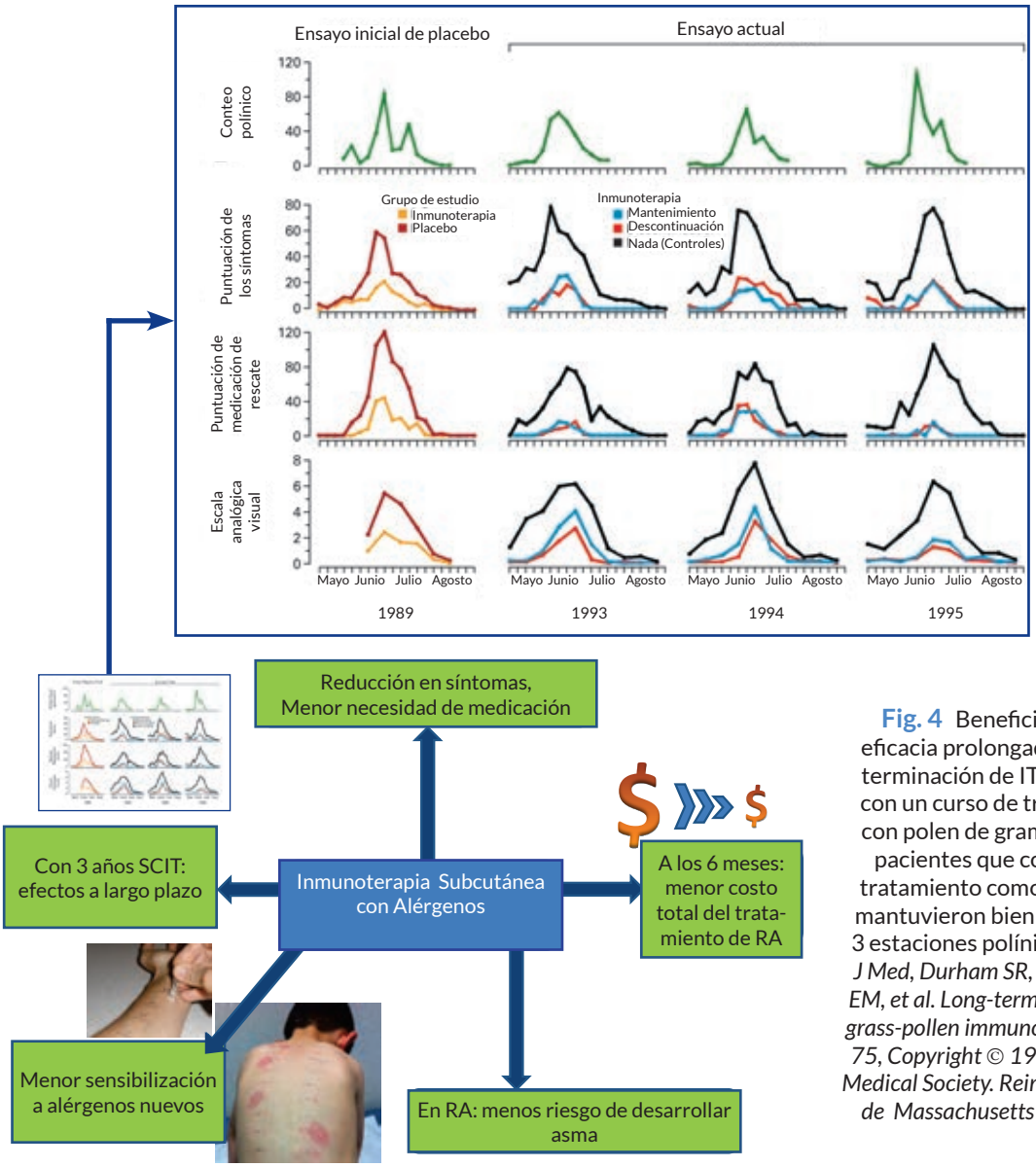


Fig. 4 Beneficios de ITSC. La eficacia prolongada después de la terminación de ITSC se demostró con un curso de tres años de ITSC con polen de gramíneas: tanto los pacientes que continuaron con tratamiento como con placebo, se mantuvieron bien en las siguientes 3 estaciones polínicas. (*De New Engl J Med, Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapia, 341,468-75, Copyright © 1999 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de Massachusetts Medical Society.*)

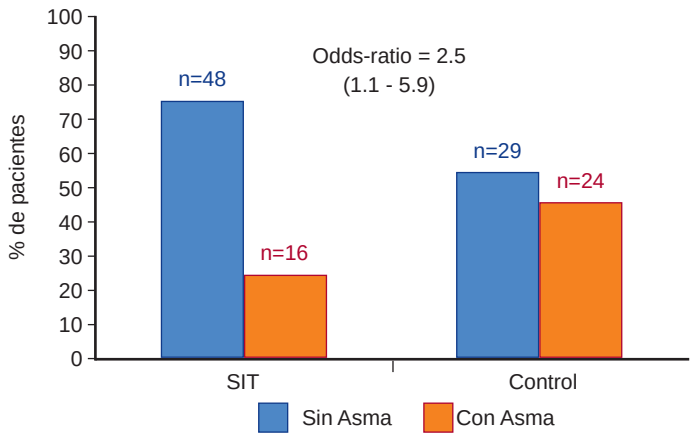


Fig. 5 ITSC Reduce el riesgo de desarrollar asma en niños con rinitis alérgica. Un curso de tres años de ITSC en niños con rinitis alérgica mostró un menor riesgo de desarrollar asma siete años después de la terminación de ITSC .
(*Reimpreso con permiso de Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007;62:943-8,con permiso de Willey Blackwell.*)

9d

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Moisés A. Calderón
Imperial College London
London, UK

MENSAJES CLAVE

- La inmunoterapia sublingual con alérgenos (ITSL) se propuso como una alternativa a la inmunoterapia subcutánea, como una intervención terapéutica fácil de tomar con un mejor perfil de seguridad.
- La eficacia clínica y el perfil de seguridad mejorado han sido probados en ensayos clínicos aleatorizados grandes, tanto en población pediátrica como en adultos.
- Se recomiendan dosis de 15 a 25 microgramos de la proteína alergénica principal para obtener una mejoría clínica estadísticamente significativa.
- Los efectos a largo plazo fueron demostrados en un ensayo clínico aleatorizado de pacientes con rinoconjuntivitis moderada-grave inducida por polen de gramíneas.

En los 80's, la inmunoterapia sublingual (ITSL) fue propuesta como una alternativa a la inmunoterapia subcutánea con alérgenos. El principal propósito fue proveer a la creciente población alérgica una nueva intervención terapéutica fácil de tomar con un mejor perfil de seguridad. Desde entonces, la eficacia clínica y seguridad de la ITSL han sido ampliamente evaluadas principalmente con aeroalérgenos para la alergia respiratoria. Nuevos productos estandarizados se encuentran comercialmente disponibles alrededor del mundo. La inmunoterapia sublingual puede ser administrada como gotas o como tabletas de rápida disolución.

Efficacia. Al evaluar la información de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo, la eficacia clínica (evaluada como la reducción de los puntajes de síntomas y la necesidad de medicamentos de rescate) de la ITSL para rinitis alérgica, asma alérgica, conjuntivitis alérgica, alergia a ácaros de polvo doméstico y alergia a pastos, ha sido confirmada en varios meta-análisis (Tabla1). Se mostró significativa heterogeneidad metodológica y clínica entre los estudios incluidos. Más recientemente, se han realizado estudios con un adecuado cálculo de tamaño de muestra, usando un número grande de pacientes adultos y niños que sufren de rinoconjuntivitis alérgica de moderada a grave, debida a polen de pastos, con o sin asma, con síntomas controlados inadecuadamente con medicamentos sintomáticos. Estos estudios confirman la eficacia clínica de la inmunoterapia sublingual en reducir los síntomas nasales y oculares y el uso de medicación sintomática. También se ha encontrado consistente mejoría en la calidad de vida al usar ITSL. No se observaron diferencias en la eficacia clínica de pacientes con ITSL con un solo polen de pasto entre sujetos mono- y poli-sensibilizados. Se recomiendan dosis de 15 a 25 microgramos de la proteína alergénica principal para obtener una mejoría clínica estadísticamente significativa.

Seguridad. El perfil de seguridad de la ITSL es muy bueno. Las gotas y tabletas son bien toleradas por niños y adultos. Las reacciones adversas más comunes debidas a la ITSL se localizan en la mucosa oral, el 65-85% de los pacientes puede quejarse de comezón, edema/hinchazón de la lengua o labios o prurito de oídos. Estos son síntomas leves, auto-limitados, que aparecen 10-15 minutos o pocas horas después de la toma del preparado de la ITSL y que duran menos de 14 días. Las reacciones sistémicas son raras, pero pueden aparecer, especialmente durante la fase de incremento de dosis. Los síntomas sistémicos pueden ser leve urticaria, angioedema y asma. Sólo se han reportado 11 casos de

TABLA 1

Comparación entre estudios de ITSL

Enfermedad	Autor	Población	Estudios (n)	Participantes		Tamaño del efecto	Heterogeneidad
				Activo (n)	Placebo (n)	SMD (95% CI)	I^2
Puntaje de Síntomas							
Rinitis	Wilson D 2003	Adultos y Niños	21	484	475	-0.42 (-0.69, -0.15)	73%
Rinitis	Penagos M 2006	Niños	10	245	239	-0.56 (-1.01, -0.10)	81%
Rinitis	Radulovic S 2011	Adultos y Niños	49	2333	2256	-0.49 (-0.64, -0.34)	81%
Asma	Calamita Z 2006	Adultos y Niños	9	150	153	-0.38 (-0.79, 0.03)	64%
Asma	Penagos M 2008	Niños	9	232	209	-1.14 (-2.10, -0.18)	94%
Conjuntivitis	Calderon MA 2011	Adultos y Niños	36	1725	1674	-0.41 (-0.53, -0.28)	59%
Ácaros del Polvo Doméstico	Compalati E 2009	Adultos y Niños	8	194	188	-0.95 (-1.77, -0.14)	92%
Alérgenos de pastos	Di Bona D 2010	Adultos y Niños	19	1518	1453	-0.32 (-0.44, -0.21)	56%
Puntaje de Medicación							
Rinitis	Wilson D 2003	Adultos y Niños	17	405	398	-0.43 (-0.63, -0.23)	44%
Rinitis	Penagos M 2006	Niños	7	141	138	-0.76 (-1.46, -0.06)	86%
Rinitis	Radulovic S 2011	Adultos y Niños	38	1737	1642	-0.32 (-0.43, -0.21)	50%
Asma	Calamita Z 2006	Adultos y Niños	6	132	122	-0.91 (-1.94, 0.12)	92%
Asma	Penagos M 2008	Niños	7	192	174	-1.63 (-2.83, -0.44)	95%
Conjuntivitis	Calderon MA 2011	Adultos y Niños	13	560	478	-0.10 (-0.22, 0.03)	34%
Ácaros del Polvo	Compalati E 2009	Adultos y Niños	4	89	86	-1.88 (-3.65, -0.12)	95%
Alérgenos de pastos	Di Bona D 2010	Adultos y Niños	17	1428	1358	-0.33 (-0.50, -0.16)	78%

Efecto del tamaño muestral (SMD): pobre <-0.20; medio = -0.50; alto >-0.80

Heterogenedad (I2)= 0% a 40%: puede no ser importante; 30% a 60%: representa una heterogeneidad moderada; 50% a 75%: representa una heterogeneidad sustancial; 75% a 100%: heterogeneidad considerable

anafilaxia en más de 2 billones de dosis de la ITSL administradas alrededor del mundo. No se han registrado fatalidades debido a la ITSL.

La primera dosis de la ITSL debe ser tomada en presencia de un médico (período de observación de 30 a 60 minutos). En esta forma, los pacientes se sienten tranquilos acerca de la seguridad de la ITSL, y se puede ser organizar el seguimiento y proyectar la adherencia estructurada. Se recomienda tomar las gotas o tabletas de ITSL en domicilio por 3 años como tratamiento continuo durante todo el año, o como tratamiento pre- y co-estacional.

Efecto a largo plazo. Se ha mostrado efecto en la modificación de la enfermedad hasta 2 años posteriores a un tratamiento de 3 años con tabletas estandar coizadas de gramíneas, en un ensayo clínico aleatorizado de pacientes con rinoconjuntivitis alérgica de moderada a grave inducida por pólenes. Los resultados como puntajes de síntomas y de uso de medicamentos, puntajes combinados, calidad de vida, días con síntomas graves, objetivos inmunológicos y parámetros de seguridad mejoraron todos en el grupo de ITSL comparado con el grupo placebo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**:1288-1296.
2. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:717-725.
3. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, de Beaumont O, Le Gall M et al Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:559-566.
4. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:72-80.
5. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**:64-71.
6. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O et al; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:160-166.
7. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013;**68**:252-255.
8. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;**67**:302-311.

9e INMUNOTERAPIA ORAL ALÉRGENO ESPECÍFICA PARA ALIMENTOS

Saira Z. Sheikh *A. Wesley Burks*
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, USA

MENSAJES CLAVE

- Actualmente no existen tratamientos específicos aprobados, disponibles para tratar las alergias alimentarias. Su manejo consiste en evitar de manera estricta los alérgenos en la dieta, y el rápido acceso a la epinefrina.
- La inmunoterapia oral (ITO) para los alimentos, es una modalidad de investigación experimental.
- Los datos preliminares de la ITO para los alimentos son alentadores, y se ha demostrado que esta terapia puede ser eficaz para aumentar la cantidad de alimento necesaria para causar una reacción alérgica en los individuos.
- ITO para los alimentos no está lista aún para el uso diario en la práctica clínica. Se carece de datos sobre su seguridad y eficacia a largo plazo.
- Futuras investigaciones con muestras amplias, bien diseñadas, multicéntricas, doble ciego, aleatorias, placebo-controlado, serían necesarias antes que la ITO pueda ser usada en la práctica clínica.

La inmunoterapia oral con alérgenos (ITO) para los alimentos es una de las opciones de investigación más estudiadas para el tratamiento de alergia alimentaria (AA) en los niños pequeños. En este momento, el manejo de la AA consiste en evitar estrictamente los alérgenos en la dieta, y el acceso facilitado a epinefrina disponible. Pero a pesar de una mayor vigilancia para evitar los alérgenos en los alimentos, la exposición inadvertida a estos alérgenos es común y pueden producir reacciones que pongan en riesgo la vida. Hay una gran necesidad para el desarrollo de terapias que modifiquen la enfermedad y para desarrollar la cura de la AA.

Al principio del siglo 20, se publicó un exitoso informe de manejo de la ITO para el tratamiento de la alergia al huevo, en la revista Lancet. Recientemente, se han obtenido progresos significativos en el estudio de estrategias para el tratamiento de la AA.

¿EN QUÉ CONSISTE LA ADMINISTRACIÓN DE LA ITO?

Durante la ITO, la dosis del alérgeno alimentario, (que viene en polvo) se mezcla en un alimento que sirve como vehículo (tales como budín, helado, etc.) que el individuo ingiere en dosis que se incrementan gradualmente, comenzando con cantidades extremadamente pequeñas (Figura 1). Esto contrasta con la terapia sublingual, en la cual pequeñas gotas de extracto de alérgeno se colocan debajo de la lengua, y luego son deglutidas o escupidas. Mientras que el protocolo exacto puede variar, la mayoría de los estudios de ITO consisten en una fase inicial de rápido incremento de la dosis, la cual se lleva a cabo bajo una estricta vigilancia, preferiblemente en el centro de investigación mismo, seguido por una fase de aumento gradual de dosis y una fase de mantenimiento, que típicamente se completan en la casa. Los individuos requieren de una estrecha vigilancia y deben ser evaluados en intervalos regulares (Figura 2). Se



Fig. 1 Dosis de mantenimiento de la ITO al maní (consistente en harina de maní). Es mezclado en un vehículo alimentario (tal como budín, helados, etc.) antes de la ingesta por el individuo.

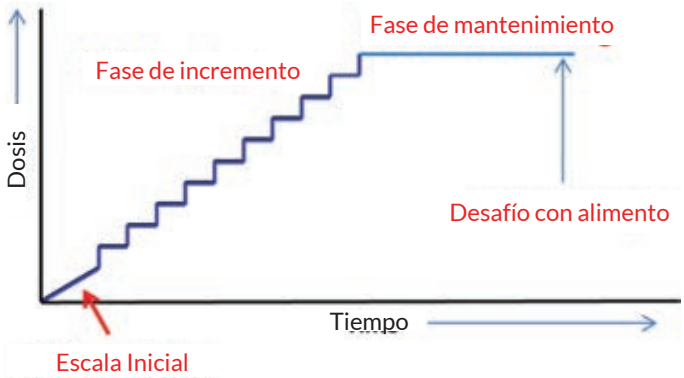


Fig. 2 Inmunoterapia oral para alergia alimentaria (Reproducido con permiso de Kulis M, Burks AW. Oral immunotherapy for food allergy: Clinical and preclinical studies. Advanced Drug Delivery Reviews 2013;65:774-781.)

TABLA 1

Factores que incrementan el riesgo de reacciones alérgicas en individuos con ITO para alergia alimentaria
• Enfermedad febril aguda o enfermedad viral
• Menstruaciones
• Esfuerzo prolongado/post ejercicio
• Asma inadecuadamente controlada
• Si las dosis de ITO son tomadas sin ingesta previa

TABLA 2

Cambios inmunológicos vistos durante ITO para alimentos
↓ Anticuerpos IgE específicos para alérgeno alimentario
↑ Anticuerpos IgG4 específicos de alimento (infiere un posible efecto protector)
↓ Activación de mastocitos evidente por disminución del tamaño de prick test específico a alérgenos alimentarios
↓ Test activación de basófilos
↓ Citocinas asociadas con un perfil alérgico (Citocinas Th2)

TABLA 3

Las diferencias en el concepto de desensibilización y tolerancia en estudios de ITO para alergia alimentaria	
Desensibilización	**Tolerancia**
• La desensibilización se refiere a un efecto protector que requiere el consumo diario ininterrumpido del alérgeno alimentario o ITO para mantener protección o estado de desensibilización	• La tolerancia implica que un alérgeno alimentario puede ser ingerido sin síntomas de una reacción alérgica, a pesar de períodos prolongados de evitación y aún cuando la ITO se discontinúa
• Si la dosis de ITO o el consumo de alérgeno alimentario es interrumpido o discontinuado, el efecto protector puede perderse.	• Aún si la dosis de ITO o el consumo del alérgeno alimentario se interrumpe o discontinúa, el efecto protector debe persistir
• En estudios de investigación, la desensibilización se mide realizando un desafío alimentario oral supervisado, mientras el individuo toma la ITO	• La manera óptima de medir tolerancia es desconocida. En estudios de investigación el concepto se mide por la interrupción de la ITO por al menos 4 semanas o más, seguido por un desafío alimentario oral supervisado.

desconoce actualmente la duración óptima del proceso de la ITO para alimentos. Tomando como ejemplo que la inmunoterapia estándar para aeroalergenos y venenos de insectos se realiza en un período de 3 a 5 años, se podría estimar razonablemente que la ITO para los alimentos, requiera de un tiempo similar. Las reacciones adversas a la ITO son comunes y pueden ir desde síntomas leves de alergia a reacciones graves que requieren tratamiento con epinefrina (Tabla 1).

La ITO para los alimentos, no está lista para la práctica clínica y se mantiene todavía en investigación. Los datos preliminares son alentadores y han demostrado que la ITO puede ser eficaz para el maní, la leche y el huevo, y las reacciones alérgicas y mejoría clínica se han asociado con cambios inmunológicos favorables (tabla 2). Aún quedan muchas preguntas sin respuesta, tales como los mecanismos de la tolerancia versus los de la desensibilización, involucrados en la ITO (Tabla 3), y falta todavía mucho tiempo para la obtención de datos suficientes en relación con su seguridad y eficacia. Son necesarios ensayos clínicos placebo-controlados, aleatorizados, doble ciego, con muestras amplias y bien diseñados, antes de que la ITO esté lista para su uso en la práctica clínica.

REFERENCIAS BILBIOGRÁFICAS

1. Sheikh SZ, Burks AW. Recent advances in the diagnosis and therapy of peanut allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;**9**:551-560.
2. Wang J, Sampson HA. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;**31**:198-209.
3. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:654-660.

9f ALÉRGENOS RECOMBINANTES PARA INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

Rudolf Valenta *Verena Niederberger*
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

MENSAJES CLAVE

- La Inmunoterapia específica con alérgenos es el único tratamiento alérgeno específico y modificador de la alergia.
- Casi todas las moléculas alergénicas clínicamente relevantes se encuentran en su forma recombinante y se utilizan para diagnóstico e inmunoterapia.
- Múltiples estudios clínicos han demostrado la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos recombinantes
- Con la base de alérgenos recombinantes se podrán obtener vacunas alergénicas mas seguras, efectivas y convenientes.

La Alergia es un problema importante de salud para más del 25% de la población mundial. Los pacientes alérgicos producen anticuerpos IgE contra una gran variedad de alérgenos que por inhalación, contacto cutáneo, ingestión y administración sistémica causan reacciones inflamatorias graves. La inmunoterapia alérgeno especifica (por sus siglas en inglés AIT) es el único tratamiento alérgeno especifico y modificador de la enfermedad con efectos de larga duración. Está basado en la aplicación de los alérgenos causantes de enfermedad en forma de vacunas. La primera AIT se realizó con extracto de polen de gramíneas en 1911, y desde entonces está basado en extractos alergénicos crudos. Sin embargo, el uso de estos extractos alergénicos crudos representan un cuello de botella importante para el desarrollo de vacunas alergénicas seguras y efectivas con un esquema de administración conveniente, debido a que la composición del extracto alergénico presenta variaciones que no pueden ser controladas por el fabricante, y la administración de estos alérgenos naturales pueden producir reacciones adversas graves. En consecuencia, pocos pacientes se pueden beneficiar con AIT y la continuación del tratamiento en pacientes tratados con AIT es baja. Es por esto que la mayoría de los pacientes alérgicos son tratados sintomáticamente con medicación anti-inflamatoria.

CARACTERIZACION MOLECULAR DE ALERGENOS: ALERGENOS RECOMBINANTES

La posibilidad de aislar los genes que codifican alérgenos mediante clonación molecular, ha permitido caracterizar la estructura de la mayoría de los alérgenos clínicamente relevantes, y producirlos como moléculas alergénicas recombinantes en cantidades ilimitadas y de calidad consistente (Figura 1). Además, múltiples tecnologías basadas en ingeniería genética de alérgenos recombinantes se han desarrollado para reducir la actividad alergénica de las vacunas para alergias y así mejorar la seguridad del AIT. Adicionalmente, la ingeniería genética provee de derivados de alérgenos recombinantes con incremento en inmunogenicidad, induciendo así inmunidad protectora con una menor cantidad de aplicaciones.

El primer estudio de inmunoterapia con alérgenos recombinantes se realizó, con alérgenos recombinantes genéticamente modificados del alérgeno mayor del polen de abedul Bet v 1, y desde entonces se han realizado múltiples ensayos clínicos exitosos con alérgenos recombinantes.

Se han desarrollado herramientas diagnósticas basadas en alérgenos recombinantes dispuestos en micro-matrices (micro-arrays), que permite determinar el perfil de reactividad del paciente y poder seleccionar la vacuna alergénica óptima para el tratamiento. Además, en una simple muestra de sangre se pueden determinar con los micro – arrays, los efec-

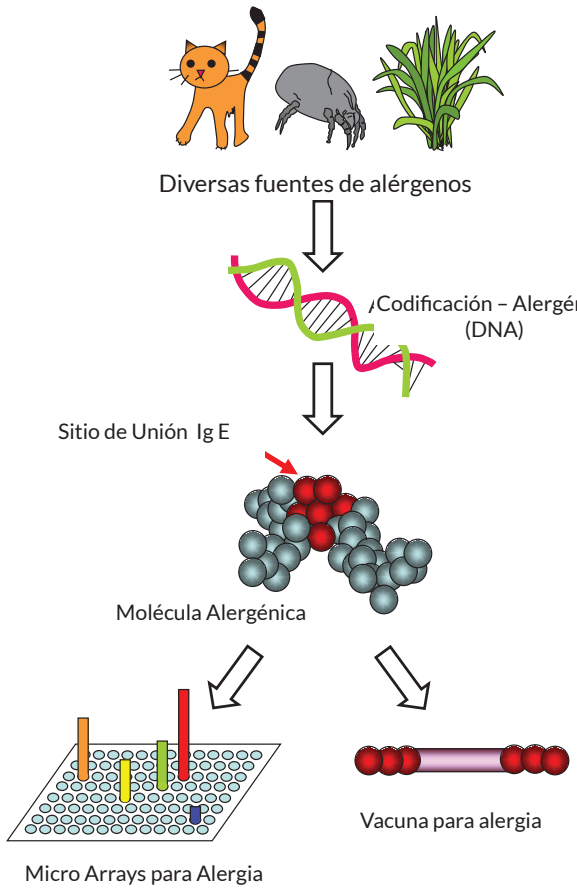


Fig.1 FDesde genes alergénicos hasta vacunas para alergia. Basado en la codificación de genes para alérgenos, se pueden preparar moléculas de alérgenos recombinantes y derivados hipo alergénicos para inmunoterapia alérgeno específico.

tos de la vacunación en el paciente.

VENTAJAS DE VACUNAS PARA ALERGIA BASADAS EN ALERGENOS RECOMBINANTES

Las vacunas basadas en alérgenos recombinantes ofrecen múltiples ventajas importantes por lo que revolucionarán la AIT. Primero, contienen cantidades definidas de los componentes del alérgeno, que se pueden producir con características y calidades moleculares e inmunológicas definidas. La composición de la vacuna se puede adaptar a la sensibilización del paciente. Junto con las pruebas diagnósticas basadas en alérgenos recombinantes, uno esperaría que tratamientos cada vez más y más personalizados y estratificados estén disponibles y se adapten individualmente de la mejor manera, al paciente alérgico. La actividad alergénica de la vacuna se puede reducir de manera importante y así minimizar el riesgo de efectos adversos. Esto permite evitar los inconvenientes de las pautas de inicio y tratamientos basados en numerosas inyecciones o administraciones diarias. En cambio será posible tratar al paciente con la dosis óptima desde el inicio con menos inyecciones.

Las vacunas basadas en alérgenos recombinantes han sido desarrolladas y evaluadas con éxito para múltiples fuentes de alérgenos respiratorios y recientemente para formas severas de alergia alimentaria. (http://www.allergome.org:8080/fast/index.jsp).

Se están desarrollando proyectos científicos y ensayos clínicos para explorar la potencial utilidad de las vacunas ba- sadas en alérgenos recombinantes para la profilaxis de alergia, con la visión de prevenir sensibilizaciones alergénicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O´Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;**341**:468-475.
2. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911:1572-1573.
3. Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronyssinus extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**159**:253-262.
4. Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, Linhart B, Niederberger V, Swoboda I et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu Rev Immunol* 2010;**28**:211-241.
5. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:14677-14682.
6. Valenta R, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, Marth K, Huber H, Neubauer A et al. Recombinant allergens: what does the future hold? *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:860-864.
7. Lupinek C, Wollmann E, Baar A, Banerjee S, Breiteneder H, Broecker BM et al. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: The MeDALL allergen-chip. *Methods* 2013;**66**:106-119.
8. Valenta R, Campana R, Marth K, van Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J Intern Med* 2012;**272**:144-157.

9g INMUNOTERAPIA CON PEPTIDOS PARA LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Mark Larché
McMaster University
Hamilton, Canada

MENSAJES CLAVE

- La farmacoterapia para las enfermedades alérgicas trata sólo los síntomas, debe ser utilizada de manera continua para mantener el alivio sintomático y no modifica el proceso de la enfermedad subyacente.
- La inmunoterapia (subcutánea y sublingual) con alérgenos para rinitis alérgica, utilizando preparaciones con alérgenos enteros, es clínicamente eficaz y provee alivio sintomático que se mantiene tras el término del tratamiento.
- A pesar de la eficacia favorable, el cumplimiento de la inmunoterapia es pobre debido a los efectos adversos alérgicos asociados con el necesario ciclo de tratamiento prolongado.
- La inmunoterapia con péptidos reduce los eventos adversos mediados por Ig E, por lo que mejora la seguridad. Un cuso corto de 4 inyecciones intradérmicas provee un alivio sintomático por al menos 2 años.

La inmunoterapia con alérgenos (por sus siglas en inglés AIT) es eficaz desde el punto de vista clínico y, al contrario de lo que sucede con la farmacoterapia, modifica la enfermedad. La duración de la eficacia clínica se prolonga más allá del período de tratamiento. Se ha demostrado que la AIT previene la progresión de rinitis alérgica a asma y reduce el riesgo de desarrollar nuevas sensibilizaciones. Sin embargo, la AIT se asocia con frecuentes efectos adversos (principalmente locales pero, potencialmente, sistémicos) debido a que a los pacientes se les administra el alérgeno frente al que se encuentran sensibilizados. Tanto la AIT subcutánea como la sublingual se asocian con bajo cumplimiento terapéutico.

La alergenicidad del alérgeno completo que se utiliza en AIT viene determinada por la pre- sencia de los epítopos B que se unen a la IgE específica situada en las células efectoras, como los mastocitos y basófilos.

Los mecanismos de acción de la AIT no se conocen en su totalidad, pero se sabe que implica la modulación de los linfocitos T (por ejemplo, por la inducción de linfocitos T reguladores) y los linfocitos B (por ejemplo, la inducción de IgG específica al alérgeno). No queda claro cuáles de estos efectos, o algún otro mecanismo desconocido, son los responsables de la eficacia.

Basado en la hipótesis de que los linfocitos T específicos de alérgeno coordinan la inflamación alérgica y que los epítopos B de los alérgenos completos son los principales responsables de los efectos adversos, se ha desarrollado la AIT con péptidos, usando secuencias peptídicas cortas lineales que constituyen los epítopos T dominantes de varios de los alérgenos mayoritarios (por ejemplo, gato, ácaros del polvo doméstico, gramíneas).

En estudios doble ciego controlados con placebo realizados en condiciones controladas de exposición alergénica con cámaras o unidades de exposición ambiental, se expuso a los pacientes (o sujetos) al alérgeno antes y después de tratamiento durante un período de tres meses (de cuatro a ocho inyecciones intradérmicas a intervalos de 4 semanas).

