ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA EN PEDIATRÍA

SEGUNDA EDICIÓN

Lozano, Del Río, Sacre, Ortega

ComPedia
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia

ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA EN PEDIATRÍA

SEGUNDA EDICIÓN

José Santos Lozano Sáenz

José Antonio Sacre Hazouri

Blanca Estela Del Río Navarro

José Antonio Ortega Martell

Alergólogos pediatras

ComPedia
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia

Alergia, Asma e Inmunología Clínica en Pediatría.
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia
COMPEDIA

DOI: https://doi.org/10.24245/aaicp.v2id.3110

Primera edición, 2015
Segunda edición, 2019

Derechos reservados© 2019: Edición y Farmacia SA de CV

Edición y Farmacia SA de CV
Cerrada de Antonio Maceo 68,
Colonia Escandón,
11800 Ciudad de México.

www.nietoeditores.com.mx

Diagramación: Elidé Morales del Río

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

Agradecimiento especial a Laboratorios Liomont S.A. de C.V. por su apoyo para la edición e impresión de este libro.

CONTENIDO

Página

Introducción XVII
José Santos Lozano Sáenz

Prólogo XIX
Blanca Estela Del Rio Navarro

1. **Epidemiología de las enfermedades alérgicas** 1
Roberto García Almaraz, Blanca Estela Del Rio Navarro, Valente Mérida Palacios

2. **Fisiopatología de la respuesta alérgica** 8
Alejandro Escobar Gutiérrez, Ernesto Onuma Takane, José Antonio Ortega Martell

3. **Epigenética en las enfermedades alérgicas** 20
Luis Alfredo Domínguez Sansores, Víctor González Uribe

4. **Microbiota y su relación con las enfermedades alérgicas** 27
Rosa Martha Covarrubias Carrillo, Gerardo T López Pérez, Alberto José Escalante Domínguez, José Roberto Fernández Soto, Carlos Montiel Castillo

5. **Marcha atópica** 37
José Antonio Sacre Hazouri, José Santos Lozano Sáenz

6. **Prevención en enfermedades alérgicas** 46
María Virginia Blandón Vijil, Elizabeth Estrada Reyes, María de la Paz Hernández Romero, Rodolfo Muriel Vizcaíno

7. **Factores de riesgo de asma en el niño** 53
Arsheli Rojas Garrido, Rosa Martha Covarrubias Carrillo

8. **Aerobiología** 60
Rosa García Muñoz, David Leonor Quiroz García, Roberto García-Almaraz

9. **Alergenos intramuros** 69
Fernando Iduñate Palacios, Jaime Pérez López, Rodolfo Celio Murillo, Aurora Meza Morales

10. **Contaminación intramuros** 74
Ana Guadalupe Romero

Página

11. Cambio climático y sus efectos en la salud 78
Juan Valente Mérida Palacio

12. Alergia y calentamiento global 82
María Isabel Rojo Gutiérrez

13. La contaminación atmosférica y sus efectos en la salud 84
Juan Valente Mérida-Palacio

14. Rinitis alérgica 89
Aída Inés López García, José Antonio Sacre Hazouri, Héctor Stone Aguilar

15. Rinosinusitis 105
Enna A. Cossio Ochoa, Roberto Ontiveros Castro, Alejandro Escobar Gutiérrez

16. Asma 115
Carlos Báez Loyola

17. Gamaglobulina en enfermedades autoinmunitarias 123
Beatriz Yanet Gaxiola Arredondo, Víctor Manuel Hernández Bautista

18. Crisis de asma o asma aguda 131
J. Joel Oyoqui Flores, Blanca del Río Navarro, Carlos León Ramírez

19. Educación del paciente con alergia y asma 140
Sandra N. González Díaz, Carlos Báez Loyola, Carlos Montiel Castillo

20. Vía aérea unida 145
José Santos Lozano Sáenz, Isabel Rojo Gutiérrez, José Antonio Sacre Hazouri

21. Tos crónica 149
José A. Sacre Hazouri, José S. Lozano Sáenz, Mario Bermejo Guevara

22. Obstrucción nasal crónica 161
Dante D Hernández Colín, Ana Luisa López González, José Lozano Sáenz, Martín Bedolla Barajas

23. Aspergilosis broncopulmonar alérgica 165
Ana Ivette Mondragón Pineda, Andrés Benincore Robledo, Álvaro Pedroza Meléndez

24. Neumonitis por hipersensibilidad 171
Luis Carlos Cruz Sánchez, Gerardo T. López Pérez

25. Conjuntivitis alérgica 179
Rafael Díaz Maraboto, Roberto Alfonso González Galván

26. Urticaria aguda 186
Desiree Larenas Linnemann, Miguel Medina Ávalos, Juan Salgado Gama

27. Urticaria crónica 194
Désirée Larenas Linnemann, Amyra Ali Azamar Jacome, María Isabel Rojo Ramírez, Fernando Iduñate Palacios

Página

28. Dermatitis atópica 205

Jaime Mariano Del Rio Chivardi, Juan José Luis Sienra Monge, Alberto José Escalante Domínguez, Zita Jimena Montiel Mendoza

29. Dermatitis por contacto 218

María de la Luz García Cruz, Alejandrina Martínez Vázquez, Diana Gómez-Aguilar, Nadezhda Camacho-Ordoñez, Daniela Rivero-Yeverino

30. Angioedema hereditario 230

Sandra Agustina Nieto Martínez

31. Alergia alimentaria 241

Blanca María Morfin Maciel, Pablo Manuel Mérida Rodríguez, Alejandra Medina Hernández

32. Alergenos alimentarios 255

Alejandra Medina Hernández, Adriana Mateos Bustos

33. Alergia gastrointestinal eosinofílica 265

Héctor Leonardo Moreno Gardea

34. Alergia a la proteína de la leche 269

Rosa Martha Covarrubias Carrillo, Rosa Elena Huerta Hernández, Diana Leticia Aguirre Ramírez

35. Probióticos en enfermedades alérgicas 277

Enrique Emmanuel Castelan Chávez

36. Alergia a medicamentos 284

Margarita Ortega Cisneros, Noemi Gómez Hernández, Carlos Torres Lozano, Rosa María Cortés Grimaldo

37. Desensibilizacion a medicamentos 297

Nadezhda Camacho Ordóñez, René Daniel Ruiz Morales, María de la Luz H García Cruz

38. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina 305

María de La Luz Garcia-Cruz, MA Jimenez-Chobillon, Ghandi Pavon-Romero G, Luis Manuel Terán-Juárez, F Ramírez-Jiménez

39. Alergia al látex 317

Socorro Orozco Martínez, María de la Luz García Cruz, María de los Ángeles Juan Pineda, David Mendoza-Hernández

40. Anafilaxia 325

Adriana Elizabeth Peña Rued

41. Alergia a la picadura de himenópteros 332

Alfredo Arias-Cruz, Francisco Navarrete-Suárez

42. Métodos diagnósticos *in vivo* 335

Carol Vivian Moncayo-Coello, Aurora Meza, Alfredo Arias-Cruz

43. Pruebas de alergia *in vitro* 340

Alonso Cruz-Hernández, Edna Santos-Valencia, Roberto E Osorio-Escamilla

Página

44. Espirometría 349
Aída Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Chrystopherson Gengyny Caballero-López, José Sergio Papaqui-Tapia

45. Inmunoterapia específica con alergenos 359
Noel Rodríguez-Pérez, Joel Oyoqui-Flores, Héctor Stone-Aguilar, José Antonio Ortega-Martell

46. Anticuerpos monoclonales en la enfermedad alérgica 366
Dante D Hernández-Colín, Martín Bedolla-Barajas, Ana Luisa López-González, Teresa Plascencia-Sánchez

47. Inmunodeficiencias primarias 373
Sara Espinosa-Padilla, Edna Venegas-Montoya, Aidé Tamara Staines-Boone, Francisco Javier Espinosa-Rosales, María del Carmen Zárate-Hernández

48. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida 386
Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Palmira Delgado-Barrera

49. Inmunoglobulina humana 392
Julia Irene Méndez-León, Dolores Mogica-Martínez, Marco Núñez-Velázquez

50. Síndromes autoinflamatorios 398
Francisco Alberto Contreras-Verduzco, Sara Elba Espinosa-Padilla, Eduardo Liquidano-Pérez, Gibert Maza-Ramos

51. Artritis idiopática juvenil 408
J Alonso Gutiérrez Hernández

52. Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) 415
Saúl Oswaldo Lugo-Reyes,Palmira Delgado-Barrera

53. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss) 418
Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Palmira Delgado-Barrera

54. Lupus eritematoso sistémico 421
Francisco Eduardo Rivas Larrauri

AGRADECIMIENTOS

El proyecto académico de Compedia continua al realizar la segunda edición de nuestro libro que representa a nuestro Colegio. La mejor enseñanza de coordinar esta obra es comprobar que somos una sociedad productiva, interesados en la ciencia y que las cosas sí se pueden hacer con la voluntad y actitud de grupo.

Agradezco a todos los participantes sus aportaciones y exhaustivas revisiones sobre temas que dominan y trabajan diariamente. Reconozco su amistad y compromiso por haber reservado su valioso tiempo para la elaboración de los capítulos que conforman esta obra.

Gracias a la Dra. Blanca del Rio Navarro, actual presidenta de COMPEDIA, por su apoyo en la elaboración de esta obra y a mi maestro Dr. José G. Huerta López por sus enseñanzas y ejemplos de cómo ver la vida.

Dedico a mis padres, mi esposa Gisela y mis queridos hijos Gerardo, Eduardo y Ricardo, este libro que tanto hemos anhelado.

Este libro se elabora y dedica a todos nuestros queridos pacientes, por los que luchamos a diario, esperando tengan un futuro más prometedor en nuestro querido México.

Con gran aprecio y admiración a todos los autores

Su amigo por siempre

Dr. José Santos Lozano Sáenz

EDITORES

Blanca Estela Del Río Navarro

Alergóloga pediatra
Jefa del servicio de Alergia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

José Santos Lozano Sáenz

Alergólogo pediatra
Director de Médica San Ángel
Xalapa, Ver.

José Antonio Ortega Martell

Alergólogo pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Ex Jefe del Servicio de Alergia Hospital del Niño DIF Pachuca Hidalgo

José Antonio Sacre Hazouri

Instituto Privado de Alergia, Inmunología y Vías Respiratorias
Córdoba, Veracruz México
Profesor de Inmunología, Alergia, y Neumología, U. Veracruzana
Universidad de California San Diego, UCSD. San Diego California USA.
Universidad de California Los Angeles. UCLA. Los Angeles California USA.
Universidad de New York at Buffalo. Buffalo , NY. USA
Clínica de Disfunción Nasal, Universidad de California San Diego, UCSD. San Diego California USA

AUTORES

Diana Aguirre Ramírez

Pediatra inmunoalergóloga
Clínica Pediátrica Pigui
Hospital Español de México

Alfredo Arias Cruz

Alergólogo e inmunólogo , egresado del Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL.
Profesor de pregrado y posgrado del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL.

Carlos Báez Loyola

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Clínica de Asma y Alergia, Hospitales Medica sur y ABC campus Santa fe, Ciudad de México

Andrés Benincore Robledo

Especialidad en neumología pediátrica
Residente de 2do año de sub-especialidad
Profesor invitado en curso de pediatría, neumología pediátrica, y alergia e inmunología pediátrica

Mario Alberto Bermejo Guevara

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Maestro en Administración de los Sistemas de Salud, UNAM.
Doctor en Ciencias de la Administración, UNAM.

María Virginia Blandón Vijil

Alergóloga e inmunóloga pediatra, egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Hospital Médica Sur

Chrystopherson Gengyny Caballero López

Alergólogo e inmunólogo, egresado del Hospital Universitario de Puebla
Profesor adjunto de la Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica
Profesor Investigador Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Director de la Clínica Integral de Alergia, Pediatría e Inmunología.

Nadezhda Camacho Ordoñez

Alergia e Inmunología Clínica Center for Chronic Immunodeficiency (CCI), Hospital Universitario, Facultad de Medicina, Universidad Albert-Ludwigs, Freiburg, Alemania

Enrique Emmanuel Castelán Chávez

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Hospital San Ángel Inn, CDMX

Rodolfo Celio Murillo

Alergólogo pediatra

Francisco Alberto Contreras Verduzco

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Adscrito al servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría

Rosa María Cortés Grimaldo

Alergóloga e inmunóloga
Adscrita al servicio de Alergia e Inmunología HGR 180 IMSS
Tlajomulco de Zúñiga Jal.

Enna A. Cossio Ochoa

Alergóloga pediatra, egresada del Instituto Nacional de Pediatría
Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

Rosa Martha Covarrubias Carrillo

Pediatra, alergóloga e inmunóloga
Adscrita al servicio de Alergia, ISSSTE Zacatecas
Investigadora en Inmunología,Universidad Autónoma de Zacatecas

Alonso Cruz Hernández

Pediatra, alergólogo e inmunólogo , egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Clínica privada de Alergia, Veracruz, Ver.

Luis Carlos Cruz Hernández

Pediatra, alergólogo e inmunólogo , egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Adscrito al servicio de Pediatría, Unidad de Medicina Familiar de Puerto Escondido, Oaxaca

Jaime Mariano Del Rio Chivardi

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Adscrito al servicio de Inmunología y Alergia, Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor adjunto del curso de Residencia Universitaria en Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica, UNAM.

Blanca Estela Del Río Navarro

Alergóloga pediatra
Jefa del servicio de Alergia, Hospital Infantil de México Federico Gómez

Palmira Delgado Barrera

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Máster en Ciencias Médicas, UNAM
Alta especialidad en Inmunodeficiencias primarias, Instituto Nacional de Pediatría.

Luis Alfredo Domínguez Sansores

Pediatra, alergólogo e inmunólogo , egresado del Hospital Universitario,
Jefe de Enseñanza del Hospital General de Boca del Río, Veracruz
Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana en las materias de Alergia y de Inmunología
Catedrático de la Universidad Villa Rica Universidad del Valle de México

Rafael Díaz Maraboto

Pediatra, alergólogo e inmunólogo , egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Hospital Ángeles Xalapa, Veracruz

Alberto José Escalante Domínguez

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Profesor de pre-grado de la Escuela de Medicina de la Universidad de Baja California (UABC)
Profesor de posgrado UABC de la especialidad de Pediatría, Hospital General de Tijuana.
Jefe del Servicio de Inmuno-Alergología Pediátrica, Hospital General de Tijuana, BC México.

Alejandro Escobar Gutiérrez

Inmunólogo, investigador.
Coordinador de Investigaciones Inmunológicas, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos " Manuel Martínez Báez", Secretaría de Salud, México, DF
Profesor de Pregrado y Posgrado. Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.
Investigador Nacional, nivel 3
Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México

Sara Elva Espinosa Padilla

Pediatra, alergóloga e inmunóloga
Maestra y doctora en Ciencias Médicas, Instituto Politécnico Nacional.

Jefa de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias del Instituto Nacional de Pediatría

Francisco Javier Espinosa Rosales

Pediatra Inmunólogo
Director General del Centro de Inmunología, Alergia y Pediatría, Hospital Ángeles Lomas.