La eficacia clínica se evaluó como el cambio respecto a la situación basal en la puntuación total de síntomas de *rinoconjuntivitis* (TRSS, del inglés T*otal Rhinoconjunctivitis Symptom Score)* en diferentes momentos tras el inicio del tratamiento. Se demostró eficacia clínica de la inmunoterapia con péptidos para la alergia a los gatos (Figuras 1 y 2), los ácaros del polvo doméstico y el polen de las gramíneas. El efecto del tratamiento fue mayor en los pacientes con

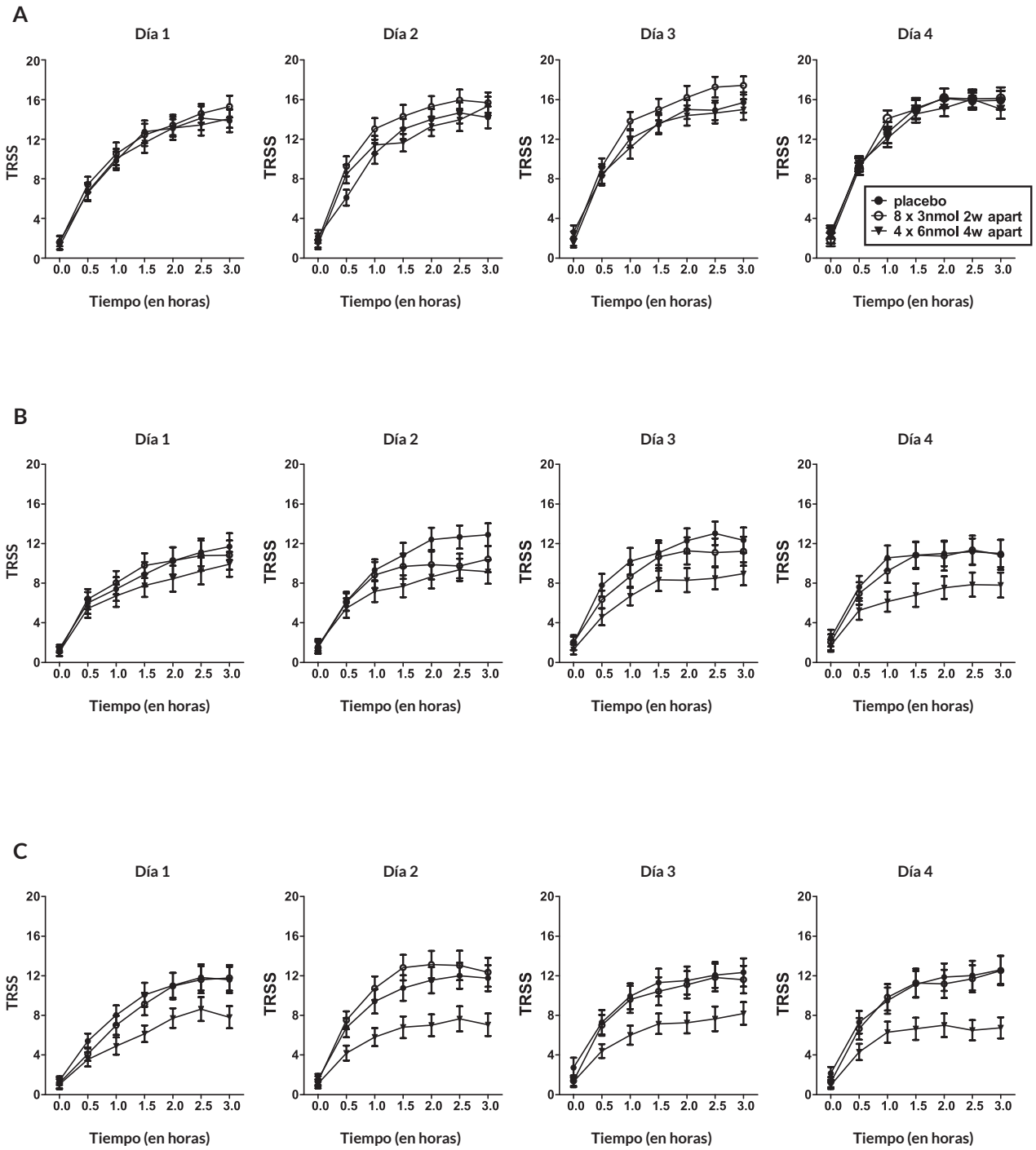


Fig.1 PTSRs (Medio 6 SEMs) en cada punto de tiempo de 30 minutos (3 horas por día) en la cámara durante 4 días consecutivos: puntuación basal (A), puntuación a las 18 a 22 semanas después de iniciado el tratamiento (B) y puntuación al retar a las semanas 50 a 54 tras el inicio del tratamiento. (*Reproducido por J Allergy Clin Immunol, 131/1, Patel D,Couroux P, Hickey P, et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study, 103-109, Copyright 2013, con permiso de Elsevier.*)

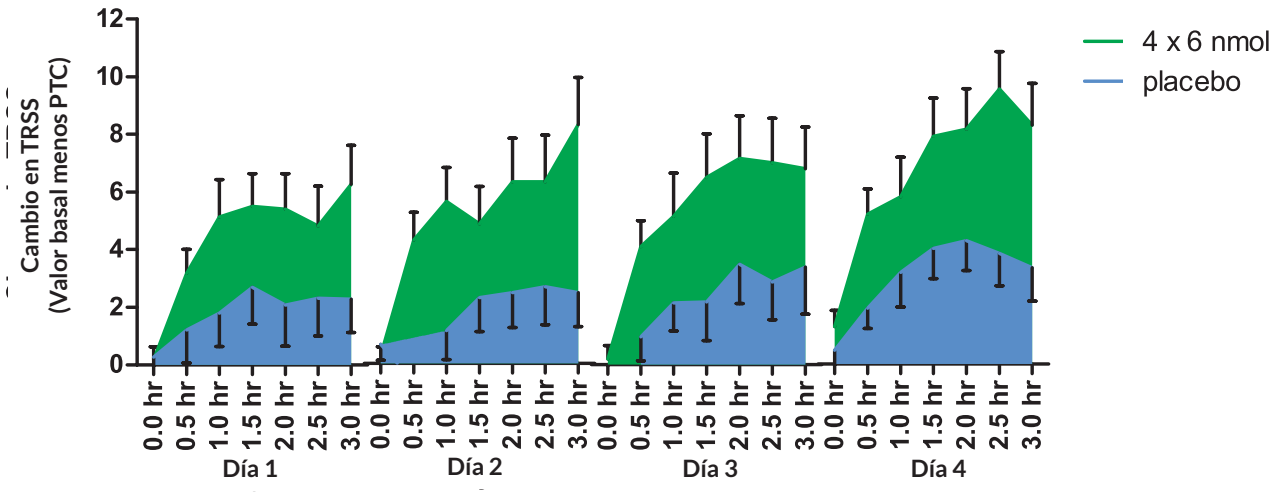


Fig. 2 Diferencias en PTSRs (Medio 6 SEMs) en cada punto de tiempo de 30 minutos (3 horas por día) en la cámara durante 4 días consecutivos: puntuación en el reto basal menos el puntaje en la PTC 50 a 54 semanas tras el inicio del tratamiento. (*Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 131/1, Patel D,Couroux P, Hickey P, et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study, 103-109, Copyright 2013, con permiso de Elsevier.*)

síntomas graves. El perfil de efectos adversos fue similar al placebo en todos los casos.

Así, la inmunoterapia con péptidos puede aportar una solución al bajo cumplimiento terapéutico, a la alta tasa de reacciones adversas y a la prolongada duración del tratamiento en las formas tradicionales de AIT (subcutánea o sublingual) con alérgenos completos.

Se puede alcanzar la persistencia de la eficacia clínica durante meses o años tras un período corto de tratamiento sugiere que el objetivo de seguridad, modificación de la enfermedad a largo plazo de un modo aceptable tanto para médicos como para pacientes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kiel MA, Roder E, Gerth van WR, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:353-360.
2. Worm M, Lee HH, Kleine-Tebbe J, Hafner RP, Laidler P, Healey D et al. Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:89-97.
3. Patel D, Couroux P, Hickey P, Salapatek AM, Laidler P, Larche M et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:103-109.
4. Hafner RP, Couroux P, Armstrong K, Patel D, Larché M. Persistent treatment effect achieved at one year after four doses of Der p derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes in an Exposure Chamber model of House Dust Mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014, in press.
5. Ellis AK, Armstrong K, Larche M, Hafner RP. Treatment with synthetic peptide immuno-regulatory epitopes derived from grass allergens leads to a substantial reduction in grass allergy symptoms in an Environmental Exposure Chamber model. *J Allergy Clin Immunol* 2014, in press.

9h NUEVAS RUTAS DE LA INMUNOTERAPIA

Thomas M. Kündig *Gabriela Senti*
University Hospital Zürich
Zürich, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- La actual inmunoterapia con alérgenos requiere numerosas administraciones de alérgenos y puede causar reacciones alérgicas adversas.
- La administración intralinfática de alérgenos (ILIT, por sus siglas en inglés) es segura y mejora en gran medida la eficacia.
- La administración epicutánea de alérgenos (EPIT, por sus siglas en inglés) es cómoda y mejora los síntomas después de la aplicación de seis parches.
- Ambas, ITIL y EITEP requieren un mayor desarrollo clínico con respecto a la dosis, número y frecuencia de aplicaciones, y adyuvantes.

La inmunoterapia específica con alérgenos (AIT, aquí y en el resto del texto se usarán las siglas de las abreviaturas en inglés) es la única modalidad de tratamiento con efectos a largo plazo que puede detener la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, debido a la actual larga duración y a los potenciales efectos adversos de los tratamientos, sólo un pequeño porcentaje de pacientes alérgicos elige someterse a AIT y el cumplimiento de la misma es muy bajo.

En la AIT subcutánea convencional (SCIT) el alérgeno se inyecta subcutáneamente (Figura 1). La mayor parte de la dosis inyectada permanece en el lugar de la inyección y causa efectos locales por vía de la degranulación de mastocitos. La introducción de alérgenos en la vasculatura o una inyección intravascular involuntaria puede causar reacciones alérgicas sistémicas. Sólo una pequeña parte (<1%) de las dosis de alérgenos inyectada se drena en el ganglio linfático local donde las células dendríticas inducen la respuesta necesaria de las células-T y –B para conseguir efecto inmunoterapéutico.

Una posibilidad de mejorar la potencia de AIT y de disminuir sus reacciones adversas es la llamada inmunoterapia intralinfática (ILIT). Que consiste en la aplicación del alérgeno directamente en los ganglios linfáticos, donde la densidad de células dendríticas presentadoras de antígeno y la respuesta de las células T- y B- es máxima. Otra ruta, la inmunoterapia epicutánea con alérgenos (EPIT) confía en las propiedades de la epidermis con una gran densidad de células de Langerhans presentadoras de antígenos, pero no de mastocitos ni vasculatura, lo que reduciría los efectos secundarios locales y sistémicos.

ILIT: La inyección directa en los ganglios linfáticos ofrece más alérgeno a las células dendríticas y a las células-T y –B. Simultáneamente, las reacciones locales deberían reducirse, puesto que los ganglios linfáticos contienen sólo unos pocos mastocitos. En realidad, el primer ensayo aleatorizado controlado, con tan solo tres inyecciones de dosis baja de extracto de polen de gramíneas en los ganglios linfáticos subcutáneos en la zona inguinal demostró que el tratamiento erafactible e indoloro. Se considera que ILIT es más segura y, además, mostró una eficacia similar a la de un régimen de tres años continuos de SCIT. Estas primeras conclusiones han sido reproducidas por otro grupo con un método doble-ciego controlado con placebo. En otro ensayo doble-ciego controlado con placebo se demostró que tres inyecciones intralinfáticas de dosis baja de un alérgeno modificado y recombinante de epitelio de gato (MAT-Fel d 1) eran seguras e inducían una sólida respuesta de las células-T reguladoras y en correlación con la respuesta IgG4, así como una tolerancia nasal a epitelio de gato (Figura 2).

EPIT: Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos doble-ciego controlados con placebo, en los que el extracto

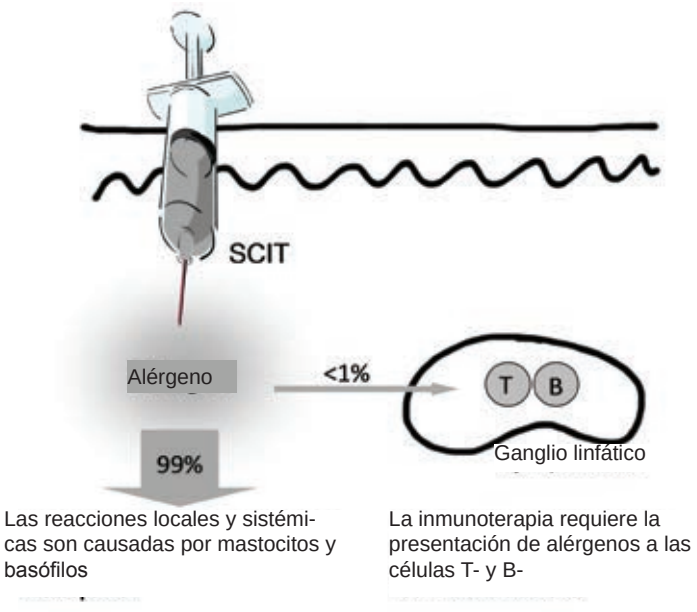


Fig. 1 SCIT Convencional.

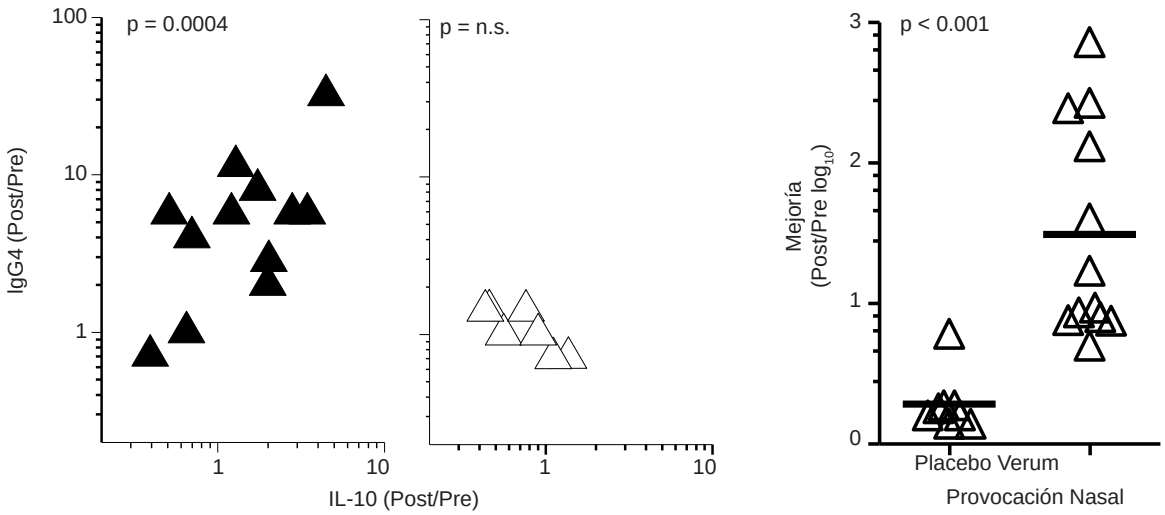


Fig. 2 Administración intralinfática de un alérgeno modificado y recombinante de epitelio de gato (MAT Fel d 1) inducían una sólida respuesta de las células-T reguladoras y en correlación con la respuesta IgG4 (izquierda), así como tolerancia nasal a epitelio de gato (derecha).

(Reeditado de J Allergy Clin Immunol, 129/5, Senti G, Crameri R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections, 1290-1296, Copyright 2012, con permiso de Elsevier).

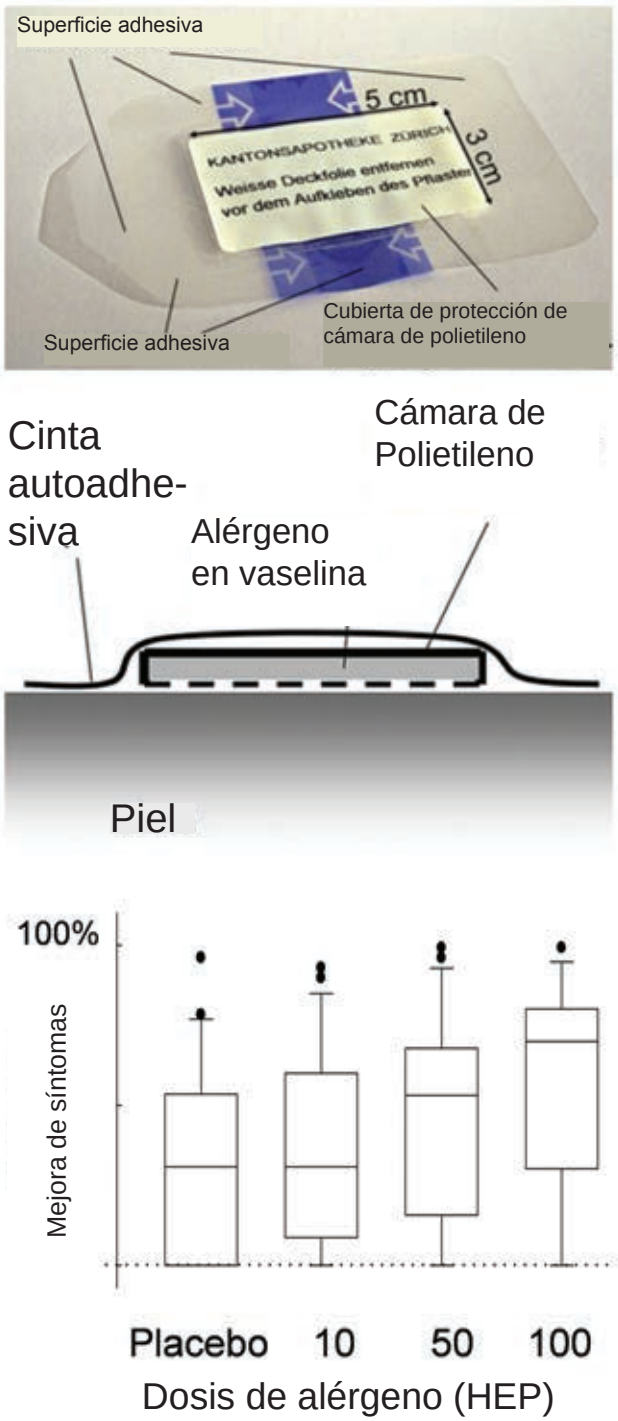


Fig. 3 Administración epicutánea a través de bandas adhesivas de alérgenos (imagen superior). La dosis total de alérgeno administrada estaba en correlación con la respuesta clínica (imagen inferior). *(Reeditado de J Allergy Clin Immunol, 129/1, Senti G, von Moos S, Tay F, et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study, 128-35, Copyright 2012, con permiso de Elsevier).*

de polen de gramíneas se administró por medio de la aplicación de un parche sobre la piel en la parte superior del brazo (Figura 3). Previamente se había preparado el área de aplicación del parche con esparadrapo que causa una erosión superficial de la epidermis (técnica de "stripping"). En los tres ensayos se produjo una mejora significativa de los síntomas con respecto al placebo. La dosis total de alérgeno administrada estaba en correlación con la respuesta clínica.

La aplicación de 6 parches de dosis alta durante 8 horas, ej. durante la noche, produjo una mejora de síntomas del 70% vs. 25% en el grupo de placebo. Después de preparar la piel con esparadrapo, la aplicación del parche es segura. El efecto adverso más frecuentemente referido fue el de picor y eczema leve en la zona de aplicación del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**:17908-17912.
2. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:412-420.
3. Senti G, Crameri R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**:1290-1296.
4. Senti G, Graf N, Haug S, Ruedi N, von Moos S, Sonderegger T et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:997-1002.
5. Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:128-135.

9i EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS EN LA INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

Stephen R. Durham
Imperial College London
London, UK

Oliver Pfaar
University Hospital Manheim
Mannheim, Germany

MENSAJES CLAVE

- Un Grupo de Trabajo de EAACI ha informado recientemente acerca de las medidas para estandarizar la recolección de datos sobre la eficacia de los ensayos de inmunoterapia con alérgenos. Se recomienda una simple puntuación combinada de síntomas y medicación (CSMS) como variable primaria de eficacia.
- Se reconoce la cámara de exposición ambiental como una potencial alternativa para ensayos en fase 2b
- Los tests de provocación continúan siendo importantes para estudios de prueba de concepto y para la búsqueda de dosis
- La reciente disponibilidad de reportes estandarizados sobre efectos adversos es un nuevo avance
- Más que la confianza en un único criterio de valoración, se debería tener en cuenta la totalidad de la evidencia para evaluar la inmunoterapia

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) está indicada en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica moderada grave mediada por IgE con/sin asma leve, que no responde a y/o han experimentado efectos secundarios inaceptables con tratamiento sintomático.

Avances recientes han culminado en la disponibilidad de vacunas efectivas con un perfil aceptable de seguridad.

Varios documentos han informado sobre la realización de ensayos clínicos estandarizados de AIT. Esto incluye guías para informar sobre efectos adversos sistémicos relacionados con la AIT y la documentación de efectos secundarios locales durante la inmunoterapia sublingual, proporcionando, de ese modo, la oportunidad de armonización internacional de los informes sobre efectos secundarios relacionados con las vacunas con alérgenos.

Una necesidad insatisfecha fue- la estandarización de criterios de valoración clínicos e indirectos para informar sobre la eficacia de la ITA siendo el objetivo de un reciente Grupo de Trabajo de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI). La documentación de los síntomas durante la exposición natural al alérgeno ha sido el estándar de oro, con el registro de la medicación de 'rescate' como variable secundaria clave. Recientes lineamientos de la *World Allergy Organisation* (WAO) sugería que estos dos resultados clínicos están críticamente relacionados y podrían combinarse. La principal recomendación es el uso de la puntuación combinada de síntomas rinoconjuntivales y de la medicación (CSMS) como criterio de valoración clave en ensayos de AIT. La calificación de los síntomas se registra en una escala de 0-3 para 6 síntomas, 4 para rinitis (picor, estornudos, rinorrea y obstrucción nasal) y 2 para síntomas conjuntivales (picor/ojos rojos e hinchazón de ojos). Esto proporciona una puntuación total máxima de 0-18/6 ej. rango 0-3 máximo para síntomas. Con la advertencia de que para aquellos síntomas perennes inducidos por ácaros, la puntuación total para síntomas nasales (ej. 4 síntomas, total 0-12/4, de 0-3 máximo) puede ser una alternativa razonable, puesto que los lineamientos consideraron los síntomas oculares como menos comunes/molestos en la enfermedad inducida por ácaros. La pun- tuación de la medicación de rescate se registra en una escala comparable de 0-3, de acuerdo con la toma diaria 'a demanda' de antihistamínico oral y/o tópico (puntuación 1), esteroide intranasal (puntuación 2, con o sin antihistamínicos) y Prednisona oral (puntuación máxima de 3 con/sin esteroides nasales y/o an-

TABLA 1

Sistema de Gradación de las Reacciones Sistémicas de Inmunoterapia Subcutánea de la OMS

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Síntoma(s)/signo(s) presentes en 1 sistema u Órgano* ***Cutáneo*** Prurito generalizado, urticaria, rubefacción, o sensación de calor ***o*** Angioedema (no laríngeo, lingual o uvular) ***o*** ***Vías respiratorias altas*** Rinitis – (ej. estornudos, rinorrea, prurito nasal y/o congestión nasal) ***o*** Carraspeo (picor de garganta) ***o*** Tos originada en vías respiratorias altas, no en los pulmones, laringe o tráquea ***o*** ***Conjuntival*** Eritema, prurito o lagrimeo ***Otros*** Náusea, sabor metálico, o dolor de cabeza	***Síntoma(s)/signo(s) presentes en más de 1 sistema u Órgano*** ***o*** ***Vías respiratorias inferiores*** Asma: tos, sibilancias, falta de aire (ej. menos de 40% PEF o caída FEV1, respondiendo a un broncodilatador inhalado) ***o*** ***Gastrointestinal*** Cólicos abdominales (contracción), vómitos, o diarrea ***o*** ***Otros*** Dolor uterino	**Vías respiratorias inferiores** Asma (ej. 40% PEF o caída FEV1, NO respondiendo a un broncodilatador inhalado) **o** **Vías respiratorias altas** Edema laríngeo, uvular, o lingual con o sin estridor	**Vías respiratorias inferiores o superiores** Fallo respiratorio con o sin pérdida de conciencia **o** **Cardiovascular** Hipotensión con o sin pérdida de conciencia	Muerte

Los pacientes pueden tener también sensación de muerte inminente, especialmente en los grados 2, 3, ó 4.

Nota: Los niños con anafilaxia raras veces verbalizan una sensación de muerte inminente, por lo que los cambios de comportamiento pueden ser un signo de anafilaxia; ej. que esté muy quieto o irritable y de mal humor. La clasificación incluye una sufijo que denota si, y cuándo se ha administrado o no la epinefrina en relación con el comienzo del síntoma(s)/signo(s) de RS:a, :::5 minutos; b, >5 minutos – a ::: 10 minutos; c: >10 a ::: 20 minutos; d: >20 minutos; z, epinefrina no administrada.

*El grado final de la reacción no se determinará hasta que se dé por finalizado el episodio, sin considerar la medicación administrada. El informe final debería incluir el/los primer(os) síntoma(s)/signo(s) y el tiempo transcurrido desde la administración de la inyección *** de la inmunoterapia con alérgenos hasta el comienzo de síntomas y un sufijo que refleje si y cuándo se ha administrado epinefrina, ej. Grado 2a; rinitis; 10 minutos.*

**Cada grado está basado en un sistema orgánico involucrado y en la severidad de la reacción. Los sistemas orgánicos se definen como cutáneo, conjuntival, de vías respiratorias altas, de vías respiratorias inferiores, gastrointestinal, cardiovascular, y otros. Una reacción de un único sistema orgánico, como cutáneo, conjuntival, o de vías respiratorias superiores, pero no asma, gastrointestinal, o cardiovascular está clasificado como un grado 1. El/los síntoma(s)/signo(s) de más de un sistema orgánico o asma, gastrointestinales, o cardiovasculares están clasificados como grados 2 ó 3. El fallo respiratorio o hipotensión con o sin pérdida de conciencia se define como grado 4 y la muerte como grado 5. El grado viene determinado por el juicio clínico del médico .t Este grupo de síntomas puede llevar rápidamente a una reacción más severa. ***Los síntomas que tienen lugar durante los primeros minutos después de la inyección pueden ser un signo de anafilaxia severa. Los síntomas leves pueden llevar rápidamente a anafilaxia severa y muerte. § Si los signos o síntomas no están incluidos en la tabla o la diferenciación entre una RS y una reacción vasovagal (vasodepresora), que puede ocurrir en cualquier intervención médica, es difícil, por favor incluir comentarios, según conveniencia.*

(Reimpreso de J Allergy Clin Immunol, 125/3, Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, et al. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System, 569-574, Copyright 2010, con permiso de Elsevier).

TABLA 2

Sistema de Puntuación de efectos adversos locales de la inmunoterapia sublingual

Síntoma/signo	Grado 1: Leve	Grado 2: Moderada	Grado 3: Severa	Severidad desconocida
Prurito/hinchazón de boca, lengua, o labios; irritación de garganta, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, ardor de estómago, o edema de úvula	[d] No problemático Y [d] Sin requerir tratamiento sintomático Y [d] No interrupción de SLIT debido a los efectos secundarios locales	[d] Molesto O [d] Requerido tratamiento sintomático Y [d] No interrupción de SLIT debido a los efectos secundarios locales	[d] Grado 2 Y [d] SLIT interrumpida debido a los efectos secundarios locales	El tratamiento se interrumpe, pero no hay descripción subjetiva, objetiva, o ambas de la severidad del efecto adverso por parte del paciente/médico

Cada EA local puede ser temprano (<30 minutos) o tardío

(Reeditado de J Allergy Clin Immunol, 132/1, Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language, 93-98 Copyright 2013, con permiso de Elsevier)

tihistamínicos). Esta aproximación proporciona una escala de 0-6 para el CSMS. La puntuación está en acuerdo con las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento y de la WAO y tiene la ventaja de la simplicidad. No obstante, el CSMS requerirá pruebas y validación en comparación con métodos alternativos en ensayos clínicos.

La prueba de provocación con alérgenos es de valor en estudios de prueba de concepto y para la búsqueda de dosis de alérgeno para los ensayos posteriores de fase 2b y 3.

El uso de la puntuación de síntomas estacionales diarios y de la medicación como variables principales de eficacia depende de manera crítica del recuento de los niveles de polen, ya que un recuento bajo tiene como resultado una marcada reducción en la capacidad de detección de diferencias. En este contexto, la cámara de exposición ambiental se consideró como una alternativa potencial para los ensayos en fase 2b y como un anexo para los estudios de campo en fase 3, con la advertencia de que este método requiere estandarización dentro de y entre centros antes de su uso en estudios multicéntricos.

Finalmente se ha considerado que no se debe confiar en un único criterio de valoración y que deben tenerse en cuenta la totalidad de variables principales clínicas e indirectas cuando se evalúa la eficacia de la ITA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**102**:558-562.
2. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organisation Position Paper 2009. *Allergy* 2009;**64** Suppl91:1-59.
3. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;**62**:317-324.
4. Commitee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006. London, 20 November 2008.
5. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:569–574.
6. Passalacqua G, Baena-Cagnani C, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **132**:93–98.
7. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2014 Apr 25. doi: 10.1111/all.12383. [Epub ahead of print]
8. Durham SR, Nelson HS, Nolte HS, Bernstein DI, Creticos P, Li Z, Andersen JS. Magnitude of efficact measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy* 2014; March 10th. doi:10.1111/all.12373. [Epub ahead of [print]

TABLA 3

Puntuación combinada de síntomas y medicación (CSMS)		
a) Puntuación de los síntomas		
Síntomas nasales	(Puntuación 0-3)	0= no síntomas 1= síntomas leves (signo/síntoma claramente presente, pero con mínimo reconocimiento por el paciente; fácilmente tolerado) 2= síntomas moderados (reconocimiento del signo/síntoma que es molesto pero tolerable) 3= síntomas severos (signo/síntoma difícil de tolerar; causa interferencias con las actividades de la vida diaria y/o el sueño)
	Picor de nariz	0–3
	Estornudos	0–3
	Goteo nasal	0–3
	Congestión nasal	0–3
Síntomas conjuntivales	Picor/ojos rojos	0–3
	Lagrimeo	0–3
Puntuación diaria (total) de síntomas (dSS)*		0–3 (puntuación máx. es 3, ej. 18 puntos/dividido entre 6 síntomas)
b) Puntuación de la medicación		
	Antihistamínicos H1 no sedativos orales y/o tópicos (ojos o nariz) (H1A)	1
	Corticoesteroides (INS) intranasales con/sin H1A	2
	Corticoesteroides orales con/sin INS, con/sin H1A	3
Puntuación (total) diaria de la medicación(dMS)		0–3 (puntuación máx. es 3
c) Puntuación combinada de síntomas y medicación		
CSMS	**dSS (0–3) + dMS (0–3)**	**0–6**

** Puntuación máx. 18/6 (ej. 4 síntomas nasales, puntuación máx. 12 y 2 síntomas conjuntivales, puntuación máx.6) es óptima para estudios de polinosis estacional. Se podría posiblemente modificar para estudios de alergias perennes (ej. en pacientes con alergia a ácaros), por ejemplo puntuación máx. 12/4 (ej. síntomas nasales con omisión de síntomas oculares). Asignando 0-3 a todos los síntomas individuales y dividiéndolo por el número total de síntomas, la gama de síntomas 0-3 y la puntuación máxima del síntoma 3 seguirían siendo los mismos.*

Reproducido con permiso de Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: Allergy. 2014 Apr 25. doi:10.1111/all. 12383. [Publicación electrónica previa a la edición impresa], con permiso de Willey Blackwell.

10 LA IMPLEMENTACIÓN DE UN ESTILO DE VIDA SALUDABLE

Caroline Roduit
University Children's Hospital Zürich
Zürich, Switzerland

Roger Lauener
Children's Hospital of Eastern Switzerland
St. Gallen, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Factores de estilo de vida están asociados con el desarrollo de enfermedades alérgicas
- Los estudios se ven obstaculizados por la dificultad de definir con precisión un "factor de estilo de vida" y su posible relación de causalidad y los factores de confusión
- Ejemplos de factores de estilo de vida propuestos que juegan un papel importante en el desarrollo o la presencia de alergias incluyen la nutrición, el ejercicio físico / la obesidad, los factores psicológicos como el estrés, y el tabaquismo
- Los factores de estilo de vida pueden estar operarando desde antes del nacimiento
- Los factores de estilo de vida son potencialmente modificables y representan el primer objetivo para las intervenciones preventivas a nivel de población
- Se les debe dar alta prioridad a futuros estudios, en especial los intervencionistas

Factores del estilo de vida (figura 1) son discutidos en la prensa, así como en publicaciones científicas en el contexto del desarrollo de muchas enfermedades, y las alergias no son una excepción a esto.

Aunque se han reportado muchas asociaciones, bajo el vago término de "estilo de vida" se hace difícil desentrañar los efectos de las diferentes exposiciones que se resumen bajo este nombre, y el ajuste para posibles distractores es siempre una preocupación. Aquí, podemos destacar algunos avances recientes en relación con los factores de estilo de vida, como la nutrición, el ejercicio físico / la obesidad, y los factores sico-sociales, y dar pistas de los posibles mecanismos subyacentes.

Otros factores relacionados con estilos de vida, que no se discuten aquí, también pueden ser de importancia.

Se ha propuesto que los factores de estilo de vida pueden influir en la inflamación. La dieta, el ejercicio físico, los cambios de comportamiento podría influenciar el "nivel del estado de equilibrio" de inflamación. Esto puede, junto con la susceptibilidad genética, afectar a diferentes sistemas, incluyendo la respuesta inmune y por lo tanto predispone a las alergias. Una ventana crítica de tiempo podría ser los primeros años de vida, aunque más tarde el impacto sobre las alergias y el asma no se puede excluir.

NUTRICIÓN, EJERCICIO FÍSICO Y OBESIDAD

Los alimentos se encuentran en el centro de atención como un pilar esencial de la vida, al menos cuando el hambre ya no es el problema. La nutrición será la responsable de la salud y la enfermedad, con frecuencia por la creencia popular pero en ocasiones por la evidencia científica. En el contexto de las alergias, los componentes de los alimentos pueden actuar como desencadenantes de reacciones alérgicas. Además, el papel de la nutrición en el desarrollo de las alergias ha recibido mucha atención. Durante mucho tiempo, se ha aceptado como el conocimiento de vanguardia a evitar los alimentos potencialmente alergénicos en la primera infancia, tal como el retraso de la introducción de alimentos sólidos. Datos más recientes, sin embargo, han cuestionado este enfoque; los estudios muestran que la diversidad de alimentos en el primer año de vida o el consumo de determinados alimentos como el pescado, llevan consigo la disminución de las tasas de enfermedades alérgicas. En consecuencia, las nuevas recomendaciones no aconsejan a los padres evitar los alimentos específicos para



Fig. 1 Factores del estilo de vida que influyen en el riesgo de alergias.

sus bebés en ausencia de alergia clínicamente manifiesta, es decir, sólo para la prevención. La obesidad está estrechamente asociado con la nutrición por un lado, y el ejercicio físico por otro. La obesidad se asocia especialmente con asma. Nuevos estudios sugieren que el papel de la obesidad ya puede estar influyendo desde antes de nacer.

Por ejemplo, el IMC materno durante el embarazo se asoció con mayor riesgo de niños con asma, pero no se puede excluir el factor de confusión del sobrepeso del niño mismo en la mediación de tales efectos. El hecho de que los padres imponen restricciones físicas a los niños asmáticos para evitar los síntomas del asma puede resultar en un círculo vicioso, agravando aún más la situación de estos niños. El manejo integral, incluyendo las intervenciones dietéticas para la pérdida de peso y el ejercicio de rutina, son seguros en pacientes asmáticos, y mejoran el asma en forma importante, incluyendo la calidad de vida. Los profesionales de salud, encargados del cuidado del asma deben aprender a orientar la pérdida de peso para sus pacientes asmáticos obesos. Debiera considerarse intervenciones farmacológicas o quirúrgicas para reducir peso, en los asmáticos extremadamente obesos.

TABAQUISMO

Muchos pacientes y parientes no escatiman esfuerzos para poner en práctica acciones con el fin de aliviar sus alergias, incluso en la completa ausencia de evidencia que soporte esta acción. Es notable frente a este activismo, que un cambio obvio en su estilo de vida a veces es descuidado; como el tabaquismo. No se puede enfatizar lo suficiente que uno de los más, si no el más importante factor de riesgo potencialmente modificable, al menos para el asma y las enfermedades alérgicas, es el tabaquismo.

FACTORES PSICO-SOCIALES

El entorno psicosocial es sin duda de importancia en la manifestación de enfermedades alérgicas. Es interesante observar que en alemán, el término "Neurodermatitis" se utiliza a menudo para la dermatitis atópica, implicando un componente neurológico/psicológico de esta enfermedad. De hecho, el estrés y la ansiedad influyen por ejemplo en los resultados de las pruebas cutáneas

Resultan interesantes nuevos datos que sugieren la asociación entre la percepción de seguridad en el vecindario y asma, o entre la exposición fetal al stress materno y el riesgo de asma y enfermedades atópicas en el niño, aún si se considera las dificultades metodológicas que dichos estudios deben sortear para ajustar por factores de confusión relevantes. Las intervenciones pueden ser sugeridas para los estudios que muestran la importancia de los factores psicológicos del estrés. Aunque uno tiene que admitir que esto puede ser más fácilmente alcanzado en un nivel individual, que a nivel poblacional.

FACTORES DE ESTILO DE VIDA QUE PUEDEN SER MANEJADOS PRENATALMENTE

En adición al tabaquismo materno, obesidad o estrés durante el embarazo, existen otras exposiciones relevantes en la etapa prenatal. Un ejemplo de esto es la observación de que exposición materna a animales va de la mano con un menor riesgo de dermatitis atópica durante el

primer año de vida.

RESUMEN

Muchos estudios sugieren que los factores del estilo de vida juegan un rol importante. Los próximos pasos deberían impulsar a definir de una manera aun más precisa las exposiciones que son protectoras y las dañinas; y a investigar potenciales mecanismos ocultos.

Se necesitan estudios de intervención dirigidos para evidenciar el potencial de modificación de factores de estilo de vida que promuevan la salud y que se relacionen con alergias y asma. Las intervenciones integrales dirigidas a múltiples factores de estilo de vida también son recomendables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J et al; PASTURE study group. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1056-1064.
2. Dantas FM, Correia MA Jr, Silva AR, Peixoto DM, Sarinho ES, Rizzo JA. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014;**14**:287.
3. Ekström S, Magnusson J, Kull I, Lind T, Almqvist C, Melén E, Bergström A. Maternal BMI in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy* 2014; doi: 10.1111/cea.12340 [Epub ahead of print].
4. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2014;**43**:1368-1377.
5. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:775-784.
6. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;**129**:735-744.
7. Camacho-Rivera M, Kawachi I, Bennett GG, Subramanian SV. Perceptions of neighborhood safety and asthma among children and adolescents in Los Angeles: a multilevel analysis. *PLoS One* 2014;**9**:e87524
8. Patterson AM, Yildiz VO, Klatt MD, Malarkey WB. Perceived stress predicts allergy flares. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;**112**:317-321.
9. de Marco R, Pesce G, Girardi P, Marchetti P, Rava M, Ricci P et al. Foetal exposure to maternal stressful events increases the risk of having asthma and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:724-729.
10. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S et al; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:179-185.

11 EL APOYO PSICOLÓGICO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ALÉRGICOS

Helen Smith
Brighton & Sussex Medical School
Brighton, UK

MENSAJES CLAVE

- Tener una condición alérgica puede estar asociado con una carga psicológica significativa para el paciente y sus familiares.
- Atender a un paciente con alergia mediante un enfoque biopsicosocial aseguraría abordar las consecuencias más amplias de sus alergias y no sólo sus síntomas físicos.
- Las intervenciones psicológicas pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con enfermedades alérgicas y sus familias, pero actualmente existe evidencia limitada de su efectividad.
- Los médicos deben estar alerta ante la posibilidad de comorbilidad psicológica; es decir, deben permanecer atentos a los cambios en el bienestar emocional del paciente y, también, estar dispuestos a trabajar con familiares, escuelas o lugares de trabajo con el fin de generar un ambiente seguro y de apoyo.

Cada vez hay más conciencia y evidencia de los efectos psicológicos y sociales de la alergia en los pacientes y sus familias. Los factores psicológicos también pueden constituir un factor agravante para las afecciones alérgicas. El estrés ha sido reconocido como un desencadenante para el asma y la dermatitis atópica (DA) y, a la inversa, un trastorno de estrés postraumático puede ser el resultado de episodios casi fatales de asma o anafilaxia. Un rendimiento bajo y falta de atención pueden derivarse de los síntomas alérgicos mismos, de complicaciones de la enfermedad o de tratamientos para las alergias. En los niños, un bajo rendimiento en la escuela puede tener un impacto crítico tanto en su nivel educativo como su socialización. Los niños alérgicos a alimentos pueden estar sujetos a intimidaciones, burlas o acosos, debido a su necesidad de evitar ciertos alimentos y de llevar medicación con ellos en todo momento. Lo mismo se aplica para la necesidad de llevar inhaladores de rescate para el asma.

Las enfermedades alérgicas raramente aquejan únicamente al individuo afectado, sino que sus efectos repercuten en los padres, dependientes, amigos y compañeros. Algunos ejemplos incluyen el prurito de la DA que perturba los patrones de sueño tanto de los padres como de los niños, o los ronquidos y estornudos de un adulto rinítico que interrumpen el descanso de su pareja. Evitar alimentos parece tener un impacto de magnitud en una familia; puede distorsionar la ingesta alimentaria de todos, reducir la cohesión familiar, inhibir actividades familiares y hacer las horas de las comidas particularmente estresantes.

Por lo tanto, los médicos deben siempre permanecer conscientes de los posibles efectos psicológicos de la enfermedad alérgica y su manejo, tanto en el paciente como en su familia. Los pacientes con una enfermedad alérgica no sólo requieren una evaluación profunda de sus problemas físicos, medicación y asesoramiento adecuados, sino también consideración y apoyo en relación con los aspectos psicosociales de su afección (Figura 1).

Existe una serie de intervenciones que se utilizan en la práctica clínica para ayudar a reducir los miedos, las preocupaciones y el estrés de los pacientes, y mejorar sus estrategias de afrontamiento *(coping mechanisms).* Estas incluyen tanto intervenciones educativas como diversas intervenciones psicológicas, entre estas, terapias conductuales, terapias cognitivas, técnicas de relajación y consejería *(counselling)* (Tabla 1). Los enfoques educacionales y psicológicos se pueden combinar en

TABLA 1

Descripción general de las intervenciones psicológicas y educativas	
Intervenciones psicológicas	
Intervenciones conductuales	El terapeuta utiliza la terapia conductual para modificar el comportamiento del paciente o cuidador. Para la DA, la terapia conductual de reversión de hábitos se utiliza para romper el hábito inconsciente y repetitivo de rascarse del paciente, y también para desarrollar comportamientos menos dañinos cuando hay un auténtico deseo de rascarse.
Técnicas de relajación	Se pueden utilizar para reducir el estrés y la ansiedad. Hay muchas de estas técnicas (conocidas también como técnicas de reducción de la excitación). Dos métodos ampliamente utilizados son: • *Relajación progresiva:* enseña al individuo a tensar diferentes grupos de músculos en su cuerpo y, luego, relajarlos. El individuo se vuelve capaz de reconocer las zonas de tensión y de liberar conscientemente esa tensión. • *Visualización* (o imagen guiada): enseña al individuo a utilizar imágenes asociadas con la relajación y la calma para inducir deliberadamente estos sentimientos en su propio cuerpo. *Otras técnicas de relajación son la hipnoterapia, el entrenamiento autógeno y la biorretroalimentación.*
Terapias psicológicas	Éstas son en su mayoría 'terapias habladas' que permiten a las personas desarrollar una mejor comprensión de sus problemas y, luego, cambiar sus procesos de pensamiento, comportamiento y estilo de enfrentamiento. *La terapia cognitivo conductual* utiliza una fuerte base teórica para lograr estos cambios, mientras que, en el asesoramiento, no se utiliza un enfoque directivo ni tampoco crítico. Esto, con el fin de apoyar al individuo en el desarrollo de formas más efectivas para salir adelante. L*a terapia familiar* se centra en la familia más que en el individuo y facilita la discusión entre los miembros de la familia sobre los desafíos al lidiar con las alergias, y juntos desarrollan mejores estrategias para el cambio.
Intervenciones educativas	
• Necesitan abordar las habilidades y la confianza, así como sus conocimientos para lograr éxito. • Pueden usar una variedad de estrategias de enseñanza (folletos, juegos de rol, resolución de problemas, enseñanza asistida por computador, entre otros). • Pueden impartirse tanto a individuos como a familias o grupos. • Pueden combinarse con intervenciones psicológicas para un mayor impacto.	

un trabajo multidisciplinario de profesionales de la salud, psicólogos, trabajadores sociales, profesores y grupos de apoyo. Muchos programas educacionales se basan en la "teoría de aprendizaje social" y se esfuerzan en mejorar la autoeficacia a través de la mejora de conocimientos, habilidades y confianza. Una técnica psicológica simple, como la relajación, podría funcionar en un paciente con DA, porque reduciría la ansiedad y el estrés que exacerban su percepción de la picazón. En pediatría, las intervenciones pueden ser ofrecidas a los padres más que al niño alérgico. Por ejemplo, la terapia cognitivo-conductual puede ayudar a los padres de niños con alergia alimentaria a desarrollar nuevas formas de lidiar con el estrés y el bajo estado de ánimo. Si tiene éxito, la terapia mejoraría su calidad de vida, así como la de su niño alérgico.

Pese a que varios pacientes reportan beneficios individuales gracias a las intervenciones psicológicas y a que algunos médicos tienen series de casos que apoyan su uso, carecemos de evidencia rigurosa sobre qué intervenciones impactan mejor en el malestar psicológico, la calidad de vida y los síntomas. Aún así, la adopción de un enfoque biopsicosocial en el desarrollo de un plan de manejo asegura el abordaje de

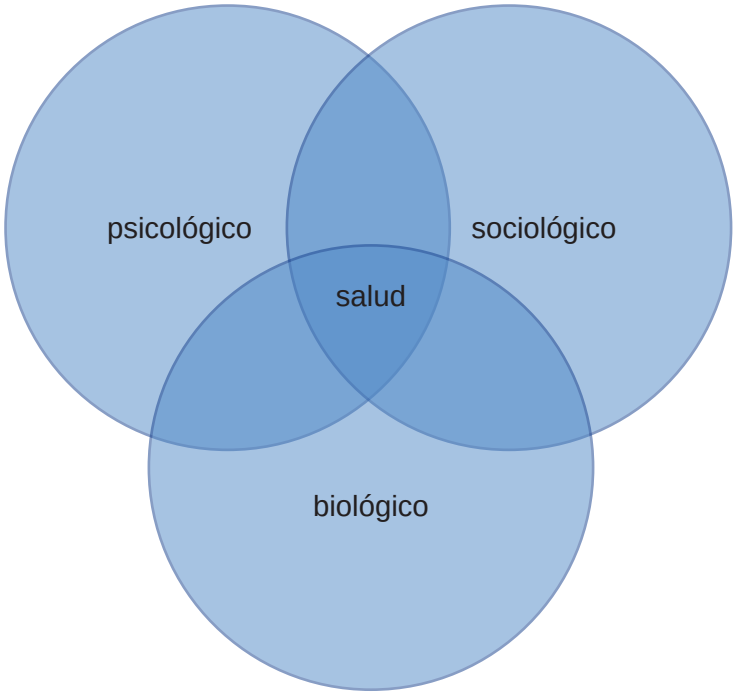


Fig. 1 Modelo biopsicosocial de salud y enfermedad. Los factores psicosociales, incluyendo creencias, relaciones y estado de ánimo, impactan en la calidad de vida y la capacidad de los pacientes para afrontar su enfermedad. La incorporación de una visión holística en la consulta puede garantizar que el bienestar del paciente se aborde en su totalidad.

las consecuencias más amplias de la alergiaamplias de la alergia sean abordadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cummings A, Knibb RC, King R, Lucas J. The psychological impact of food allergy on children and adolescents: a review. *Allergy* 2010: **65**;933-945.
2. Ersser SJ, Cowdell S, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD004054. doi: 10.1002/14651858.
3. Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Mind, Immunity and Health-The Science of Psychoneuroimmunology. Free Association Books, London 2000
4. Miller G, Cohen S. Psychological Interventions and the Immune System: a meta- analytical review and critique. *Health Psychology* 2001:**20**;47-63.

12 FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Lanny J. Rosenwasser
University of Missouri-Kansas City
Kansas City, USA

MENSAJES CLAVE

- En el estado actual, la farmacogenética/genómica en la alergia aún no se puede aplicar para hacer predicciones a gran escala, pero proporciona un modelo para estudios futuros.
- Sobre todo para el tratamiento del asma se han usado perfiles farmacogenéticos en estudios de asociación, pero también en el análisis de la respuesta al tratamiento de otras enfermedades alérgicas como la rinosinusitis, alergia a los alimentos y dermatitis atópica
- La mayoría de los estudios de farmacogenética en el asma han identificado variabilidad en las respuestas a tres clases de medicamentos: glucocorticoides inhalados y sistémicos, anti-leucotrienos y beta-adrenérgicos
- Un número de variantes genéticas observadas en las respuestas Th2 se asocian con la gravedad de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento en el caso de la rinosinusitis crónica y la dermatitis atópica.

La farmacogenética y la farmacogenómica de las enfermedades alérgicas refieren a la relación entre el genotipo y/o variantes genéticas, y la respuesta al tratamiento (Tabla 1). Sobre todo para el tratamiento del asma se han usado perfiles farmacogenéticos en estudios de asociación, pero también en algunos casos en el análisis de la respuesta al tratamiento de otras enfermedades alérgicas como la rinosinusitis, alergia a los alimentos y dermatitis atópica. La mayoría de los estudios de farmacogenética del asma han identificado variabilidad de las respuestas a tres clases de medicamentos: los glucocorticoides inhalados y sistémicos, los anti-leucotrienos y beta adrenérgicos (ß2 AR), implicados en la broncodilatación (Tabla 2). La demostración de que las variaciones genéticas influyen en la respuesta al tratamiento del asma, en relación con el FEV1, apoya claramente el valor del enfoque de la farmacogenética para diferenciar a los respondedores de los no respondedores. En este preciso momento, la aplicación de este enfoque en una manera generalizada de escrutinio, que tendría implicancias significativas para el tratamiento del asma, es algo esperanzador y parte del futuro. El estado actual de la técnica en la farmacogenética/genómica en la alergia es tal que aún no se puede usar para hacer predicciones a gran escala, pero proporciona un modelo para el estudio futuro.

No hay dudas que la farmacogenética en los mecanismos de los glucocorticoides, ha permitido identificar variaciones genéticas sobre severidad dentro de las poblaciones de asmáticos, en conjunto con las diversas respuestas al tratamiento con glucocorticoides. Los estudios genéticos incluidos en el Programa de Manejo del Asma Infantil (CAMP) identificaron polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en el gen CRHRI asociados con cambios en el FEV1 en respuesta a los glucocorticoides inhalados (CEI). Del mismo modo, la variación genética del gen TBX2I identifica las diferencias en la respuesta al CEI en población asiática. Otros estudios identificaron variaciones en un número de genes incluyendo genes ORDML3 y genes del citocromo (CYP3A4, 3A5, 3A7) que se correlacionan con la respuesta a los CEI. Además, variantes genéticas de la porción Fc del receptor de baja afinidad para IgE, CD23 o FcεR2, también se han asociado con la variabilidad de la respuesta a CEI en el estudio CAMP.

La farmacogenética de la vía de los receptores de los agonistas adrenérgicos β2 (β2 AR) ha sido de gran interés, debido a la posibilidad de que la respuesta broncodilata-

TABLA 1

Definición de Farmacogenética / Farmacogenómica
• Farmacogenética es la influencia de las variantes genéticas en la respuesta al tratamiento de la Alergia y el Asma
• La farmacogenómica es la influencia de la expresión genómica en la respuesta al tratamiento en Alergia y Asma

TABLA 2

Ejemplo de vías de tratamiento en Alergias / Asma en Farmacogenética	
Vías de tratamiento	**Variantes Genéticas**
Agentes Beta adrenérgicos	Receptores beta adrenérgicos
Esteroides inhalados	Inflamatorias y Metabólicas
Agente de las vías de los leucotrienos	5 Lipoxigenasa y receptor de LT
Antihistamínicos	Receptores de histamina y variantes
	Vías de Histamina

dora se correlacione con un mayor riesgo de exacerbaciones del asma e incluso de mortalidad. Una variedad de estudios han identificado que cambios en arginina y glicina en la posición 16 del gen β2 AR separa a los respondedores de los no respondedores a los efectos broncodilatadores de los agonistas β2 de acción prolongada. Por el contrario, el asociar la gravedad de y la mortalidad por el asma con cualquiera de estas variantes genéticas aún parece difícil de alcanzar.

Genes de receptores de cisteinil-leucotrienos también se han asociado con las respuestas al tratamiento del asma. Además, las variantes de los genes 5-lipoxigenasa predicen las respuestas al Zileuton, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa.

Todas estas respuestas en las diferentes vías de tratamiento del asma están claramente influenciadas por las variantes genéticas que controlan los tratamientos farmacológicos. La farmacogenómica identifica múltiples vías de genes que podrían ser activadas en respuesta a los tratamientos. Varios estudios se están llevando a cabo, pero los datos aún no están disponibles para su publicación.

Algunas variantes genéticas observadas en las respuestas Th2 se han asociado con la gravedad y la respuesta al tratamiento en la rinosinusitis crónica y en la dermatitis atópica (DA). Variantes genéticas de Th2 también han sido identificadas como posibles contribuyentes de la DA, así como una variedad de genes, que incluyen a la filagrina, que son importantes para la integridad de la barrera epitelial. Además, se ha identificado un complejo de va- riantes genéticas en la vía de la histamina y su sistema de los receptores que influyen en la alergia.

ENFOQUES FARMACOGENÉTICOS FUTUROS

No hay duda de que la selección de respondedores al tratamiento con base en las variantes genéticas, eventualmente será un atributo clínicamente aceptado. Dado el ejemplo exitoso del análisis de las vías genéticas de los tumores para orientar el tratamiento del cáncer, puede asumirse que dentro de cinco a diez años el enfoque genómico-farmacogenético comenzará a ser aceptado como parte de la evaluación general para el asma y las enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortega VE, Wechsler ME. Asthma pharmacogenetics: responding to the call for a personalized approach. *Curr Opin Allergy Clin Imunol* 2013;**12**:399-409.
2. Ortega VE, Meyers DA. Pharmacogenetics: Implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:16-25.
3. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med* 2013:**6**:253-265.
4. Jones BL, Kearns GL. Histamine: new thoughts about a familiar mediator. *Clin Pharmacol Ther* 2011;**89**:189-197.
5. Arnold D, Jones BL.Personalized medicine: a pediatric perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;**9**: 426-432.
6. Vyhlidal CA, Riffel AK, Dai H, Rosenwasser LJ, Jones BL. Detecting gene expression in buccal mucosa in subjects with asthma versus subjects without asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:138-143.
7. Jones BL, Graham BK, Riffel AK, Dai H, Rosenwasser LJ, Vyhlidal CA. Genetic variation in the TNFA promoter region and TNFA gene expression in subjects with asthma. *J Asthma* 2013;**50**:541-547.

13 FARMACOECONOMÍA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Linda Cox
Allergy and Asthma Center
Fort Lauderdale, USA

MENSAJES CLAVE

- Las enfermedades alérgicas son una de las afecciones crónicas más comunes y costosas que padecen las sociedades occidentales. Los costos de la enfermedad son tanto directos como indirectos.
- En Estados Unidos, la rinitis alérgica (RA) es la 5ª enfermedad crónica en gasto sanitario, estimándose que en 2005 los costos directos derivados de ella superaron los 11 billones de dólares. En Europa, no se conocen los costos directos de la RA, aunque se calcula que oscilaron entre 1 y 1,5 billones de euros a finales de la década de los 90.
- La inmunoterapia con alérgenos (por sus siglas en inglés, AIT) tiene un efecto modificador sobre la enfermedad ya que puede prevenir la progresión de RA a asma, el desarrollo de sensibilizaciones a nuevos alérgenos y el incremento de la gravedad de la enfermedad.
- Los resultados de eficacia clínica de la ITA se traducen en un beneficio económico significativo, confirmado por diversos estudios que han comparado la ITA subcutánea y/o sublingual con el tratamiento farmacológico estándar desde diferentes perspectivas, tanto sociales, del sistema sanitario o de compañías aseguradoras.

Las enfermedades alérgicas respiratorias, son, en las sociedades occidentales, una de las afecciones crónicas más comunes y costosas. Globalmente, la rinitis alérgica (RA) es la enfermedad alérgica más común, y afecta aproximadamente a 500 millones de personas en todo el mundo, unos 113 millones de europeos y entre 30 y 60 millones de estadounidenses. En una encuesta de Salud Global realizada entre 2002 y 2003, el porcentaje de asmáticos diagnosticados por un médico de Atención Primaria fue de 4,3%, pero presentó grandes variaciones, de hasta 21 veces, entre los 70 países participantes. Ambas enfermedades, rinitis y asma, pueden asociarse a diferentes síntomas y comorbilidades, tales como disfunción cognitiva, cansancio diurno, sinusitis o trastornos del sueño, lo que incrementa significativamente los costos indirectos de su tratamiento.

En Estados Unidos, la RA ocupa el 5º lugar en el gasto sanitario generado por enfermedades crónicas, con unos costos directos que en 2005, se estima que superaron los 11 billones de dólares. En Europa, no se conocen exactamente los costos directos de la RA, pero se calcula que a finales de la década de los 90 oscilaron entre 1 y 1,5 billones de euros. También son importantes los costos indirectos asociados a la RA. En una encuesta realizada a empleados estadounidenses, el costo total anual por pérdida de productividad atribuible a la RA se acercaba a los 600 dólares por empleado (cifras de 2002), lo que supuso un gasto significativamente superior al de cualquier otra enfermedad evaluada, incluidas la diabetes y la enfermedad cardíaca coronaria. En Europa, se calcula que las pérdidas económicas anuales derivadas de la actividad laboral de sujetos con RA no tratada y que acuden a su trabajo es de aproximadamente 100 billones de euros (valores de 2011).

La farmacoterapia puede ser efectiva en el control de los síntomas alérgicos, pero no aborda el proceso alérgico subyacente. La eficacia del tratamiento farmacológico radica en su continuidad, perdiéndose rápidamente el beneficio al suspender la medicación. Por el contrario, la eficacia de la inmunoterapia alérgeno-específica (ITA) puede persistir a largo plazo tras su interrupción debido a la inducción

TABLA 1A

Estudios que comparan ITsc con tratamiento farmacológico estándar (TFE)

Estudio	Comparadores	Tipo	Perspectiva	Resultados
Schadlich 2000	ITsc con polen o ácaros durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACE	Social, sistema sanitario, sociedades aseguradoras	ITsc < TFE hasta 10 años. Umbral de rentabilidad alcanzado en el 7º año
Petersen 2005	ITsc con gramíneas o ácaros durante 3-5 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACE	Social	Costos directos: ITsc >TFE. Al incluir en la evaluación los costes indirectos de los días de enfermedad SCIT<TFE
Ariano 2006	ITsc con parietaria durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACC	Social, sistema sanitario	ITsc<TFE; 80% de reducción de costos a los 3 años de suspender ITsc
Keiding 2007	ITsc con gramíneas durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACE ACU	Social, sistema sanitario	ITsc es costoefectiva por AVAC: en el rango de 10.000-25.000 € de AVAC y desde la perspectiva del sistema sanitario
Omnes 2007	ITsc con ácaros o polen durante 3-4 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACE	Social	Costo efectiva por el incremento del costo de los casos de asma evitados
Bruggenjurgen 2008	ITsc durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACU	Social, compañías aseguradoras	Umbral de rentabilidad a los 10 años. Después de los 15 años, ahorro anual de 140 € por paciente tratado con ITsc
Hankin 2008	Costos 6 meses antes y 6 meses después de ITsc	ACC	Sistema sanitario	Media ponderada de ahorro en 6 meses de $401 por paciente
Hankin 2010	ITsc durante 18 meses y TFE por razón necesaria; TFE por razón necesaria durante 18 meses	ACC	Sistema sanitario	La ITsc durante 18 meses reduce en un 33% los costes sanitarios totales comparado con TFE
Hankin 2013	ITsc y TFE por razón necesaria durante 18 meses; TFE por razón necesaria durante 18 meses	ACC	Sistema sanitario	Reducción de costos con ITsc durante 18 meses comparado con TFE: 42% de reducción en niños y 30% de reducción en adultos

ITsc: inmunoterapia subcutánea *ACC: análisis de costos y consecuencias*
ACE: análisis de costoefectividadA *CU: análisis de costos y utilidad* *AVAC: años de vida ajustados por calidad*

de tolerancia alérgeno-específica. Además de reducir la necesidad de tratamiento farmacológico sintomático a largo plazo, la ITA gracias a su efecto modificador de la enfermedad, puede prevenir la progresión de la RA a asma, el desarrollo de nuevas sensibilizaciones alérgicas y el aumento de la gravedad de la enfermedad. Estos resultados permiten traducir la eficacia clínica de la ITA en un beneficio económico importante. Este beneficio económico ha sido confirmado por diversos estudios que han comparado la inmunoterapia subcutánea (ITsc) y/o sublingual (ITsl) con el tratamiento farmacológico estándar (TFE) desde diversas perspectivas: social, sistema sanitario, compañías aseguradoras o una combinación de ellas (Tablas 1A y 1B). El diseño y el análisis empleado en estos estudios comparativos es variable e incluye, revisiones retrospectivas "en vida real" y modelos teóricos económicos (p. ej. análisis de costos y consecuencias). Los objetivos evaluados también son amplios y contemplan desde los costos totales en "vida real", hasta valores teóricos como los AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad de Vida Ganada) o el número de casos de asma evitados. En algunos estudios, la costo-efectividad se basa en la presunción de la eficacia persistente durante años tras la interrupción del tratamiento, o la prevención del asma.

Los estudios muestran cierta variabilidad en la costo-efectividad o en el umbral de rentabilidad de la ITA. En un estudio prospectivo a 6 años, que comparaba un ciclo de tratamiento de ITsc durante tres años con TFE, el ahorro económico se hizo significativo en el tercer año de tratamiento con AIT, alcanzó el 80% en el 4º año, y se mantuvo a lo largo de los 3 años siguientes al tratamiento. En otro estudio, el umbral de rentabilidad de costo-efectividad se alcanzó varios años después de la suspensión del tratamiento. Esto refleja probablemente el tiempo que se requiere para que el beneficio prolongado de la ITA sobrepase sus propios costes de tratamiento. Sin embargo, en general, los estudios que evalúan los costes por medio de contadores médicos o por datos de encuestas demuestran ahorros económicos significativos durante el tratamiento. Un estudio retrospectivo de análisis de encuestas a 12 años (datos en vida real), que incluyó aproximadamente 7.5 millones de personas, mostró un ahorro en costos totales sanitarios a los 18 meses del 30% en adultos y del 42% en niños con RA de re-

TABLA 1B

Estudios que comparan ITsl con tratamiento farmacológico estándar (TFE)

Estudio	Comparadores	Tipo	Perspectiva	Resultados
Berto 2005	1 año de TFE antes de ITsl; ITsl durante 3 años	ACE	Sistema sanitario, social	• Ahorro de costos con ITsl: • El año antes de ITsl: costos sanitarios medios anuales/ costos anuales totales por paciente fueron 505€ y 2672€ respectivamente. • Durante ITsl: 224€ (costos sanitarios) y 629€ (costos totales).
Berto 2006	ITsl con polen durante 3 años y TFE por razón necesaria, TFE	ACC	Sistema sanitario, social	• ITsl comparado con TFE: • Mayor ahorro medio en 6 años desde la perspectiva social y del pagador sanitario • Más casos de asma evitados y más pacientes mejorados
Bachert, 2007	ITsl con gramíneas durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACU	Social	ITsl es costo-efectiva por AVAC: Promedio de 0.0287 de AVAC incremental por estación comparado con TFE
Beriot-Mathiot, 2007	ITsl con gramíneas durante 3 años, continua o estacional, y TFE por razón necesaria; TFE	ACU	Social	ITsl es costo-efectiva por IICE estacional. ITsl continua es costo-efectiva si el efecto se mantiene ≥2 años tras el tratamiento
Canonica 2007	ITsl con gramíneas durante 3 años y TFE por razón necesariad; TFE	ACU	Social	ITsl es costo-efectiva por AVAC: Promedio de AVAC incremental 0.0167 por estación comparado con TFE
Berto 2008	ITsl con gramíneas durante 1 año; TFE durante 1 año	ACC	Compañías aseguradoras	Costos medios directos anuales para ITsl mayores que para TFE: 311.4€ y 179.8€ respectivamente.
Nasser 2008	ITsl con gramíneas durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACU	Social	ITsl es "muy costo-efectiva" por AVAC. El AVAC incremental a los 9 años es de 0.197, equivalente a 72 días extra de "salud perfecta" para los pacientes tratados con ITsl respecto a los que recibieron placebo
Ariano 2009	SITsl durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACC	Sistema sanitario	Costos sanitarios mayores para ITsl y TFE en el primer año, igual en los años 2° y 3° y, significativamente menores en los años 4° y 5° respecto a con TFE
Ruggeri 2013	ITsl durante 3 años y TFE por razón necesaria; TFE	ACE	Compañías aseguradoras, social	ITsl es costo efectiva por IICE. AVAC incremental de 0.127 en los pacientes con APPS medio y de 0.143 en los pacientes con APPS alto

ITsl: inmunoterapia sublingual; ACE: análisis de costoefectividad; ACC: análisis de costos y consecuencias; ACU: análisis de costos y utilidad; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; IICE: Índice de incremento costo-efectividad; APPS: ajustado al promedio de score de síntomas

ciente diagnóstico, que recibían ITA en comparación con una población control de RA que no la recibía. Este trabajo confirmó los hallazgos de un estudio pediátrico diseñado de forma similar, que encontró ahorro económico progresivo que se hizo significativo 3 meses después del comienzo de la ITA. Estos estudios retrospectivos en "vida real" ofrecen un apoyo fuerte a la costo-efectividad de la ITA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ozdoganoglu T, Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2012;**6**:11-23.
2. EFA Book on Respiratory Allergies. In: Valovirta E, editor. Brussels, Belgium: European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations; 2011.
3. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:S1-84.
4. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health* 2012;**12**:204.
5. Soni A. Allergic rhinitis: Trends in use and expenditures, 2000 to 2005. Statistical Brief #204. Bethesda, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
6. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi AV, Day D et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;**22**:1203-1210.
7. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:20.
8. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**: 1084-1091.
9. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**104**:79-85.

Sección H











HACIA UNA ESTRATEGIA GLOBAL COMPLETA PARA EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

* Contribución de la alergia a las enfermedades no transmisibles
* Enferemedades alérgicas en la agenda política
* Políticas y estrategias para facilitar el acceso al diagnóstico y al tratamiento de las enfermedades alérgicas
* Políticas y estrategias para reducir los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas
* El rol de la atención primaria en el manejo de las enfermedades alérgicas
* El papel de profesiones afines en el manejo de las enfermedades alérgicas
* El papel de las organizaciones de pacientes en el manejo de enfermedades alérgicas
* Commité de Organizaciones de Pacientes de la EAACI
* El rol de los farmacéutas en el manejo de las enfermedades alérgicas
* El papel de las escuelas en el manejo de las enfermedades alérgicas
* Plan de manejo integral de la alergia. Hacia una actitud centrada en el paciente
* Movilización social para el manejo de las enfermedades alérgicas
* Las mejores compras para la prevención y el control de la enfermedad alérgica
* Enfrentando las brechas de implementación para la prevención y control de la alergia
* Generación de recursos para la prevención y el control de la alregia
* Fortaleciendo la especialidad en alergia e inmunología clínica
* Examen EAACI-UEMS en alergia / inmunología clínica
* El manejo de las enfermedades alérgicas en países en vías de desarrollo
* El concepto de "Una Salud" y la enfermedad alérgica
* La alergia y el envejecimiento activo y saludable
* La alergia en internet
* iCAALL: Colaboración Internacional en Asma, Alergia e Inmunología
* Visión y plan de trabajo para la lucha contra la alergia

1 CONTRIBUCIÓN DE LA ALERGIA A LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

Shanthi Mendis
World Health Organisation
Geneva, Switzerland

El asma, la rinoconjuntivitis y la dermatitis atópica son tres enfermedades no transmisibles cuya causa es la alergia. Todas ellas pueden producir una limitación de la actividad y el funcionamiento y disminuir la calidad de vida, sobre todo cuando estas coexisten en el mismo individuo. La prevalencia varía entre países e incluso dentro de cada país. Globalmente, la prevalencia actual del asma, la rinoconjuntivitis y el eccema a los 13-14 años se encuentra en el 14,1%, 14,6 % y 7,3 % respectivamente, mientras que a los 6-7 años, se encuentra en el 11,7%, 8,5% y 7,9%.