Elizabeth Estrada Reyes

Pediatra, alergólogo e inmunólogo , egresada del Hospital Infantil de México
Maestría en Ciencias en Hospital General de México

José Roberto Fernández Soto

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Roberto García Almaraz

Pediatra, alergólogo e inmunólogo, egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Jefe del servicio de Alergia del Hospital Infantil de Tamaulipas
Maestría Ciencias Médicas UAT

Rosa García Muñoz

Pediatra, alergóloga e inmunóloga
Diplomado en Trastornos del Dormir

Beatriz Yanet Gaxiola Arredondo

Pediatra egresada de Hospital Pediátrico de Sinaloa, Rigoberto Aguilar Pico
Alergia e Inmunología Clínica, egresada de Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde
Adiestramiento en enfermedades autoinmunes, Instituto Nacional de Pediatría

Diana Gómez Aguilar

Alergóloga e inmunóloga pediatra
Grupo Médico Reforma
Cuernavaca, Morelos

Noemí Gómez Hernández

Alergóloga e inmunóloga pediatra
Profesora adjunta, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco

Sandra N. González Díaz

Doctora en Medicina
Jefa y profesora de Alergia e Inmunología Clínica
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León
Dirección General Desarrollo y Egresados

Roberto Alfonso González Galván

Alergólogo pediatra
Clínica y Laboratorio Teresita, Monterrey NL

Víctor González Uribe

Alergólogo e inmunólogo
Facultad de Medicina Universidad La Salle
Profesor pre y postgrado e investigación en inmunología

José Alonso Gutiérrez Hernández

Alergólogo e Inmunólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Médico adscrito del Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría

Víctor Manuel Hernández Bautista

Médico Pediatra egresado del Hospital General "Ignacio Zaragoza" ISSSTE
Inmunólogo Clínico y Alergólogo egresado del Hospital Lic. "Adolfo López Mateos" ISSSTE
Inmunólogo Pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Jefe del Servicio de Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría

Dante Daniel Hernández Colín

Alergólogo e inmunólogo clínico, egresado del Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI del IMSS con la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica
Maestría en Medicina por la Universidad Nacional Autónoma de México
Doctor en Farmacología, Universidad de Guadalajara
Jefe de la División de Investigación del Hospital Civil de Guadalajara Juan I Menchaca
Director del Instituto Jalisciense de Investigación Clínica

María de la Paz Hernández Román

Alergóloga e inmunóloga pediatra, egresada del

Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Adscrito al Hospital San José, Celaya, Guanajuato.

María de la Luz Hortensia García Cruz

Alergóloga e inmunóloga pediatra
Maestría en Ciencias Médicas
Maestría en Alta Dirección
Adscrita al Departamento de Otorrinolaringología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Encargada del servicio de Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Rosa Elena Huerta Hernández

Alergóloga pediatra, egresada del Instituto Nacional de Pediatría
Directora de la Clínica de Alergia Pediátrica, Pachuca, Hidalgo.

José G. Huerta López

Jefe del departamento del servicio de Alergia
Instituto Nacional de Pediatría
Profesor titular de Alergia e Inmunología Pediátrica, UNAM.
Ciudad de México.

Fernando Iduñate Palacios

Pediatra, alergólogo e inmunólogo, egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Director médico del Hospital Clínica de Diagnóstico del Guadiana
Servicio de Alergia ISSSTE, Durango.

Alejandro Jiménez Chobillon

Médico Adscrito al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello del INER
Especialidad en rinologia y cirugia endoscopica de nariz y senos paranasales (Universidad Henri Poncarè. Nancy, Francia)
Profesor de posgrado en otorrinolaringología UNAM
Coordinador de la Clínica de IAPA (Intolerancia a Aspirina, Poliposis nasal y Asma) del INER

María de los Ángeles Juan Pineda

Pediatra, alergóloga e inmunóloga egresada del Instituto Nacional de Pediatría
Profesora de Inmunología, (y Bioquímica) Escuela de Medicina. Centro Universitario de la Costa Universidad de Guadalajara.

Désirée Larenas-Linnemann

Alergóloga pediatra, Hospital Médica Sur, Ciudad de México

Carlos Gregorio León Ramírez

Alergólogo pediatra
Director del Centro de Asma y Alergia de México

Eduardo Liquidano Pérez

Alumno de posgrado de la Especialidad de Pediatría, Nacional de Pediatría

Aída Inés López García

Pediatra, Alergóloga e Inmunóloga Clínica.
Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital Universitario de Puebla-BUAP
Profesora titular de la especialidad.
Profesora investigadora de la Facultad de Medicina-BUAP.
Directora del Centro de Alergología, Pediatría y Medicina Interna

Ana Luisa López González

Alergóloga pediatra egresada del INP
Mexicali, BC.

Gerardo Tiburcio López Pérez

Médico cirujano egresado de la facultad de medicina de la UNAM
Pediatra, alergólogo e infectólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Médico adscrito al servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría

José Santos Lozano Sáenz

Alergólogo pediatra
Director de Médica San Ángel
Adscrito Hospital Ángeles, Xalapa, Ver.

Saúl Oswaldo Lugo Reyes

Pediatra e inmunólogo
Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría.
Hospital General CMN La Raza
Inmunología y Alergias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Maestría en Ciencias Médicas UNAM/Siglo XXI
Inmunodeficiencias primarias, Hospital Necker Enfants Malades, Paris Descartes

Alejandrina Josefina Martínez Vázquez
Alergóloga e inmunóloga pediatra
Hospital Dalinde
Hospital Ángeles Lindavista

Adriana Mateos Bustos
Alergóloga egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez
San Juan del Rio, Querétaro, México.

Gibert Maza Ramos
Pediatra, dermatólogo, Inmunología y Genética en Dermatología Pediátrica
Profesor titular del curso de Dermatología de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

Miguel Alejandro Medina Ávalos
Pediatra, especialista en Inmunología Clínica y Alergia
Profesor de Pediatría y Alergia Universidad UVM, Campus Veracruz
Médico adscrito al servicio de Inmunología y Alergia, Hospital Regional ISSSTE, Veracruz

Alejandra Medina Hernández
Pediatra alergóloga e inmunóloga , egresada del Instituto Nacional de Pediatría
Maestría en Investigación Médica
Coordinadora de Integración Basada en Problemas y Laboratorio de Clínica y Enseñanza (Coordinadora de área), Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Julia Irene Méndez León
Pediatra e inmunóloga , egresada del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS
Immunology Center Georgetown University Medical Center (Washington D.C., EU)
Postdoctorado en Inmunología del desarrollo por el Immunology Center, Georgetown University Medical Center (Washington D.C., EU)
Directora del Centro de Inmunología Avanzada del Hospital Ángeles Lomas.

David Alejandro Mendoza Hernández
Alergólogo e inmunólogo , egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Adscrito al servicio de Alergia Instituto Nacional de Pediatría

Juan Valente Merida Palacio
Alergólogo pediatra
Doctor en investigacion en Ciencias de la Salud
Investigador de Global Asthma Network

Pablo Manuel Mérida Rodríguez
Pediatra egresado Hospital StarMedica Infantil Privado
Alergólogo pediatra egresado del Sant Joan de Deu, Barcelona, España
Director Médico de la Clínica de Asma y Alergia en Mexicali, Baja California.

Aurora Meza Morales
Alergóloga pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría
Hospital Galenia, Cancún, Quintana Roo

María Dolores Mogica Martínez
Pediatra, alergóloga e inmunóloga
Adscrito al servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Hospital Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
Coordinadora de la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias, Centro Médico Nacional La Raza.

Ana Ivette Mondragón Pineda
Pediatra, alergóloga e inmunóloga

Carol Vivian Moncayo Coello
Alergóloga e inmunóloga , egresada del Hospital infantil de México Federico Gómez
Jefa del servicio de Alergia del Hospital Juárez de México

Carlos Julián Montiel Castillo
Alergólogo e Inmunólogo pediatra
Ciudad Obregón, Sonora, México

Zita Jimena Montiel Mendoza
Pediatra e inmunóloga, egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Héctor Leonardo Moreno Gardea
Pediatra, alergólogo, egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Alergólogo en el Hospital Ángeles Chihuahua

Blanca María del Refugio Morfin Maciel

Pediatra alergóloga egresada del Instituto Nacional de Pediatría.
Maestría en Ciencias Médicas, UNAM.
Alergóloga del Hospital San Ángel Inn, Chapultepec.

Rodolfo Muriel Vizcaíno

Pediatra egresado del Instituto Nacional de a Pediatría
Alergólogo egresado del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Alta especialidad en Inmunodeficiencias primarias en el Instituto Nacional de Pediatría

Francisco Pablo Navarrete Suárez

Pediatra, alergólogo, inmunólogo con especialidad en Terapia Intensiva y Medicina Crítica, egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Cancún, Quintana Roo

Sandra Agustina Nieto Martínez

Hematóloga pediatra
Instituto Nacional de Pediatría
Unidad de Genética de la Nutrición

Marco Núñez Velázquez

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Centro Médico Nacional La Raza
Profesor adjunto de Alergia e Inmunología Clínica

Roberto de J. Ontiveros Castro

Alergólogo pediatra, egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Adscrito al servicio de Alergia, Hospital Regional del ISSSTE Culiacán, Sinaloa

Ernesto Onuma Takane

Alergólogo, pediatra e inmunólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Coordinador de Alergia e Inmunología , Hospital Médica Sur

Socorro Orozco Martínez

Alergóloga pediatra
Jefa del servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría

Margarita Ortega Cisneros

Profesor titular de la Residencia en Inmunología Clínica y Alergia de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente IMSS. Guadalajara Jalisco.
Coordinador del Programa Nacional de Posgrado de Calidad del CONACYT en Inmunología Clínica y Alergia UMAE HECMNO IMSS, Universidad de Guadalajara.
Coordinadora de la Línea de Investigación en Alergia a Medicamentos. UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente IMSS.
Clínica de Alergia Asma e Inmunología del Hospital de Especialidades Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan Jalisco.

José Antonio Ortega Martell

Alergólogo pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Jefe del servicio de Alergia, Hospital del Niño DIF Pachuca, Hidalgo
Profesor de Inmunología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Roberto Efraín Osorio Escamilla

Alergólogo e infectólogo pediatra
Director Médico de Alergomédica, Puebla

J. Joel Oyoqui Flores

Alergólogo pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Uruapan, Michoacán

José Sergio Papaqui Tapia

Médico internista
Profesor tutor de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica
Profesor investigador de la Facultad de Medicina-BUAP

Gandhi Fernando Pavón Romero

Alergólogo e inmunólogo pediatra
Adscrito al Departamento de Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosio Villegas

Adriana Peña Rued

Pediatra, alergólogo e inmunóloga, Instituto Nacional de Pediatría

Profesora de Inmunología básica en la Facultad de Medicina del Estado de México

David Leonor Quiroz García

Departamento de Botánica
Laboratorio de Palinología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional
Academia de Botánica del Instituto Politécnico Nacional

Jaime Pérez López

Pediatra, alergólogo e inmunólogo

Fernando Ramírez Jiménez

Alergólogo, inmunólogo e internista

Adscrito al Departamento de Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Profesor de Alergología, Instituto Politécnico Nacional

Profesor adjunto de Alergia e Inmunología

Daniela Rivero Yeverino

Pediatra, alergóloga e inmunóloga, Hospital Universitario de Puebla.

Profesora tutora de la especialidad de Alergología e Inmunología Clínica HUP/BUAP

Francisco Eduardo Rivas Larrauri

Pediatra, alergólogo e inmunólogo, egresado del Instituto Nacional de Pediatría

Adscrito al servicio de Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría

Profesor titular del Curso de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica, Universidad La Salle

Ana Guadalupe Romero Gómez

Doctora en Ciencias Biomédicas, orientación a Inmunología

Guadalajara, Jalisco

Noel Rodríguez Pérez

Pediatra, alergólogo e inmunólogo

Profesor de Inmunología, Universidad Autónoma de Tamaulipas

Instituto de Ciencias y Estudios Superiores de Tamaulipas

Maria Isabel Rojo Gutiérrez

Maestra en Ciencias, Alergia e Inmunología

Jefa de la División de Medicina, Hospital Juárez de México

Arsheli Rojas Garrido

Pediatra, alergóloga e inmunóloga, egresada del Instituto Nacional de Pediatría

Profesora titular de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro

Rene Daniel Ruiz Morales

Alergólogo e Inmunólogo, internista

José Antonio Sacre Hazouri

Profesor de Inmunología, Alergia y Neumología, Universidad Veracruzana
Instituto Privado de Alergia, Inmunología y Vías Respiratorias, Córdoba, Veracruz.

Juan Ignacio Salgado Gama

Pediatra alergólogo
Clínica del Niño y del Adolescente, Coatzacoalcos, Veracruz

Edna A Santos Valencia

Alergóloga pediatra
Adjunta a Alergomédica Puebla

Juan José Luis Sienra Monge

Pediatra, alergólogo e inmunólogo
Profesor de Inmunología, Alergia, y Neumología
Universidad Veracruzana
Maestro en Bioética

Aide Tamara Staines Boone

Alergóloga e inmunóloga pediatra, egresada del Instituto Nacional de Pediatría
Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico del Noreste, IMSS Monterrey N.L.
Profesora titular del curso de Inmunología para posgrado de Pediatría
Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Héctor Stone Aguilar

Pediatra, alergólogo e inmunólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría.
Jefe del Servicio de Alergia del Hospital Infantil del Estado de Sonora
Profesor de Inmunología Médica, Universidad del Valle de México campus Hermosillo

Luis Manuel Terán Juárez

Doctorado en Medicina Universidad de Southampton, Inglaterra
Post-Doctorado en la Universidad de Kiel, Alemania
Post-Doctorado en la Universidad de Londres, Inglaterra, especialidad en Alergia e Inmunología Clínica, Universidad de California, EUA.

Carlos Torres Lozano

Pediatra, alergólogo e inmunólogo, egresado del Instituto Nacional de Pediatría
Doctorado en Inmunología, Universidad de Southampton

Edna Venegas Montoya

Servicio de Inmunología
Unidad Médica de Alta Especialidad No 25
IMSS Monterrey N.L

María del Carmen Zárate Hernández

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Hospital Universitario
Centro Regional de Alergia en Inmunología Clínica, Monterrey, N.L.

INTRODUCCIÓN

José Santos Lozano Sáenz

Esta segunda edición de ***Alergia, Asma e Inmunología Clínica en Pediatría*** es una obra más extensa y debidamente actualizada. Se pasó de 27 a 54 capítulos porque era necesario incluir aspectos realmente relevantes como los de: epigenética, microbioma, marcha atópica, entre los más sobresalientes. El capítulo inicial de epidemiología pone de relieve la trascendencia de las enfermedades alérgicas en la salud pública y será siempre un aspecto que requerirá actualización continua.

También se agregaron los capítulos de aerobiología nacional, la trascendencia de los alergenos intra y extradomiciliarios y los efectos en la salud de la contaminación ambiental, el calentamiento global y su repercusión en las alergias.

Se actualizaron los temas clínicos en alergia respiratoria y sus complicaciones, lo mismo que las alergias dermatológicas más representativas. El capítulo de alergia por alimentos se amplió y actualizó con la inclusión de los alergenos alimentarios más dañinos y prevalentes en nuestro medio. Se puso al día el referente a la alergia a las proteínas de la leche de vaca y alimentos, lo mismo que el de enfermedad gastrointestinal eosinofílica.

Ahora se incluye una revisión actualizada de la alergia por medicamentos: EREA, látex, himenópteros y se puntualiza el tratamiento actual de los pacientes con anafilaxia.

Se incluyeron los métodos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* y se actualizó el capítulo correspondiente a la inmunoterapia. Se agregó el capítulo de biológicos en asma y alergias.

En el área de enfermedades autoinmunitarias se actualizaron todos sus capítulos, con particular relevancia en el de síndromes autoinflamatorios, que constituyen un reto diagnóstico y terapéutico para todos los médicos. En el área de inmunodeficiencias se actualizaron las primarias y se agregó un apartado de sida, por su alta prevalencia.

El esfuerzo y compromiso de todos los autores ha quedado plasmado en este libro. Ahora solo queda que, con el paso del tiempo, que esta obra de referencia de COMPEDIA resulte de utilidad para los residentes en formación y médicos de primer contacto y fuente de consulta para pediatras, alergólogos e inmunólogos en beneficio de todos los niños con enfermedades alérgicas e inmunológicas.

PRÓLOGO

Blanca Estela Del Rio Navarro

Esta es la segunda edición de ***Alergia, Asma e Inmunología Clínica en Pediatría*** obra en la que puede constatarse que el contenido es por demás interesante y actualizado. Esto se consiguió gracias al esfuerzo de gran cantidad de especialistas en alergia e inmunología clínica egresados de diversos centros formadores y con la firme convicción de aportar al fortalecimiento del Colegio Mexicano de Especialistas en Pediatría, Alergia e Inmunología Clínica (COMPEDIA).

El contenido de esta segunda edición trata de abarcar la mayor parte de temas posible, que se distribuyeron en diferentes capítulos que van desde los aspectos básicos inmunológicos y moleculares hasta los diferentes síndromes clínicos, pasando por temas de gran actualidad científica e interés general.

La incidencia de las enfermedades alérgicas, lejos de disminuir es cada vez mayor, sin distingo entre países industrializados o en vías de desarrollo. La prevalencia mundial de esas enfermedades no ha bajado. En México, 1 de cada 10 escolares y adolescentes tiene asma y cerca de 20% rinoconjuntivitis alérgica.

A pesar de los grandes avances en la etiopatogenia y en la terapéutica de las enfermedades alérgicas, sus distintas formas de presentación no disminuyen. Esta es la razón por la que constituyen un gran problema de salud, sobre todo entre los niños. Entre los padecimientos con factor alérgico están: asma; rinitis, alergia a los alimentos, a insectos, a medicamentos, dermatitis atópica, angioedema, urticaria y la anafilaxia. La falta de atención médica adecuada tiene como consecuencia mayor morbilidad y mortalidad, por demás susceptibles de evitarse con mayor cobertura por parte de los sistemas de salud.

Aún se está en la búsqueda de las principales causas que expliquen esta falta de descenso importante en las enfermedades alérgicas. Se han llevado a cabo diversos estudios genéticos que han identificado una serie de genes importantes que son modificados por la epigenética. Así, se prevé que los problemas alérgicos seguirán en aumento conforme la contaminación y los cambios climáticos se incrementen. Los cambios ambientales han elevado los recuentos de polen, la sensibilización alérgica y la inflamación.

Crear un enfoque más integrado para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas ayudará a los médicos y beneficiará a los pacientes. Este libro tiene, entre sus diversos objetivos, aportar al conocimiento de los médicos de atención primaria y de los especialistas que les permita reconocer, diagnosticar y tratar oportunamente a los pacientes con enfermedades alérgicas. Para los estudiantes de medicina y otros profesionales de la salud, incluidas las enfermeras y farmacéuticos, esta obra habrá de servir de referencia para despejar sus dudas diagnósticas, orientar sus decisiones terapéuticas pero, sobre todo, a disponer del conocimiento necesario para informar a los pacientes para que tengan una vida de mejor calidad.

1

Epidemiología de las enfermedades alérgicas

Roberto García Almaraz, Blanca Estela Del Rio Navarro,
Valente Mérida Palacios

Los estudios epidemiológicos efectuados durante los últimos 50 años, principalmente en pacientes pediátricos, muestran que las enfermedades alérgicas (asma, rinitis y conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica urticaria y angioedema, alergia a alimentos y anafilaxia) se han incrementado lo mismo que su repercusión en la salud pública y en la economía, en el deterioro de la calidad de vida y en los elevados costos directos e indirectos. Lo anterior dio lugar a la "epidemia alérgica" y a un fenómeno de transición epidemiológica. Antes, estas enfermedades aparecían en los grupos de población de más altos ingresos; hoy, en cambio, afectan también a las clases medias y a las de más bajos ingresos, siguiendo un patrón de alergias, como la dermatitis atópica, que afecta más a las poblaciones urbanas.

La alergia alimentaria se está convirtiendo, también, en una enfermedad cada vez más prevalente en países occidentalizados. Esta segunda ola de la "epidemia alérgica" está provocando una enorme carga a los servicios de salud, lo que va de la mano con el incremento de casos de anafilaxia.

Los diversos cambios en el estilo de vida y la disminución de la diversidad microbiana se consideran, desde fines del siglo pasado, una de las posibles causas de la epidemia alérgica. La hipótesis de la higiene es la de la biodiversidad: *a)* las alergias respiratorias están inversamente relacionadas con la cantidad de infecciones; *b)* la baja diversidad de la flora intestinal se asocia, con mayor frecuencia, con dermatitis atópica a los 18 meses de edad; *c)* la posibilidad de padecer asma en niños que conviven con animales de granja está inversamente relacionada con la exposición a bacterias y hongos de su ambiente.

Los estudios más recientes reportan una reducida diversidad de alimentos que se ingieren durante el primer año de vida que se asocia con la sensibilización atópica y, posteriormente, con la enfermedad alérgica en la infancia. Una carga antigénica durante la infancia temprana, a trevés de los alimentos y las infecciones, podría ser una forma adecuada de educar al sistema inmunitario en la prevención de las enfermedades alérgicas.

Estos conocimientos son la base para identificar diversos factores protectores y de riesgo de enfermedades alérgicas. Se cree que estos factores interactúan, potencian o reducen el riesgo de la enfermedad. En el futuro podrán establecerse medidas de prevención primaria y secundaria para revertir esta tendencia creciente de la epidemia alérgica.[1,2]

Las enfermedades atópicas (asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica) son complejas, de rasgos poligénicos e implican una compleja interacción entre la genética y el medio ambiente. Existe evidencia de que, incluso, 80% de los casos de enfermedades atópicas pueden ser heredados, los genes involucrados pueden ser epigenéticamente modificados por variables ambientales (dieta, endotoxinas bacterianas, virus, contacto con animales, contaminación intramuros y ambiental, humo de cigarro y la microbiota).

Los estudios de la genética evidencian la participación de casi 100 genes susceptibles y de algunos polimorfismos que determinan la susceptibilidad a las enfermedades atópicas, los fenotipos y subfenotipos, la severidad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la historia natural de la enfermedad. El conocimiento actual aún no permite predecir cómo y de qué forma las variaciones genéticas interactúan con el ambiente para determinar la patogénesis de estas enfermedades. Se cree que podría estar relacionado con algunos cambios celulares estructurales, genéticamente determinados en los epitelios y mucosas y con la función del sistema inmunitario innato.[3-7]

La exposición ambiental que ocurre en el humano durante los primeros 1000 días desde la concepción hasta los dos años, se considera decisiva en el desarrollo del equilibrio del estado de salud y enfermedad, e influye en la aparición de las enfermedades crónicas. Esta hipótesis podría ser aplicable a las enfermedades alérgicas, de tal modo que aquí se analizarán los diversos factores prenatales, perinatales y durante la fase temprana de la infancia, decisivos en la evolución de estas enfermedades.[7,8]

La **exposición a alergenos** del medio ambiente o del hogar es uno de los principales factores de riesgo para contraer enfermedades alérgicas. La sensibilización, con la consiguiente formación de anticuerpos IgE a proteínas extrañas en el ambiente, puede coexistir, incluso, en 40% de la población. Esta sensibilización está estrechamente asociada con la exposición a proteínas derivadas de pólenes, hongos, ácaros, cucarachas, mascotas y alimentos. Y en el caso de las enfermedades atópicas, existe una asociación estrecha entre exposición-sensibilización-enfermedad.[4,5]

Los **alimentos** pueden jugar cierto papel en la dermatitis atópica y son causa de alergias alimentarias con manifestaciones en forma de síndromes de alergia oral, diversas enfermedades gastrointestinales, urticaria y anafilaxia; las diversas expresiones clínicas de la alergia alimentaria son el primer paso de la marcha atópica. Durante mucho tiempo se pensó que la prevención de los alergenos alimentarios durante el embarazo, la lactancia y la infancia prevenía, también, las enfermedades alérgicas, quizá con la idea de que la sensibilización alérgica ocurría en el aparato digestivo. Durante los decenios de 1970 a 1990, época durante la que de la mano con el retraso de la introducción de alimentos no lácteos (ablactación tardía), se incrementó la frecuencia de enfermedades atópicas. Hoy se sabe que la respuesta inmunitaria a la tolerancia oral requiere la existencia de alergenos alimentarios, de factores que la facilitan, como el microbioma y los inmunomoduladores de la saliva y leche humana. Algunas evidencias señalan que la sensibilización alérgica también ocurre por vía cutánea.[9,10]

En un metanálisis de 23 estudios el **nacimiento por cesárea** se asoció, significativamente, con incremento de 22% de probabilidades de padecer asma (de 1 a 28 años). Al restringir el análisis al asma en niños (determinada antes de los 18 años) se obtuvieron resultados similares (RM = 1.20). Este incremento en el riesgo de enfermedad alérgica puede explicarse por la falta de exposición a los microbios del canal del parto, lo que afecta la colonización del intestino (microbioma) y el desarrollo del sistema inmunitario. Diversos estudios efectuados en niños nacidos por cesárea reportan mayor riesgo de dermatitis atópica (eccema), sensibilización y alergia a alimentos que los nacidos por parto.[8,10-27]

Algunas evidencias recientes relacionan al asma y las enfermedades atópicas con la función y composición del **microbioma humano.** La capacidad de interactuar con el humano de esos microrganismos se ha estudiado con las nuevas tecnologías que identifican a los microbios y sus productos y permiten detectar diferencias en los microbios de los niños con sensibilización alérgica sin dejar de considerar otros factores, como: forma de nacimiento, dieta, alimentación con leche humana, tratamiento con antibióticos, y otros factores ambientales que pueden afectar el microbioma del niño y la madre. Éste es, aún, un campo de investigación nuevo, con grandes expectativas en la prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas en donde existe una disfunción del sistema inmunitario adaptativo.[4,5,8,11,12]

La Academia Americana de Pediatría recomienda la alimentación con leche humana durante un año y ex-

clusiva los primeros seis meses, con suplemento de vitamina D. Cuando no es posible se recomiendan las fórmulas hipoalergénicas. Varias publicaciones han analizado diferentes características de esta forma de alimentación incluyendo: duración, dieta de la madre durante la lactancia, edad a la ablactación. Un metanálisis de 113 estudios mostró que la lactancia con leche humana durante al menos seis meses se asoció con disminución de 24% de probabilidades de asma, y reducción de 19% de probabilidades de sibilancias. Hubo una importante asociación inversa entre la lactancia materna y el asma o sibilancias hasta los dos años; sin embargo, esta asociación fue más débil al aumentar la edad. Los mecanismos por los que la alimentación con leche humana protege en contra de las enfermedades inmunitarias son: modificación de la composición del microbioma intestinal y favorecimiento del desarrollo del sistema inmunitario, linfocitos T y B , IgA secretora, citocinas inmunomoduladoras y antiinflamatorias. También puede disminuir el riesgo del niño de tener infecciones respiratorias a través de la trasferencia de anticuerpos o afectando el ingreso de nutrientes, como vitamina D durante la infancia; sin embargo, los resultados no son concluyentes ni en dermatitis atópica ni en sensibilización alérgica.[8,26,28]

En estudios de cohorte del papel de la **vitamina D** a parir del nacimiento se demuestra que la ingesta alimentaria alta por parte de la madre de vitamina D y vitamina E durante el embarazo se asocia, significativamente, con reducción de 32-44% de sibilancias entre los 2-5 años. Los mecanismos de acción son a través de receptores de vitamina D en las células del sistema inmunitario; se reconoce un efecto inmunomodulador, en la inmunidad innata, en donde inhiben la expresión de los TLR (*toll- like receptor*). La producción de citocinas proinflamatorias induce la síntesis de péptidos antimicrobianos, tiene efecto en la inmunidad adaptativa y afecta la activación de células T y la función de las células presentadoras de antígeno, reduce la secreción de citocinas Th1. Menos claros y contradictorios son los efectos en Th2. Existe una significativa asociación entre deficiencia de vitamina D e infecciones respiratorias. La causa más común de exacerbación asmática es la infección por rinovirus. Los suplementos de vitamina D y el empleo de esteroides inhalados reducen el riesgo de exacerbación por infección respiratoria. La prevalencia de hipovitaminosis D y asma es alta en países industrializados y del mundo occidental; esto depende de varios factores: climas fríos, permanecer mayor tiempo dentro del hogar, sobrepeso y obesidad y menos ejercicio en ambientes exteriores, color de la piel, latitud del lugar de residencia y hábitos alimentarios. El reciente incremento en la alergia a los alimentos parece estar asociado con deficiencia de vitamina D, incluso en la madre durante la gestación, lo que puede favorecer la sensibilización temprana por inmadurez del sistema inmunitario. Por eso se recomienda un suplemento de vitamina D a partir del inicio del embarazo para mantener la función del sistema inmunitario incluso a largo plazo.[8,11,29]

Un metanálisis de estudios de cohorte que analizó el **contacto con animales de granja** desde el nacimiento se asoció, significativamente, con reducción de 23% en las probabilidades de asma. Esta asociación fue aún más estrecha en niños que vivían en una granja y tenían padres que trabajaban en un ambiente de granja (RM = 0.69 [0.64-0.76]. Otros estudios en los que se incluyeron: perros, gatos y bovinos reportaron una relación inversa con la alergia en niños; incluso, existe evidencia de algún efecto protector. Esta asociación se ha reportado en relación con la sensibilización atópica, IgE total y enfermedades atópicas. Esta exposición está relacionada con la repercusión que tienen los animales en la población microbiana de la piel, vías respiratorias y aparato gastrointestinal; es decir, la hipótesis de la higiene-microbioma.[8,12,30]

La prescripción **de antibióticos** durante el embarazo, y a los niños en el primer año de vida, se considera un factor de riesgo de padecer enfermedades alérgicas. En un metanálisis de ocho estudios que incluyeron 12,082 sujetos (de los que 1817 tenían asma), el tratamiento con antibióticos durante el primer año de vida se asoció, significativamente, con el doble de probabilidades de asma. En otro metanálisis la exposición a antibióticos durante el embarazo o y el primer año de vida (22 estudios, n = 685,820 sujetos) se asoció, significativamente, con 1.52 veces más probabilidades de asma. Cuando el análisis se limitó a estudios prospectivos no hubo asociación significativa entre el tratamiento con antibióticos durante el primer año de vida y el asma.[8,31,32]

Existe la hipótesis de que el **paracetamol** incrementa el riesgo de asma debido a que induce la pérdida de glutatión, que es un antioxidante que actúa en el tejido pulmonar, que produce daño oxidativo. Además, incrementa la producción de prostaglandina E2 y promueve procesos Th2. De los estudios poblacionales se desprenden resultados contradictorios debido a la influencia de factores de confusión, como las infecciones de las vías respiratorias.[33,34] En un metanálisis de seis estudios (cinco cohortes prospectivas y un estudio transversal), el consumo de paracetamol durante el embarazo se asoció, significativamente, con 1.2 veces más

probabilidades de sibilancias entre los 2, 5 y 7 años.[35-38]

Las **infecciones virales** son la causa primaria de las sibilancias en niños, cerca de la mitad de éstos habrá tenido, al menos, un episodio antes de los seis años. El virus sincicial respiratorio y el rinovirus son los más comunes asociados con bronquiolitis. Existe asociación entre la bronquiolitis en el primer año y el asma; una tercera parte de los hijos de madres asmáticas padecerá la enfermedad. El virus sincitial respiratorio es capaz de provocar cambios agudos y crónicos en el epitelio de las vías aéreas, producir precursores de citocinas y cambios inmunomoduladores compatibles con un fenotipo asmático. El rinovirus, en condiciones normales, provoca un cuadro de catarro común o infección de vías áreas superiores; sin embargo, si el individuo es alérgico, el rinovirus es capaz de provocar una crisis asmática. Un metanálisis de 15 estudios que incluyó 82,008 niños demostró que la hospitalización por infección del virus sincitial respiratorio en la vida temprana se asoció con 3.84 veces más probabilidades de asma o sibilancias en los niños.[4,5,36]

Está demostrado que diversas **sustancias irritantes y contaminantes ambientales** desencadenan sibilancias y exacerban los síntomas de asma; sin embargo, el efecto de la exposición a contaminantes en etapas tempranas de la vida no se ha aclarado. La **exposición al humo del cigarro** es uno de los factores de riesgo más estudiados; todo indica que la exposición prenatal al humo del cigarro retarda el crecimiento fetal y altera el desarrollo y la proporción entre la vía aérea y el parénquima pulmonar; estos cambios provocan incremento de la hiperreactividad bronquial.