Los datos de la relación entre la situación socioeconómica y la prevalencia de estas patologías son heterogéneos. Factores ambientales y genéticos juegan un papel importante a nivel etiológico. Las personas que sufren asma, rinitis o dermatitis atópica pueden sufrir también una mayor tendencia a desarrollar otros cuadros alérgicos relacionados con alimentos o medicamentos. Por el momento, se necesitan más estudios para entender la etiología de estas condiciones alérgicas.

ALERGIA A MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y PICADURAS DE INSECTOS.

La alergia a medicamentos, alimentos y picaduras puede presentarse como urticaria aguda, angioedema, disnea y otros síntomas de anafilaxia en la piel, a nivel gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular. La reacción anafiláctica, aunque infrecuente, puede ser mortal en minutos.

Las reacciones alérgicas por medicamentos se producen más frecuentemente por analgésicos, antibióticos, medios de contrastes radiológicos y relajantes musculares. Entre los alimentos que más reacciones alérgicas producen se encuentran los mariscos, el cacahuete y el huevo.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La anafilaxia puede ser tratada eficazmente si contamos con un buen acceso a servicios sanitarios de urgencias que estén provistos con adrenalina. Entre las estrategias de prevención de la anafilaxia se encuentra el aumento del conocimiento y concienciación de la existencia de alergia a alimentos y medicamentos, la elaboración de una historia clínica completa de posibles alergias a medicamentos en todos los pacientes y la aplicación más estricta de las leyes que regulan el etiquetado de los alimentos.

La mayoría de los casos de asma, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia a alimentos y a medicamentos debe ser diagnosticada y manejada en atención primaria siempre

MENSAJES CLAVE

- El asma, la rinoconjuntivitis y la dermatitis atópica, son tres enfermedades prevalentes no transmisibles causadas por alergia.
- La mayoría de los casos de enfermedad alérgica pueden ser diagnosticados en atención primaria, siempre que se cuente con un sistema de salud que funcione correctamente, incluyendo un adecuado acceso a medicación básica.
- El plan de acción global de prevención y control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona numerosas alternativas para cubrir las carencias en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles más importantes, entre ellas, el asma.
- Al reducir la mortalidad prematura a causa de las enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo el asma bronquial, se contribuiría al objetivo global de reducir el número de muertes prematuras por las principales enfermedades no transmisibles en un 25% para el 2025.



que exista un sistema sanitario que funcione correctamente e incluya el facil acceso a medicación básica.

Las hospitalizaciones y muertes por asma bronquial suelen producirse en situaciones de recursos reducidos, consecuencia, todo ello, de un sistema sanitario debil. El plan de acción global de prevención y control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona numerosas alternativas para cubrir las carencias en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles de mayor importancia, entre ellas, el asma.

La reducción de la mortalidad prematura por enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo asma bronquial, puede contribuir al objetivo global de reducir el número de muertes prematuras por las principales enfermedades no transmisibles en un 25% para 2025.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;**41**:73-85.
2. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable disease 2013-2020 (WHA 66.10). Geneva: World Health Organization; 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf .

2 ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LA AGENDA POLÍTICA

Nikolaos G. Papadopoulos
University of Manchester
Manchester, UK

MENSAJES CLAVE

- El rápido incremento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha impulsado a la ALERGOLOGIA como una especialidad médica y ha brindado una gran cantidad de material para la investigación
- Las actividades de la EAACI han sido imprescindibles para priorizar las enfermedades alérgicas en la agenda política Europea.
- La Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) se convirtió en el programa insignia de la Unión Europea, y reunió un número impresionante de instituciones europeas, que dieron como resultado cientos de publicaciones científicas y al menos dos proyectos que surgieron de los mismos, MEDALL y PreDicta.
- Siguiendo la propuesta de la Presidencia Polaca de la Unión Europea en el 2011, el Congreso Europeo reconoció formalmente a las enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo la alergia, como enfermedades de alta prioridad.
- La Declaración Escrita sobre la carga de las enfermedades alérgicas generó un interés significativo, y 178 miembros del Parlamento Europeo firmaron la declaración.

La alergia es un concepto moderno. A pesar de los casos reportados ocasionalmente, las enfermedades alérgicas eran raras hasta hace un siglo. Desde entonces y en paralelo a los grandes cambios en el estilo de vida, las enfermedades alérgicas se han convertido en una epidemia mayor: en algunos países, más de la mitad de la población ya se sensibilizó a alérgenos, mientras que aproximadamente el 30% sufre de uno o más enfermedades alérgicas. El rápido incremento en la prevalencia ha impulsado a la Alergología como una especialidad médica y ha provisto gran cantidad de material para la investigación, descubriendo las bases inmunológicas y la naturaleza sistémica de alergia y reuniendo la Alergia con la Inmunología Clínica. La investigación alérgica sigue siendo una necesidad clave para el control, entendimiento y prevención de los síntomas. El estudio y práctica de Alergia comenzó en Europa a principios del siglo XX, a partir de disciplinas ya bien establecidas, donde los síntomas alérgicos eran más frecuentes o más evidentes. Curiosamente escuelas muy diversas se desarrollaron en diferentes países generando tradiciones con polarización igualmente diversa que las líneas políticas en relación a la investigación alérgica y diversos servicios de salud. Tal diversidad permanece en Europa, donde algunos países consideran a la Alergología como una especialidad médica completa, mientras que otros como una Subespecialidad; en algunos casos no hay reconocimiento formal, mientras que la integración con la Inmunología es igualmente diversa. Algunos países como, por ejemplo Finlandia, han establecido un Programa Nacional en Alergia y Asma con resultados tangibles.

Las actividades de la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) han sido clave para priorizar las enfermedades alérgicas en la agenda política Europea. Esto se ha conseguido en varias ocasiones, aunque todavía no con consistencia. El apoyo dentro de la Unión Europea (EU) *Framework Program* (FP) 6 de la Global *Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN) fue un éxito notable, después de la presencia y el *'lobbying'* de EAACI en Bruselas. La *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN) se convirtió en el programa insignia de la Unión Europea y ha conseguido sustentabilidad, reuniendo a un número impresionante de instituciones europeas,

Fig.1 GA²LEN es tanto el resultado como el estímulo de la Agenda Europea de Investigación en relación a la alergia.



Fig. 2 Profesor Nicolaos Papadopoulos dirigiéndose a la Presidencia Polaca de la Unión Europea la conclusión del Consejo de la Unión Europea sugirió una inversión continua en enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo la alergia.



Fig. 3 La campaña de la EAACI apoyando la Declaración Escrita sobre la carga de las enfermedades alérgicas generó una apreciación significativa entre los MEPs.

que dieron como resultado cientos de publicaciones científicas y al menos dos proyectos que surgieron de los mismos, MEDALL y PreDicta, ambos incluidos en el marco FP7 (Figura 1).

Otro hito fue el reconocimiento formal por el Consejo Europeo de las Enfermedades Respiratorias Crónicas, incluyendo a las alergias, como enfermedades de alta prioridad, tras la propuesta de la Presidencia Polaca de la UE en el año 2011 (Figura2.). T

Tomando conciencia de la necesidad de una presencia consistente y de involucrarse en la UE y en los foros políticos internacionales, EAACI ha reabierto recientemente una oficina en Bruselas como el aliado principal y fuerza que apoya la propuesta de los miembros del Parlamento Europeo para una declaración escrita sobre la carga de la enfermedades alérgicas; esto ha generado un considerable interés y 178 miembros del Parlamento Europeo firmaron la declaración (figura3.).

Con una mirada hacia el futuro, la priorización de las enfermedades alérgicas se logrará mediante alianzas con organizaciones que buscan objetivos similares en el campo de la salud y la investigación. Es evidente que las alergias comparten los principales factores de riesgo con otras enfermedades crónicas no transmisibles. Un enfoque global, bien conocido por aquellos que manejan alergias, necesita considerar a todas las patologías crónicas y los cambios de estilo de vida necesarios para mejorar la salud de la población en general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderon M, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A et al EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:20.
2. Papadopoulos N, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.
3. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018--time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
4. Council of the European Union. Conclusion 16709/11.
5. European Parliament. Written Declaration 0022/2013 "Written declaration on recognising the burden of allergic disease.

3 POLÍTICAS Y ESTRATEGIAS PARA FACILITAR EL ACCESO AL DIAGNÓSTICO Y AL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Michael B. Foggs
Advocate Health Care
Chicago, USA

El mundo se encuentra en medio de una epidemia de asma y enfermedades alérgicas. Esto ha dado lugar a una necesidad insatisfecha de incrementar la accesibilidad a los servicios de alergia para aquellos que lo necesiten y que sean dados por aquellos que tienen la preparación para proveerlo. Tanto un diagnóstico tardío como uno errado de una condición atópica tienen como consecuencia un incremento en la morbilidad, la mortalidad y el uso de recursos en salud, lo que a su vez lleva a un resultado por debajo del óptimo, tanto para los pacientes que sufren de estas patologías, como para las instituciones que tienen a cargo el costo del manejo de las mismas. Una de las preguntas fundamentales que contemplan las instituciones y los proveedores de los servicios de salud es cuáles son las estrategias que deben ser implementadas para facilitar el acceso al diagnóstico y el tratamiento oportuno de las condiciones alérgicas, en el momento oportuno y de tal manera que disminuyan la morbilidad y mortalidad relacionada con las patologías alérgicas, que disminuya la utilización de recursos relacionada con estas enfermedades y que mejore la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

MENSAJES CLAVE

- Existe la necesidad no satisfecha en aquellos que lo necesitan de incrementar la accesibilidad a servicios de alergia e inmunología prestados por personal experto.
- No es posible aplicar en forma uniforme políticas o estrategias de accesibilidad en todas las circunstancias.
- En forma conjunta, la cobertura en salud y una fuente de atención regular satisfacen mejor tal necesidad insatisfecha que cada uno de estos aspectos por separado.
- Los hogares médicos centrados en el paciente que cuenten con apoyo de especialistas/subespecialistas en alergología, la atención coordinada, la remisión oportuna al alergólogo y el uso de telemedicina pueden mejorar y expandir el acceso al cuidado en salud en alergia e inmunología.

VARIABILIDAD EN ACCESO Y COBERTURA DE LOS SERVICIOS DE SALUD

A mayor ingreso económico menor la cantidad de retos en el acceso a un servicio de salud de alta calidad. El acceso a un buen manejo de asma y alergia varía, según el estado socioeconómico de uno, basado en el país en el cual uno vive y basado en la disponibilidad de personal entrenado para dar atención a tales condiciones. La cobertura financiera variable para la atención en salud en diferentes partes del mundo deja en claro que no existe una panacea en lo que se refiere a las políticas y estrategias para brindar servicios en salud. En consecuencia, no existen políticas ni estrategias uniformes que sean universalmente aplicables a todas las personas en todos los lugares del mundo. Sin embargo, algunos principios básicos pueden ser universalmente aplicables como estrategias para mejorar el acceso a los cuidados en salud con el propósito de facilitar el diagnóstico temprano y las intervenciones médicas y ambientales tempranas para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

COBERTURA EN SALUD NO ES IGUAL A UNA FUENTE DE ATENCIÓN MÉDICA REGULAR

Varios investigadores han señalado la importancia tanto del aseguramiento en salud, ya sea público o privado, como de una fuente de atención médica regular como aspectos importantes en la accesibilidad a la atención en salud que son, en par-

TABLA 1

Enfoques para mejorar el acceso a servicios de alergia e inmunología

1. Incluir especialistas/subespecialistas en alergia en hogares médicos centrados en el paciente para apoyo en casos complejos
2. Utilizar "coordinadores" de acceso al cuidado en salud para captar pacientes con enfermedades alérgicas y arreglar y coordinar su atención en alergia.
3. Educar a los proveedores primarios en salud acerca de cuándo es necesario remitir al alergólogo y alentar el concepto de manejo conjunto de las enfermedades alérgicas complejas entre los proveedores y los especialistas en alergia.

TABLA 2

Opciones de telemedicina para expandir el acceso a servicios de alergia e inmunología

1. Utilizar la tecnología de la telemedicina para proveer servicios seleccionados de alergia e inmunología virtualmente en cualquier parte, incluyendo consultorios de atención primaria, prisiones y áreas remotas.
2. Proveer una evaluación del riesgo de asma y de su manejo a través de citas en videoconferencia de telemedicina.
3. Proveer monitoreo de asma y alergia y reporte del mismo a través de aplicaciones médicas para teléfonos inteligentes y tabletas.
4. Usar portales y tecnología de comunicación basados en internet para proveer a los pacientes alertas automatizadas y retroalimentación importante tras haber sido diagnosticados con asma y enfermedades alérgicas.

te, dependientes del estatus socioeconómico del individuo. Existen ventajas obvias de cada una. En consecuencia, cualquier estrategia que busque incrementar el acceso al cuidado en salud de alergia e inmunología, para lograr diagnósticos e intervenciones tempranos, debería promover tanto la cobertura en salud como una fuente regular y consistente de atención médica. Los datos indican que, en comparación con los pacientes que tienen ambos aspectos mencionados, los pacientes con aseguramiento, pero sin una fuente de atención médica regular tienen mayores tasas de necesidades médicas insatisfechas y problemas al obtener cuidado especializado. El panorama contrario es muy importante de resaltar: carecer de aseguramiento teniendo una fuente de atención médica regular predice una mayor posibilidad de no obtener en forma oportuna atención urgente, recetas médicas y asesoría en salud que sea necesaria. Poder obtener atención especializada tiene más que ver con el hecho de tener una fuente de atención médica regular (y con las características de tal lugar). En muchas partes del mundo se ha hecho claro que tener un aseguramiento público o privado no necesariamente garantiza la capacidad de obtener los servicios necesarios en alergia e inmunología necesitados si no se cuenta con una fuente de atención médica regular. Recibir de hecho el cuidado en salud es claramente más importante que el acceso al sistema. Por tanto, cualquier política y estrategia para mejorar los servicios en salud en alergia e inmunología deben asegurar que estos servicios sean proporcionados de hecho y que al personal de salud de otras especialidades se le enseñe cuándo tales servicios se necesitan. La moraleja es que la cobertura en salud facilita tener una fuente de atención médica regular, pero es esta última, utilizada en forma habitual, lo que facilita proveer servicios de alergia e inmunología cuando son necesitados.

FORMAS DE MEJORAR Y EXPANDIR EL ACCESO

A pesar de los valientes esfuerzos de los investigadores en atención en salud, hasta la fecha no han logrado influir en los que desarrollan políticas para implementar estrategias ideales que facilitaran el diagnóstico y las intervenciones tempranos para muchas enfermedades alérgicas. La Tabla 1 contiene una lista de enfoques útiles para mejorar el acceso a los servicios en alergia e inmunología. La Tabla 2 describe algunas opciones de atención en salud en conexión que pudieran expandir el acceso a la atención en alergia e inmunología.

HOGARES MEDICOS CENTRADOS EN EL PACIENTE Y ORGANIZACIONES RESPONSABLES DEL CUIDADO

En Estados Unidos ha habido un gran movimiento hacia los hogares médicos centrados en el paciente (PCMH por sus siglas en inglés) liderados por un proveedor de cuidados con el apoyo de especialistas/subespecialistas en alergia e inmunología. Muchos PCMH funcionan bajo el auspicio de grandes entidades médicas denominadas Organizaciones Responsables del Cuidado (ACOs por sus siglas en ingles). Las ACOs son sistemas de prestación de servicios de salud que implementan un enfoque de atención coordinada y proveen atención de alta calidad a menor costo para grandes poblaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Starfield Barbara. Access, primary care, and the medical home. *Medical Care* 2008;**46**:1015-1016.
2. Tillotson CJ, Wallace LS, Lesko SE, Angier H. The effect of health insurance and a usual source of care on a child's receipt of health care. *J Pediatr Health Care* 2012;**26**:e25-35.
3. Cook NL, Hicks LS, O'Malley J, Keegan T, Guadagnoli E, Landon BE. Access to specialty care and medical services in community health centers. *Health Aff* (Millwood) 2007;**26**:1459-1468.
4. Shulkin DJ. The role of allergists in accountable care organizations. *Ann Allergy, Asthma & Immunol* 2013;**111**:437-438.
5. Foggs MB, Fineman SM. Shifting Paradigms: "the times they are a-changin'." *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**111**:431-432.
6. Ein D, Foggs MB. Accountable Care Organizations and the Allergist: Challenges and Opportunities. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**: 34-39.

4 POLÍTICAS Y ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Ruby Pawankar
Nippon Medical School
Tokyo, Japan

MENSAJES CLAVE

- Reducir los factores de riesgo especialmente los contaminantes ambientales, mejorar la nutrición, la actividad física y aumentar la tolerancia.
- Aumentar la capacidad de los establecimientos y mejorar la prestación de servicios de salud, aumentar la accesibilidad y asequibilidad al tratamiento.
- Elevar la prioridad de las enfermedades alérgicas a nivel del gobierno, en los formadores de políticas y al público en general.
- Establecer y reforzar las políticas nacionales y los planes para promover las intervenciones para tratar y reducir la cargas de las enfermedades alérgicas
- Apoyar la investigación que se enfoca en aumentar la tolerancia, la intervención temprana y la prevención, y el control de las enfermedades alérgicas.

UN PROBLEMA DE SALUD GLOBAL

La prevalencia de las enfermedades alérgicas está aumentando a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, en paralelo con otras enfermedades crónicas no transmisibles (ENTs) y en conjunto comprenden un gran reto para la salud pública. Incluyen la anafilaxia que pone en riesgo la vida, alergia a alimentos, asma, rinitis, conjuntivitis, angioedema, urticaria, dermatitis atópica, trastornos eosinofílicos, incluyendo esofagitis eosinofílica, alergia a medicamentos e insectos. Este incremento es particularmente problemático en niños, que soportan la mayor carga de esta tendencia en aumento, que ha ocurrido en las últimas dos décadas. Adicionalmente, la complejidad y gravedad de las enfermedades alérgicas, incluyendo el asma, continúan en aumento, especialmente en niños y adultos jóvenes.

El incremento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas se observa a medida que las sociedades mejoran sus ingresos y cambian su estilo de vida, hábitos dietéticos y mejoran su higiene. Los factores adicionales, como la actividad física, nutrición, contaminantes (externos y del interior), cambios climáticos, disminución en la biodiversidad, interacciones genes-ambiente, modulación epigenética y el microbioma, todos tienen influencia en el sistema inmune

POLÍTICAS Y ESTRATEGIAS

El reto de reducir la carga de estas enfermedades requiere un abordaje multifactorial y multidisciplinario que involucre distintas personas interesadas, incluyendo especialistas, científicos, gobiernos, legisladores pacientes, el público, los profesionales de la salud y la industria.

Algunas intervenciones simples, como el ejercicio físico, la dieta saludable y la conexión con la naturaleza y el campo, son formas potenciales de hacerle frente a este problema de salud mundial. Las estrategias de intervención temprana a través de las medidas de control ambiental, las intervenciones nutricionales basadas en evidencia, que potencialmente podrían incluir probióticos, prebióticos o vitamina D, etc., o intervenciones como inmunoterapia con alérgenos que pudieran reforzar la tolerancia inmunológica, son elementos clave para la prevención de la alergia (Figura 2). Al mismo tiempo, la complejidad de las enfermedades alérgicas y el asma, como ha sido identificado en investigaciones, resalta la necesidad de un abordaje más estratificado y personalizado para el tratamiento, como el uso de nuevos biológicos y biosimilares emergentes.

Se requiere de estudios epidemiológicos globales, aumento en la capacidad de establecimientos, aumento en la investigación sobre las

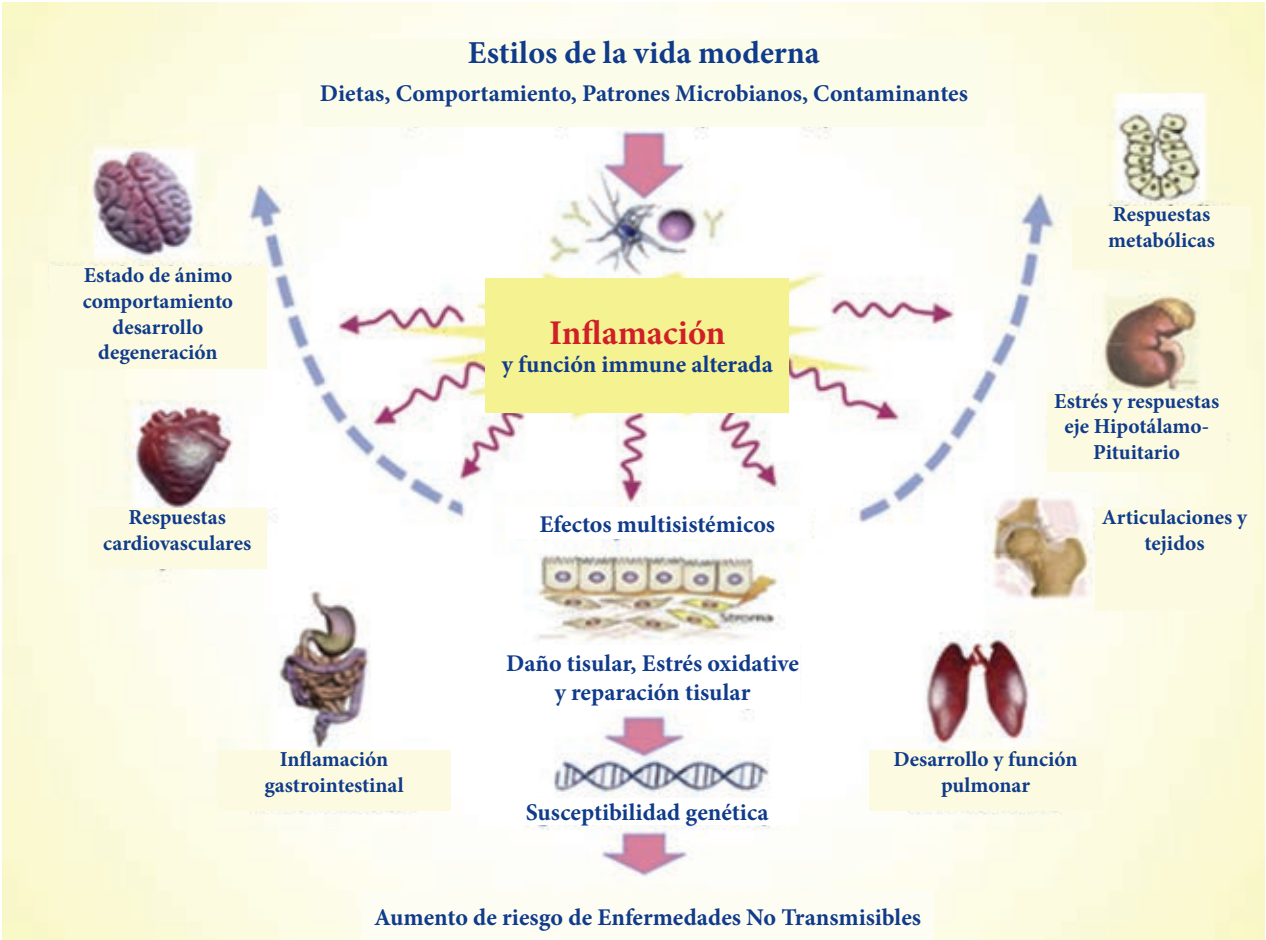


Fig. 1 Factores de riesgo en común, tanto para las enfermedades alérgicas, como las enfermedades no transmisibles. *(Reimpreso de J Allergy Clin Immunol, 131/1, Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases, 23-30, Copyright 2013, con autorización de Elsevier.)*

enfermedades alérgicas, especialmente en estrategias preventivas e intervenciones tempranas en la vida, acciones colaborativas entre organizaciones académicas e intercambios interdisciplinarios, junto con planes de acción nacionales bien definidos. Los planes de acción nacional deben tener como objetivo reducir los factores de riesgo, especialmente la contaminación ambiental tanto intra- como extramuros, desarrollar estrategias que aumenten la tolerancia y una mejoría en la nutrición y salud. Estos planes de acción deben estar basados en evidencia científica y una amplia experiencia clínica. La Organización Mundial de Alergia (por sus siglas en inglés WAO) ha tomado medidas en este sentido con el Libro Blanco de la Alergia de la WAO, el cual proporciona una visión comprensible del problema, incluye reportes de sus sociedades miembros nacionales sobre el estado actual de los recursos de alergia/inmunología en estos países, y ofrece recomendaciones sobre acciones a ejecutar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L et al; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy position statement. *World Allergy Organ J* 2013;**6**:3.
2. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:23-30.
3. Holgate ST. Stratified approaches to the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2013;**76**:277-291.
4. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.
5. Lötvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW et al American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); European Academy

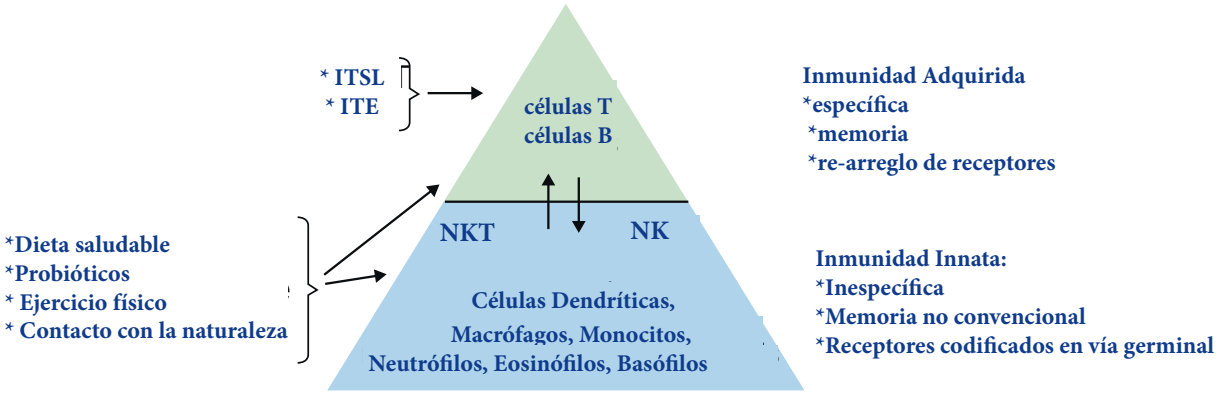


Fig.2 Inducción de la tolerancia como una estrategia clave hacia la prevención. (Tomado de Haahtela T, Holgate S, Pawankar R,et al; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy position statement. World Allergy Organ J. 2013;6:3.; Reimpreso con autorización, de acuerdo con la Licencia de contribuciones creativas comunes o su equivalente.)

of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); World Allergy Organization (WAO). We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:904-905.

6. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**:736-749.
7. Pawankar R, Canonica GW, Holgate S, Lockey R, Blaiss M. WAO White Book on Allergy, Update 2013. World Allergy Organization, Milwaukee, 2013.

5 EL ROL DE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Dermot Ryan
University of Edinburgh
Edinburgh, UK

M. Osman Yusuf
The Allergy & Asthma Institute
Islamabad, Pakistan

MENSAJES CLAVE

- Usualmente, la primera consulta de los pacientes es a la atención primaria o al médico generalista (MG)
- Los médicos generalistas, son los responsables en determinar si el problema que se presenta es una alergia o no.
- La mayoría de las enfermedades alérgicas son potencialmente tratables en la atención primaria.
- La estratificación de la gravedad debería facilitar la referencia adecuada al especialista.
- Existe una necesidad de investigación acerca de cómo la prestación de los servicios puede ser optimizada.

La población mundial ha superado siete mil millones y va en rápido ascenso, con un poco más de 8.7 millones de médicos para satisfacer sus necesidades, y una variabilidad de menos de 0.5 a 64 médicos por cada 10,000 personas. Una estimación conservadora de la prevalencia mundial de las alergias en cualquiera de sus formas, se encuentra alrededor de un 20%: estudios succesivos en diferentes lugares sugieren que la prevalencia está creciendo constantemente, con muy poca evidencia de que se llegue a una meseta. El número de alergólogos disponibles para afrontar este reto no se conoce, pero oscila entre 1:17,000 (República Checa) a 1:50 millones (Pakistán), y en el orden de 1:1 millón para países como Francia, Turquía y el Reino Unido. Con la carencia marcada de alergólogos capacitados en países con bajos y medianos ingresos económicos, la importancia del médico de atención primaria (MAP) y de los Médicos Generales (MGs) para el diagnóstico y el manejo de las enfermedades alérgicas es muy grande (Figura 1).

La primera consulta para los que creen que están sufriendo de alergia, es por lo general, el médico general o médico de familia (Figura 2).

Los síntomas pueden ser claros y directos, lo que facilita un diagnóstico y tratamiento apropiado, pero por otro lado, pueden llegar a ser más difusos y poco diferenciables. Además, muchos síndromes pueden tener una etiología alérgica (mediadas por IgE), así como una no alérgica. Determinar la fisiopatología del síndrome en cuestión, facilitaría su manejo, el primer paso es decidir si el síntoma actual representa una enfermedad alérgica o no.

En el entorno de la atención primaria, muchos pacientes se presentan con síntomas no muy bien definidos, pero con la firme convicción de que éstos se deben a una reacción alérgica; es entonces cuando la tarea del médico consistirá en determinar si existe alguna base médica para la existencia de estos síntomas, o si por el contrario, los pacientes sufren de síntomas o somatizaciones medicamente inexplicables. La prevalencia actual de las enfermedades alérgicas es considerablemente menor al número de pacientes que creen que pueden tener una enfermedad alérgica. Con relación a la alergia alimentaria, esta diferencia asciende a un 30% de personas, que consideran que ellos tienen una alergia a los alimentos, pero solo alrededor de un 3% están confirmados.

Por lo tanto, en relación al manejo de las alergias, el primer paso es decidir si el síntoma representa una enfermedad alérgica. El reto que enfrenta los MGs, se ve afectado aún más por la existencia de personas ajenas que toman ventaja de los temores y ansiedades de los pacientes, ofreciendo diagnósticos y tratamientos espurios para corregir el problema.

El gran reto es proveer a estos pa-

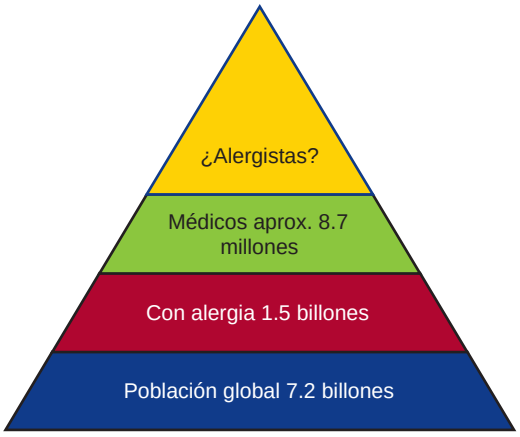


Fig. 1 Un esquema de la población global, el número de quienes padecen alergias y el equipo médico calificado para asistir esa demanda.

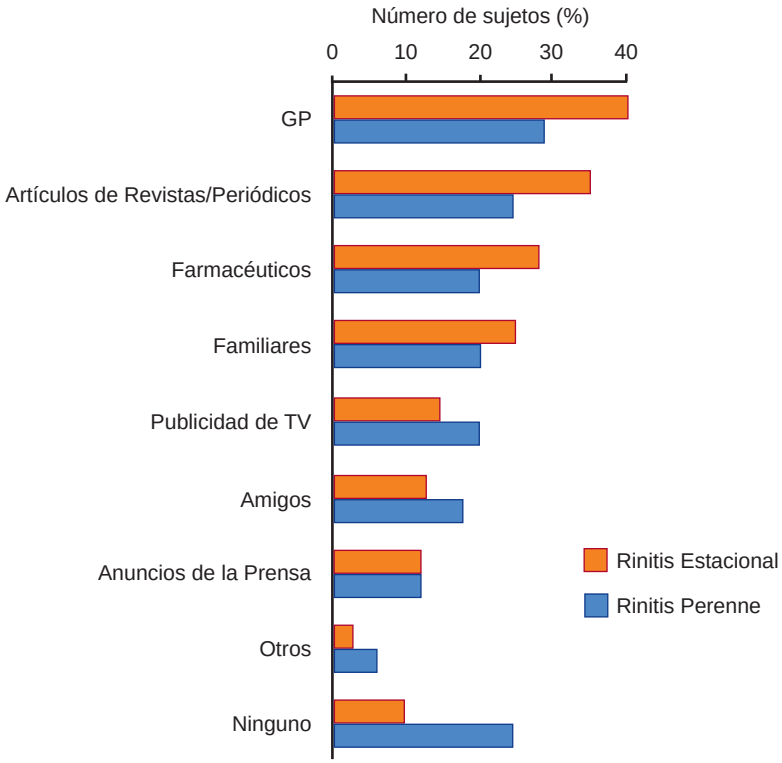


Fig. 2 Fuentes de información a pacientes para diagnóstico y manejo de la Rinitis Alérgica. *(Reproducido con permiso de Scadding G, Richards D, Price M. Patient and physician perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. Clin Otolaryngol Allied Health Sci 25:551-557, 2000).*

cientes de un servicio donde sus necesidades puedan ser atendidas de una manera apropiada y oportuna; para lograr esto, los médicos de atención primaria y los MGs necesitan entrenarse apropiadamente y contar con las habilidades para reconocer y manejar directamente los problemas alérgicos, y clasificarlos entre los que pueden ser manejados en la atención primaria con seguridad y eficiencia, y aquellos que requieran de una evaluación especializada, tales como los que necesitan pruebas de desafíos, inmunoterapia con alérgenos o el manejo de anafilaxia o de alergias alimentarias.