En un análisis bivariado, el tabaquismo de la madre, durante el embarazo, el primer año de vida del niño y el tabaquismo actual se asociaron, significativamente, con asma-sibilancias en niños. La cantidad de cigarrillos que la madre fumaba diariamente y la cantidad de fumadores domésticos también se relacionaron con asma-sibilancias.

Un metanálisis reportó que el tabaquismo en los padres se asoció con mayor frecuencia de infecciones respiratorias agudas bajas en los niños y exacerbaciones de los cuadros de sibilancias y asma.[4,5,38,39,40]

La **contaminación del aire relacionada con el tránsito de vehículos motorizados**, la exposición a los contaminantes resultantes y la prevalencia de enfermedades alérgicas han aumentado en paralelo durante las últimas décadas. Esto, a su vez, ha estimulado a los investigadores a analizar el efecto de la contaminación del aire relacionado con el tránsito (TRAP) en la aparición de trastornos vinculados con la alergia. El efecto de la contaminación del aire relacionado con el tránsito es una mezcla compleja de sustancias inhaladas que incluyen monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, benceno, dióxido de azufre, ozono y partículas. La fuente principal de partículas vehiculares se deriva del escape de diésel; los estudios experimentales han demostrado que la exposición a partículas de escape diésel puede exacerbar los síntomas de asma en pacientes con enfermedad ya establecida, disminuir las pruebas de función pulmonar, aumentar las tasas de hospitalización y la inflamación alérgica e inducir una respuesta Th2. [4,5,8,41,42,43]

La prevalencia de asma y de **sobrepeso-obesidad** crecieron en forma paralela, quizá por una posible asociación. Diversos modelos experimentales, estudios de cohorte, estudios de casos y controles y un metanálisis reportan que los pacientes con índice de masa corporal elevado (IMC) tienen mayor riesgo de padecer asma, mayor para el asma no alérgica que para el asma alérgica. En un metanálisis de seis estudios que incluyeron 25,734 niños se demostró que la obesidad se asoció, significativamente, con 50% más de riesgo de asma en los niños. La magnitud de esta asociación fue mayor en las niñas (RM 1.53) que en los niños (RM 1.40).

Es probable que el asma y la obesidad sean enfermedades que se determinan en etapas tempranas de la vida; su reversión pudiera estar relacionada con cambios en el estilo de vida y la alimentación; al parecer, la ganancia de peso antecede al asma y la pérdida de peso tiende a mejorar la función pulmonar.[4, 44, 45,46]

EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA

A partir del decenio de 1960 se incrementaron la prevalencia, hospitalizaciones y mortalidad por asma, principalmente en la población pediátrica. En el Reino Unido se duplicó la prevalencia entre 1965 y 1989, en Estados Unidos se incrementó de 3 a 5.4% de 1980 a 2003. En Australia, en 1964, se reportan 19% de niños con asma o sibilancias en los primeros siete años de vida y en 1990 se incrementó a 46%; sin embargo, ninguno de los estudios anteriores utiliza una definición estandarizada de asma ni emplean la misma metodología, de tal forma que no son comparables.[4]

La información más reciente acerca de la prevalencia de las enfermedades atópicas se generó en el Estudio Internacional de Asma y Enfermedades Alérgicas durante la Infancia (ISAAC), en donde se utilizó un cuestionario validado, estandarizado y traducido a más de 50 idiomas para que la información pudiera ser comparable en todas las poblaciones. La fase 1 tuvo lugar entre

1992-1996, con la participación de 156 centros en 56 países de los 5 continentes; en el grupo de edad de 6-7 años se incluyeron más de 700,000 niños y adolescentes. Se informaron prevalencias de asma desde 4.1 hasta 32.1% con cifras más bajas en la India, Indonesia, Irán y Malasia y tasas más altas en Australia, Brasil, Costa Rica, Nueva Zelanda y Panamá. En el grupo de 13-14 años desde 2.1% en Albania, China, Grecia, Georgia, Indonesia, Rumania y Rusia hasta 32.2% en Australia, Nueva Zelanda, República de Irlanda y el Reino Unido.

Una década más tarde (2002-2004), como parte de la fase 3B del mismo ISAAC participaron 245 centros en más de 100 países y cerca de 1,200,000 niños y adolescentes; la prevalencia mundial promedio de asma fue de 14.1%, con variaciones de 0.8% en China hasta 32.6% en Nueva Zelanda en adolescentes de 13-14 años, y de 2.4% en la India a 37.6% en Costa Rica en el grupo de 6-7 años. La prevalencia promedio mundial es de 11.5%, en Latinoamérica 17.3% en el grupo de 6-7 años y 15.9% en el grupo de 13-14 años.

En la República Mexicana la prevalencia promedio de asma, en el grupo de 6-7 años, fue de 8%, con límites de 3.6% en un centro de la Ciudad de México hasta 12.7% en Mérida. En el grupo de 13-14 años la prevalencia promedio fue de 8.7%, con límites de 3.9% en un centro de la Ciudad de México y 14.4% en Ciudad Victoria, Tamaulipas.[2,13,14]

Esos estudios permitieron tener una imagen global, con amplias variaciones en la prevalencia, incluso de 20 veces, aun entre centros cercanos, mismos países, entre ciudades próximas, en personas con el mismo fondo genético. Esto sugiere que los factores ambientales pueden ser importantes en la determinación de la expresión de la enfermedad.[2]

La mortalidad anual por asma no parece correlacionarse con la prevalencia; en algunos países se ha estabilizado o ha disminuido, quizá aunada con la recomendación de uso de esteroides inhalados y la aplicación de guías de práctica clínica nacionales e internacionales. El asma es la tercera causa de hospitalización en Estados Unidos y ha permanecido constante en el orden de 500,000; la mayor parte de las muertes y hospitalizaciones son evitables.[13]

PREVALENCIA DE RINITIS ALÉRGICA

Es la forma más frecuente de enfermedad atópica; la Organización Mundial de la Salud estima que 400 millones de personas tienen esta afección. En Estados Unidos su prevalencia es de 3-19%. El 80% de los casos son en individuos menores de 20 años. Esta enfermedad genera enormes costos directos e indirectos: 16.7 millones de consultas, 3.5 millones de días de ausentismo laboral, 2 millones de días de ausentismo escolar, gasto de 11,500 millones de pesos; incluso 40% de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma, y más de 80% de quienes padecen asma tienen además rinitis alérgica. Otras comorbilidades asociadas con la rinitis alérgica son: sinusitis, pólipos nasales, infecciones de vías aéreas, otitis media con derrame, y cerca de 90% tienen diversas alteraciones del sueño que afectan la calidad de vida (somnolencia diurna, despertares nocturnos, trastornos respiratorios del sueño [apnea-hipopnea], ronquido, disminución de las funciones cognitivas, déficit de atención y dificultades en el aprendizaje).[1]

En la fase 1 del ISAAC la prevalencia de rinitis y rinoconjuntivitis alérgica mostró variaciones desde 0.8 a 14.9% en niños de 6-7 años y de 1.4 a 39.7% en el grupo de 13-14 años.

En la fase 3B, en todo el mundo, la prevalencia promedio de rinoconjuntivitis alérgica fue de 16% en adolescentes de 13-14 años con amplias variaciones que van de 1% en la India a 45.1% en Paraguay. En los niños de 6-7 años la prevalencia promedio fue 9.1%, en Latinoamérica de 13.5% en el grupo de 6-7 años y 18.9% en el grupo de 13-14 años

En México la prevalencia promedio de rinoconjuntivitis alérgica en el grupo de 6-7 años fue 12.1% (7.3% en Ciudad Victoria y Toluca y 18.3% en un centro de la Ciudad de México), y en el grupo de 13-14 años la prevalencia promedio fue 17.6%, (con límites de 11.5.% en Toluca, Estado de México y 28.8% en Mexicali, Baja California).[16]

EPIDEMIOLOGIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Durante las últimas tres décadas la incidencia de dermatitis atópica se ha incrementado 2-3 veces en los países industrializados; aparece casi siempre durante la infancia temprana. Cerca de la mitad de los casos se registran antes de los seis meses de vida; 65% en el primer año y 80% antes de los cinco años. La prevalencia es baja en áreas rurales y no todos los casos tienen sensibilización mediada por IgE, la mitad de los niños que inician en los primeros meses tienen sensibilización a los dos años

En la Fase 1 del ISAAC se observó que la prevalencia de dermatitis atópica o eccema atópico fue similar en ambos grupos de edad, de menos de 2% a más de 16% y menos de 1% a más de 17% en los 6-7 y 13-14 años, respectivamente.

En la Fase 3B la prevalencia mundial varía de 0.2% en China a 24.6% en Colombia. La prevalencia mundial

promedio es de 7.9% en el grupo de 6-7 años y de 7.3% en el grupo de 13-14 años; en Latinoamérica 10 y 8.3% en los grupos de 6-7 y 13-14 años, respectivamente.

En México se encontró una prevalencia promedio de 6% con límites de 2.3% (Ciudad Victoria) a 8.8% (en un centro de la Ciudad de México), en los niños de 6-7 años, en el grupo de 13-14 años los límites de prevalencia actual fueron de 2.8% en Mexicali, Baja California, a 8.5% en un centro de la Ciudad de México, con un promedio de 5.2%, en los adolescentes de 13-14 años.[17,18]

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS

Se estima que en el mundo 220-520 millones de personas sufren alergia a los alimentos; el pico más alto de prevalencia se registra en el primer año de vida, genera pérdida de días laborales en los padres, y enormes gastos en salud y afecta de manera relevante la calidad de vida. Es motivo de preocupación para los padres porque algunas reacciones ponen en peligro la vida (anafilaxia); en el decenio de 1980, mediante encuestas telefónicas 30% de las madres reportaron que alguien de su familia tenía alergia a los alimentos. En la década de 1990 se reportaron 12.4-25%; sin embargo solo en 1.5 a 3.5% se confirmó el diagnóstico con una prueba de reto positiva. Muchas reacciones adversas a los alimentos se confunden con alergias verdaderas. En Estados Unidos la leche es el alimento más común, seguido de pescado y cacahuate. De acuerdo con el Estudio Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) se encontró una prevalencia de 6.5% entre 2007-2010, en Canadá se estimó una prevalencia de 7.1% en niños. Las causas fueron, en primer lugar, la leche y luego el cacahuate y la nuez. Un metanálisis europeo reportó una prevalencia de 5.9% entre 2000-2012. Esos estudios evaluaron la prevalencia mediante la respuesta a un cuestionario. En otro estudio que evaluó la prevalencia se determinó que las concentraciones de IgE específica fueron: 7.6% a cacahuate, 5.9% a camarón, 4.8% a leche en población general y en niños de más de 5 años 21%: leche 14.2%, huevo y 6.8% cacahuate.

El principal efecto de la alergia a los alimentos es la anafilaxia. En el Reino Unido ocurrieron 5-36 hospitalizaciones por millón de habitantes entre 1990-2014, en Australia 8.8% por año entre 1994-2004, en Estados Unidos 3.8 por cada 1000 hospitalizaciones, 100,000 casos por año, la mortalidad es de 1% de los casos. La mayor parte de estos episodios son prevenibles.

La prueba diagnóstica de certeza, luego de la sospecha o evidencia de sensibilización, consiste en realizar una prueba de provocación (reto), excepto en los casos de anafilaxia. También es importante conocer la historia natural de estas enfermedades para saber cuándo es conveniente reintroducir el alimento causante de los síntomas.[19,20,21]

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ANAFILAXIA

Es difícil determinar la epidemiología de la anafilaxia debido a las inconsistencias en la definición, por los subreportes y por el subdiagnóstico, circunstancias que complican que la evaluación sea segura, lo mismo que su frecuencia y consecuencias.

La incidencia en estudios poblacionales se estima entre 80-120 casos por cada millón de habitantes; es decir, afecta a 0.05-2% de la población en algún momento de su vida.

Entre las causas más comunes están las reacciones alérgicas mediadas por IgE: alimentos (leche, huevo, pescado, mariscos, trigo, cacahuate) y medicamentos (penicilinas y antiinflamatorios no esteroides y picadura de himenópteros en los adultos). La incidencia de anafilaxia por penicilina se estima en 1-5 casos por cada 10,000 tratamientos y la alergia a picadura a himenópteros en 3% del total de picaduras en los adultos y 1% de los niños. También existen reacciones anafilactoides (no mediadas por IgE) por medios de contraste, ejercicio y medicamentos.

Evaluar el riesgo de anafilaxia severa es aún más difícil; sin embargo, la coexistencia de asma y enfermedad cardiovascular subyacente es un factor de riesgo fatal, lo mismo que el retraso en la atención médica y en la administración de epinefrina, que también son factores de riesgo evitables de casos fatales.[22,23,24]

EPIDEMIOLOGÍA DE LA URTICARIA Y ANGIOEDEMA

Son un problema frecuente, en la forma aguda se estima una prevalencia de 20%, en niños se asocian con infecciones virales (80%), 10% se vincula con medicamentos y 10% con alimentos. Tienden a desaparecer entre 3-7 días. Las formas crónicas son más comunes en adultos, la mayoría de los casos se registra en mujeres. Si bien la mayoría no ponen en peligro la vida, afectan de forma importante la calidad de vida. Su prevalencia es de 0.05-0.5%. Se encuentran autoanticuerpos en 30 a 50% de todos los casos idiopáticos. A la urticaria física le corresponden 20 a 30% de los casos, alrededor de la mitad de los casos se exacerban por reacciones pseudoalérgicas, alimentos, enfermedades inflamatorias e infecciones.[22,25]

REFERENCIAS

1. Matricardi PM Epidemiology and Risk Factors. Global Atlas of Allergy EAACI 2014 Section B 112-14.
2. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Resp J 1998;12:315-35.
3. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of Allergic Diseases. Immunol Allergy Clin N Am 2015;35: 19-44.
4. Waltrayd E, Markus JE, von Mutius E. The Asthma Epidemic. N Engl J Med 2006; 355:2226-35.
5. Gaffin JM, Kanchongkittiphon W, Phipatanakut W. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma inmunopathogenesis. Int Inmunopharmacol 2014;22(1):21-30.
6. Weidinger S. Genetics of Allergy. Global Atlas of Allergy EAACI 2014; 98-100.
7. Chinthrajah RS, Vu K, Tavassoli M, Nadeau KC. Epigenetics of Allergy EAACI 2014; 101-3.
8. Wegienka G, Zorratti E Johnson Ch. The role of the early-life environmental in the development of allergic disease. Immunol Allergy Clin N Am 2015; 35: 1-17.
9. Peters JL, Boynton-Jarret R, Sandel M. Prenatal environmental factors influencing IgE levels, atopy and early asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13(2):187-92.
10. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaad T. Cesarean Delivery and risk of atopy and allergic disease meta-analyses. Clin Exp Allergy 2008; 38(4):634-42.
11. Hoxha M, Zoto M, Deda L Vyshka G. Vitamin D and its Role as a Protective Factor in Allergy. Int Schol Research Not 2014. 12. von Mutius E. The Role of Microbioma. Global Atlas of Allergy EAACI 2014; 146-48.
13. Holgate ST, Canonica GW, Baena-Cagnani C, Casale TB. Asthma WAO White Book of Allergy, 2011; 34-38.
14. Lai CKW, et al. 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: 476-83.
15. Pawankar RS, et al. Allergic rhinitis, allergic conjunctivitis and rhinosinusitis. WAO White Book of Allergy, 2011; 27-30.
16. Aït-Khaled N, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009; 64:123-48.
17. Odhiambo J, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(6):1251-8.
18. Bieber T, Leung D, El Gamal Y, Ivancevich JC. WAO White Book of Allergy, 2011; 39-41.
19. Savage J, Jones Ch B. Food Allergy Epidemiology and Natural History. Immunol Allergy Clin Am 2015;35:45-59.
20. Lack G. Epidemiologic risk for food allergy J. Allergy Clin Immunol 2008; 121:1331-6
21. Fiocchi A, et al. Food Allergy. WAO White Book on Allergy, 2011; 47-52.
22. Williams KW, Hemant P Sh. Anaphylaxis and Urticaria. Immunol Allergy Clin N Am 2015,35: 199-219.
23. Lockey RF, Kemp S, Simmons FER, Liberman Ph. Anaphylaxis. WHO White Book on Allergy, 2011; 43-46.
24. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. Epidemiology of Anaphylaxis. Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Working Group. Ann Allergy Asthma Inmunol 2006; 97:596-602.
25. Zuberbier T, Jensen CB, Kaplan AP Urticaria and angioedema WHO. White Book on Allergy, 2011; 53-56.
26. Santos AF, Lack G. Avoidance Measures Focus on Diet. Global Atlas of Allergy EAACI, 2014; 276-77.
27. Thavagnanam S, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. Clin Exp Allergy. 2008; 38:629-33.
28. Dogaru CM, et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2014; 179:1153-67.
29. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127:724-33.
30. Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23:509-18.
31. Marra F, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2006; 129:610-18.
32. Murk W, et al. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. Pediatrics. 2011; 127:1125-38.
33. Shaheen SO, et al. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:1141.
34. Cheelo M, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2015; 100:81.
35. Eyers S, et al. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy. 2011; 41:482-9.
36. Cheelo M, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2015; 100:81-9.
37. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32:820-6.
38. Vork KL, et al. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. Environ Health Perspect. 2007; 115:1394-400.
39. Tager IB. Passive smoking: bronchial responsiveness and atopy. Am Rev Respir Dis 1988; 138:507.
40. Ehrlich RI, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:681.
41. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(2): 221-28.
42. Diaz-Sanchez D, et al. Diesel fumes and the rising prevalence of atopy: an urban legend. Curr Allergy Asthma Rep. 2003; 3(2): 146-52.
43. Ghio AJ, Smith CB, Madden MC. Diesel exhaust particles and airway inflammation. Curr Opin Pulm Med. 2012; 18(2):144-50.
44. Egan KB, et al. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Pediatr 2013; 13:121.
45. Peters U, et al. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:1169
46. Chen Y, et al. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. Chest 2006; 130:890.

2

Fisiopatología de la respuesta alérgica

Alejandro Escobar Gutiérrez, Ernesto Onuma Takane,
José Antonio Ortega Martell

INTRODUCCIÓN

La respuesta alérgica es una reacción ante lo extraño, y es parte de un mecanismo relacionado con el sistema inmunológico y, para esto, es útil recordar algunos conceptos básicos.[1,2,3]

La inmunidad se lleva a cabo por dos grandes componentes: el **constitutivo** y permanente y está dado por las **barreras anatomofisiológicas**, como la integridad de la piel y mucosas, movimiento ciliar, secreción de moco, producción y secreción de moléculas con efecto protector (mucinas, defensinas, catelicidinas, lisozima, lactoferrina, etc.). El segundo componente es **inducido** y está dado por la **respuesta inmunológica,** que se manifiesta después de estar en contacto con un componente extraño al sujeto. La respuesta inmunológica incluye dos fases interdependientes y mutuamente complementarias: la **respuesta innata** y la **respuesta adaptativa**, que confieren ventaja selectiva a los sujetos que las manifiestan debido a la eliminación eficiente de agentes extraños y, en el caso de la respuesta adaptativa, establecer el estado de protección específico inmediato y a largo plazo. El nuevo contacto con un agente con el que se tuvo experiencia previa provoca una respuesta más rápida y de mayor magnitud (memoria inmunológica).[4] **Cuadro 1**

Para que se lleven a cabo los procesos implicados en la respuesta inmunológica es necesario el concurso de diversas células linfoides y no linfoides que interactúan en una red funcional coordinada y regulada por moléculas solubles. Las **citocinas** son responsables de activar, diferenciar, inducir proliferación o apoptosis de la propia célula (efecto autocrino), otras cercanas (efecto paracrino) o lejanas (efecto heterocrino), como las quimiocinas, con potente capacidad quimiotáctica. Estas moléculas son reconocidas por receptores de alta afinidad en la superficie celular y muestran fenómenos de pleiotropía (una misma citocina estimula funciones diversas) y de redundancia (una determinada función es promovida por varias citocinas); además, en el caso de los receptores de las quimiocinas, hay promiscuidad, es decir, un receptor puede reconocer varias moléculas diferentes.[5]

RESPUESTA INNATA

Esta respuesta es la primera en manifestarse después del contacto con un agente inductor.[5] Es inducida por

Cuadro 1. Mecanismos inmunitarios

	Tipos			
	Inmunidad constitutiva	*Respuesta inmunológica*		
		Respuesta innata	*Respuesta adaptativa*	
Características	Permanente No específica Sin memoria	Inducible Especificidad restringida Entrenamiento	Inducible Altamente específica Con memoria	
Componentes celulares principales	Barreras anatómicas y fisiológicas	Monocitos-macrófagos, granulocitos, células epiteliales, células endoteliales, células NK y linfoides innatas 1, 2 y 3, células cebadas, células dendríticas	Linfocitos (respuesta celular) Células T cooperadoras Células T citotóxicas	Linfocitos B (respuesta humoral) Anticuerpos

moléculas exógenas (en agentes infecciosos y ambientales) que se conocen con el nombre de **PAMP** (del inglés *pathogen-associated molecular patterns*, patrones moleculares asociados a patógenos). También hay respuesta a moléculas endógenas llamadas DAMP (del inglés *damage-associated molecular patterns*, patrones moleculares asociados a daño), que se liberan del interior de las células o del tejido intercelular después de las alteraciones causadas por infecciones, traumatismos, quemaduras, isquemia, etc. Los PAMP se unen a sus receptores **PRR** (del *inglés pattern-recognition receptor*, receptor de reconocimiento de patrones) que pueden ser moléculas solubles (complemento) o residir en la superficie y el interior de las células del individuo. El efecto inmediato de la unión PAMP-DAMP-PRR es la **activación de la célula**, fenómeno que implica cambios fisiológicos según la estirpe celular, como incremento en el metabolismo, mayor consumo de oxígeno, secreción de mediadores (citocinas, quimiocinas, hormonas, etc.) y la expresión en su superficie de moléculas que participan en su funcionalidad. La expresión general de la respuesta innata es la **inflamación**, con consecuencias que dependen de cada situación particular. Las principales citocinas generadas en la respuesta innata son las interleucinas-1b, -6 y -8 (IL-1b, IL-6, IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a, del inglés *tumor necrosis factor*), cuyas repercusiones sistémicas se manifiestan con síntomas y signos no específicos, conocidos como **pródromos** porque anteceden a la aparición de signos y síntomas propios del estado clínico. Otras citocinas innatas importantes son los interferones tipo I (IFN-a e IFN-b) con efectos antivirales y las: IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-15, IL-25, IL-33, factor de crecimiento transformante (TGF-b, del inglés *transforming growth factor*), linfopoyetina estromal tímica (TSLP, del inglés *thymic stromal lymphopoyetin*), etc., todas con actividades centrales en la respuesta adaptativa. En el **Cuadro 2** se muestran las características de las citocinas más relevantes en la respuesta innata.[6]

Las células de la respuesta innata son todas las del organismo[7] y destacan varias por su participación directa o indirecta en la inmunidad y la inmunopatología. Las **células cebadas** se encuentran en las mucosas y el tejido conectivo, cercanas a los vasos sanguíneos y participan en la inmunidad innata al estimularse por PAMP/DAMP-PRR o por moléculas provenientes de la activación del complemento (anafilatoxinas). Al estimularse se desgranulan y liberan mediadores preformados (histamina y proteasas neutras) y los que se sintetizan *de novo* (leucotrienos, prostaglandina D2, quimiocinas y citocinas). Los **eosinófilos** son células sanguíneas originadas en la médula ósea por actividad de la IL-5. Aumentan en las helmintiasis y los estados alérgicos y, además de producir moléculas proinflamatorias (leucotrienos, citocinas, quimiocinas), son citotóxicos por la actividad de la proteína básica principal (MBP, del inglés *major basic protein*), la proteína catiónica eosinofílica (ECP, del inglés *eosinophilic cationic protein*), la peroxidasa eosinofílica (EPO, del inglés *eosinophil peroxidase*) y la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN, del inglés *eosinophil-derived neurotoxin*): también producen TGF-b, y metaloproteinasas (MMP) que reparan tejidos dañados y causan remodelación tisular. Las **células dendríticas** (DC, del inglés *dendritic cells*) se ubican en las áreas donde los agentes infecciosos y ambientales entran al organismo (submucosas y dermis) y participan como enlace principal entre la inmunidad innata y la adaptativa. En los epitelios, las células dendríticas se hallan en estado inmaduro, endocitan moléculas y las transportan a los ganglios

Cuadro 2. Citocinas en la respuesta alérgica

Citocina	Origen	Actividades
Interleucina 1 (IL-1)	Macrófagos M1, linfocitos, neutrófilos, células cebadas, dendríticas, epiteliales, endoteliales	Fiebre (hipotálamo). Síntesis de proteínas de fase aguda (hígado), pro-inflamatoria, incremento de expresión de moléculas MHC-1 y de coestimulación
Interleucina 2 (IL-2)	Células Th1	Proliferación y aumento de la producción de citocinas en las células T (efecto autócrino). Activación de células NK
Interleucina 4 (IL-4)	Células de la inmunidad tipo 2: linfoides innatas 2 cebadas, basófilos, eosinófilos, NKT, MAIT, Tγ–δ, Th2, Tc2	Anti-inflamatoria. Diferenciación de células Th0 a Th2. En células B cambio de isotipo a IgE. Inhibición de respuesta Th1
Interleucina 5 (IL-5)	Células de la inmunidad tipo 2: linfoides innatas 2 cebadas, basófilos, eosinófilos, NKT, MAIT, Tγ–δ, Th2, Tc2	Pro-inflamatoria: aumento de la producción de eosinófilos. Activación de eosinófilos y aumento de su supervivencia
Interleucina 6 (IL-6)	Macrófagos M1, endotelio, células dendríticas	Pro-inflamatoria: fiebre (hipotálamo). Síntesis de proteínas de fase aguda (hígado). Junto con TGF-β diferenciación de células Th0 en células Th17
Interleucina 9 (IL-9)	Células cebadas, NKT, Th17, Th2, Th9	Proliferación de células cebadas. Estimulación de eosinófilos. Incremento de producción de moco
Interleucina 10 (IL-10)	Células tTreg, pTreg, Breg, macrófagos M2	Anti-inflamatoria. Inmunorregulación: inhibición de respuestas T-dependientes y de células presentadoras de antígeno
Interleucina 12 (IL-12)	Células dendríticas mieloides, macrófagos M1	Diferenciación de células Th en células Th1. Activación de células NK
Interleucina 13 (IL-13)	Células de la inmunidad tipo 2: linfoides innatas 2 cebadas, basófilos, eosinófilos, NKT, MAIT, Tγ–δ, Th2, Tc2	Pro-inflamatoria: iperplasia de células caliciformes. Hipersecreción de moco, fibrosis. Activación de endotelio. Inmunorregulación: cambio de isotipo a IgE en linfocitos B
Interleucina 17 (IL-25)	Células de la inmunidad tipo 3: Th17, Tc17, NKT, MAIT, Tγ–δ, linfoides innatas 3, neutrófilos, macrófagos	Pro-inflamatoria. Células epiteliales, fibroblastos, macrófagos. Liberación de G-CSF y expansión y activación de neutrófilos
Interleucina 21 (IL-25)	Células Tfh	Inmunorregulación. Activación de células Th17 y NK. Estimulación de células B para la formación de células formadoras de anticuerpos.
Interleucina 22 (IL-25)	Células Th22, Th17, NK	Pro-inflamatoria y reparación tisular: hepatocitos, queratinocitos, células epiteliales
Interleucina 25 (IL-25)	Células epiteliales y endoteliales	Alarmina: activación de células linfoides 2
Interleucina 33 (IL-33)	Células epiteliales y endoteliales	Alarmina: activación de células linfoides 2
Interferones alfa y beta (IFN-α, IFN-β)	Macrófagos M1, células dendríticas plasmacitoides, fibroblastos	Expresión de moléculas clase I del MHC. Activación (células NK). Antivirales
Interferón gamma (IFN-γ)	Células de la inmunidad tipo 1: Th1, Tc1, linfoides innatas 1, NK, NKT, MAIT, Tγ–δ	Activación de macrófagos (efecto microbicida) y de células presentadoras de antígeno. Aumento de la expresión de moléculas clase I del MHC. Inhibición de respuestas Th1. Antiviral
Linfopoyetina stromal tímica (TSLP)	Corpúsculos de Hassal (timo). Células epiteliales, queratinocitos, células cebadas.	Estimulación de linfopoyesis T y B. Alarmina: activación de células linfoides 2 y de células dendríticas
TGF-β1	Células tTreg, pTreg, macrófagos M2	Inmunorregulación. Reparación tisular. Pro-apoptótica. Diferenciación de células Th0 en células pTreg. Junto con IL-10 diferenciación de células Th0 en células Th17

linfáticos regionales donde funcionan como células presentadoras de antígeno. Esto significa que durante su emigración procesan las moléculas capturadas y las presentan a las células T de la respuesta adaptativa en moléculas de clase I o de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibilty complex*). Otras células presentadoras son los macrófagos y los linfocitos B. Las **células linfoides innatas** (ILC, del inglés *innate lymphoid cells*), son linfocitos no T no B, carentes de receptores de reconocimiento específico. Se ubican, principalmente, en la periferia y responden a citocinas producidas por el epitelio o por células dendríticas locales. Hay tres grupos, las ILC-1, que incluyen a las células NK, producen IFN-g; las ILC-2 secretan IL4, IL-5 e IL-13 y las ILC-3 sintetizan IL-17 e IL-22.[8]

En la alergia, la respuesta innata tiene un papel muy relevante, no sólo a través de la intervención directa de células y moléculas activadas directa o indirectamente por patrones moleculares asociados a patógenos, sino también por la generación de citocinas que orientan las respuestas adaptativas hacia un perfil 2 de respuesta.[9] Como células efectoras innatas en la alergia, primariamente se encuentran las cebadas, los eosinófilos y los neutrófilos, cuyo papel específico en estas enfermedades será discutido más adelante, junto con las células linfoides innatas que participan, decisivamente, en las fases tempranas y de exacerbación. Su papel en la protección de la piel y las mucosas, a través de respuestas inflamatorias, es muy importante, pero su activación excesiva es causa de efecto patológico. A consecuencia de la activación de células de epitelios mucosos, sea por infecciones virales, helmintos, alergenos, contaminantes o irritantes, se secretan las citocinas IL-25, IL-33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, del inglés *thymic stromal lymphopoyetin*), moléculas que, en conjunto, son llamadas **alarminas** que, a su vez, activan a las ILC-2 con la producción subsecuente de IL-4, IL-5 e IL-13.[9]