Se detallaron la necesidad y las prioridades para la investigación acerca de las mejores prácticas para el diagnóstico y el manejo apropiado de las alergias y el asma en la atención primaria, por la *International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG) en un ejercicio global Delphi al cual la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) ha dado su importancia, creando un Grupo de Interés de Atención Primaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization 2010, World Health Statistics 2010, ISBN 978 92 4 156398 7, World Health Organization, Geneva 27, Switzerland, viewed 16th September, 2010, http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html.
2. A Report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council Allergy Clin Immunol Int. *J World Allergy Org* 2006;**18**:4–10.
3. Yusuf OM. Management of co-morbid allergic rhinitis and asthma in a low and middle income healthcare setting. *Prim Care Respir J* 2012;**21**:228-230.
4. Pinnock H, Ostrem A, Rodriguez MR, Ryan D, Stallberg B, Thomas M et al. Prioritising the respiratory research needs of primary care: the International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) e-Delphi exercise. *Prim Care Respir J* 2012;**21**:19-27.
5. Agache I, Ryan D, Rodriguez MR, Yusuf O, Angier E, Jutel M. Allergy management in primary care across European countries -- actual status. *Allergy* 2013;**68**:836-843.

6 EL PAPEL DE PROFESIONES AFINES EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Berber Vlieg-Boerstra
University of Amsterdam
Amsterdam,The Netherlands

James Gardner
Royal Free Hospital
London, UK

Isabel Skypala
Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust,
London, UK

MENSAJES CLAVES

- En muchos países, la especialización en alergia de los nutricionistas está en sus primeras fases de desarrollo, mientras que las enfermeras en asma y alergia tienen un rol cada vez más reconocido en el cuidado del paciente en Europa.
- La piedra angular en el tratamiento de la alergia alimentaria es la dieta de evitación, eliminando únicamente aquellos alimentos cuya sensibilización se ha demostrado y se mantiene una dieta equilibrada, evitando restricciones innecesarias.
- En las últimas décadas, las enfermeras responsables de alergia y asma han desarrollado habilidades en el diagnóstico de la alergia, como prick –test, espirometría y provocaciones orales con alimentos. Recientemente, se las ha involucrado en ensayos clínicos.
- Profesionales Afines en alergia actúan también como profesionales de enlace entre el paciente alérgico, el médico y otros profesionales sanitarios para garantizar que los pacientes comprenden acabadamente su diagnóstico y tratamiento, y para mantener la comunicación entre las diferentes partes involucradas.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) siempre ha apoyado la participación de profesiones afines y, en 2010, se formó el grupo de interés de Profesionales Afines.

NUTRICIONISTAS

En Europa, el desarrollo de la especialización en alergia entre los profesionales de la nutrición, está en sus fases preliminares en muchos países. Claramente existe la necesidad de nutricionistas especializados en alergia con una mayor formación científica y práctica.

La piedra angular en el tratamiento de la alergia alimentaria es la dieta de evitación. Por ello, el manejo dietético por parte del nutricionista, comienza en el momento del diagnóstico para asegurar una dieta de evitación adecuada. En algunos países, los nutricionistas son entrenados para elaborar una dieta basándose en la historia clínica de alergia, con la intención de relacionar los síntomas con los alimentos que los causan y determinar el estado nutricional y las deficiencias existentes. (figura 1). En otros países, los dietistas sólo se involucran en el manejo nutricional de las dietas de evitación.

Las dietas de evitación pueden tener un impacto importante en la calidad de vida del paciente y pueden derivar en deficiencias y alteraciones en el desarrollo debido a eliminaciones alimenticias extensas. (Figuras 2 y 3). El consejo nutricional por parte de un dietista es un requisito esencial para garantizar un alivio óptimo de los síntomas, prevenir la exposición inadvertida a los alérgenos alimentarios, prevenir una evitación innecesaria, ayudar al crecimiento y desarrollo normal de los niños y proporcionarles una dieta sana y equilibrada. La lectura del etiquetado, la identificación de los alimentos de alto riesgo, comidas fuera de casa o en el comedor del colegio o guarderías,, las celebraciones de cumpleaños, vacaciones, viajes de ocio y de trabajo y otras circunstancias sociales deberían ser tenidas en cuenta en la planificación del manejo nutricional, para limitar al máximo la carga que suponen las dietas de evitación.

ENFERMERÍA

El papel de la enfermería en alergia es extremadamente importante. Las enfermeras son un activo valioso en el manejo de la enfermedad crónica; con el entrenamiento adecuado y la evaluación de sus competencias pueden proporcionar a los pacientes un cuidado de alto nivel. Los estu-

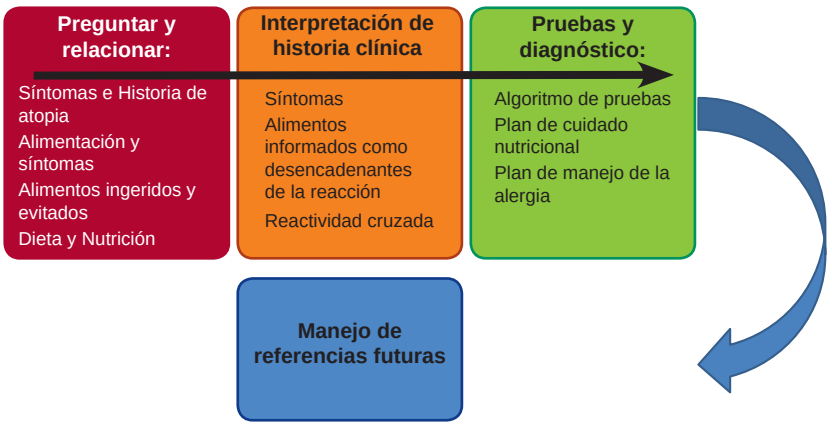


Fig. 1 Herramienta para una dieta orientada a la alergia en niños y adultos, actualmente en fase de desarrollo por el grupo de Profesionales Afines de la EAACI (rojo - esperar y obtener información; ambar - prepararse para unificar la información obtenida y formular un diagnóstico potencial; verde - el camino está libre para llevar a cabo las pruebas diagnósticas relevantes)..

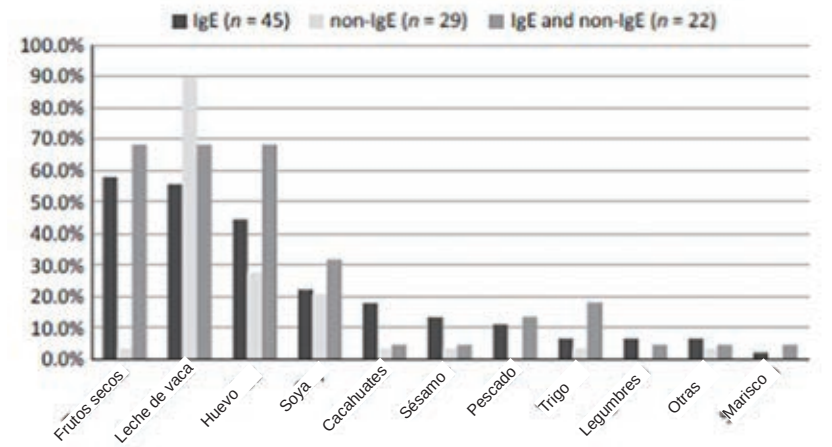


Fig.2 Resumen de los alérgenos más comunes excluidos de la dieta, estratificados por alergia alimentaria mediada por Inmunoglobulina E (IgE), no-IgE mediada y mixtas.

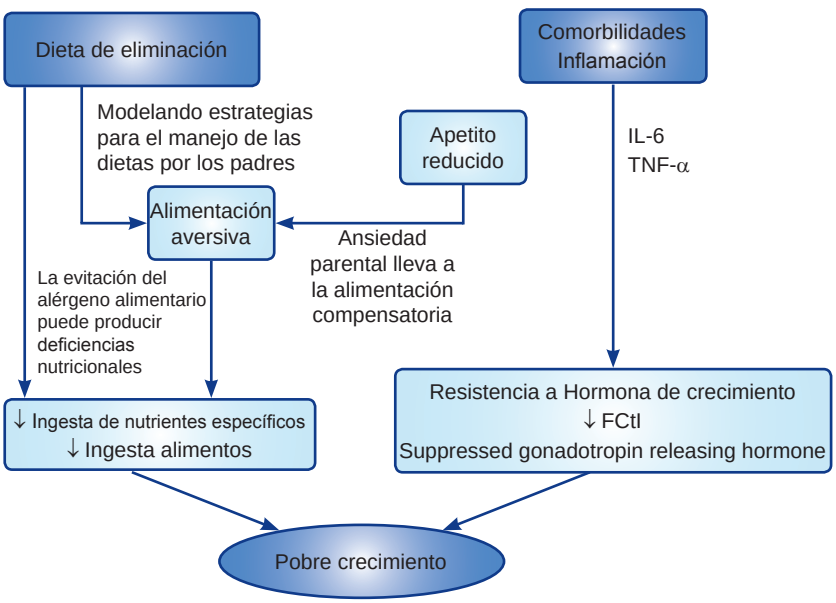


Fig. 3 Modelo propuesto para el desarrollo de malnutrición en el niño alérgico. FCtI (Factor de crecimiento tipo insulina), IL (Interleucina), TNF (Factor de necrosis tumoral)

dios en asma y otras enfermedades crónicas han demostrado un buen resultado para los pacientes y una mejora en el manejo de la condición del paciente con el apoyo de una enfermera/o especializada/o. En las últimas décadas, las enfermeras han desarrollado habilidades en el diagnóstico de alergia como prick-test, espirometría y las pruebas de desafío con alimentos. Se han desarrollado competencias más recientemente y otras están en desarrollo para estandarizar el cuidado y las prácticas. Enfermeras especializadas en alergia actúan como enlace y punto central entre el paciente, el médico y otros profesionales sanitarios para asegurar que el paciente entiende plenamente su diagnóstico y tratamiento y para mantener la comunicación entre todos los involucrados. Muchas enfermeras a lo largo del mundo están implicadas activamente en la implementación del tratamiento de las enfermedades alérgicas. Asimismo cada día se involucran más en investigaciones en alergia y asma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flokstra-de Blok BM, van der Velde JL, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, DunnGalvin A, Hourihane JO et al. Health-related quality of life of food allergic patients measured with generic and disease-specific questionnaires. *Allergy* 2010;**65**:1031-1038.
2. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Venter C, Dominguez-Ortega G, Cutts R et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet* 2014;**27**:227-235.
3. Venter C, Laitinen K, Vlieg-Boerstra B. Nutritional aspects in diagnosis and management of food hypersensitivity-the dietitians role. *J Allergy (Cairo)* 2012;**2012**:269376.
4. Wooler, E. The role of the nurse in paediatric asthma management. *Paediatr Respir Rev* 2001;**2**;76-81.

7 EL PAPEL DE LAS ORGANIZACIONES DE PACIENTES EN EL MANEJO DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

EAACI Patient Organisation Committee

MENSAJES CLAVE

- Las organizaciones de pacientes proporcionan tradicionalmente apoyo de tipo compañerismo, información y educación para los pacientes y sus cuidadores para hacer frente a su enfermedad.
- Las organizaciones de pacientes (OPs) revolucionaron la defensa y en consecuencia, el impacto político de OPs crece a medida que se esfuerzan acción y cambio, como se ha observado con la inclusión de representantes de los pacientes en órganos oficiales que asesoran sobre la salud, el cuidado y las políticas de investigación.
- El concepto del paciente como un "experto en la experiencia" se ha desarrollado con el objetivo de proporcionar información a la investigación y a la asistencia sanitaria utilizando su conocimiento único la experiencia de primera mano de una enfermedad.
- El Comité de Organización del Paciente de EAACI ofrece una plataforma bien organizada y sostenible para la comunicación y guías, permitiendo interacciones mutuamente beneficiosas entre los pacientes y médicos.

Las organizaciones de pacientes proporcionan tradicionalmente apoyo de tipo compañerismo, información y educación para los pacientes con el objetivo de apoyar su viaje a través del sistema de atención de salud. Las organizaciones de pacientes tienen como objetivo promover la prevención y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por las condiciones de salud y las de sus familias, a través de la participación del paciente y su empoderamiento.

El papel histórico de las organizaciones de pacientes en alergia, al igual que en otras enfermedades, es compartir las experiencias de los pacientes y en la actualidad esta es todavía una función crucial. Hoy en día, este intercambio también se expande a través de alianzas con profesionales de la salud en alergia, como alergólogos, atención de primer y segundo contacto y servicios de apoyo como dietistas y políticos responsables a todos los niveles. Dentro de estas alianzas, se organizan sesiones educativas para ayudar a los pacientes a entender su enfermedad y otorgarles poder, para que puedan participar como socios con pleno derecho en las actividades de la sociedad en las cuales quisieran participar activamente. (Figuras 1 y 2).

La globalización y la tecnología de la información son una gran oportunidad y un desafío para las organizaciones de pacientes. Los pacientes interactúan cada vez más en línea y aunque muchas organizaciones de pacientes siguen proporcionando información completa y clara en papel, esto se ha ido complementado con sitios web, videos, aplicaciones y redes sociales. Aquí los pacientes y los cuidadores pueden obtener información y publicar sus esperanzas para el futuro cercano y distante, mientras comparten sus temores. Tomando esta oportunidad de comunicación las organizaciones de pacientes revolucionaron la defensa (Figura 3) y, en consecuentemente, el impacto político de las organizaciones de pacientes crece a medidaque se esfuerzan por la acción y el cambio indicados, con la inclusión de representantes de los pacientes en órganos oficiales, que asesoran sobre la salud, la atención y las políticas de investigación.

Las organizaciones de pacientes también están desempeñando un papel cada vez más importante en el financiamiento de la investigación nacional e internacional. La participación del público y el paciente en proyectos europeos se ha convertido en un requisito clave en las deci-

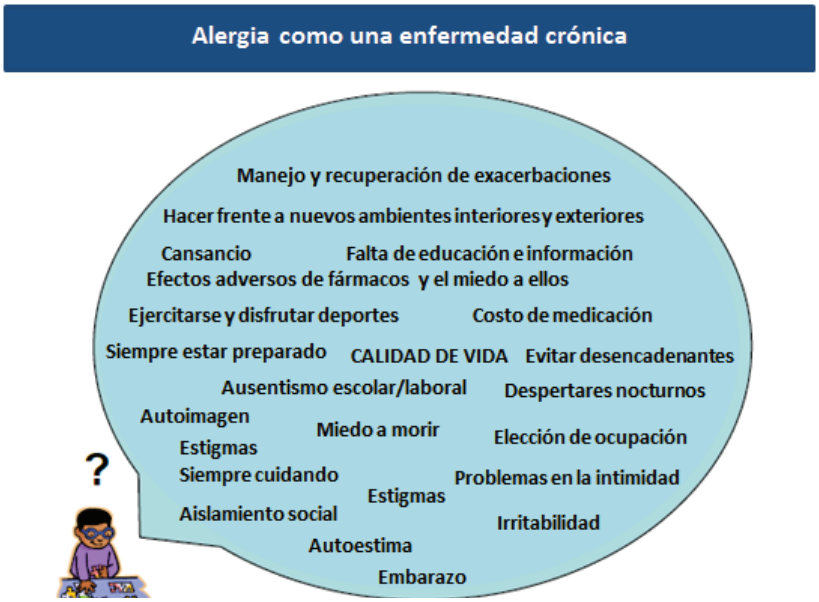


Fig. 1 Explicando a los pacientes el concepto de alergia como una enfermedad crónica.



Fig. 2 Entrenamiento de auto-inyector de Adrenalina.



Fig. 3 Representantes de los pacientes abogan por una mejor atención de alergia en el parlamento de la Unión Europea

siones de financiamiento.

La EAACI ha instalado un "Comité de Organización del paciente" para asegurar la entrada de los pacientes alérgicos en sus actividades. Esto dio como resultado, por ejemplo, la identificación de las necesidades de los pacientes para la colaboración en los ensayos clínicos. Por otra parte, dio lugar a una plataforma bien organizada y sostenible para la comunicación y las guías, permitiendo interacciones mutuamente beneficiosas entre pacientes y médicos.

Se ha desarrollado el concepto del paciente como un "experto en la experiencia". El paciente experto tiene como objetivo dar aportaciones a la investigación y al cuidado de la salud mediante su conocimiento único experiencia de primera mano de una enfermedad. Las organizaciones de pacientes han desarrollado procesos y metodologías para garantizar que sus miembros están completamente preparados para su participación en áreas como la investigación y ensayos clínicos, asegurando que los pacientes están disponibles para participar cuando sea necesario. Todos tenemos que trabajar juntos ya que la alergia es un importante problema de salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Wit MP, Berlo SE, Aanerud GJ, Aletaha D, Bijlsma JW, Croucher L et al. European League Against Rheumatism recommendations for the inclusion of patient representatives in scientific projects. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:722-726.
2. Nahuis R, Boon WP. The impact of patient advocacy: the case of innovative breast cancer drug reimbursement. *Sociol Health Illn* 2011;**33**:1-15.
3. Crevel RW, Baumert JL, Luccioli S, Baka A, Hattersley S, Hourihane JO et al. Translating reference doses into allergen management practice: Challenges for stakeholders. *Food Chem Toxicol* 2014;**67C**:277-287.
4. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.

EAACT COMITÉ: ORGANIZACIONES DE PACIENTES

aha! Center for Allergy Switzerland

Allergy India

Allergy New Zealand Inc

Anaphylaxis Australia Inc

Anaphylaxis Canada

Anaphylaxis Ireland

Anoiksi NGO

Asociacion espanola de alergicos a alimentos y latex

Association Francaise pour la Prevention des Allergie (AFPRAL)

Association québécoise des allergies alimentaires

Astma-Allergi Danmark

Deutscher Allergie und Asthmabund eV

European Federation of Allergy & Airway Diseases Patients Association

Food Allergy Italia

Food Allergy Research & Education

Fundacion Creciendo con Alergias Alimenarias

Prevention des Allergies A.S.B.L.

S.O.S Alergia

Swedish Asthma and Allergy Association

The Allergy Society of South Africa

The Anaphylaxis Campaign UK

The European Anaphylaxis Taskforce CV

The Hong Kong Allergy Association

Yahel Food Allergy Network Israel

8 EL ROL DE LOS FARMACÉUTICOS EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Maximin Liebl
Pharmaceutical Group of the European Union
Bolzano, Italy

Viktor Hafner
Austrian Chamber of Pharmacists
Vienna, Austria

Otto Spranger
Austrian Lung Union
Vienna, Austria

MENSAJES CLAVE

- Las enfermedades alérgicas son frecuentemente sub-diagnosticadas y muchos pacientes tienden a utilizar medios no probados para aliviar sus síntomas.
- Los farmacéuticos son a menudo los primeros profesionales de la salud en ver a una persona con riesgo de una enfermedad alérgica.
- Muchos estudios farmacéuticos demostraron que estos profesionales son capaces de identificar, aconsejar y remitir a la consulta médica pertinente a los pacientes con enfermedades crónicas no diagnosticadas, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas, EPOC y asma no controlada.
- Los farmacéuticos pueden brindar satisfactoriamente una proyección acerca de las personas en riesgo de padecer enfermedades alérgicas y motivarlos a consultar al profesional médico para recibir un correcto y temprano diagnóstico tratamiento.

Los síntomas de la alergia respiratoria son angustiantes e impactan negativamente en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, muchos pacientes con alergia respiratoria no reconocen su condición y no realizan la consulta médica pertinente. En un estudio europeo con una muestra de alrededor de 9 mil personas, Bauchau y colaboradores encontraron que la prevalencia de rinitis alérgica confirmada clínicamente era de 17% en Italia y 29% en Bélgica, con una prevalencia promedio del 23%. Sin embargo, sorpresivamente el 45% de esos sujetos no habían sido diagnosticados previamente por un médico.

Muchos pacientes tienden a usar métodos no convencionales para mejorar sus síntomas, muchas veces sin un diagnóstico certero. Dada la existencia de medicamentos de venta libre para los síntomas alérgicos, los farmacéuticos son, a menudo, los primeros profesionales del cuidado de la salud en ver a una persona con riesgo de tener una enfermedad alérgica. Por lo tanto, ellos se encuentran en una muy buena posición para identificar los pacientes con dicho riesgo.

En este contexto, la comunidad farmacéutica puede ser considerada un componente valioso en el equipo de cuidado primario de la salud, llegando a desempeñar un rol destacable en la identificación temprana de la patología y guiando a los pacientes al diagnóstico correcto. Muchos estudios de farmacia demostraron que los farmacéuticos están preparados para identificar, aconsejar y remitir a la consulta médica a los pacientes con patologías no diagnosticadas, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas, EPOC y asma no controlada.

El rol de los farmacéuticos en la identificación temprana de clientes con enfermedades alérgicas respiratorias fue recientemente evaluado en un estudio piloto llevado a cabo por la Federación Europea de Alergia y Asociaciones de Pacientes con Enfermedades de Vías Aéreas; en colaboración con el Grupo Farmacéutico de la Unión Europea, la Asociación de Farmacéuticos Austríaca y la Austrian Lungenunion. Entre abril y junio del 2013 (estación de elevadas manifestaciones alérgicas en Austria), farmacéuticos de 315 farmacias de Viena fueron invitados a evaluar el riesgo alérgico en clientes con síntomas de alergia respiratoria o que consultaron sobre el uso de antialérgicos de venta libre, usando el "Allergy Screening Test ASF Questionnaire". Se completaron 2297 cuestionarios, de los cuales el 76% estaban en riesgo moderado a alto de alergia (figura 1), aunque sólo el 35% del total había realizado una prueba para alergia. De aquellos 1486 participantes no testificados, el 68% estaban en un alto riesgo de padecer alergia (figura 2) y el 57% "no se sentían bien" debido a sus sín-

tomas (Figura 3). Los farmacéuticos recomendaron al 49% de sus clientes consultar a un médico por su riesgo alérgico.

El rastreo y la detección de casos son parte de las estrategias de prevención que buscan identificar y limitar las complicaciones que se asocian a las enfermedades crónicas. La búsqueda de alergias podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, al promover el diagnóstico temprano y un tratamiento apropiado y, por lo tanto, prevenir las exacerbaciones o los episodios que ponen en peligro la vida debido a la anafilaxia o el asma grave. Basado en los estudios antes expuestos, los farmacéuticos pueden realizar un monitoreo satisfactorio de la población en riesgo de padecer enfermedades alérgicas. Además, ellos pueden ocupar un lugar destacado en la motivación de los pacientes en riesgo a consultar a los profesionales médicos para, de esta manera, poder recibir un diagnóstico temprano y un tratamiento correcto, pero por sobre todo, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

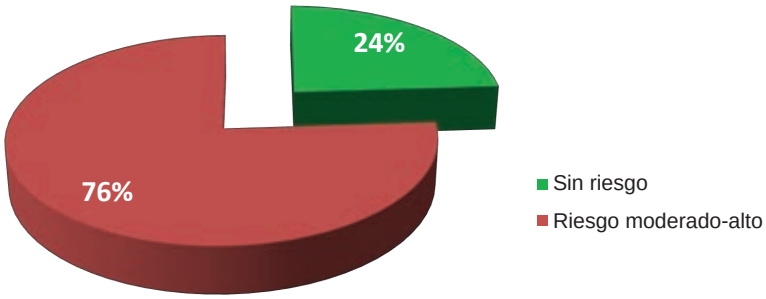


Fig. 1 Participantes con riesgo moderado-alto de alergia (n=2297)

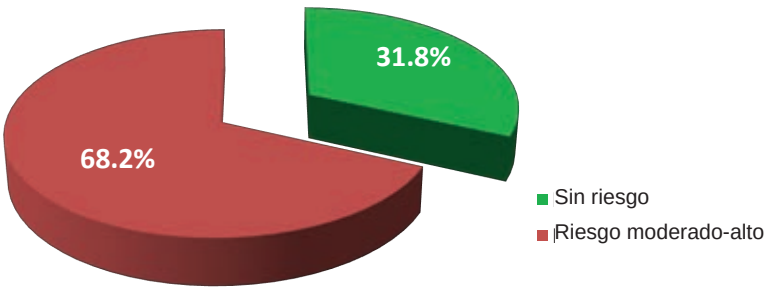


Fig. 2 Riesgo de alergia en los participantes que nunca fueron testificados (n=1486)

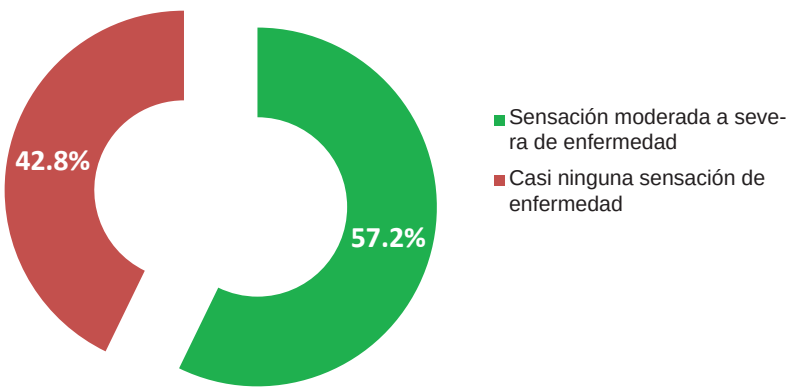


Fig. 3 Percepción de enfermedad en los participantes que nunca fueron testificados para alergia(n=1486)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valovirta E, Ed. EFA Book on Respiratory Allergies 2011.
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; **24**:758-764.
3. ARIA Guidelines for Pharmacists
4. Fathima M, Naik-Panvelkar P, Saini B, Armour CL. The role of community pharmacists in screening and subsequent management of chronic respiratory diseases: a systematic review. *Pharmacy Practice* 2013; **11**:228-245.
5. Fisher PE, Grabbe Y, Nolting H-D. Development and validation of a screening questionnaire for allergy airway diseases (ASF Screening Questionnaire). *Allergologie* 2006; **10**:S393-402.

9 EL PAPEL DE LAS ESCUELAS EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Angel Mazon
Children's Hospital La Fe
Valencia, España

La alergia es una condición que puede causar una variedad de condiciones como asma, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y angioedema, síntomas digestivos o anafilaxia. La prevalencia de las enfermedades alérgicas se encuentra alrededor del 25% de los niños en edad escolar en países desarrollados, y hay un aumento en la prevalencia en países en vía de desarrollo (Figura 1). Los niños alérgicos, en comparación con los no alérgicos, deben enfrentar no sólo los retos escolares sino también los problemas añadidos por la evitación alergénica, sus síntomas o el tratamiento que utilicen para controlar estos.

Las exacerbaciones del asma o de la dermatitis atópica y los trastornos del sueño asociados a estas condiciones o a la rinitis llevan a un incremento en el ausentismo escolar. El efecto sedante de los medicamentos tales como los antihistamínicos o la ausencia de sueño reparador pueden causar presenteísmo, un estado en el cual el niño asiste a la escuela, pero no puede concentrarse ni asimilar los objetivos de aprendizaje, causando un empeoramiento en el rendimiento escolar. Los niños alérgicos son vistos como "diferentes" debido a los signos de alergia o la necesidad de evitación de detonantes alérgicos y así pueden convertirse en el blanco de las burlas, la intimidación o el aislamiento de los

MENSAJES CLAVE

- Las enfermedades alérgicas afectan a cerca del 25% de los niños en edad escolar, la mayoría presentan sintomatología leve afortunadamente.
- Aún los casos no graves pueden afectar el rendimiento escolar y la calidad de vida.
- Reacciones graves que pueden ponen en peligro la vida pueden suceder en la escuela, especialmente en niños conalergia alimentaria.
- Se necesita educación a todo el personal escolar en la identificación y oportuno tratamiento de las reacciones graves.
- Se obtendrá un ambiente escolar más seguro a través de una red de colaboración que involucre médicos, enfermeras, personal escolar y asociaciones de pacientes bajo la cobertura de una legislación adecuada.



Fig. 1 Uno de cada cuatro niños en edad escolar tiene una alergia. ¿Cuál es el niño alérgico en la fotografía? Un objetivo de las escuelas es el de lograr un ambiente amigable y seguro acogiendo plenamente al niño alérgico.

RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health

Allergy Action Plan

bsaci improving allergy care

THIS CHILD HAS THE FOLLOWING ALLERGIES:

Name:

DOB:

Photo

Emergency contact details:

1) ☎

2) ☎

Child's Weight: Kg

Mild-moderate allergic reaction:

- Swollen lips, face or eyes
- Itchy / tingling mouth
- Hives or itchy skin rash
- Abdominal pain or vomiting
- Sudden change in behaviour

ACTION:

- Stay with the child, call for help if necessary
- Give antihistamine:
- Contact parent/carer (if vomited, can repeat dose)

Watch for signs of ANAPHYLAXIS
(life-threatening allergic reaction):

AIRWAY: Persistent cough, hoarse voice, difficulty swallowing, swollen tongue

BREATHING: Difficult or noisy breathing, wheeze or persistent cough

CONSCIOUSNESS: Persistent dizziness / pale or floppy suddenly sleepy, collapse, unconscious

If ANY ONE of these signs are present:

1. **Lie child flat.** If breathing is difficult, allow to sit
2. **Give EpiPen® or EpiPen® Junior**
3. **Dial 999 for an ambulance*** and say ANAPHYLAXIS ("ANA-FIL-AX-IS")

If in doubt, give EpiPen®

After giving Epipen:

1. Stay with child, contact parent/carer
2. Commence CPR if there are no signs of life
3. If no improvement **after 5 minutes, give a further EpiPen®** or alternative adrenaline autoinjector device, if available

*You can dial 999 from any phone, even if there is no credit left on a mobile. Medical observation in hospital is recommended after anaphylaxis.

How to give EpiPen®



Keep your EpiPen device(s) at room temperature, do not refrigerate.
For more information and to register for a free reminder alert service, go to www.epipen.co.uk

Produced in conjunction with:

Allergy UK leading the fight against allergy

Anaphylaxis Campaign

©The British Society for Allergy & Clinical Immunology
www.bsaci.org Approved Oct 2013

Additional instructions:
If wheezy, give 10 puffs salbutamol (blue inhaler) via spacer and dial 999

This is a medical document that can only be completed by the patient's treating health professional and cannot be altered without their permission.

This plan has been prepared by: _____

Hospital/Clinic:

☎ Date:

Fig.2 Ejemplo de un plan personal escrito con la identificación del niño, descripción de posibles síntomas, y pasos a seguir si estos ocurren. (Consultado en www.gsaci.org/about/download-paediatric-allergy-action-plans?EID=26293538&CID=4928446.)

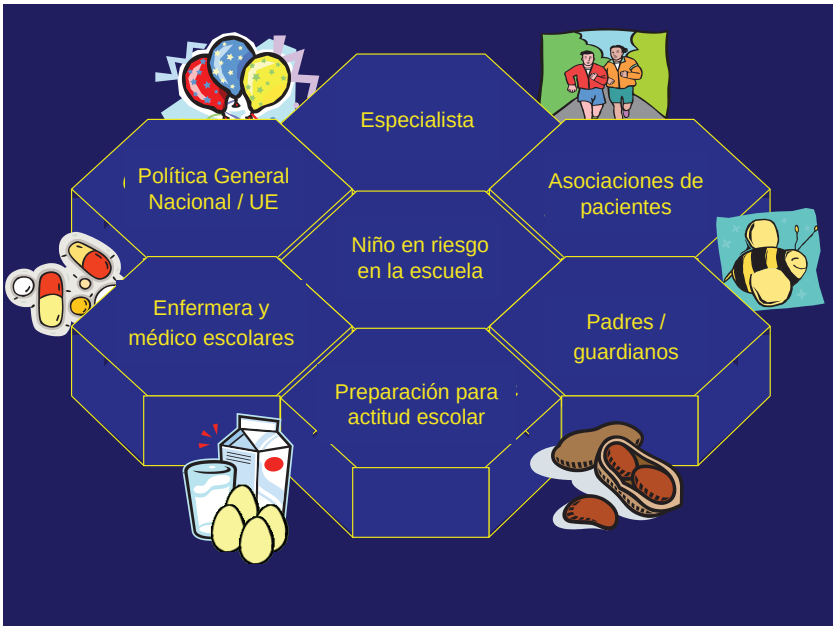


Fig. 3 Un ambiente escolar seguro para niños alérgicos requiere la acción conjunta de todos los interesados con roles específicos que incluyan crear conciencia, educación, prevención, tratamiento y legislación.

compañeros. Además, los profesores a veces excluyen a los niños alérgicos de ciertas actividades, por temor a una posible reacción.