RESPUESTA ADAPTATIVA

Esta respuesta se caracteriza por ser altamente **específica** hacia las moléculas que la inducen (**antígenos)**, y por tener **memoria** para los antígenos con los que el sujeto haya estado en contacto previo; se observa como una respuesta más rápida y de mayor magnitud (respuesta secundaria). La respuesta adaptativa es de dos tipos: **celular**, que es dependiente de linfocitos T (CD3+), madurados en el timo, y **humoral** que requiere de linfocitos B (CD19+), provenientes de la médula ósea. Los linfocitos T y B, específicamente, **reconocen** antígenos por medio de receptores de superficie celular: **TCR** (del inglés *T cell receptor*, receptor de células T) y **BCR** (del inglés *B cell receptor*, receptor de células B). Los TCR y los BCR tienen zonas estructurales (sitios activos) que son complementarias a regiones determinadas del antígeno correspondiente (**epítopos**). Un material extraño inmunogénico (virus, microorganismos, parásitos, alergenos, etc.) es un mosaico que contiene multitud de antígenos y cada uno de ellos puede contener desde uno hasta docenas de epítopos diferentes. Las proteínas son las moléculas más inmunogénicas, en tanto que otras macromoléculas o moléculas simples (haptenos) requieren estar asociadas con proteínas (acarreadores) para alcanzar esta propiedad. La **duración**, a largo plazo, de la inmunidad adaptativa es muy variable y depende de la genética y epigenética del sujeto y de las características de los componentes de cada agente y puede alcanzar hasta más de cien años.[1,4,5]

La activación de las células T y B "inocentes" requiere tres señales: la primera es dada por el TCR o BCR y su epítopo, unión que en las células T es complementada por moléculas correceptoras (CD4 o CD8). La segunda señal es la coestimulación establecida por el contacto físico entre moléculas de superficie del linfocito y de una célula presentadora y la tercera señal la dan las citocinas. La suma de las tres señales conduce a la formación de una clona celular asimétrica que incluye: células de memoria, similares a la inicial y de vida prolongada, y células efectoras, de vida corta, que llevan a cabo diversas funciones inmunológicas. Los eventos celulares que generan las respuestas celular y humoral ocurren en compartimentos según la vía de entrada del antígeno: cuando acceden por las mucosas es en el tejido linfoide asociado a mucosas (inmunidad local), si alcanzaron el medio interno se efectúan en ganglios linfáticos o en el bazo (inmunidad sistémica) y en el seno del sistema nervioso central si rompieron la barrera hematoencefálica.[10]

RESPUESTA ADAPTATIVA CELULAR

Todos los **linfocitos T** expresan la molécula de superficie CD3, que es un marcador específico. Los linfocitos T comprenden varias subpoblaciones; con respecto al receptor de células T hay dos: los linfocitos T alfa-beta (T$\alpha\beta$), abundantes en el medio interno, y los linfocitos T gamma-delta (Tγ δ), en compartimentos periféricos. A su vez, hay dos variantes de estas subpoblaciones: las células Th (del inglés *helper*, cooperador) que tienen el marcador de superficie CD4 y las células Tc (citotóxicas) cuyo marcador es CD8. También se les refiere como T CD4+ y T CD8+.[11] Las células coope-

radoras (Th) producen cantidades importantes de citocinas proinflamatorias, contrainflamatorias y reguladoras y si su producción se hace crónica llegan a transformar, profundamente, la organización celular para formar un granuloma. Las células citotóxicas reconocen, específicamente, células blanco y dan señales proapoptósicas, además de producir citocinas similares a las de las células cooperadoras. Los linfocitos T CD4+ y T CD8+ (excepto una fracción de los Tγδ) sólo reconocen epítopos que les son presentados en moléculas especializadas codificadas en el complejo mayor de histocompatibilidad. En las respuestas primarias son las células dendríticas y en las secundarias intervienen todo tipo de macrófagos; en las respuestas humorales, los propios linfocitos B actúan como APC.[11,12]

Para la **activación de células T** se requieren tres señales. La **primera** es la unión TCR-epítopo-molécula presentadora (clase I o clase II) con dos puntos de contacto, uno con el epítopo-sitio activo y el otro con regiones complementarias del TCR y de la molécula del MHC (restricción genética). Estas uniones no son covalentes y se necesita un refuerzo dado por moléculas correceptoras, CD4 en las células Th, que interaccionan con un sitio en la molécula clase II, o CD8 en las células Tc, que se asocian con un área en la molécula clase I. La **segunda señal** es dada por moléculas de coestimulación, cuya ausencia provoca anergia o apoptosis de la célula T participante. Las señales mejor conocidas son las establecidas entre CD28 del linfocito T y CD80 (también llamada B7-1) o CD86 (B7-2) en la APC. A este nivel, la regulación negativa del proceso se efectúa por la síntesis y expresión de CTLA-4 que desplaza y sustituye a CD28 debido a su mayor afinidad por CD80 y CD86 y con esto genera una señal inhibitoria en el linfocito T. La **tercera señal**, que complementa la activación de células T la dan las citocinas, fundamentalmente la IL-2.[13]

La **clona de linfocitos T** resultante, además de las células de memoria de vida prolongada, contiene células efectoras de vida corta con funciones bien definidas. Existen varias subpoblaciones de células T efectoras cuya diferenciación es influida por citocinas de origen en la respuesta innata, de modo que la concentración relativa de una o dos de ellas dirigirá a la clona hacia una u otra subpoblación efectora definida. La IL-12, sintetizada por células dendríticas, promueve que las células efectoras sean de **perfil 1 (Th1 y Tc1)** caracterizado por la síntesis de las citocinas proinflamatorias IL-2, IFN-γ y TNF-β (también llamado linfotoxina), decisivas en la activación de macrófagos y de células NK. Cuando la IL-4 está presente, proveniente de basófilos o ILC-2, se favorece que se formen células de **perfil 2 (Th2 y Tc2)**, productoras de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, de enorme trascendencia en la contra-inflamación, protección contra helmintos parásitos y en la inducción de inflamación alérgica.[13] Las células Th17 son productoras de IL-17 e IL-22 (**perfil 3**) y se generan en un ambiente predominante de TGF-β e IL-6; su papel central es en la respuesta inflamatoria en tejidos periféricos, activación de epitelios, macrófagos y fibroblastos y en el reclutamiento de neutrófilos. Si solo TGF-β es el abundante, las células efectoras son reguladoras (pTreg) de la respuesta adaptativa a través de las citocinas IL-10 y TGF-β. Hay un equilibrio entre las subpoblaciones Th1-Th2, el IFN-g regula negativamente la respuesta Th2 y la IL-4 inhibe la respuesta Th1. Una situación similar ocurre entre las células Th17 y las pTreg, según la presencia o ausencia de IL-6. El fenotipo de las células efectoras no es estable y puede modificarse si cambian las condiciones de las citocinas ambientales. Se han descrito otras tres subpoblaciones de células T, las **Th9,** productoras de IL9, las **Th22**, que sintetizan IL-22 y las T foliculares cooperadoras (**Tfh**) que son las que promueven la activación completa de células B.[14,15]

Existen otras subpoblaciones de células T (CD3+) que reconocen antígenos presentados por moléculas que no son del MHC, son muy abundantes en la periferia y tienen mecanismos de activación y funciones más similares a las de la respuesta innata. Las células NKT (del inglés, *natural killer T cell*) reconocen glicolípidos presentados por moléculas CD1d. Las células MAIT (del inglés, *mucosal-associated invariant T cell*) reconocen metabolitos de la vitamina B_2 presentados por moléculas MR1. Las células T gamma-delta, son estimuladas por fosfoantígenos. Todas estas células tienen capacidad para producir citocinas de perfiles 1, 2 y 3, de regulación y ser citotóxicas, tanto en distintas condiciones de activación como de existir como subpoblaciones bien definidas.[16,17]

RESPUESTA ADAPTATIVA HUMORAL

Las **inmunoglobulinas** son las encargadas de efectuar la **respuesta humoral**; se trata de moléculas solubles con actividad de anticuerpo; es decir, se combinan específicamente con un determinado epítopo del antígeno que indujo su producción. Desde el punto de vista estructural todas las inmunoglobulinas están formadas por una unidad básica de cuatro cadenas unidas entre sí por puentes disulfuro: dos pesadas (H, del inglés *heavy*), con secuencias exclusivas en cada isotipo, y dos

ligeras (L) que son comunes para todas. Esta unidad está conformada por tres porciones globulares, dos Fab (del inglés *antigen binding fragment*, fragmento que se une al antígeno) que poseen sendos sitios activos, y un fragmento que se cristaliza; cada fragmento que se une al antígeno consta de una de las cadenas ligeras y la mitad amino-terminal de una cadena H (donde se ubican las regiones variables que confieren especificidad de anticuerpo), y el fragmento que se cristaliza incluye las dos mitades carboxi-terminales de ambas cadenas H. En el humano existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE (**Cuadro 2**); la IgG tiene cuatro subclases (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y la IgA dos (IgA1 e IgA2), lo que significa que en total existen 9 isotipos (**Cuadro 3**). Todas las inmunoglobulinas tienen actividad de anticuerpo y, excepto la IgD, participan en fenómenos de protección y daño. La unión de los anticuerpos con su antígeno puede bastar para que éste quede neutralizado y ya no se adhiera a células blanco. La reacción antígeno-anticuerpo también favorece que la inmunoglobulina se una a receptores para su porción Fc en la superficie de las células o active otros sistemas moleculares (complemento).[1,2,4]

Las inmunoglobulinas son sintetizadas y excretadas por células plasmáticas que provienen de **linfocitos B,** estimulados antigénicamente.[18] Hay tres tipos de células B, las B1 no llegan al 10% del total, abundan en la serosa peritoneal, responden en forma limitada a polisacáridos en ausencia de cooperación con células T, sólo secretan IgM de baja afinidad ("anticuerpos naturales") y las de memoria son muy escasas o ausentes.

Las células B de zona marginal (BMZ) del bazo son semejantes a las B1 y responden a antígenos llevados al bazo por la circulación sanguínea. Tanto las B1 como las células B de zona marginal son de respuesta inmediata, incluso se les ha llamado células B innatas, y significan un primer frente de contención ante moléculas exógenas, potencialmente nocivas. Las células B2 son la gran mayoría, se ubican primordialmente en el

Cuadro 3. Inmunoglobulinas humanas

IgM. Primera inmunoglobulina en sintetizarse. Principalmente es intravascular. Es la inmunoglobulina más eficiente en la depuración de antígeno ya que al ser pentamérica cuenta con 10 sitios activos potenciales de unión. Caracteriza las respuestas primarias. La identificación de anticuerpos IgM específicos permite el diagnóstico de infecciones agudas en curso. Activa con gran eficiencia la vía clásica del sistema del complemento.
IgG. Segunda inmunoglobulina en sintetizarse; permite definir una respuesta secundaria. Es la más abundante en circulación. Aunque es monomérica y divalente, mantiene el estado adquirido de inmunidad por su abundancia en el plasma (aproximadamente el 85%), es intra y extravascular y su vida media es de tres semanas. Es un marcador útil de infección y prácticamente todos los inmunodiagnósticos están basados en su identificación. La IgG y sus cuatro subclases (IgG1, 2, 3 y 4) cuentan con propiedades fisiológicas muy importantes, como la de activar al sistema de complemento (excepto la IgG4) por la vía clásica y de unirse a receptores celulares para su Fc (FcgR), con lo cual promueven opsonización, activación celular, citotoxicidad celular dependiente de IgG y la regulación negativa de la activación celular. El receptor FcRn le permite transporte a través de placenta y su recambio en células endoteliales.
IgA. Es la inmunoglobulina más abundante en el organismo y la segunda en el plasma. Se encuentra como monómero o polímero (mayormente dimérica). Su papel principal en el plasma es como antiinflamatoria al inhibir permanentemente la salida de mediadores en monocitos, macrófagos y eosinófilos que expresan receptores FcaR; al unirse a su antígeno esta inhibición cesa y dichas células pueden promover inflamación. En secreciones es la inmunoglobulina más abundante y se le conoce como IgA de secreción o IgA_S; es tetravalente por estar formada por un dímero de IgA asociado al llamado componente de secreción (SC, del inglés *secretory component*). El dímero de IgA se sintetiza en el tejido linfoide asociado a mucosas y localmente se une en la superficie basolateral de las células epiteliales a receptores para su Fc (pIgR) y transportado y expuesto en su superficie apical. Las proteasas en la luz del órgano rompen este complejo y liberan el dímero que permanece asociado al remanente del receptor, que así corresponde al CS. En esta ubicación, su función es la neutralización de antígenos con la consiguiente neutralización de agentes infecciosos y de moléculas con potencial alergénico y de ruptura de tolerancia a autoantígenos (exclusión antigénica):
IgD. Es una molécula de la superficie de linfocitos B y aunque se le puede hallar libre en el plasma, no es importante como anticuerpo.
IgE. Es un monómero y se encuentra en el plasma en concentraciones muy bajas (nanogramos/mL), que pueden aumentar en 2 o 3 logaritmos en infecciones por helmintos o en casos de alergia. Originalmente asociada a reacciones de hipersensibilidad inmediata (reagina), hasta después se demostró su papel en la inmunidad a las helmintiasis. Representa la causa más frecuente de las enfermedades alérgicas. Se une con gran afinidad a receptores para su Fc (FceRI) en células cebadas y basófilos y al combinarse con su antígeno promueve la liberación de mediadores. Los receptores FceRII (CD23) son de menor afinidad y se encuentran en eosinófilos, macrófagos, linfocitos B y plaquetas.

medio interno, requieren de la cooperación con células T y son las verdaderas responsables de la respuesta de anticuerpos. La estimulación de linfocitos B se lleva a cabo a través de sus BCR que se unen directamente a epítopos que forman parte del antígeno, sin necesidad de procesamiento previo. La activación eficiente de una célula B requiere de las dos señales adicionales mencionadas, aquí dadas por la cooperación con células Tfh. En la interacción B-T resalta la unión entre CD40 y CD154 (CD40L), respectivamente, que provee la señal necesaria para el cambio de inmunoglobulina. La célula Tfh produce las citocinas IL-4 e IL-21, necesarias para que el linfocito B prolifere, forme células de memoria y plasmáticas y éstas sinteticen sucesivamente anticuerpos IgM, IgG1 e IgG3, e IgA, todas con la misma especificidad. La síntesis de IgE, de importancia fundamental en la respuesta alérgica, está influida por la IL-4 y la IL-13 y sigue la secuencia IgM-IgG4-IgE.[19] En ausencia de la cooperación de células T, los linfocitos B solo pueden estimularse si el antígeno es repetitivo (antígeno T-independiente) pero la respuesta generada es mínima, sólo se forma IgM y no da lugar a células de memoria. En las primeras fases de la proliferación de células B las nuevas células están sujetas a un proceso intenso de mutación que modifica la especificidad del BCR. Puesto que el antígeno aún se encuentra, actúa como agente de selección positiva en las células cuyo BCR tiene mayor afinidad por el antígeno, en tanto que las que muestran baja especificidad son eliminadas. Este fenómeno se denomina **"maduración de la afinidad"** y es el responsable final de la extraordinaria especificidad por el antígeno que tienen los anticuerpos producidos; por esto pueden llegar a distinguir cambios menores en las posiciones de grupos químicos o en la conformación de los epítopos.[20]

ANTICUERPOS MONOCLONALES

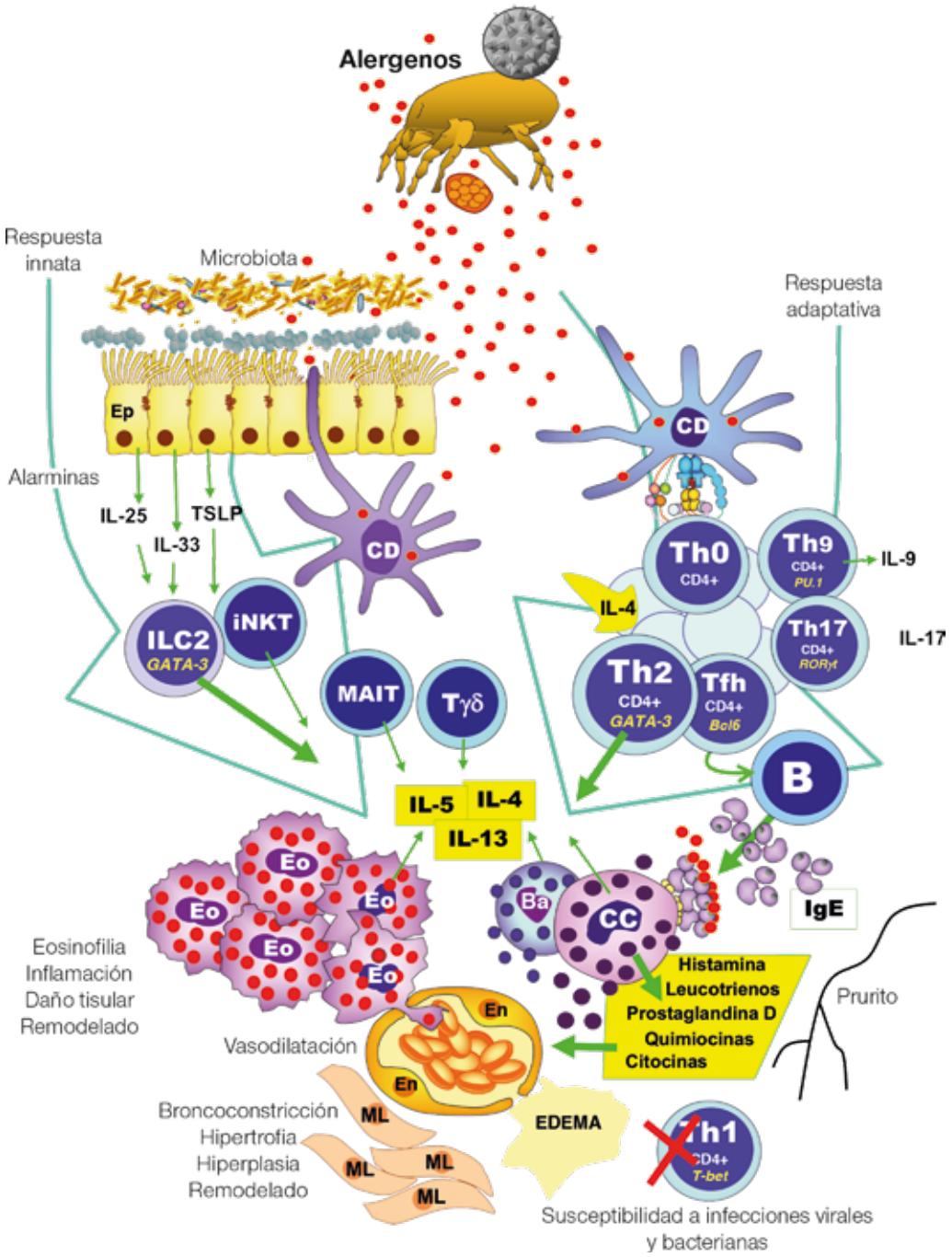
La respuesta humoral da lugar a una población heterogénea de anticuerpos debido a que cada antígeno tiene varios epítopos y como cada uno estimula a los linfocitos B con el BCR que lo reconoce, se establece un efecto acumulativo por el que se generan multitud de clonas, cada una con producción de anticuerpos con la especificidad respectiva (respuesta policlonal). Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos producidos por una clona única de linfocitos B. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos específicamente homogéneos, idénticos, porque son producidos por células derivadas de una sola célula B madre. Para producir anticuerpos monoclonales primero se obtienen células B del bazo de un ratón que ha sido inmunizado con un antígeno. Estas células B son fusionadas ante polietilenglicol (PEG) con células tumorales de un plasmocitoma (un tipo de leucemia), que pueden crecer indefinidamente en cultivo celular. Las células híbridas fusionadas, llamadas **hibridomas**, pueden multiplicarse rápida, indefinida y simultáneamente producen grandes cantidades de anticuerpos. Cada hibridara solo producirá anticuerpos de una sola especificidad. La mezcla de hibridomas obtenidos se separa y cultiva para obtener clonas individuales que sólo sinteticen un tipo de anticuerpo. Los anticuerpos de diferentes clonas se analizan para determinar su especificidad y seleccionar la o las clonas productoras del anticuerpo dirigido al epítopo de interés.[21]

Los avances en la ingeniería genética han facilitado la manipulación, producción, identificación y conjugación de fragmentos de anticuerpos monoclonales recombinantes para obtener moléculas (murinas, quiméricas, humanizadas y humanas), a la medida de las necesidades del investigador: diagnóstico de agentes infecciosos, identificación de moléculas marcadoras de estirpes celulares, análisis de estructuras intracelulares, separación de moléculas presentes en una mezcla heterogénea y, cada vez con mayor interés, anticuerpos monoclonales de uso terapéutico que están transformando las posibilidades de controlar eficientemente numerosas enfermedades de origen inmunológico y tumoral, con posibilidades de extenderlas a otras áreas, como la terapéutica antiviral o antimicrobiana.[22] En la actualidad se dispone de varios anticuerpos monoclonales con indicación en el tratamiento de enfermedades alérgicas, de gran efectividad.

RESPUESTA ALÉRGICA

La **respuesta alérgica** (**Figura 1**) es uno de los fenómenos inmunopatológicos más importantes como causa de enfermedad en el humano. Participan factores genéticos, epigenéticos, endógenos y exógenos que alteran el control regular de la respuesta adaptativa y promueven la respuesta exagerada a alergenos ambientales y el establecimiento de reacciones de hipersensibilidad, donde participan células inmunológicas y no inmunológicas y múltiples citocinas (**Cuadro 4**). Los alergenos pueden ingresar al sujeto, principalmente, a través de la piel y las mucosas de todo tipo, aunque su acceso parenteral también puede ocurrir. En la inducción de la respuesta alérgica, conocida como **sensibilización**, participan tanto la respuesta innata como la adaptativa.[23] La innata es despertada por los PAMP, contenidos en los alergenos, que dan lugar a que se forme un ambiente proinflamatorio local.[24] En la

Figura 1. Respuesta alérgica



Los alergenos inducen respuestas innata y adaptativa. En las mucosas, los alergenos estimulan a las células epiteliales (Ep) a producir alarminas (IL-25, IL-33 y TSLP) que promueven que las células linfoides innatas 2 (ILC2) y las T asesinas naturales invariables (iNKT) produzcan citocinas de perfil 2 (IL-4, IL-5, IL-13). La respuesta de las células T requiere que los alergenos sean capturados, procesados y presentados por las células dendríticas (CD). Ante IL-4 se generan células Th2 que producen citocinas de perfil 2, que también son liberadas por las células T gamma-delta (Tγδ) y las T invariables asociadas con mucosas (MAIT), residentes en mucosas. Otras células participantes son las Th9 y las Th17 productoras de IL-9 e IL-17, respectivamente. La respuesta adaptativa humoral participa a través de la síntesis de IgE a cargo de células B con la cooperación de células T cooperadoras foliculares (Tfh). La IgE se une a receptores de alta afinidad en células cebadas (CC) y basófilos (Ba) y al reaccionar con su alérgeno se producen mediadores (histamina, leucotrienos y prostaglandina D), quimiocinas y citocinas. Estas moléculas y las citocinas de perfil 2 provocan estimulación de terminales nerviosas y prurito, inhibición de la respuesta Th1 e incremento de infecciones, contracción de células endoteliales (En), vasodilatación y edema, contracción de músculo liso (ML) y activación de eosinófilos (Eo).

Cuadro 4. Células cebadas y basófilos: mediadores

Molécula	Efectos principales
Amina vasoactiva: Histamina	Vasodilatación, ↑ permeabilidad vascular, ↑ producción y secreción de moco, ↑ contracción del músculo liso bronquial, H2R: ↓ linfocitos y eos; H3R: ↑ neurotransmisores
Enzimas: Triptasa, quimasa, carboxipeptidasa	Activación de complemento (C3), ↓ VIP, ↑ contracción del músculo liso bronquial, ↑ fibroblastos y colágena, ↑ cininas (angiotensina II y bradicinina), ↓ Fibrinógeno
Eicosanoides: PGD_2, LTB_4, LTC_4, LTE_4, PAF	Vasodilatación, ↑ permeabilidad vascular, ↑ producción y secreción de moco, ↑ contracción del músculo liso bronquial, ↑ quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos
Citocinas, quimiocinas: TNF-α, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, MIP1α	↑ Síntesis de IgE, ↑ quimiotaxis de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, ↑ inflamasoma, ↑ apoptosis y piroptosis, activación de células cebadas y eosinófilos

periferia se producen alarminas (IL-25, IL-33 y el TSLP) que activan, localmente, a las ILC2 y las iNKT que secretan citocinas correspondientes a la inmunidad tipo 2.[25,26] Simultáneamente se inicia la respuesta adaptativa contra alergenos cuando las células dendríticas locales capturan alergenos y los procesan durante su emigración a los ganglios linfáticos regionales y ya en éstos presentan epítopos alergénicos a linfocitos Th (primera señal), junto con la expresión de moléculas de coestimulación (segunda señal) y la producción de citocinas (tercera señal).

El microambiente rico en IL-4, proveniente de la respuesta innata, orienta a las células Th activadas a diferenciarse en células Th2, que producen grandes cantidades de citocinas tipo 2. El papel de estas citocinas de perfil 2 (IL-4, IL-5 e IL-13) es crítico en la alergia, cuyo origen celular más relevante parecen ser las células Th2 del medio interno y las ILC-2 en la periferia.[27] Estas citocinas tienen otras fuentes en células periféricas (células NKT, MAIT, T gamma-delta, basófilos, cebadas y eosinófilos).[28,29] Las funciones de las citocinas de perfil 2 son pleyotrópicas; la IL-4 promueve la diferenciación de células T inocentes en Th2, la proliferación y diferenciación de células B y la inhibición de la diferenciación de células Th a la subpoblación Th1; la IL-5 es un potente activador de eosinófilos y la IL-13 favorece la hiperactividad de células caliciformes productoras de moco. A estos efectos se les adicionan los ocasionados por la IL-9, secretada por las células Th9, con actividad en las células cebadas y los de las citocinas IL-17 e IL-22, provenientes de células Th17, que participan en la activación de queratinocitos, fibroblastos y macrófagos y la de neutrófilos.[30,31,32]

La respuesta humoral es la causante más frecuente y la responsable de las más serias manifestaciones de la respuesta alérgica a través de la IgE, que es sintetizada por células B activadas por alergenos no procesados, señales de coestimulación y citocinas generadas por células Tfh.[33] Como resultado, se forman clonas integradas por células de memoria y plasmáticas productoras de IgE. Esta IgE se une a sus receptores de alta afinidad (FcεRI) expresadas en la superficie de células cebadas y basófilos, preparándolas para activarse cuando de nuevo se tiene contacto con el alergeno correspondiente.[34,35]

El reencuentro entre el alergeno genera la **fase temprana de la respuesta inflamatoria alérgica** que ocurre a los pocos minutos después del contacto con el alergeno.[34] En esta fase participan citocinas tipo 2 provenientes de las células ILC2 y de las Th2, principalmente, como los mediadores secretados por las células efectoras sensibilizadas (cebadas y basófilos) al activarse por las uniones alergeno-IgE-FcεRI.[35] El disparo de varias cascadas de activación intracelular promueve la desgranulación celular y salida inmediata de varios mediadores (**Cuadro 4**): histamina y proteasas neutras (quimasa, triptasa y carboxipeptidasa), seguida por la de mediadores sintetizados *de novo*: leucotrienos LTB, LTC, LTD y LTE, prostaglandina D2, factor activante de plaquetas (PAF) y citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF-α) y quimiocinas (IL-8, MIP, MCP-1 y RANTES).[36] Las manifestaciones características de la fase temprana resultan de la actividad de estas moléculas y se expresan como contracción de células endoteliales (vasodilatación y edema) y de músculo liso (broncoconstricción, aumento de peristaltismo), estimulación de terminales nerviosas (prurito), inhibición de respuestas de células Th1 e ILC-1, principalmente (incremento del riesgo de infecciones virales y bacterianas), incremento de producción de moco (taponamiento de vías respiratorias, congestión) y salida de eosinófilos circulantes que emigran a través del endotelio, infiltran el

intersticio y liberan moléculas citotóxicas y mediadores pro-inflamatorios (daño tisular),[37] procesos amplificados por los patrones moleculares asociados a daño aquí producidos.[38] Esta fase temprana es continuada con una **fase tardía** al cabo de pocas horas, donde los eosinófilos y otras células inflamatorias atraídas por la respuesta temprana, liberan mediadores pro-inflamatorios, enzimas y moléculas citotóxicas causantes daño tisular.[39] Los eosinófilos contribuyen a la inflamación por la secreción de leucotrienos y PAF y al daño tisular a través de la proteína básica principal (MBP), la proteína catiónica (ECP), peroxidasa (EPO) y neurotoxina (EDN) que son altamente reactivas contra membranas de células blanco.[40] Si el proceso continúa sin control, el tejido afectado comienza a sufrir cambios irreversibles conocidos como **remodelación,** expresados como engrosamiento de membranas basales, hipertrofia de músculo liso y de glándulas secretoras de moco, angiogénesis y acumulación de colágena, con participación relevante de TGF-β y metaloproteinasas, producidos por los eosinófilos, y de colágena secretada por fibroblastos.[41]

RESPUESTA ALÉRGICA: CONDICIONANTES

La respuesta alérgica está condicionada por factores endógenos y exógenos que al coincidir permiten que el sistema inmunológico responda de una manera particular, que puede conducir a un estado patológico de gravedad variable. Existe un periodo crítico en los primeros tres años de vida (**ventana inmunológica)** en el que la expresión genética heredada y los cambios epigenéticos individuales, sumados a la participación de la microbiota residente en la piel y las mucosas, el tipo de dieta y los contaminantes extramuros e intramuros, pueden influir decisivamente en los mecanismos de tolerancia-respuesta que condicionan los diversos grados de inducción-expresión inmunológica asociados con los procesos alérgicos.[42]

La predisposición genética heredada (**atopia)** es un factor decisivo en la respuesta alérgica. La variabilidad (polimorfismo) de más de 30 genes relacionados con esta respuesta, modificados por cambios epigenéticos, inicia su expresión durante la ventana inmunológica y determina que se pueda o no controlar o desarrollar una respuesta alérgica.[43]

En cuanto a la **epigenética** la información genética contenida en el ADN está protegida por las histonas que forman nucleosomas; para poder transcribir un fragmento de ADN como ARNm se requiere separarlo de esas histonas. La expresión o inhibición de la lectura de esta información genética, sin alterar la secuencia de nucleótidos, puede ser heredada y modificada en forma reversible mediante varios mecanismos: acetilación o fosforilación de histonas, metilación de histonas o del ADN directamente, o inhibición de segmentos del ADN con micro ARN. Se han descrito varios factores ambientales que pueden llevar a cabo estos procesos epigenéticos que modifican la expresión de los genes y dan lugar a una respuesta diferente, en este caso una respuesta alérgica.[44,45]