El problema más preocupante para los niños con alergia grave son las "reacciones de riesgo vital", como es el caso de aquellos con alergia alimentaria o con asma graves. Existen datos de los registros de reporte de anafilaxia de niños con alergia alimentaria y reacciones graves, incluso muerte, en ambiente escolar. De igual forma, hay reportes de muerte o síntomas de riesgo vital por asma en las instalaciones o durante actividades escolares

Es por esto que se han hecho recomendaciones para obtener un ambiente más seguro en las escuelas. Se promueve que a cada niño con alergia grave se le entregue por escrito un plan personal con instrucciones de cómo actuar en caso de presentar una reacción (Figura 2). Un pilar importante es la educación de todo el personal escolar (maestros, personal de comedores y áreas de juego) acerca de la prevención, reconocimiento y oportuno tratamiento de las reacciones alérgicas graves. Las medidas preventivas se deben implementar también en salidas escolares, actividades deportivas y de entretenimiento.

Para lograr este objetivo, la colaboración entre los interesados es imprescindible: los profesionales de salud incluyendo médicos y enfermeras, el personal escolar, los padres y familiares, y las asociaciones de pacientes, todos ellos cumpliendo papeles de igual importancia (Figura 3). Existe una necesidad insatisfecha de cambios legislativos para definir los derechos de los niños alérgicos y también los deberes y la protección del personal escolar, cuando actúan de acuerdo a las instrucciones provistas por profesionales médicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP et al; and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;**368**:733-743.
2. Bock SA, Munoz-Forlang A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**119**:1016-1018.
3. Murphy KR, Hopp RJ, Kittelson EB, Hansen G, Windle ML, Walburn JN. Life-threatening asthma and anaphylaxis in schools: a treatment model for school-based programs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;**96**:398–405.
4. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lødrup Carlsen K et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010;**65**:681-689.

10 PLAN DE MANEJO INTEGRAL DE LA ALERGIA. HACIA UNA ACTITUD CENTRADA EN EL PACIENTE

Georg Schäppi
Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- La mayoría de las organizaciones de pacientes trabajan asumiendo que las personas alérgicas son autosuficientes y se responsabilizan por sí mismas.
- Las personas alérgicas y sus familias deben tener acceso a conocimiento relevante, actualizado y sólido en el momento y con la complejidad, profundidad y forma en que lo necesiten.
- Los pacientes deben tener las habilidades, circunstancias de vida y apoyo que necesiten para vivir sus vidas tan libres de síntomas como sea posible y con una calidad de vida consistentemente alta.
- Las medidas personalizadas son clave para la prevención y el tratamiento exitoso de las alergias.
- La mezcla ideal de comunicación mediante medios masivos (impresos y digitales) y la notificación individual con base uno-a-uno o uno-a-pocos, junto con herramientas de auto-supervisión en línea y sitios web personalizados pueden apoyar las medidas centradas en el paciente contra la epidemia de alergia.

ORGANIZACIONES DE PACIENTES CON ALERGIA

Las organizaciones de pacientes son principalmente entidades sin fines de lucro que representan centros de excelencia en el campo de la alergia, desde la perspectiva del paciente. Buscan una presencia pública visible para crear conciencia y entregar a la población mensajes relacionados con la prevención de alergia, mejor atención de los pacientes y calidad de vida. Las organizaciones de pacientes son puntos de contacto independientes para personas alérgicas y cuidadores, pero también para otros grupos interesados como medios de comunicación, empresas, centros de formación, políticos, autoridades y asociaciones. Los servicios que ofrecen abarcan desde el asesoramiento individual y cursos de formación y grupos de autoayuda, hasta proyectos de prevención y campañas para la población en general. A menudo, estos servicios se hacen posibles gracias a redes nacionales e internacionales generalizadas y a la cooperación estrecha con los principales expertos y organismos profesionales dentro de las esferas relevantes.

OBJETIVOS

Las organizaciones de pacientes buscan que las personas alérgicas y sus familias tengan acceso a conocimiento relevante, actualizado y sólido en el momento y con la complejidad, profundidad y forma en que cada caso lo necesite. Los pacientes deben tener las habilidades, circunstancias de vida y apoyo que necesiten para vivir sus vidas tan libres de síntomas como sea posible y con una calidad de vida consistentemente alta. Los inversionistas en la sociedad deberán asumir su parte de responsabilidad de las condiciones de vida relacionadas con la salud y la calidad de vida de todos los seres humanos.

SERVICIOS

Para alcanzar estos objetivos, estas organizaciones ofrecen a pacientes, cuidadores y otros grupos servicios claramente establecidos:

- documentación, publicaciones e información de alta calidad
- asesoramiento de expertos
- cursos de formación interdisciplinarios
- campañas de prevención e información sobre temas de actualidad.

Con ello, las organizaciones



Fig. 1 a - Implementación de un estilo de vida saludable como parte de la prevención primaria; b - Desarrollando las habilidades necesarias para lidiar con la enfermedad alérgica; c - Asesoramiento experto individual sobre una base de uno-a-uno.

apoyan la salud y calidad de vida de las personas alérgicas, sus familias y pacientes potenciales, y promueven la acción preventiva a través de una amplia diversidad de participantes. Estos realizan campañas a favor de servicios de alta calidad, ampliamente accesibles: prevención primaria enfocada en las condiciones y estilo de vida (Figura 1a); prevención secundaria al mejorar habilidades (Figura 1b). Asistidos por el desarrollo moderno de calidad, buscan alcanzar la mejor práctica profesional.

HACIA UNA ACTITUD CENTRADA EN EL PACIENTE

Desde una perspectiva global, el número de enfermos aumenta de manera constante. Asimismo, la diversidad de enfermedades alérgicas y alérgenos conocidos se incrementa. Al mismo tiempo, existe una creciente evidencia de que las medidas personalizadas son clave para el éxito en la prevención y el tratamiento de las alergias. Paralelamente, cada vez es más difícil recaudar fondos para las actividades de las organizaciones de pacientes. Hoy, éstas enfrentan fuertes desafíos por estos hechos. La mezcla ideal de medios de comunicación masiva (impresos y digitales) y asesoramiento individual con base uno-a-uno o uno-a-pocos (Figura 1c), este reto tiene que ser y será enfrentado de manera eficiente. Además, las herramientas de auto-supervisión en línea y sitios web personalizados pueden apoyar las medidas centradas en el paciente contra la epidemia de alergia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohammad Y, Fink-Wagner AH, Nonikov D. Assets and needs of respiratory patient organizations: differences between developed and developing countries. *J Thorac Dis* 2013;**5**:914-918.
2. Worth A, Regent L, Levy M, Ledford C, East M, Sheikh A.Living with severe allergy: an Anaphylaxis Campaign national survey of young people. *Clin Transl Allergy* 2013;**3**:2.
3. Noerreslet M, Jemec GB, Traulsen JM. Involuntary autonomy: patients' perceptions of physicians, conventional medicines and risks in the management of atopic dermatitis. *Soc Sci Med* 2009;**69**:1409-1415.
4. Rich M, Taylor SA, Chalfen R.Illness as a social construct: understanding what asthma means to the patient to better treat the disease. *Jt Comm J Qual Improv* 2000;**26**:244-253.
5. Licskai C, Sands TW, Ferrone M.Development and pilot testing of a mobile health solution for asthma self-management: asthma action plan smartphone application pilot study. *Can Respir J* 2013;**20**:301-306.

11 MOBILIZACIÓN SOCIAL PARA EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS

Tomás Chivato Pérez
University CEU San Pablo
Madrid, España

MENSAJES CLAVE

- Se necesita una colaboración activa entre trabajadores de la salud, médicos enfermeras y sanitaristas, nacionales e internacionales, autoridades políticas y del Sector Salud nacionales e internacionales, a parte de las asociaciones de pacientes para hacer frente a la pandemia de alergia.
- Maestros y padres de familia deberían ser informados y entrenados en actitudes y comportamiento para lidiar con las alergias, tanto su prevención como su tratamiento, y deben involucrarse activamente en leducir la exposición al humo de tabaco.
- La formación de pregrado y postgrado de todos los profesionales sanitarios deben mejorar sus conocimientos sobre las enfermedades alérgicas
- Las campañas de educación, sensibilización y movilización liderados por sociedades científicas elevarán las normas para el diagnóstico precoz y la gestión eficiente de las enfermedades alérgicas

Las enfermedades alérgicas son realmente una epidemia no infecciosa del último siglo . La incidencia de estas enfermedades aumenta de forma continua cada año, afectando a millones de personas de todas las edades, desde la infancia hasta la vejez. Las enfermedades alérgicas representan condiciones crónicas que inciden en la calidad de vida, tanto física , social , como emocionalmente, de las personas con una alergia, tabla 1.

A veces la enfermedad se manifiesta en una forma aguda, (ataque de asma o reacciones anafilácticas), que puede desencadenar la muerte.

Estas enfermedades conllevan un costo sanitario significativo de diferentes maneras: costos directos e indirectos, tangibles e intangibles. Para lograr la prevención , el diagnóstico y el tratamiento adecuados de estas enfermedades alérgicas, es esencial que haya una colaboración activa entre todos los trabajadores de la salud, nacional e internacionalmente, incluyendo médicos, personal sanitario, farmacéuticos, políticos y autoridades sanitarias, además de las asociaciones de pacientes, quienes juegan un papel importante

Un porcentaje significativo de pacientes alérgicos, son sub-diagnosticados , sub-tratados y se muestran insatisfechos con sus tratamientos. Abordar estas deficiencias nos puede ayudar a optimizar los cuidados de la alergia y en última instancia la calidad de vida .

Existe aún un desconocimiento generalizado acerca de las principales enfermedades alérgicas. Indudablemente hay algunos aspectos que pueden ser mejorados, los cuales se explican en la tabla 2.

Se educan billones de niños y jóvenes en guarderías, colegios y universidades, Muchos de estos estudiantes presentan alguna de las enfermedades alérgicas.

Maestros y personal encargado deberían ser informados y entrenados en actitudes y comportamientos para manejar las alergias, tanto en la prevención (alergia alimentaria) como en los aspectos terapéuticos, (p.ej. exacerbación de asma inducida por ejercicio) El consumo de tabaco aun sigue siendo un problema no resuelto en la educación sanitaria.

El entrenamiento de todos los profesionales de la salud, debería mejorar su conocimiento en enfermedades alérgicas.

Pocas escuelas de medicina o enfermería tienen alergología como una materia de pregrado. Actualmente ha aumentado la participación de

TABLA 1

Los pacientes sufren de:						
	Ninguno	Parte del tiempo	Algunas veces	Mayor parte del tiempo	Todo el tiempo	No sabe / No contesto
Síntomas						
Pobre concentración	53%	21%	17%	6%	2%	0%
Cansancio	36%	22%	23%	12%	6%	0%
Insomnio	47%	20%	20%	9%	4%	0%
	Para nada	Un Poco	Algo	Muy	Extremada-mente	No
	Restringido	Restringido	Restringido	Restringido	Restringido	Relevante
Limitaciones						
Trabajo pesado	51%	19%	13%	6%	3%	8%
Ejercicio	29%	24%	18%	9%	4%	15%
Jardinería	32%	15%	13%	9%	7%	24%
Trabajo en casa	54%	20%	11%	5%	2%	8%
Subiendo escaleras	42%	21%	14%	8%	4%	11%
Pasar tiempo al aire libre o en el campo	36%	21%	17%	12%	9%	5%
Visitar amigos y parientes		62%	19%	11%	4%	2% 2%
Jugar con los niños	56%	15%	7%	3%	1%	18%
	Desacuerdo Totalmente	Desacuerdo	De Acuerdo	De Acuerdo Totalmente	No Relevante	No Sabe/ No Contesta
Considerando lo siguiente[d]						
Sentirse enfermo	38%	39%	17%	3%	3%	0%
Algunas veces enojado o frustrado por esta condición	29%	28%	31%	9%	3%	0%
Algunas veces avergonzado por síntomas rinitis, ojos llorosos	31%	30%	27%	8%	4%	0%
Sintiéndose poco atractivo	29%	28%	30%	9%	4%	0%
Sintiendo que la gente se molesta por los ataques	36%	40%	13%	3%	8%	0%
Condición negativa para la vida sexual	41%	36%	11%	2%	10%	0%
Condición que afecta la habilidad de ejercicio	23%	31%	29%	7%	10%	0%
Condición que sea dificil ser espontaneos	36%	38%	18%	3%	5%	0%
No toma medicamento frente a otras personas	7%	12%	39%	25%	17%	0%

[a] *Los pacientes que completaron el segundo cuestionario de auto-reporte..* [b] *Pregunta: Recordándose la última vez que usted sufrió de alergia, Durante cuánto tiempo experimentó usted los siguientes síntomas?* [c] *Pregunta: Por favor, indique para cada una de las actividades enumeradas a continuación qué tan restringido se ha sentido por su alergia la última vez que experimentó síntomas.* [d] *Pregunta: Por favor, indique para cada una de las declaraciones a continuación en qué medida está de acuerdo o en desacuerdo. Reproducido con permiso de Chivato T, Valovirta E, Dahl R,et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22:168-79.*

TABLA 2

Los pasos clave en la mejora de la gestión de las enfermedades alérgicas
• Mejora de la formación de pregrado y posgrado en alergología e inmunología clínica (incluyendo especialidades afines, como la atención primaria, pediatría, neumología, otorrinolaringología, dermatología)
• Campañas de educación, sensibilización y movilización organizadas por las sociedades científicas líderes en el campo
• JUnir fuerzas en alianzas internacionales como iCAAL y GARD. La participación de las autoridades competentes desde la Organización Mundial de la Salud hasta los Ministerios de Salud en los diferentes países

profesores que consideran la alergología como una materia relevante en la universidad. De la misma manera es muy importante asegurarse que la especialidad de alergia sea reconocida en todos los países dentro de los programas de entrenamiento de posgrado. Los médicos de primer contacto y pediatras deben ser entrenados adecuadamente para lograr diagnósticos oportunos y un adecuado manejo de la enfermedades alérgicas a largo plazo.

Aunque los medios masivos convencionales (TV, radio, prensa) e internet han incrementado la atención a las enfermedades alérgicas, es la responsabilidad de todas las organizaciones asegurar la difusión de información adecuada a todos los pacientes, familiares y el personal encargados de los mismos.

Las sociedades científicas liderean varias campañas de educación, concientización y movilización. Un ejemplo de esta clase de campañas de iniciativa son las de inmunoterapia, alergia alimentaria, y del conocimiento de las alergias, que han sido impulsado por la Academia Europea Asma e Inmunología (EAACI)

Siendo las enfermedades alérgicas un gran problema de salud pública las iniciativas para su concientización deberían ser tratadas con igual importancia . Por ejemplo las actividades de la alianza global para enfermedades respiratorias (GARD) son muy importantes, ya que generan conciencia a través de las diferentes autoridades de la organización mundial de la salud OMS y los Ministerios de Salud de los diversos países.

Sólo con un trabajo conjunto se podrá mejorar el conocimiento del público de la alergología y de las enfermedades alérgicas y de esta manera los pacientes alérgicos recibirán el mejor manejo que se merecen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. http://www.eaaci.org/eaacimedia/campaigns.html
2. http://www.who.int/respiratory/gard
3. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, de Monchy J, Bloch Thomsen A, Palkonen S et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;**22**:168-179.
4. Potter P , Warner J, Pawankar R, Kaliner M, Del Giacco S, Rosenwasser L; on behalf of the WAO Specialty and Training Council. Recommendations for Competency in Allergy Training for Undergraduates Qualifying as Medical Practitioners: A Position Paper of the World Allergy Organization. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; **20**:179-184.
5. Papadopoulos NG, Agache I, Bacbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.

12 LAS MEJORES COMPRAS PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Tari Haahtela
Helsinki University Hospital
Helsinki, Finlandia

MENSAJES CLAVE

- En niños, la mejor manera de promover la salud es dar recomendaciones similares a todos ellos, esto es una dieta equilibrada, ejercicio físico y mantener un contacto estrecho con el entorno natural, independientemente de que sean o no alérgicos.
- Se deben implementar recomendaciones para dejar de fumar así como las leyes anti-tabaco, debido a que la exposición ambiental al humo del tabaco en niños sigue siendo un problema mayor. La contaminación del aire intramuros y afuera se debe enfrentar por igual.
- Las poblaciones modernas y urbanizadas han perdido factores que balancean la tolerancia inmunológica. El reto es volver a conseguir el balance y fortalecer la tolerancia inmunológica. Se debe alentar a la población a adoptar actitudes sensatas, deshacerse de dietas innecesarias y consumir dietas que promuevan la salud en general y el balance inmune.
- La Alergia se debe abordar a un nivel social: a todos los profesionales de la salud, cuidadores, puericultores y personal escolar se les debe facilitar instrucciones directas para atender a pacientes alérgicos con síntomas leves.

Típicamente, las estrategias y recomendaciones para la prevención de enfermedades alérgicas han sido bastante restrictivas y basadas en evidencia científica relativamente pobre. Datos recientes indican que la mayoría de los niños no se benefician a largo plazo de dietas de evitación o de tomar precauciones adicionales para evitar la exposición a alérgenos ambientales. En la práctica clínica, la evitación de alérgenos inhalados como pólenes, epitelios de animales o ácaros es difícil, si no imposible. Por ejemplo, en el domicilio se pueden reducir los ácaros, pero éstos no pueden erradicarse, y las estrategias de evitación para controlar la alergia a ácaros han sido decepcionantes.

En niños, la mejor manera de promover la salud es dar recomendaciones similares a todos ellos, esto es una dieta equilibrada, ejercicio físico y mantener un contacto estrecho con el medio ambiente, independientemente de que sean o no alérgicos. Esto no significa que no se pueda mejorar el medio ambiente de muchas maneras. Se deben implementar recomendaciones para dejar de fumar así como las leyes anti-tabaco, debido a que la exposición ambiental al humo del tabaco en niños sigue siendo un problema mayor. La contaminación del aire intra- y extramuros se debe enfrentar por igual. Del mismo modo, la evitación de agentes con potencial para producir síntomas graves es aún, y debe seguir siendo, parte del arsenal terapéutico de un alergólogo competente.

Sin embargo, es evidente que las poblaciones modernas y urbanizadas han perdido factores que balancean la tolerancia inmune. El crecimiento poblacional, la rápida urbanización, la destrucción de áreas naturales (verdes), la deforestación y los cambios en la nutrición y agua de consumo doméstico contribuyen a reducir la biodiversidad. Esto puede reducir la interacción entre el ambiente y la microbiota humana, pudiendo inducir disfunción inmune, alteración en tolerancia y aparición de enfermedad clínica (Figura 1). El reto es volver a conseguir el balance y fortalecer la tolerancia inmune. Se está produciendo un cambio en el paradigma que afecta especialmente la prevención, los consejos prácticos y la educación de los pacientes. Todo

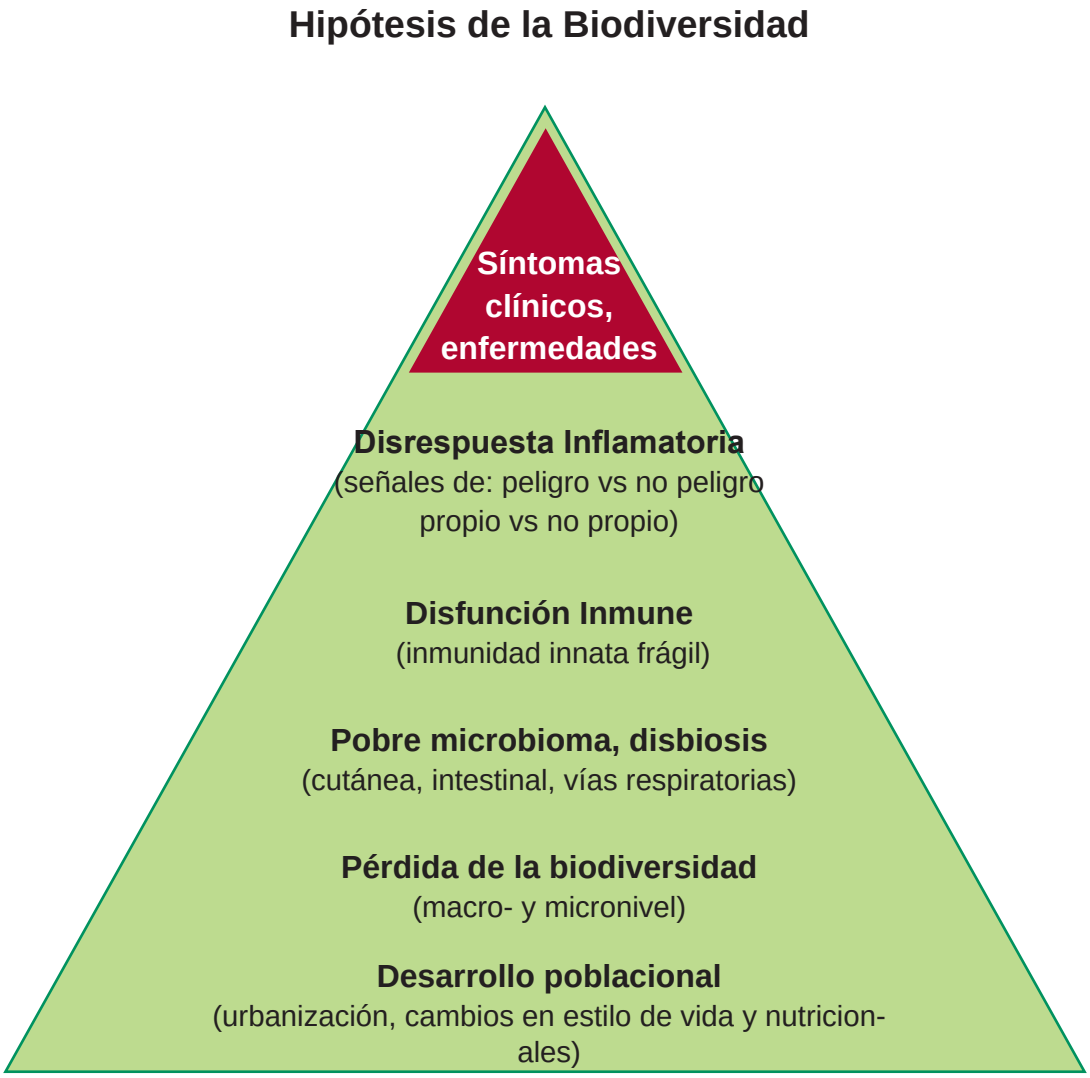


Fig. 1 La explosión poblacional ha causado cambios importantes en la interacción humana con el medio ambiente. La pérdida de la biodiversidad, ya sea a macro o a micronivel, es una amenaza mayor para la humanidad

lo que las personas comen, beben, tocan o respiran modula su microbioma cutáneo, intestinal y respiratorio y mantiene alerta los procesos inmunes. La tolerancia es un proceso activo, entrenado y puesto a prueba continuamente por el medio ambiente.

El número de individuos alérgicos es tan alto que no todos ellos pueden recibir atención médica por especialistas. No es del interés de la sociedad, ni de los pacientes proveer un tratamiento especializado a un número grande de personas con síntomas leves que difícilmente son diagnosticados como una enfermedad. No es infrecuente que tanto en la prevención de alergia como en el tratamiento los pacientes estén sobre-tratados. Los médicos y enfermeros de atención primaria, en centros de salud, clínicas pediátricas y escuelas necesitan ser provistos con instrucciones directas para atender a los pacientes con síntomas leves. Se debe alentar a la población a adoptar actitudes sensatas, deshacerse de dietas innecesarias y consumir dietas que promuevan la salud general y el balance inmune.

Las recomendaciones finlandesas, junto con el Programa Nacional de Alergia 2008-2018 se exponen como ejemplo en la Tabla 1. Los mensajes han sido bien acogidos tanto por los profesionales de la

TABLA 1

Mensajes prácticos para desarrollar y mejorar la tolerancia

Prevención Primaria

- Apoyar la lactancia materna, alimentos sólidos desde los 4-6 meses,
- No evitar la exposición ambiental de manera innecesaria (ej: comidas, mascotas)
- Fortalecer la inmunidad mediante un mayor contacto con la naturaleza.
- Fortalecer la inmunidad realizando ejercicio físico regular.
- Fortalecer la inmunidad mediante dieta saludable (ej: dieta mediterránea o báltica).
- Uso de antibióticos sólo en caso de verdadera necesidad, la mayoría de los microorganismos incrementa la salud del sistema inmune
- Las bacterias probióticas en alimentos fermentados u otras presentaciones pueden fortalecer la función inmune
- No fumar (ej: aumento del riesgo de asma en niños de padres fumadores)

Prevención Secundaria y Terciaria

- El ejercicio físico realizado regularmente es anti-inflamatorio
- La dieta saludable es anti-inflamatoria (p.ej.: dieta mediterránea o báltica tradicional mejoran el control del asma)
- Las bacterias probióticas en alimentos fermentados o en otras presentaciones pueden ser anti-inflamatorias.
- Inmunoterapia específica con alérgenos:
  - Alérgeno sin modificar (alimentos)
  - Comprimidos sublinguales o gotas (pólenes, ácaros)
  - Inyecciones subcutáneas (p.ej.: picadura de insectos)
- Control temprano de la inflamación bronquial/cutánea con medicación anti-inflamatoria..
- Encontrar tratamiento para control a largo plazo
- No fumar (ej: los tratamientos para asma o alergia no tienen efectos completos en fumadores)

salud como por los pacientes alérgicos. Las primeras experiencias con el nuevo modelo son alentadoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johansson SGO, Haahtela T (Eds.). Prevention of allergy and allergic asthma. World Allergy Organization Project Report and Guidelines. Clinical Immunology and Allergy 2004; 84:1-211.
2. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B et al; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;**7**:e43214.
3. Wahn U. Considering 25 years of research on allergy prevention--have we let ourselves down? *Pediatr Allergy Immunol* 2013; **24**:308-10.
4. Pelkonen AS, Kuitunen M, Dunder T, Reijonen T, Valovirta E, Mäkelä MJ; Finnish Allergy Programme. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008-2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; **23**:103-116.
5. Haahtela T, Holgate ST, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Carabal-lo L et al. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;**6**:3.
6. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018-- time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.

13 ENFRENTANDO LAS BRECHAS DE IMPLEMENTACIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ALERGIA

Victòria Cardona
Vall d'Hebron University Hospital
Barcelona, España

MENSAJES CLAVE

- La implementación de cualquier programa de prevención o control de enfermedades siempre representa un gran reto.
- La planificación de objetivos claros y simples es crucial para el éxito.
- La participación de todos los interesados es una buena estrategia.
- El uso de herramientas de comunicación innovadoras y exitosas para llegar a las poblaciones blanco ayudará a su implementación.

Las enfermedades alérgicas constituyen una epidemia en la sociedad moderna. Por tanto, hay una necesidad urgente de contrarrestar su incremento. Al igual que en otras enfermedades crónicas no transmisibles, se están desarrollando estrategias de prevención y control, enfocándose en la promoción de estilos de vida saludables y en el diagnóstico y tratamiento precoz. Sin embargo, la implementación de estas estrategias sigue siendo un reto.

Las barreras para la implementación de programas de prevención y control parecen ser similares para muchas enfermedades (Figura 1). Por tanto, con el fin de mejorar su difusión y consecuente aplicación, estos deben cumplir, entre otras, con las siguientes características:

• Identificación de factores de riesgo y posibles medidas de intervención.

• Identificar poblaciones blanco

• Objetivos claros y sencillos

• Objetivos realistas

• Diseñar mensajes de comunicación positiva

• Cambios medibles con indicadores apropiados

• La participación de todos los interesados (pacientes, la sociedad, el sistema de salud, profesionales de la salud).

• Costos manejables

• El reforzamiento positivo a través de la difusión de logros

• El uso de canales de comunicación altamente aceptados (TV, internet, teléfonos inteligentes, redes sociales).

Como ejemplos de estas estrategias, hay dos programas que se han desarrollado, se implementaron y están logrando un éxito notable. En el campo de la alergia, el Programa Finlandés de Alergia 2008-2018, liderado por el Dr. Tari Haatela, está logrando una reducción de la carga de la alergia con medios relativamente simples. Este programa de implementación de 10 años está dirigido a reducir la carga de las alergias tanto a nivel individual como social (Figura 2). Esto se hace mediante el aumento de la tolerancia tanto inmunológica como psicológica y cambiando actitudes para apoyar la salud en lugar del sobre tratamiento de síntomas de alergia leves y comunes. Las formas graves de alergia tienen una atención especial, p. ej. los ataques de asma se previenen proactivamente mejorando el control de la enfermedad con la ayuda de auto-manejo supervisada.

El segundo ejemplo está en el área de la enfermedad cardiovascular. La investigación ha demostrado que el comportamiento adquirido en toda la vida es poco probable que cambie, y por lo tanto la adquisición de conductas saludables debería comenzar lo las tempranamente posible. Se están llevando a cabo una serie de iniciativas bajo la dirección del Dr. Valentín Fuster, reconocido cardiólogo e investigador. Un ejemplo de herramientas innovadoras para llegar a



Fig. 1 Barreras potenciales para la implementación de programas de prevención y control de enfermedades.

- **Promocionar/apoyar la salud, no la alergia.**
- **Fortalecer la tolerancia**
- **Adoptar una nueva actitid ante la alergia**

Evitar alérgenos sólo si es necesario

- **Reconocer y tratar tempranamente la alergia grave**

Prevee ataques / recaídas

- **Mejorar la calidad del aire. Dejar de fumar.**

Fig. 2 Mensajes clave del Programa Finlandés de Alergia 2008-2018. *(Reproducido con permiso de Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, et al; Finnish Allergy Programme Group. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. Asia Pac Allergy.2012;2:275-279.)*

¡Salud Alergia!

un público blanco consiste en el empleo de un programa escolar enfocado en promover la salud a través de una intervención a múltiples niveles apoyados con materiales de Plaza Sésamo y entorno educacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Alliance against chronic respiratory diseases. http://www.who.int/gard/publications/en/
2. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018--time to act and change the course.*Allergy* 2008;**63**:634-645.
3. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, Tommila E, Saarinen K, von Hertzen L, Mäkelä MJ; Finnish Allergy Programme Group. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. *Asia Pac Allergy* 2012;**2**:275-279.
4. Peñalvo JL, Céspedes J, Fuster V. Sesame street: changing cardiovascular risks for a lifetime. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **24**:238-240.

14 GENERACIÓN DE RECURSOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LA ALERGIA

Kai-Håkon Carlsen *Karin C. Lødrup Carlsen*
University of Oslo and Oslo University Hospital
Oslo, Norway

MENSAJES CLAVE

- Se han recomendado varias medidas para la prevención primaria, secundaria y terciaria de las enfermedades alérgicas.
- Se requiere mayor financiamiento para la investigación en aspectos preventivos de la alergia.
- El apoyo de los responsables de generar políticas sanitarias en todos los niveles de la prevención de la alergia está justificado.
- Los planes sistematizados de salud pública mejorarán el cuidado de la salud a todos los niveles para la prevención secundaria y terciaria de las enfermedades alérgicas.

Los incrementos mundiales en la sensibilización alérgica y las enfermedades alérgicas en las décadas recientes pueden representar el precio a pagar por tener mejores condiciones de vida, niveles educativos más altos y un estilo de vida moderno. La forma en que el hombre ha dejado de tener contacto con el suelo puede ayudar a ilustrar cómo los mecanismos de defensas humanas contra el ambiente han virado de la protección contra microbios perjudiciales a la no tolerancia de proteínas inofensivas. Nuestro sistema inmunológico debe aprender a vivir en nuevos ambientes, incluyendo el contacto reducido con la diversidad microbiana, el aumento de la exposición a xenobióticos y otros productos ambientales dañinos, estilos de vida sedentarios y dietas alteradas, o sino debemos tomar medidas para cambiar nuestro estilo de vida moderno. La reducción de las barreras epiteliales, identificada en el asma y en la dermatitis atópica, puede aumentar la penetración de agentes ambientales perjudiciales en un sistema inmune desbalanceado. La prevención primaria tiene como objetivo evitar tanto la sensibilización como la enfermedad alérgica, y la prevención secundaria impedir el desarrollo de enfermedades alérgicas adicionales. La prevención terciaria se enfoca en que la persona con enfermedad alérgica obtenga el control óptimo de la enfermedad y en reducir el riesgo de deterioro de su condición.

En las décadas recientes se ha observado que el desarrollo de las enfermedades alérgicas inicia tempranamente, incluso durante la concepción o el embarazo, y continúa a través de la vida, pudiendo ejemplificarse por la asociación directa entre la exposición al humo de tabaco y la enfermedad, y por la demostración de la metilación y la modificación de histonas en la expresión de genes a consecuencia de la exposición a los productos del tabaco. El papel que tienen algunos factores nutricionales en el desarrollo de la enfermedad, como vitamina D y antioxidantes, aún no está claro. La evidencia epidemiológica sugiere que la introducción tardía de alimentos en la infancia puede promover la alergia en vez de la tolerancia. De esta forma, la introducción oral temprana de proteínas alimentarias podría considerarse una estrategia de prevención primaria natural, aunque documentación de este tipo de estrategia es necesario. Se ha sugerido el uso de productos microbianos en el embarazo o la infancia para la prevención primaria o secundaria de la alergia, pero no se ha probado su eficacia.

La prevención terciaria por inducción de tolerancia inmunológica está bien documentada para la alergia a polen y veneno de himenópteros a través de la inmunoterapia con alérgenos. La tolerancia inmunológica por vía oral parece prometedora para alérgenos alimentarios.

La prevención del tabaquismo materno en el embarazo puede reducir la incidencia de asma a través

TABLA 1

Se puede generar mayor conocimiento para la prevención primaria y secundaria a través de la investigación en:
1. Los mecanismos del desarrollo de la alergia
2. La inducción de tolerancia y regulación inmunológica después de la instauración de la sensibilización alérgica
3. Los defectos de barrera en la piel y el tracto respiratorio
4. La microbiota humana en los diferentes órganos y sistemas
5. La introducción temprana de alérgenos alimentarios
6. La relación entre la dermatitis atópica y la alergia respiratoria

TABLA 2

Estrategias de prevención para el combate a la alergia
• *Evitar o reducir la exposición temprana a contaminantes, incluyendo los productos del tabaco y las partículas de polución del aire*
• *Fortalecer la investigación en el desarrollo y progresión de la alergia*
• *La inducción de tolerancia por exposición natural temprana a alérgenos, la terapia inmunológica y la exposición natural a la diversidad microbiana*
• *Establecer tempranamente el diagnóstico correcto y el tratamiento para obtener el control de la enfermedad y permitir una vida saludable.*

TABLA 3

Recursos requeridos para la prevención y el control de la alergia
• *Elaboración de planes comunitarios de salud sistematizados para mejorar el cuidado de la salud a todos los niveles para la prevención secundaria y terciaria de la enfermedad alérgica*
• *Apoyo de los responsables de generar políticas sanitarias para todos los niveles de prevención: reduciendo la exposición ambiental, apoyando la investigación, asegurando los hábitat naturales y alentando a los individuos a mejorar su estilo de vida y evitar el tabaquismo*

de varios mecanismos, incluyendo efectos epigéneticos por metilación del DNA. Esto incluye la reducción del tabaquismo entre adolescentes y mujeres en edad fértil, incluyendo el uso de tabaco libre de humo (tabaco oral y cigarrillos electrónicos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Hertzen LC, Laatikainen T, Makela MJ, Jousilahti P, Kosunen TU, Petays T et al. Infectious Burden as a Determinant of Atopy - A Comparison between Adults in Finnish and Russian Karelia. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;**140**:89-95.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;**299**:1259-1260.
3. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:462-467.
4. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;**69**:56-61.

15 FORTALECIENDO LA ESPECIALIDAD EN LA ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Jan G. R. de Monchy
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Jaques Gayraud
Polyclinique de l'Ormeau
Tarbes, France

MENSAJES CLAVE

- La especialidad en Alergia está reconocida en 14 países Europeos y como subespecialidad en 8; hay países en donde aun no está reconocida.
- Dado el incremento en la incidencia de enfermedades alérgicas en proporciones epidémicas, es tiempo de elevar los estándares de calidad y permitir el acceso a opciones modernas de tratamiento.
- La Alergia, reconocida como especialidad, requiere de un entrenamiento homogéneo y un esquema uniforme para el manejo de las enfermedades alérgicas.
- Se recomienda que Centros Integrales Multidisciplinarios de Alergia coordinen de manera óptima el cuidado del paciente y el entrenamiento de los profesionales de la salud.

Se reconoce la Alergología o Alergología e Inmunología Clínica como especialidad en 13 países* (*En los Países Bajos los especialistas en Medicina Interna son entrenados como subespecialistas). Es considerada como subespecialidad en otros 8 países Europeos. Algunos países también reconocen a la Alergología Pediátrica como especialidad o subespecialidad (Figura 1).

El espectro de las enfermedades alérgicas es amplio y el número de agentes causales se está incrementando. Frecuentemente los alérgenos causan síntomas en diferentes órganos de manera simultánea o secuencial.

En la actualidad, varios desarrollos tecnológicos están desafiando el rol de los proveedores de la salud en esta disciplina. En primer lugar, ha habido un incremento constante en el conocimiento de los procesos inmunológicos que juegan un papel en las enfermedades alérgicas. No se puede percibir más a las enfermedades alérgicas como mediadas por IgE únicamente, sino como una serie de interacciones complejas y variables entre factores humorales y celulares dentro y fuera del sistema inmune. Este incremento en el conocimiento ha llevado a cambios en las posibilidades diagnósticas y terapéuticas (p.ej., nuevas formas de inmunoterapia y métodos diagnósticos), y se espera que esta tendencia continúe. Segundo, el papel de la exposición ambiental (alérgenos e irritantes) y el impacto de la prevención primaria y secundaria (beneficios y riesgos de evitar el alérgeno, alimentación del lactante, aplicación de pro/prebióticos, el riesgo del humo de tabaco, el rol de la epigenética) están siendo reconocidas como determinantes mayores en el manejo de las enfermedades alérgicas. Tercero, muchas encuestas epidemiológicas han mostrado que el número de pacientes alérgicos en Europa y otros países desarrollados y en vías de desarrollo se han incrementado dramáticamente, con uno de cada tres individuos siendo alérgico. Además, una proporción notable de individuos con enfermedad respiratoria alérgica en Europa están sub-diagnosticados, sub-tratados y no están satisfechos con su tratamiento. Considerando todos los desafíos resaltados anteriormente es tiempo de elevar los estándares de calidad y permitir el acceso del paciente alérgico a los más recientes avances científicos en Alergia e Inmunología Clínica. La EAACI en conjunto con la Sección y Consejo en Alergia de la Unión Europea de Especialistas en Medicina (UEMS por sus siglas en francés) proponen una especialización completa en Alergia formalmente reconocida y estructurada.

Con el fin de establecer estándares de conocimiento, el Examen de Conocimientos en Alergia de la EAACI-UEMS se inició desde hace varios años.

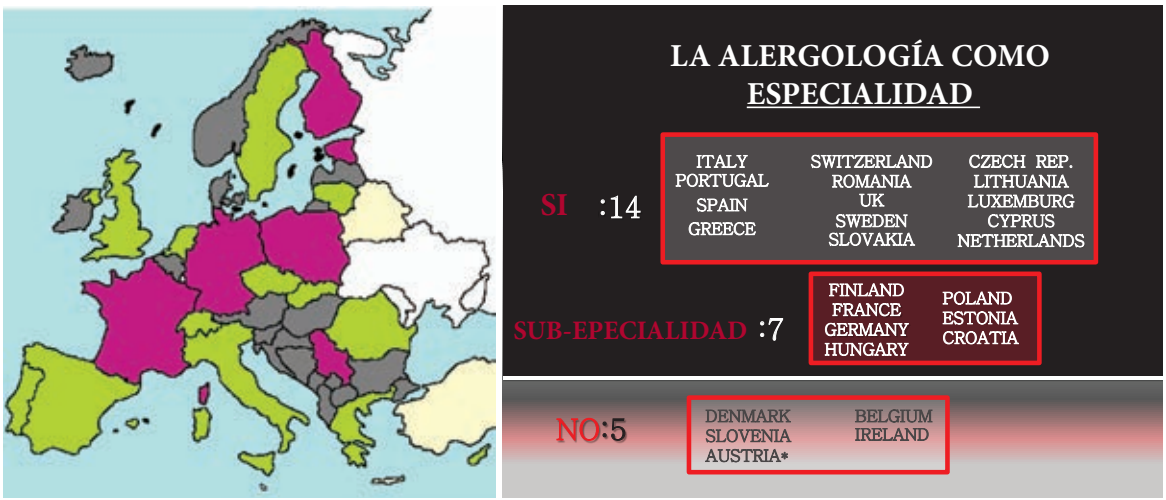


Fig. 1 Izquierda: Mapa de Europa que muestra los países con especialidad en Alergia completa (en verde) y con subespecialidad (rojo). Derecha: Tabla detallando los países individualmente.

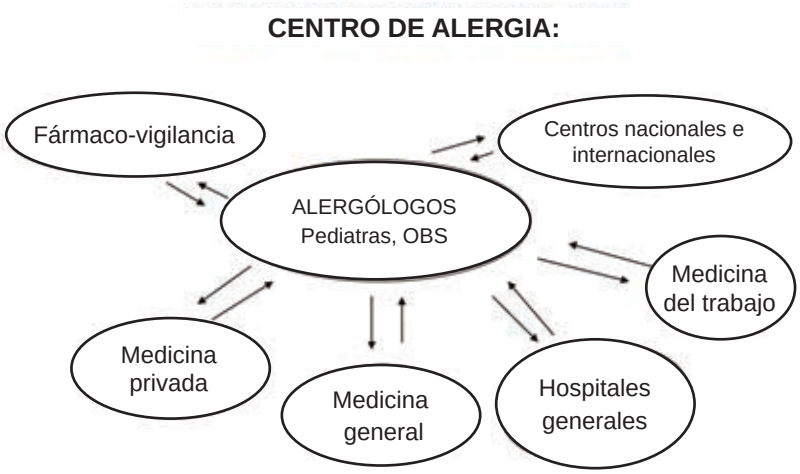


Fig.2 La red dentro y alrededor del Centro de Alergia. Colaboración cercana entre alergólogos (en el Centro de Alergia y en la práctica privada), médicos generales y otros especialistas. Además el centro permite el fácil acceso a fármaco-vigilancia, centros internacionales y es el sitio ideal para la formación e investigación. (OBS = Especialistas Basados en Órganos, por sus siglas en inglés, p.ej. dermatólogos)).

Un objetivo adicional es homogeneizar el entrenamiento de los alergólogos en Europa. Para lograr esto, la Sección y Consejo en Alergia de la UEMS realiza visitas internacionales a los centros de entrenamiento. Además, los estándares de formación han sido establecidos por el plan de estudios básicos y la Bitácora de Alergia.

No sólo los alergólogos, sino también los médicos generales y otros especialistas manejan pacientes alérgicos. Con el objetivo de alcanzar una distribución racional de tareas y responsabilidades de los diferentes proveedores de salud, recientemente fue publicado el *"Blueprint on Allergology"* ("Plan de Acción en Alergia") en la revista Allergy. En esta publicación, se recomiendan los Centros de Alergia Integrales (Figura 2) para coordinar el cuidado de los pacientes y realizar actividades formativas y de investigación en Alergia e Inmunología Clínica. El objetivo del Centro de Alergia es optimizar la eficiencia e incrementar la calidad en todos los niveles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antó JM, Pinart M, Akdis M, Auffray C, Bachert C, Basagaña X et al. Understanding the complexity of IgE related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanism of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:943-954.
2. Law M, Morris JK, Wald N, Luczynska C, Burney P. Changes in atopy over a quarter of a century, based on cross sectional data at three time periods. *BMJ* 2005;**330**:1187-1188.
3. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, de Monchy J, Bloch Thomsen A, Palkonen S et al. Allergy, living and learning: Diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *Investig Allergol Clin Immunol* 2012;**22**:168-179.
4. Malling H-J, Gayraud J, Papageorgiou-Saxoni P, Hornung B, Rosado-Pinto J, Del Giacco SG. Objectives of training and specialty training core curriculum in Allergology and clinical immunology. *Allergy* 2004;**59**:579-588.
5. de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P et al. Allergology in Europe, the Blueprint. *Allergy* 2013;**68**:1211-1218.

16 EXAMEN EAACI-UEMS EN ALERGIA / INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Werner J. Pichler
University Hospital of Bern
Bern, Switzerland

Peter Schmid-Grendelmeier
University Hospital of Zürich
Zürich, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- El Examen EAACI/UEMS constituye una herramienta para mejorar, fortalecer y evaluar el conocimiento en Alergia e Inmunología Clínica, que se ofrece anualmente desde 2008
- El examen consiste en aproximadamente 120 preguntas, revisadas anualmente a partir de un banco de preguntas preparado por los miembros de los Grupos de Trabajo de la EAACI y los principales centros Europeos, y es evaluado por una institución profesional (Institute For Medical Teaching, Berna)
- Todos los candidatos reciben un sumario detallado de su examen y, si son aprobados, un certificado validado por EAACI/UEMS*. El examen no reemplaza las evaluaciones aplicadas en la actualidad por las organizaciones nacionales.

ANTECEDENTE HISTÓRICO

TLa idea de un examen de EAACI en Alergia e Inmunología Clínica se remonta a algunas discusiones en el comité ejecutivo durante 2006 y 2007. Los nuevos miembros del comité ejecutivo de la EAACI (ExCom), Werner Pichler de Berna (Suiza) y Gabriele Pauli de Estrasburgo (Francia), propusieron la idea de un común examen europeo, y en particular algunos miembros jóvenes del ExCom mantuvieron este "sueño".

Por otro lado, la idea de un examen EAACI encontró cierto escepticismo, debido a que la alergia se considera de manera distinta en varias sociedades nacionales, las reglas para convertirse en alergólogo/inmunólogo clínico difirieron ampliamente y surgió el temor de que aprobando un examen europeo se pudieran evitar las regulaciones nacionales. Después de algunos debates internos en el ExCom de la EAACI, y de un resultado positivo de las discusiones con la UEMS en Gotenburgo en junio del 2007, donde Jan de Monchy y Sergio del Giacco impulsaron la idea , ambas sociedades decidieron trabajar en un examen EAACI-UEMS. Tanto la EAACI como la sección de Alergia e Inmunología Clínica de la UEMS ya habían publicado algunas guías en común y una lista de tópicos relevantes para el entrenamiento en Alergia e Inmunología Clínica ya se encontraban disponibles tanto a nivel nacional como internacional .

La evaluación se concibió como un examen de conocimientos basado en preguntas de opción múltiple. Los tópicos debían cubrir Alergia (70 %) e Inmunología (30 %), ésta última incluyendo algunos aspectos de Inmunología Básica. El paso decisivo para un examen exitoso fue la contratación de una institución profesional especializada *(Instituite For Medical Teaching* [IML], Berna), la cual se especializaba en la creación y formulación de preguntas para exámenes y que ya había participado en otras evaluaciones europeas. Werner J. Pichler y Gabriele Pauli coordinaron los primeros pasos, crearon y colectaron preguntas (que resultó ser la tarea más grande) y las adaptaron al formato del examen.

EAACI y UEMS coordinaron sus esfuerzos y en el 2007 publicaron su intención de organizar un examen de la EAACI. Se dejó en claro el propósito del examen (tabla 1) . Se hizo énfasis en que aprobar este examen de EAACI-UEMS no otorgaba licencia para la práctica en un país y esto resolvió en parte algunas preocupaciones planteadas por los comités de acreditación Nacional.

Después de crear y colectar casi 500 preguntas y seleccionar cuidadosamente 100 preguntas para el examen, la primera evaluación EAACI-UEMS tuvo lugar en Barcelona en 2008 (figura 1) . Estuvo bien

TABLA 1

Objetivos del Examen de Conocimientos EAACI-UEMS
• promover los estándares de Alergia e Inmunología Clínica en Europa;
• incrementar la consistencia de la capacitación en Alergia en Europa;
• brindar la capacidad de auto-compararse con el conocimiento estándar que se requiere de los alergólogos en Europa.,
• en el futuro, brindar ayuda para la organización de exámenes nacionales (por ejemplo exámenes escritos a nivel Europeo, exámenes orales a nivel nacional).



Fig. 1 El primer Examen de Conocimientos EAACI-UEMS se organizó en 2008 en Barcelona.

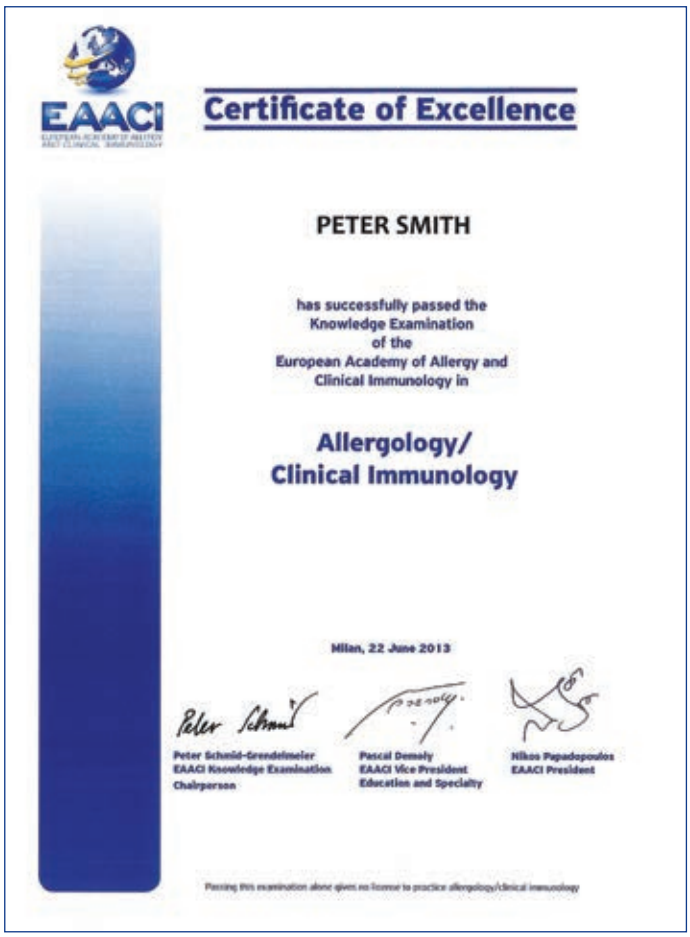


Fig. 2 El certificado de excelencia EAACI-UEMS.

organizada y los participantes vinieron de más de 20 países, incluso de fuera de Europa. Se consideró que las preguntas eran justas, y 39 de los 41 participantes aprobaron.

Después del 2009 Peter Schmid-Grendelmeier fue electo como responsable de la evaluación. Esta decisión aseguró cierta continuidad, ya que el IML le era familiar, y ya había sido candidato en 2008. Además, algunas sociedades Nacionales aprobaron el valor del examen, y combinaron un examen oral y local con el Examen de Conocimientos EAACI-UEMS.

EL PRESENTE Y EL FUTURO

Desde 2010, cada año 30-50 participantes realizan el examen. Se ha ampliado el alcance del examen para unificar la enseñanza de la Alergia y sus estándares en Europa. Por lo general, algunos candidatos provienen del extranjero como el Medio Oriente, pero también están participando de la lejana Asia, África y América Latina, ya que ofrece una buena oportunidad para incrementar y revisar el conocimiento personal en Alergia e Inmunología Clínica.

Más de 200 candidatos, miembros de diversas Sociedades Nacionales, han aprobado exitosamente el examen. La aceptación de esta evaluación bien estructurada y validada está creciendo rápidamente, como así también crece su presencia en numerosos países como un símbolo de excelencia de conocimiento en el campo de la Alergia e Inmunología Clínica.

El examen consiste en reactivos que se revisan anualmente a partir de un banco de preguntas, y muchas preguntas nuevas son preparadas por los miembros de los Grupos de Trabajo de la EAACI y de los principales centros de Europa. Son evaluados cuidadosamente por el Comité de Examen de Conocimientos de la EAACI, así como también por el IML y se adaptan continuamente a los estándares y técnicas modernas de evaluación. En la página web de la EAACI se encuentra disponible un programa con literatura relevante. El examen, con duración de 180 minutos, contiene 120 preguntas de opción múltiple, actualmente todas en inglés. Se permite el uso de diccionarios de otros idiomas, y se está previendo la traducción a los principales idiomas. La UEMS apoya fuertemente el examen, promoviéndolo y colaborando con el Grupo de Trabajo del examen. Tanto la EAACI como recientemente la UEMS ofrecen apoyo financiero para facilitar las solicitudes de tarifas reducidas por parte de candidatos de áreas con ingresos reducidos.

Todos los candidatos reciben retroalimentación detallada de sus exámenes, y, de aprobar, un certificado avalado por EAACI/UEMS (Figura 2). El Examen de Conocimientos en Alergia/ Inmunología Clínica no remplaza ni sustituye los exámenes nacionales vigentes que los organismos nacionales realizan regularmente. Los miembros de EAACI tienen la oportunidad de usar este Examen de Conocimientos como una herramienta útil para su autoevaluación.

EAACI y UEMS se encuentran orgullosos del éxito de éste examen. Incluso los escépticos se han convencido de su valor. Representa un gran paso hacia adelante para mejorar la capacitación en Alergia en Europa.

17 EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN PAÍSES EN VÍA DE DESARROLLO

Musa R. Khaitov *Lyudmila V. Luss* *Natalia I. Ilyna* *Rakhim M. Khaitov*

NRC Institute of Immunology FMBA
Moscow, Russia

MENSAJES CLAVE

- Las causas de las principales dificultades en el manejo de las enfermedades alérgicas en países en vía de desarrollo son el nivel insuficiente de los cuidados en salud, la heterogeneidad de hábitat y falta de programas educativos para los proveedores de salud y pacientes.
- Se ha observado una marcada heterogeneidad en la prevalencia entre países o entre regiones de un país, que depende en gran medida de factores ambientales y sociales.
- El manejo de las enfermedades alérgicas está basado en la disponibilidad de medicamentos esenciales y su asequibilidad financiera.

Más de 100 países con casi el 85% de la población mundial están considerados como países en vías de desarrollo (PVD). Las principales dificultades en el manejo de las enfermedades alérgicas en estos países se derivan del nivel insuficiente del cuidado en salud, hábitat heterogéneos y falta de programas educativos para los proveedores de salud y pacientes. Se observa en ellos una marcada heterogeneidad en la prevalencia de las enfermedades alérgicas (Tabla 1).

La prevalencia y la severidad de las enfermedades alérgicas dependen en gran medida de factores sociales y ambientales. Si bien es difícil establecer la asociación entre niveles de IgE sérica elevada y atopia en África debido a la amplia propagación de infestaciones parasitarias, el estudio ISAAC, que incluyó 22 centros de 16 países africanos, reportó tasas de prevalencia variables para sibilancias (4-22%), rinoconjuntivitis alérgica (7-27%) y dermatitis atópica (5-23%). En algunos centros urbanos africanos de mayores ingresos económicos, la prevalencia de sibilancias fue comparable a la de países europeos, con incremento progresivo en la última década. En general, la propagación mundial de las enfermedades alérgicas está asociada positivamente a la urbanización y los estándares de vida. Uno de los hallazgos más importantes del estudio ISAAC fue la notable diferencia de la prevalencia de asma entre poblaciones con antecedentes genéticos similares pero diferentes entornos. La prevalencia de asma fue dos veces mayor en Hong Kong, la ciudad china con mayor desarrollo y occidentalización, en comparación con Guangzhou, localizada aproximadamente a 200 km. al noroeste. De acuerdo al estudio ISAAC el manejo de las enfermedades alérgicas en PVD está basado en la disponibilidad de medicamentos esenciales y su asequibilidad financiera. Por ejemplo, clorfeniramina y beclometasona son medicamentos que forman parte del listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, mientras que la inmunoterapia con alérgenos está enlistada como de accesibilidad limitada.

En la Federación Rusa y en otros países de la Comunidad de Estados Independientes la red de centros de atención especializada en alergia provee suficiente cuidado a los pacientes alérgicos. La Alergia e Inmunología Clínica es una especialidad separada. Para la evaluación de la prevalencia de enfermedades alérgicas en la Federación Rusa se aplican enfoques estándar internacionales y europeos: cuestionarios ISAAC o ECRHS, cuestionarios adaptados localmente, pruebas cutáneas, mediciones de IgE, etc. Los datos acerca de la prevalencia de enfermedades alérgicas y alérgenos en la Federación Rusa se muestran en las Figuras 1 y 2. La prevalencia de las enfermedades alérgicas está influenciada por las características climatológicas y geográficas de

TABLA 1

Prevalencia de enfermedades alérgicas en algunos países en vía de desarrollo

País		Asma	Rinitis alérgica	Eczema	Alergia alimentaria	Autores
Vietnam, Hanoi (cuestionario)		5.6%				Hoàng Thị Lâm, Bo Lundbäck et al., 2011
Irán (cuestionario)		3.9% (CI; 3.2 to 4.7%)				Mohammadbeigi A, Hassanzadeh J, Mousavizadeh A., 2011
China (cuestionario), Niños 6-12 años		3.3%	9.8%	5.5%		Li F, Zhou Y, Li S, Jiang F et al., 2011
Turquía (cuestionario),	Adultos		29.6%,			Cingi C, Ozkiraz S. et al 2010
	Niños 11.5±3.3 años	11.5%	22.1%	10.7%		
Sudáfrica	Niños área urbana	3.6%	17%			P.C. Potter, 2009
	Niños área rural 6-7 años	0	0,8 – 14.9%			
	Niños 13-14 años		1.4 – 39.7%			
Ruanda (cuestionario) en Adultos Kigali		8.9%				Musafiri S, Brusselle G et al., 2011
República de Ghana					11%	Obeng BB, Yazdanbakhsh M, 2011
Zimbabwe	Niños área rural	0.1%				Keeley et al 1991
	Niños área urbana	3.2%				
Brasil	Niños 10-14 años	11%	33.2%			Toledo MF, Rozov T, Leone C, 2011
	Adolescentes de Sao Paulo	6.8%	36.6 – 37.6%	16.2%		

la región (Figuras 1 y 2). Para el manejo de las enfermedades alérgicas se aplican guías locales e internacionales (ARIA, GINA), y el acceso a cuidado especializado es completamente accesible a toda la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Ndiaye M, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Vignola AM. Management of chronic respiratory and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa. *Allergy* 2003;**8**:265-283.
2. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, Adjoh KS, Maesano IA, Benhabyles B et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the international study of asthma and allergies in childhood phase III. *Allergy* 2007;**62**:247–258.
3. Wong GW, Leung TF, Fok TF. ISAAC and risk factors for asthma in the Asia-Pacific. *Paediatr Respir Rev* 2004;**5**:S163–S169.
4. Khaitov R, Bogova A, Ilyina N. Epidemiology of allergic diseases in Russia. *International review of allergology and clinical immunology* 1999;**1**:5-12.

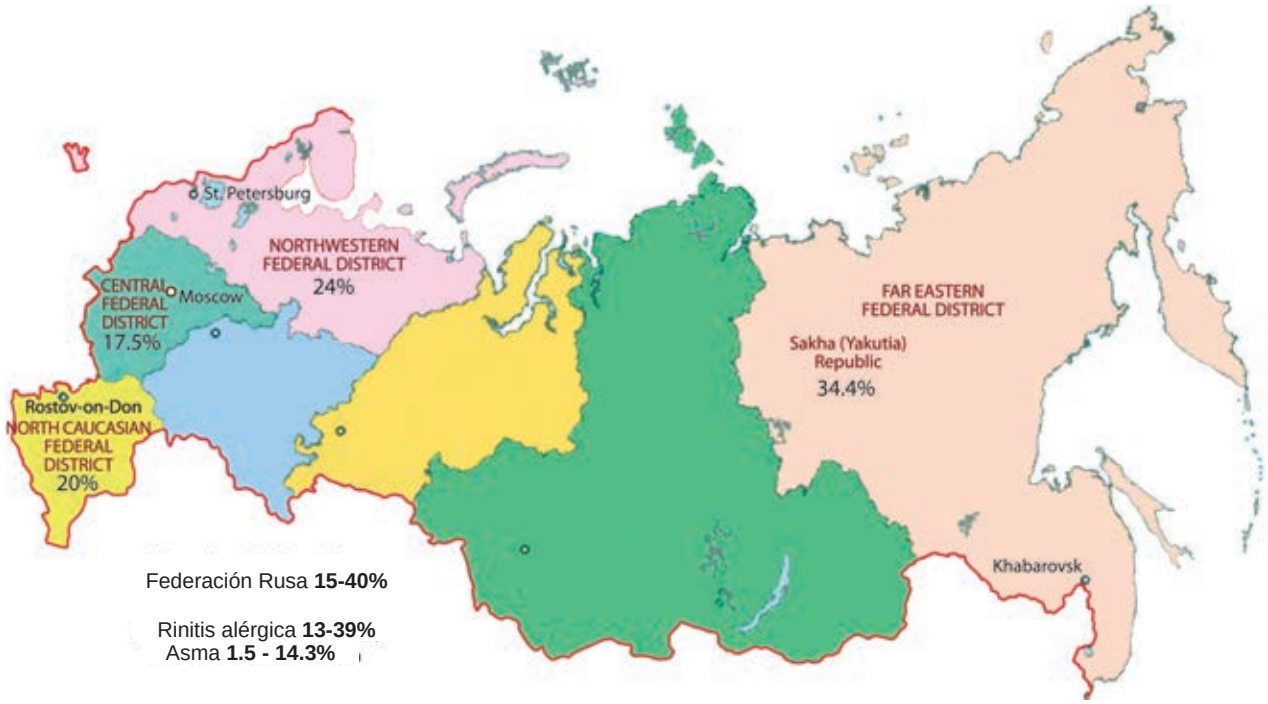


Fig.1 Incidencia de enfermedades alérgicas en la Federación Rusa.

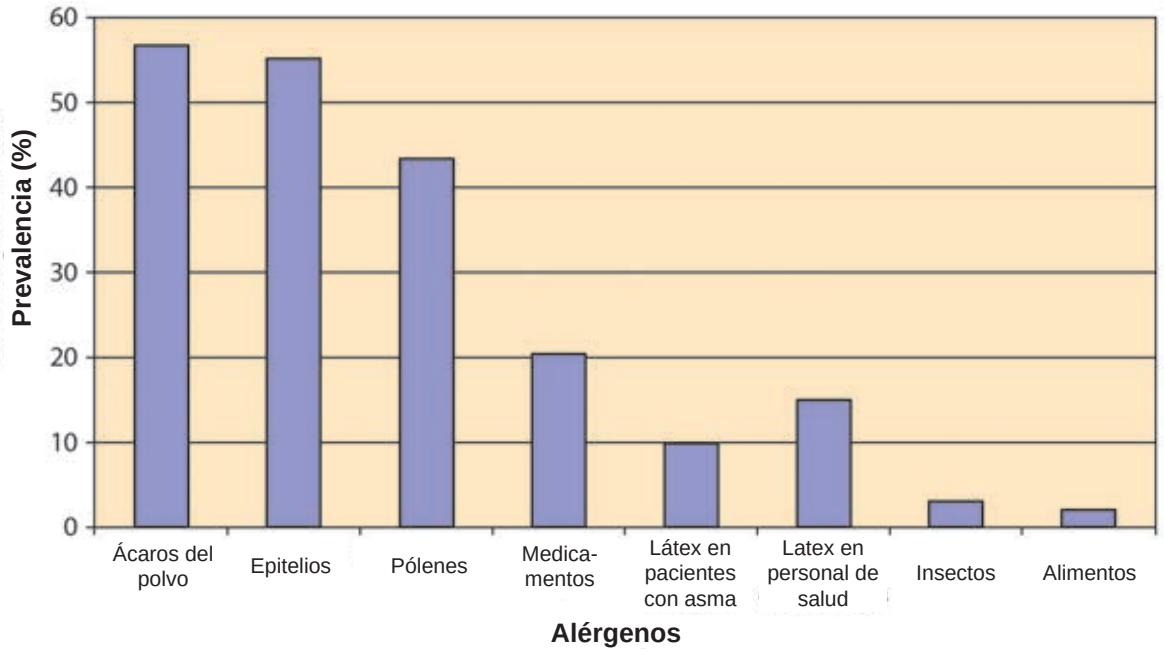


Fig. 2 Alérgenos más comunes en la Federación Rusa.

18 EL CONCEPTO DE "UNA SALUD" Y LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Walter J. Ammann
Global Risk Forum
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- Una Sola Salud enmarca las interacciones complejas entre salud humana, animal y ambiental.
- Una Sola Salud representa un abordaje único para el manejo de la alergia
- Una Sola Salud también incluye seguridad en alimentos, agricultura, agua, sanidad e higiene.
- Una Sola Salud se enfoca en igualdad y es clave para el desarrollo humano sostenible.

DEFINICIÓN DE "UNA SOLA SALUD" EN EL CONTEXTO DE LA ALERGIA

Muchos temas de salud emergentes están relacionados a un incremento en el contacto entre humanos y animales, la industrialización de productos alimenticios y la contaminación ambiental. La urbanización, globalización, el cambio climático, la deforestación y otros cambios en el uso de la tierra, la creación y operación de grandes unidades terrestres y marinas de producción de alimentos, y la contaminación microbiana y química de la tierra y recursos acuíferos han creado nuevas amenazas en la salud tanto de humanos como de animales. Para poder lidiar con estas interacciones complejas que impactan la salud humana se requiere de un enfoque integrador. Un abordaje prometedor, brevemente introducido aquí, es el concepto de "Una Sola Salud". Una Sola Salud incluye las interacciones complejas entre la salud humana y la salud del ganado, mascotas y animales salvajes, salud de ecosistemas, clima, agricultura, sistemas alimentarios, agua, sanidad y desarrollo humano (Figura 1).

AVANCES RECIENTES EN "UNA SOLA SALUD"

Si bien el enfoque de "Una Sola Salud" se limitó por muchos años a una colaboración interdisciplinaria de la medicina humana con la veterinaria, con valor agregado substancial en control de zoonosis y la provisión de servicios de salud relacionados, actualmente Una Sola Salud ha evolucionado hacia un paradigma amplio y holístico que incluye una dimensión ecológica, y mas recientemente la dimensión social y económica dirigida a la igualdad, gobernabilidad, justicia, sustentación y bienestar. De esta manera, Una Sola Salud ha comenzado a moverse más allá del estatus de un mero concepto para convertirse en un verdadero movimiento global en aspectos de ciencia, sociedad, política y práctica. Este movimiento es profundamente interdisciplinario e intersectorial que promueve un marco fascinante y sólido al que una gran variedad de comunidades profesionales y grupos sociales se pueden adherir (Figura 1). El paradigma de Una Sola Salud ayudará a revertir los peores problemas actuales a nivel de relación humano-animal-ambiente y desarrollo lo cual crea acogimiento de una forma más sostenible de vida en nuestro planeta (Figura 2). Considerando que más de la mitad de la población mundial vive en áreas urbanas y el éxodo rural sigue aumentando, Una Sola Salud puede llegar a ser una propuesta fundamental para lidiar exitosamente con todos los impulsores y consecuencias de las dinámicas de urbanización.

Para mitigar los impactos de amenazas como patógenos emergentes, descarga de tóxicos, cambio climático y cambios en la planificación urbana, se requiere agrupar recursos de salud pública y capacidades a través de múltiples disciplinas. Al colaborar entre múltiples sectores como la medicina veterinaria, medicina humana, ambiente, vida salvaje, ganado, agricultura, agua,



Fig. 1 El paradigma Una Sola Salud en la interfaz humano-animal-ambiental-desarrollo - un movimiento global que fusiona ciencia, sociedad, política, y práctica, la cual es profundamente interdisciplinaria e intersectorial, y se relaciona con un enfoque integral de riesgo sanitario como una herramienta esencial para un manejo eficaz y eficiente de riesgos de salud. (Ammann WJ, Colbert M, Rechkemmer A. One Health: Summary and Outlook, en: Colbert M, Stiffler M, Ammann WJ (Editores). GRF One Health Summit 2012 – One Health – One Planet – One Future: Risks and Opportunities, Extracts from the Proceedings, OECD- GRF Davos, p. 115-120).



Fig. 2 El logo de la cumbre Una Sola Salud GRF DAVOS expresa el movimiento global de Una Sola Salud promoviendo una forma de vida más sustentable en nuestro planeta (http://onehealth.grforum.org/home/).

sanidad e higiene, seguridad de alimentos y salud pública, Una Sola Salud puede contribuir sustancialmente en reducir amenazas globales existentes y emergentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn LH, Kaplan B, Steele JH. Confronting zoonoses through closer collaboration between medicine and veterinary medicine (as 'one medicine'). *Veterinaria Italiana* 2007;**43**:5-19.
2. The FAO-OIE-WHO Collaboration. A Tripartite Concept Note. April 2010. http://web.oie.int/downld/FINAL_CONCEPT_NOTE_Hanoi.pdf. Accessed February 24, 2014.
3. Mackenzie SJ, Jeggo M, Richt J, Daszak P. (Eds.) One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases - Food Safety and Security, and National Plans for Implementation of One Health Activities. Springer Berlin 2013, 235p.
4. Colbert M, Stiffler M, Ammann WJ (Eds.). GRF One Health Summit Davos 2012 – One Health – One Planet – One Future: Risks and Opportunities, Extracts from the Proceedings, OECD-GRF Davos, 2012, 120 p.

19 LA ALERGIA Y EL ENVEJECIMIENTO ACTIVO Y SALUDABLE

Jean Bousquet
University of Montpellier
Montpellier, France

Boleslaw Samolinski
Medical University of Warsaw
Warsaw, Poland

MENSAJES CLAVE

- El concepto del envejecimiento activo y saludable (EAS) es el proceso de optimizar las oportunidades de salud para incrementar la esperanza de vida, los años de vida saludable y la calidad de vida para todas las personas al envejecer.
- El deterioro del estado de salud se debe en gran medida a enfermedades no transmisibles (ENTs) que comparten factores de riesgo y socioeconómicos comunes, agrupándose en co-morbilidades.
- Las enfermedades alérgicas y el asma son las ENTs más comunes en niños, con incremento en las últimas décadas. Éstas representan una de las principales causas de atención a la salud y de carga socioeconómica.
- Los eventos tempranos en la vida juegan un papel fundamental en la salud y en el desarrollo de las ENTs. El EAS debe ser promovido tempranamente en la vida.

El concepto de envejecimiento activo y saludable (EAS) es el proceso de optimizar las oportunidades de salud para incrementar la esperanza de vida, los años de vida saludable y la calidad de vida para todas las personas conforme envejecen **(http://www.who.int/ageing/active_ageing/en/index.html)**. El EAS permite que las personas se den cuenta de su potencial para el bienestar físico, social (asuntos económicos, culturales, espirituales y cívicos) y mental durante toda su vida. El informe de la OMS "La Buena Salud añade vida a los años" (2012) enfoca al envejecimiento desde una perspectiva de ciclo de vida y asume que envejecemos desde el momento que nacemos **(http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_DCO_WHD_2012.2_eng.pdf).**

El EAS es un desafío social importante, común a todas las poblaciones. El pobre estado de salud en gran medida es debido a las enfermedades no transmisibles (ENTs), las cuales comparten factores de riesgo y socioeconómicos comunes, agrupándose en co-morbilidades. Éstos son entrelazados con el envejecimiento y representan una causa importante de debilidad. Los eventos tempranos en la vida juegan un papel fundamental en la salud y en el desarrollo de las ENTs. El EAS debe ser promovido tempranamente en la vida.

Las enfermedades alérgicas y el asma, las ENTs más comunes en los niños, se han incrementado en las últimas décadas. Éstas representan una de las principales causas de gasto en salud, y disminución en el rendimiento escolar y laboral. Los niños con asma tienen riesgo de EPOC en la edad adulta. Es por eso que en 2011, la Presidencia polaca priorizó en las políticas de salud públicas de la Unión Europea (UE) a la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las enfermedades respiratorias en los niños, para disminuir las desigualdades en salud entre las comunidades europeas. En sus conclusiones, la 3131ª reunión del Consejo de la UE invitó a los Estados miembros para hacer frente a los problemas que constituyen los principales factores de riesgo para desencadenar una enfermedad respiratoria crónica: el humo del tabaco, la mala calidad del aire intramuros y la contaminación del aire exterior. La educación para la salud de los niños, padres y profesores es reconocida como un elemento primordial en este aspecto, así como la formación de profesionales de la salud.

Las enfermedades alérgicas y el asma ocurren muy temprano en la vida y a menudo persisten durante toda la vida. Éstas tienen impacto en el bienestar físico, social (asuntos económicos, culturales, espirituales y cívicos) y mental durante el curso



Fig. 1 El concepto de Buena Salud promovido por la Organización Mundial de la Salud. *(Reproduced, with the permission of the publisher, from Good health adds life to years, Global brief for World Health Day 2012, Editors: WHO, Publication date: April 2012, WHO reference number: WHO/DCO/WHD/2012.2, accessed at October 07, 2014).*

de la vida. El diagnóstico temprano, la prevención y el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas en los niños ayudarán a las personas a hacer frente a su enfermedad, tener una vida normal y envejecer mejor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, Adcock IM, Chung KF, Roca J et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011;**3**:43.
2. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;**301**:1111.
3. Samolinski B, Fronczak A, Kuna P, Akdis CA, Anto JM, Bialoszewski AZ et al. Prevention and control of childhood asthma and allergy in the EU from the public health point of view: Polish Presidency of the European Union. *Allergy* 2012;**67**:726-731.
4. Bousquet J, Tanasescu CC, Camuzat T, Anto JM, Blasi F, Neou A et al. Impact of early diagnosis and control of chronic respiratory diseases on active and healthy ageing. A debate at the European Union Parliament. *Allergy* 2013;**68**:555-561.

20 LA ALERGIA EN INTERNET

Enrico Heffler
University of Torino
Torino, Italy

MENSAJES CLAVE

- Internet se ha convertido en una fuente significativa de información y apoyo tanto para los pacientes como para los médicos.
- La información sobre la alergia en Internet puede ser a veces engañosa, no basada en la evidencia y potencialmente peligrosa.
- Por tanto, es fundamental que tanto los pacientes como los médicos, puedan disponer de páginas web acreditadas por instituciones, como las creadas y/o aprobadas por las sociedades científicas internacionales.
- Además de material educativo, internet puede proporcionar a los pacientes plataformas en las que pueden compartir sus experiencias con otros pacientes o médicos.
- Los médicos pueden también utilizar internet para mejorar su carrera profesional a través de las páginas web de sociedades científicas y/o de revistas médicas.

Internet se ha convertido en una fuente de información y de apoyo de gran relevancia tanto para pacientes con enfermedades crónicas como la alergia, como para sus cuidadores, incluyendo a los profesionales de la salud. Entre la innumerable diversidad de páginas web relacionadas con enfermedades alérgicas, podemos distinguir algunas con contenido de alta calidad frente a otras con información con bajo grado de evidencia y de dudosa valía. Por tanto, es importante que tanto pacientes como médicos puedan disponer de unas pocas páginas fiables, avaladas por las sociedades científicas más prestigiosas a nivel mundial.

PÁGINAS WEB PARA PACIENTES

PProbablemente las páginas web más interesantes y exhaustivas con información veraz y confiable para pacientes con alergia son aquellas de tres de las sociedades científicas más prestigiadas en el campo de la Alergia: la de la EAACI (con su *"Patients' area"* ó "Área para pacientes", ver figura 1 esquina superior izquierda), la del ACAAI (con la página web denominada "*Allergist*" o "Alergólogo", ver figura 1 en esquina superior derecha) y la de la AAAAI (con la sección *"Conditions and treatments"* o "Condiciones y tratamientos" ver Figura 1 esquina inferior izquierda) (ver Cuadro 1).

La sección *"EAACI Patients' Area"* ("Área para Pacientes de la EAACI"), aporta una gran cantidad de información útil para pacientes, que abarca desde la descripción de las enfermedades alérgicas, las opciones diagnósticas y terapéuticas, hasta información sobre cómo interpretar abordajes de otras medicinas alternativas y complementarias, siempre desde un enfoque basado en la evidencia, para proveer herramientas accesibles y de utilidad para los pacientes alérgicos (ej.: información para viajeros con alergia o embarazo y alergia, una lista de asociaciones de pacientes Europeas y Mundiales y un mapa mundial de conteo de pólenes). Tanto la sección "*EAACI Patients Area*" ("Área para Pacientes de la EAACI") como "*Allergist*" ("Alergólogo") contienen herramientas interactivas interesantes que orientan al paciente según sus síntomas o la afectación por órganos con el objeto de obtener información sobre las posibles enfermedades alérgicas que podrían explicar sus síntomas (ej: La página *"EAACI Patients Area"* contiene la sección *"Think you have an allergy"* ("Piensas que tienes una alergia") y *"Allergic and immunologic diseases & causes"* ("Enfermedades alérgicas e inmunológicas y causas"), o la sección *"The virtual allergist"* ("El alergólogo virtual") de la página web de la AAAAI).

Existe una herramienta similar en las páginas web de la WAO y de la ACAAI, pero en esta última se limita a molestias nasales (*"My nasal journal"* ("Mi diario nasal")). Otra página web en la que los pacientes pueden encontrar información útil en lo referente a alergia a alimentos es FARE (Investigación y Educación en la Alergia a Alimentos,



Fig. 1 Capturas de pantalla de la página principal de las principales páginas web dirigidas a pacientes, avaladas por las más prestigiosas sociedades científicas internacionales en Alergia e Inmunología Clínica.

CUADRO 1 – Lista de fuentes de información en internet sugeridas para **PACIENTES**

SOCIEDADES CIENTÍFICAS INTERNACIONALES PARA PACIENTES:
- "Patients Area" - EAACI (www.eaaci.org)
- "Allergist"- ACAAI (www.acaai.org/allergist)
- "AAAAI – Conditions and treatments" (www.aaaai.org/conditions-and-treatments.aspx)
- "WAO – Patient resources" (www.worldallergy.org/patient-resources)
- "FARE – Food Allergy Research & Education": (www.foodallergy.org)

FOROS DE DISCUSIÓN EN ALERGIA:
- "AllergyUK forum" (forum.allergyuk.org)
- "AllergyChat" (www.allergychat.org/allergy_forum)
- "Health Boards – Allergy" (www.healthboards.com/boards/allergies)

FARE, por sus siglas en inglés).

CUADRO 2 – Principales fuentes de información para **MÉDICOS**:

PRINCIPALES BASES DE DATOS DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS:
- "PubMed" (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
- "EMBASE" (www.elsevier.com/online-tools/embase)
- "Scopus" (www.scopus.com)

BASES DE DATOS DE ALÉRGENOS:
- "Allergome" (www.allergome.org)
- "SDAP - Structural Database of Allergenic Proteins" (fermi.utmb.edu)
- "Protall" (www.ifr.ac.uk/protall/database.html)
- "AllFam" (www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam)
- "AllergenOnline" (www.allergenonline.org)

OPORTUNIDADES LABORALES PARA ALERGÓLOGOS:
- "EAACI – Job center" (www.eaaci.org/resources/job-center.html)
- "AAAAI - Career Connections Center" (careers.aaaai.org/home)
- "ACAAI – Job source" (jobs.acaai.org)
- "NEJM Career Center" (www.nejmcareercenter.org)
- "The Lancet Careers" (jobs.thelancet.com)
- "JAMA Career Center" (jama.careers.adicio.com)

Una de las necesidades más importantes de los pacientes es compartir sus dudas y opiniones con médicos expertos y con otros pacientes; la sección *"Ask the expert"* ("Pregunte al experto") está presente en la mayoría de las páginas web mencionadas previamente, y se pueden consultar paneles de discusión o foros en otras páginas web como "AllergyUK", "AllergyChat" o "HealthBoards". Aunque estas páginas web pueden cubrir las necesidades de los pacientes, es importante recordar que no pueden ser consideradas una fuente segura de información científica sobre alergia. Esta es una de las razones por las que se han creado páginas en Facebook tanto de la EAACI como de la AAAAI, cuya misión consiste en diseminar información sobre alergia basada en la evidencia para llegar a un público más amplio.

PÁGINAS WEB CONFIABLES PARA MÉDICOS

Tanto especialistas como médicos en formación (ej.: residentes), así como médicos generales pueden precisar la búsqueda de información profesional o científica en internet (ver Cuadro 2). En lo referente a actualización científica, los médicos pueden utilizar bases de datos institucionales, reconocidas universalmente y de calidad como "PubMed", "EMBASE" o "Scopus" para buscar artículos científicos, o bases de datos de alérgenos como "Allergome", "SDAP", "Protall", "AllFam" o "AllergenOnline", o incluso una variedad de libros de texto disponibles on-line. Internet también proporciona a los médicos la oportunidad de mejorar fácilmente su carrera profesional mediante páginas institucionales que colectan oportunidades de trabajo o de desarrollo profesional en el campo (p.ej.: secciones específicas en las páginas de la EAACI y de la AAAAI, o bases de datos específicas en páginas web más generales, como las de algunas publicaciones científicas de prestigio como NEJM, The Lancet, JACI, Allergy o JAMA)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Auria JP. All about asthma: top resources for children, adolescents, and their families. *J Pediatr Health Care* 2013;**27**:e39-42.
2. Stewart M, Letourneau N, Masuda JR, Anderson S, Cicutto L, McGhan S et al. Support needs and preferences of young adolescents with asthma and allergies: "just no one really seems to understand". J *Pediatr Nurs* 2012;**27**:479-490.

21 iCAALL: COLABORACIÓN INTERNACIONAL EN ASMA, ALERGIA E INMUNOLOGÍA

Jan Lötval *Denis Ledford* *Cezmi A. Akdis*
iCAALL Chairs

MENSAJES CLAVE

- Se prevé que en 2050 hasta 4 mil millones de personas en el mundo sufrirán de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica
- La carga de prevalencia de estas enfermedades alérgicas, junto con las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas y la alergia a medicamentos, tendrán un impacto negativo en todas las comunidades y en la economía mundial
- La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología; el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología; la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica; y la Organización Mundial de Alergia han formado una iniciativa de colaboración denominada Colaboración Internacional en Asma, Alergia e Inmunología (iCAALL, por sus siglas en inglés)
- El objetivo de iCAALL es coordinar la comunicación sobre alergia, asma y enfermedades inmunológicas y elevar la concientización general a nivel global
- Se desarrollaron Declaraciones de Consensos Internacionales (por sus siglas en inglés ICONs) para servir como herramientas de referencia para los médicos y demás personal sanitario y como herramientas educativas para los responsables de políticas públicas y el público en general. Las ICONs combinan la mejor evidencia científica con el consenso de expertos internacionales y son adaptables a las circunstancias de todos los países del mundo, lo que permite modificaciones basadas en la disponibilidad regional de diagnóstico e intervenciones terapéuticas

La prevalencia de las enfermedades alérgicas y el asma continúa incrementándose en todo el mundo. En 2050, la población mundial alcanzará probablemente 9 a 10 mil millones de habitantes, entre los cuales de 2 a 4 mil millones sufrirán enfermedades alérgicas, incluyendo asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Estas condiciones se agravan por una variedad de co-morbilidades. La carga de estas condiciones alérgicas prevalentes, junto con las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas y la alergia a medicamentos, tendrán un muy fuerte impacto adverso en todas las comunidades y afectará negativamente a la economía mundial. Para abordar estas inquietudes y prepararse para las necesidades que resultaran en todo el mundo, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología; el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología; la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica; y la Organización Mundial de Alergia ha conformado una iniciativa denominada Colaboración Internacional en Asma, Alergia e Inmunología (iCAALL, por sus siglas en inglés) (figuras 1 y 2).

La misión de iCAALL es mejorar la comunicación coordinada de la información acerca de las alergias, el asma y las enfermedades inmunológicas y elevar la concientización sobre estas enfermedades a un nivel global. Desarrollará herramientas de educación y comunicación para especialistas, médicos generales, y otros profesionales de la salud y, en última instancia, proporcionará información global para el público en general, pacientes y responsables de políticas públicas. Idealmente, esta colaboración resaltará en una mayor conciencia acerca de la alergias, rinitis, asma y enfermedades inmunológicas, resultando en una atención más eficaz para los pacientes y una mayor asignación de recursos para la investigación y el cuidado del paciente, beneficiando así a los individuos afectados y la

Fig. 1 Cuatro Sociedades Internacionales unieron fuerzas en una alianza global contra la pesada incidencia de las enfermedades alérgicas e inmunológicas.



Fig. 2 Comite directivo de iCAALL 2011-2013, durante la Reunión Anual de EAACI en Ginebra, Junio del 2012. EAACI: Jan Lötvall, Cezmi A. Akdis, Nikolaos G. Papadopoulos, AAAAI: Dennis K. Ledford (Presidente iCAALL), Thomas B. Casale, Wesley Burks, WAO: Richard F. Lockey, Ruby Pawankar, Lanny J. Rosenwasser: ACAAI: Dana V. Wallace, Stanley Fineman, Richard Weber.

población en general.

El primer proyecto en curso es el desarrollo de Declaraciones de Consensos Internacionales (por sus siglas en inglés ICONs) para que sirvan como recursos útiles para los médicos y otros profesionales de la salud que tratan a pacientes con enfermedades alérgicas e inmunológicas.

Las ICONs también tienen el propósito de educar a los legisladores acerca de la importancia de proporcionar la asignación de recursos para garantizar el óptimo cuidado del paciente y sostener la investigación. Las ICONs combinan la mejor evidencia científica con los consensos de expertos internacionales y son adaptables a las circunstancias de todos los países en todo el mundo, lo que permite modificaciones basadas en la disponibilidad regional de intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW et al. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *Allergy* 2012;**67**:449-450.
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:906-920.
3. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;**67**:976-997.
4. Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, Arock M, Bochner BS, Butterfield JH et al. ICON: Eosinophil Disorders. *World Allergy Organ J* 2012;**5**:174-181.
5. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;**109**:395-402.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;**69**:420-437.
7. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, De La Morena MT et al. ICON: The Early Diagnosis of Congenital Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2014;**34**:398-424.

22 VISIÓN Y PLAN DE TRABAJO PARA LA LUCHA CONTRA LA ALERGIA

Cezmi A. Akdis
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zurich
Davos, Switzerland

MENSAJES CLAVE

- La epidemia de alergia afecta a más de mil millones de pacientes con un aumento global de su prevalencia, que puede alcanzar los 4 mil millones de personas afectadas para 2050.
- Actualmente existen muchas necesidades insatisfechas y una carga socioeconómica enorme para los sistemas de atención de salud, situación que se espera se incremente significativamente en el futuro.
- Se necesitan políticas eficaces y el desarrollo de estrategias a nivel mundial, regional y nacional.
- Los esfuerzos para superar las necesidades insatisfechas deben centrarse en 4 principales direcciones:
- *La investigación y el desarrollo intensivos.
- *Mejorar la atención de los pacientes a nivel global.
- *El aumento de la concientización pública.
- *Ascenso del tema de la Alergia en la agenda política.
- Se debe desarrollar una "Estrategia Global para la Lucha contra la Alergia".
- *Se deben incluir a todas las partes interesadas.
- *Se debe utilizar un enfoque multidisciplinario y científico.
- *Debe integrarse el concepto de “Una Sola Salud".
- *Deben emplearse guías clínicas de nueva generación.
- *Deben establecerse Centros Mundiales contra la Alergia y una red de vigilancia integrada.
- *Se deberán implementar experiencias exitosas del pasado, adaptadas a las condiciones locales.

Con un desarrollo epidémico durante los últimos 60 años, hoy en día las enfermedades alérgicas afectan las vidas de más de mil millones de personas en todo el mundo, y se espera que su prevalencia alcance hasta 4 mil millones para 2050. La prevalencia de las enfermedades alérgicas y su impacto socioeconómico están en ascenso, particularmente en regiones urbanizadas y en el mundo globalizado, en asociación con cambios en el medio ambiente y en el estilo de vida. Por otra parte, los pacientes que sufren enfermedades alérgicas representan una carga socioeconómica alta para los sistemas de salud y las familias. Además, la atención al paciente y el acceso al diagnóstico y tratamiento son inadecuados en muchas regiones y países en desarrollo. Es necesario establecer políticas eficaces y el desarrollo de estrategias para llenar este vacío a nivel mundial, regional y nacional (Tabla 1).

Los esfuerzos para superar un gran número de necesidades no alcanzadas en la enfermedad alérgica se describen en la " Sección H" y se pueden agrupar en tres direcciones:

A) **La investigación y el desarrollo** deben ser sinérgicos y priorizados a fin de lograr resultados sustentables en la prevención, biomarcadores, tratamiento curativo, vacunas antivirales y el desarrollo de fármacos novedosos. Existe un número de obstáculos por solventar para que las organizaciones que estén dispuestas aporten recursos y puedan financiar investigación en inmunología humana y alergia (Tabla 2).

B) **Mejorar la atención al paciente a nivel global** requiere de un enfoque mundial para identificar los obstáculos para la prevención y curación, desarrollar registros de pacientes y guías clínicas de nueva generación, introducir mejoras en el diagnóstico y medicamentos esenciales en los países subdesarrollados, implementar un control

TABLA 1

Los esfuerzos para aumentar la conciencia de los órganos políticos de la alergia y el asma
• Se estableció la Red Global Europea de Alergia y Asma (GA2LEN) con los esfuerzos de la EAACI en 2004 como una Red de Excelencia de la Unión Europea (UE) FP6. GA2LEN sigue siendo una red sin ánimo de lucro
• La alergia fue enlistada en el grupo de alimentos y agricultura de los patrocinios para investigación de la UE hasta el 2007. La UE aceptó a la alergia como un problema importante de salud en 2007 con los esfuerzos de la EAACI y GA2LEN
• La alergia no está incluida en el programa Horizontes 2020. Se han organizado muchos intentos y advertencias en el Parlamento Europeo por medio de organizaciones de pacientes, líderes de la EAACI y miembros del Parlamento en Bruselas durante los años recientes, los cuales se han intensificado durante el último año.
• ICAALL: La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología, La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica y la Organización Mundial de Alergia han conformado una iniciativa colaborativa denominada la Colaboración Internacional en Alergia, Asma e Inmunología (iCAALL) en 2011. Se han planeado 12 artículos de Concensos Internacionales (ICON) y 7 han sido publicado hasta el momento.
• Los resultados de los Programas de Alergia y Asma de Finlandia demostraron que los costos de atención por alergia y asma pueden dismunuirse significativamente por métodos relativamente poco exigentes potencilamente ejecutables por todos los países (Capítulo H12). Esta estrategia está siendo adaptada gradualmente a las condiciones locales e implementadas por algunos sistemas nacionales de Salud.

ambiental completo, proporcionar ayuda psicológica directa y de rutina sin necesidad de consultas e implementar todos los aspectos de educación para pacientes, médicos de atención primaria y personal auxiliar de salud.

C) **Incrementar la concientización pública**, es esencial para establecer a las enfermedades alérgicas y al asma como una de las causas más importantes de enfermedad crónica y de costos de la atención de la salud. Deberían ser establecidas, lo más pronto posible y en todos los países, organizaciones enfocadas en pacientes con alergia y asma. Un número significativo de alianzas internacionales, sociedades, redes y academias están actualmente trabajando en ello. Se deberán realizar esfuerzos intensivos para implementar lo anterior a nivel local, gubernamental, las Naciones Unidas, OMS, Unión Europea, etc. **Se debe desarrollar una estrategia mundial para combatir y manejar las enfermedades alérgicas (Tabla 3).**

D) **Todos los involucrados,** incluyendo los especialistas, médicos de atención primaria, enfermeras, dietistas, psicólogos, farmacéuticos, organizaciones de pacientes, educadores, la industria, y políticos deberían participar. Los roles de todas las partes interesadas han sido mencionados en detalle en capítulos anteriores, en la sección "H".

E) **La "Alergia" como especialidad** sdebe ser reforzada como una especialidad completa y debe ser estandarizada a nivel mundial.

F) Se deberían desarrollar un nuevo conjunto de guías clínicas para ser implementadas en el manejo de las enfermedades alérgicas, asma y enfermedades asociadas. Estas guías de nueva generación deberán proveer soluciones estructuradas, multidisciplinarias, regionales, orientadas en el ambiente y enfocadas en el paciente, con una completa consideración de las diferencias transculturales.

G) Existe ya establecida una amplia experiencia estratégica y de asociaciones. Por lo tanto no tendríamos porque reinventar la rueda, sino utilizar y aplicar lo que ya conocemos. Por ejemplo, una de las experiencias más valiosas en nuestra lucha contra la alergia es el éxito de los **Programas de Alergia y Asma**, de Finlandia. Ahora nos toca como tarea fundamental, diseminar la experiencia finlandesa al resto del mundo, obtener retroalimentación y mejorarla.

H) El manejo global de las enferme-

TABLA 2

Obstáculos para patrocinios de investigación y patrocinadores
• Falta de conciencia política y poco entendimiento para priorizar la epidemia de alergia.
• Los abordajes curativos y la investigación preventiva no han sido suficientemente apoyados.
• Se han destinado patrocinios pequeños para investigación basada en hipótesis, no obstante que la necesidad real es para investigación profunda, a larga escala y no basada en hipótesis, lo cual es ahora posible con los desarrollos recientes de la secuenciación-de-nueva-generación de ADN y ARN, análisis epigenéticos y de exposomas, y biomarcadores.
• La investigación en humanos está recibiendo relativamente poco financiamiento por parte de algunos patrocinadores en comparación con modelos animales.
• Muchos patrocinadores han tenido que disminuir su presupuesto debido a las condiciones económicas en los Estados Unidos y Europa durante los últimos años

TABLA 3

Lista de pendientes en la estrategia global de combate a la Alergia
• Aceptar a la Alergia y el asma como un Problema de Salud Pública Mundial
• Ascender a la "Alergia" en la agenda política.
• Realizar investigación y desarrollar estrategias para reducir factores de riesgo .
• Apreciar el rol de la atención primaria, el personal auxiliar de salud y los farmacéuticos como el punto de enlace entre pacientes y médicos, e iniciar programas de educación global.
• Desarrollar educación pública intensiva y programas de concientización.
• Mejorar y diseminar los "Programas Finlandeses".
• Incrementar los patrocinios de investigación en general.
• Priorizar la investigación en tratamientos preventivos y curativos.
• Generar recursos para la prevención y control.
• Fortalecer la especialidad de la "Alergología".
• Implementar el programa "Una Sóla Salud" e incrementar la concientización al respecto.
• Armonizar y economizar las actividades educativas y de concientización de asociaciones importantes a través de iCAALL.

dades alérgicas debe integrarse al concepto de **"Una Sola Salud"** que reconoce las interconexiones sistémicas de la salud de los humanos, los animales y el medio ambiente, en estrecha relación con el mantenimiento y la seguridad de los alimentos y del agua. En una era de cambio climático, agotamiento de recursos, degradación de la tierra, inseguridad alimentaria y retos para el desarrollo, se necesita un enfoque integrado para asegurar la salud sustentable. Este concepto se aplica en gran medida a todas las enfermedades inflamatorias crónicas, fuertemente posicionados con una gran base científica de la regulación epigenética de los genes de la enfermedad con la influencia de los cambios ambientales. La salud humana, la salud animal, la salud de las plantas, aire, agua y tierra saludable y la seguridad alimentaria son componentes que se integran en el concepto de **"Una Sola Salud".**

I) Una **Red Mundial de Alergia y Asma** completamente integrada deberá establecerse en todos los centros nacionales para la alergia y el asma, en conjunto con las redes ya establecidas, alianzas, sociedades y academias dirigidas a la vigilancia de la alergia en el mundo, para el desarrollo de estrategias y educación. Una agenda que priorice a la alergia debe llevarse a cabo cada vez con más determinación en la Unión Europea, las Naciones Unidas, la OMS y en las políticas nacionales.

J) **Es esencial un enfoque multidisciplinario y científico.** 40 científicos y médicos de todo el mundo y de varias ramas de la alergia y disciplinas relacionadas se reunieron bajo el patrocinio del Centro Christine Kühne para la Investigación y Educación en Alergia (CK-CARE, por sus siglas en inglés) en el segundo Foro Mundial de Alergia del 16 al 19 de junio 2013 en Davos, Suiza. Los participantes, en representación de las principales academias y sociedades, formaron grupos de trabajo para discutir los problemas actuales más urgentes. Los enfoques principales se centraron en el rol del medio ambiente, los mecanismos de la inflamación alérgica y de la protección, la prevención de la alergia el diagnóstico, la terapéutica y la educación.

En una acción paralela que agrupó a políticos y científicos, representantes de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, la Sociedad Respiratoria Europea, el Grupo Internacional para la Atención Respiratoria Primaria, la Sociedad Polaca de Alergia, la Alianza Mundial de la OMS en contra de las Enfermedades Respiratorias Crónicas, y Asociaciones de Pacientes de la Federación Europea de Alergia y Enfermedades Respiratorias fueron invitados por el ministro de Salud polaco para convenir y discutir cómo prevenir y controlar enfermedades respiratorias crónicas en niños del 20 al 21 de septiembre de 2011. Estas conclusiones se adoptaron durante una conferencia interministerial de los 27 estados miembros de la Unión Europea el 2 de diciembre de 2011.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EAACI Global Atlas of Asthma, 2013. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Printed by EAACI, online available at http://www.eaaci.org/resources/global-atlas-of-asthma.html
2. Global Allergy Forum and Davos Declaration 2013. Ring J. et al. Allergy: Barriers to cure and possible actions in research and education. *Allergy* 2014, in press.
3. Samolinski B, Fronczak A, Kuna P, Akdis CA, Anto JM, Bialoszewski AZ et al. Prevention and control of childhood asthma and allergy in the EU from the public health point of view: Polish Presidency of the European Union. *Allergy* 2012;**67**: 726-731.
4. Council of the European Union. Council conclusions of 2 December 2011 on prevention, early diagnosis and treatment of chronic respiratory diseases in children. Official Journal C 361 , 10/12/2011 P. 0011 - 0013. http://eur-lexeuropaeu/LexUriServ. 2011.
5. Haahtela T, von Hertzen L, Makela M, Hannuksela M. Finnish Allergy Programme 2008-2018-time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
6. One Health: Global Risk Forum, Davos, Switzerland. http://www.grforum.org/pages_new.php/one-health/1013/1/938/
7. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;**109**:8334-8339.
8. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.