La **microbiota residente** es un factor crítico en la respuesta alérgica. La microbiota está constituida, mayoritariamente, por bacterias, hongos y virus que residen, permanentemente, en la piel y mucosas del individuo. La microbiota-hospedero forma un ecosistema con interacciones bidireccionales, permanentes, complejas y dinámicas que tienen influencia decisiva en múltiples procesos de salud-enfermedad. La microbiota intestinal es la más relevante e influye en las microbiotas residentes en otros órganos del sujeto.[46] Las alteraciones en la microbiota (**disbiosis**) se asocian con gran variedad de estados patológicos, en especial los metabólicos, autoinmunitarios y alérgicos. La hipótesis de la higiene ha permitido demostrar que en un recién nacido con antecedentes atópicos o de autoinmunidad, el riesgo de cuadros clínicos relacionados tiene un vínculo estrecho con la microbiota adquirida desde el nacimiento.[47] La eubiosis establecida por el parto vaginal, la lactancia materna y el contacto con microbiotas de contactos cercanos, limita prácticamente todas las respuestas activas de alergia o autoinmunidad. Más adelante y a lo largo de la vida, es importante mantener condiciones para evitar la disbiosis y los riesgos de enfermedades alérgicas, a través de una dieta saludable, rica en fibra (polisacáridos no digeribles) y proteínas vegetales y reducida en proteínas animales, grasa y alimentos procesados, y limitación de tratamientos con antibióticos.[48]

Los mecanismos de **tolerancia inmunológica** hacia los alergenos son de la mayor importancia porque su ruptura permite la sensibilización específica del sistema inmunológico adaptativo y que después responda, exageradamente, con respuestas inflamatorias agudas y crónicas.[49] En el proceso de inmunoterapia con antígeno para los padecimientos alérgicos, la tolerancia hacia los alergenos se incrementa a lo largo del tiempo, como parte de un proceso en que cada ocasión la respuesta es menos intensa y menos rápida, hasta dejar de reaccionar por completo.[50] Estos mecanismos de tolerancia dependen de los linfocitos T reguladores (Treg) que coordinan una respuesta de tolerancia inmunológi-

ca y equilibran a los linfocitos T efectores que pudieran reaccionar ante ese alergeno.[51]

ENFERMEDAD ALÉRGICA

Para que la respuesta alérgica se convierta, clínicamente, en una enfermedad alérgica debe haber un estímulo inicial que sensibilice al sistema hacia uno o varios alergenos y si no existen buenos mecanismos de regulación, la inflamación persistente puede ocasionar un daño agudo o permanente en los tejidos.[52] Con frecuencia, el estímulo inicial se da por agentes patógenos como los virus o por la exposición a un contaminante ambiental intramuros o extramuros que active una respuesta innata, mediada por células ILC-2, NKT e iNKT,[39-41] con inflamación secundaria.[53] Si existe predisposición genética (atopia), con la combinación adecuada de polimorfismo de genes y cambios epigenéticos, la exposición alta y continua de alergenos ambientales da lugar a la sensibilización del sistema inmunológico y cada vez que nuevamente se encuentre a ese alergeno, la respuesta será más intensa con inflamación que se torna persistente y se traduce en síntomas y signos clínicos cada vez más graves. Si la exposición al alergeno ofensor continúa, la inflamación y el daño tisular cada vez serán mayores, así como los cambios en la estructura de los tejidos afectados, lo que conduce al remodelado de las vías aéreas de pacientes con asma o en la hiperqueratosis en pacientes con eccema atópico. Así, la respuesta alérgica se convierte en una enfermedad alérgica que a pesar de poder tener expresiones muy graves y de mal pronóstico, puede ser controlada y prevenida, como se describirá más adelante en los otros capítulos de este libro.

REFERENCIAS

1. Bellanti JA, Escobar-Gutiérrez A, Tsokos GE (editors): Immunology IV: Clinical applications in health and disease (4th ed). Bethesda: I Care Press, 2012.
2. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al (editors): Clinical Immunology: Principles and Practice (5th ed). Philadelphia: Elsevier, 2019.
3. Pinart M1, Albang R, Maier D, et al. Systematic review on the definition of allergic diseases in children: The MeDALL Study. Int Arch Allergy Immunol. 2015; 168:110-21.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Inmunología celular y molecular (6ª ed). Madrid: Interamericana-McGraw Hill, 2011.
5. Roitt I, Brostoff, J, Male DK. Roitt-Immunología. Fundamentos. (14ª ed). Buenos Aires: Médica Panamericana, 2015.
6. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat. Rev. Immunol. 2004;4:499-511.
7. Marshall JS, Warrington R, Watson W, et al. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):49.
8. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. Immunol Rev. 2018; 286:74-85.
9. Yang, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity Immunol Rev. 2017; 280:41-56.
10. Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, et al. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. Annu Rev Immunol. 2013;31:137-61.
11. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. Cytokine. 2015; 74:5-17.
12. Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. Immunol Rev. 2010; 238:247-62.
13. Zhu J1, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. Annu Rev Immunol. 2010; 28:445-89.
14. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. Immunol Rev. 2017; 278:162-72.
15. Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. Int Immunol. 2016; 28:163-71.
16. Cosmi L1, Maggi L, Santarlasci V, T helper cells plasticity in inflammation. Cytometry A. 2014; 85:36-42.
17. Moldaver DM, Larché M, Rudulier CD. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease. Chest. 2017; 151:1122-1130.
18. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131:959-71.
19. Sutton BJ, Gould HJ. The human IgE network. Nature. 1993; 366:421-8.
20. Bannard O, Cyster JG. Germinal centers: programmed for affinity maturation and antibody diversification. Curr Opin Immunol. 2017; 45:21-30.
21. Geskin LJ. Monoclonal antibodies. Dermatol Clin. 2015; 33:777-86.
22. Lázár-Molnár E, Delgado JC. Implications of monoclonal antibody therapeutics use for clinical laboratory testing. Clin Chem. 2018. pii: clinchem.2016.266973.
23. Escobar Gutiérrez A. Respuesta inmunológica y enfermedad. En: Méndez de Inocencio J, Huerta-López JG, Bellanti JA, Ovilla-Martínez R, Escobar-Gutiérrez A (editores), Alergia, Enfermedad multisistémica. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana, 2008;19-35.
24. Domínguez-Andrés J, Joosten LA, Netea MG. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. Curr Opin Immunol. 2018; 56:10-16.
25. Dahlgren MW, Molofsky AB. All along the watchtower: group 2 innate lymphoid cells in allergic responses. Curr Opin Immunol. 2018;54:13-19
26. Cosmi L, Liotta F, Maggi L, et al. Role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases. Curr Allergy Asthma Rep. 2017; 17:66.
27. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, et al. Type 2 immunity in asthma. World Allergy Organ J. 2018; 11:13.
28. Berker M, Frank LJ, Gessner AL, et al. Allergies - A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. Clin Immunol. 2017; 174:73-83.
29. Mukai K, Tsai M, Saito H, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. Immunol Rev. 2018; 282:121-150.
30. Crosby CM, Kronenberg M. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells. Nat Rev Immunol. 2018; 18:559-574.
31. Ito T, Hirose K, Nakajima H. Bidirectional roles of IL-22 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. Allergol Int. 2018: S1323-8930(18)30146-1.
32. Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. Curr Opin Immunol. 2013; 25:755-60.
33. Balbino B, Conde E, Marichal T, et al. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. Pharmacol Ther. 2018;191:50-64
34. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. Immunol Rev. 2015; 268:222-35.
35. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med. 2012 4; 18:693-704.
36. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, et al. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis. Allergy Asthma Immunol Res. 2013; 5:189-196.
37. Patel S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): the derivatives and triggers of inflammation. Curr Allergy Asthma Rep. 2018 28; 18:63.
38. Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. J Asthma Allergy. 2018 9; 11:19-27.

39. Robida PA, Puzzovio PG, Pahima H, et al. Human eosinophils and mast cells: Birds of a feather flock together. Immunol Rev. 2018; 282:151-167.
40. Huerta López J, y col. Remodelación de la vía aérea en asma. Alergia, Asma Inmunol. Ped. 2009;18:60-78
41. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, et al. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. Immunol Rev. 2017; 278:246-262.
42. Akhabir L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. Respirology 2011;16: 396-406.
43. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. Clin. Epigenet. 2011; 2:223-32.
44. Tumes DJ, Papadopoulos M, Endo Y, et al. Epigenetic regulation of T-helper cell differentiation, memory, and plasticity in allergic asthma. Immunol Rev. 2017; 278:8-19.
45. Pascal M, Pérez-Gordo M, Caballero T, et al. Microbiome and allergic diseases. Front Immunol. 2018; 9:1584.
46. McCoy KD, Ignacio A, Geuking MB. Microbiota and Type 2 immune responses. Curr Opin Immunol. 2018;54:20-27.
47. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. Front Microbiol. 2018; 9:2147.
48. Calzada D, Baos S, Cremades-Jimeno L, et al. Immunological mechanisms in allergic diseases and allergen tolerance: The role of Treg cells. J Immunol Res. 2018 14; 2018;60:120-53.
49. Maggi E. T-cell responses induced by allergen-specific immunotherapy. Clin Exp Immunol. 2010; 161:10-8.
50. Gelfand EW, Joetham A, Wang M, et al. Spectrum of T-lymphocyte activities
51. regulating allergic lung inflammation. Immunol Rev. 2017; 278:63-86.
52. Noti M. New perspectives on the initiation of allergic immune responses at barrier sites. Curr Opin Immunol. 2018; 54:130-36.
53. Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation. Immunol Rev. 2018; 286:53-73.
54. Paparo L, Di Costanzo M, Di Scala C, et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. Nutrients 2014; 6:4706-

3

Epigenética en las enfermedades alérgicas

Luis Alfredo Domínguez Sansores, Víctor González Uribe

INTRODUCCIÓN

La información genética está contenida en el ADN, protegida por las histonas dentro del nucleosoma. La expresión o inhibición de esta información puede llevarse a cabo sin modificar la secuencia de nucleótidos, todo esto mediante varios mecanismos: acetilación, metilación, fosforilacion y micro ARN. Esto es importante para poder comprender la expresión de algunas de las enfermedades alérgicas, para esto primero se repasarán algunos conceptos básicos.

ESTRUCTURA MOLECULAR DEL ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN)

El ADN es un polinucleótido constituido por cadenas antiparalelas de unidades de desoxirribonucleótidos unidas covalentemente, dispuestas de forma complementaria y que adoptan una estructura enrollada de doble hélice dextrógira. Es importante distinguir la existencia en el ser humano de dos tipos de ADN: el ADN nuclear y el ADN mitocondrial. Ambos, pese a que su estructura bioquímica es similar, tienen características totalmente diferentes, de las que algunas tienen especial relevancia en el campo de la inmunología.[1,3,5]

EL ADN NUCLEAR

El núcleo de las células está conformado por 23 pares de cromosomas (genoma diploide); es decir, alrededor de 6000 millones de pares de bases de nucleótidos. Esta enorme cantidad de nucleótidos compone el código genético, clave de lo que son las características genotípicas de una persona, información que se encuentra contenida en los genes.[1,2]

No todos los nucleótidos contienen información que se manifieste como características a través del sistema de codificación por el ácido ribonucleico (ARN); como el clásico ARNm-codones-aminoácidos-síntesis proteica, porque existe una parte del genoma nuclear denominada “no codificante”, que supone, aproximadamente, 30% del genoma. Por ello conviene diferenciar la existencia de un ADN codificante (± 70%, unos 4200 millones de pares de bases) y un ADN no codificante (± 30%, unos 1800 millones de pares de bases).[4,5,6]

ADN codificante

Representado en 70% del total del genoma nuclear, este ADN compone los genes que contienen la información necesaria para el desarrollo inmunológico y fisiología de la persona.[3]

ADN no codificante

Afecta al 30% restante del genoma nuclear, y en el mismo existen, entre otros, los minisatélites y microsatélites, fragmentos estos últimos de ADN de unos 2 a 4 pares de bases que se repiten en bloques o en tándem un número determinado de veces; existen en todas las personas en una localización cromosómica (*locus*) específica, y que han mostrado utilidad en el campo de la genética de poblaciones o de los lazos de relación biológica existente entre las mismas.[1]

La inmunología y alergia se han centrado en el análisis de este tipo de ADN no codificante por múltiples razones, lo que junto con el advenimiento de avances en el campo de la biología molecular, el comportamiento del ambiente sobre el ADN no codificante o el comportamiento de la expresión génica del ADN codificante por modificaciones en el no codificante, raíz de profundidad en el entendimiento de los mismos a raíz de los últimos casi 20 años.[6]

EPIGENÉTICA

La epigenética es un sistema de regulación que controla la expresión de los genes sin afectar su composición. La regulación de la transcripción genética surgió como determinante biológico clave de la producción de proteínas y la diferenciación celular, y desempeña un papel patogénico importante en cierto número de enfermedades humanas.[1,2]

En la actualidad, el término "epigenética" se entiende como la regulación génica mediada por modificaciones de la estructura de la cromatina (material genético empaquetado alrededor de proteínas), o como los cambios heredables en la expresión genética que son independientes de la secuencia de nucleótidos; es decir, que ocurren sin cambios en la secuencia del ADN.[6]

Una aproximación a su entendimiento de manera más útil es que, a mayor tamaño del genoma, mayor complejidad tendrá la regulación epigenética. Más aún, si se toma en consideración que más de la tercera parte del genoma eucarionte es no codificante. Si bien la regulación epigenética ocurre implícitamente en organismos eucariontes, considerados evolutivamente superiores, cabe destacar que los mecanismos de regulación genética basados en la metilación de ADN son comunes a virus y bacterias.[4,7]

La anterior deriva en que los organismos eucariotes, como el humano, tienen un alto grado de compartamentalización, y tienen un núcleo con ADN altamente condensado, que se conoce como cromatina. La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, formado por un octámero de proteínas llamadas histonas (dos de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4), rodeado por 147 pares de bases de ADN. La cromatina adquiere un grado mayor de compactación al incorporarse una histona más, la H1, que permite el agrupamiento de seis nucleosomas para formar la estructura solenoide. El siguiente y mayor nivel de compactación está dado por el cromosoma metafásico. La importancia de la cromatina radica en que mantiene estrictamente regulado el acceso de proteínas reguladoras con sitios de unión al ADN. [3,7,8]

Esta regulación es mediada por modificaciones selectivas y reversibles del ADN que controlan la transición conformacional entre estados transcripcionalmente activos e inactivos de la cromatina. Estas modificaciones covalentes son realizadas por enzimas, muchas de ellas tienen alteraciones genéticas específicas que causan enfermedades humanas. La inhibición reversible de la actividad de las enzimas modificadoras de la cromatina, asociadas con enfermedades, ofrece un claro mecanismo para medicamentos basados en moléculas pequeñas, como terapia personalizada en enfermedades inflamatorias, metabólicas, neurodegenerativas, cáncer y, por supuesto, inmunológicas.[5,7,8,9]

LA HIPÓTESIS DEL CÓDIGO DE LAS HISTONAS

En el año 2001, Jenuwein y Allis propusieron que el genoma está, en parte, regulado por modificaciones químicas en las proteínas de las histonas, sobre todo en sus extremos no estructurados. Las histonas se asocian con el ADN para formar fibras de cromatina que, a su vez, forman el cromosoma.[9]

El concepto crítico de la hipótesis del código de las histonas es que las modificaciones de la histona sirven para reclutar otras proteínas mediante el reconocimiento específico de la histona modificada por medio de dominios de proteínas especializados para estos fines, en lugar de limitarse a estabilizar o desestabilizar la interacción entre la histona y el ADN subyacente. Estas proteínas reclutadas actúan, entonces, para alterar la estructura de la cromatina silenciando o activando regiones enteras del cromosoma y de los genes situados allí.[3,6,7,8]

REGULACIÓN EPIGENÉTICA

Por medio de la regulación epigenética puede observarse cómo es la adaptación al medio ambiente dada por la plasticidad del genoma, que tiene como resultado la formación de distintos fenotipos según el medio ambiente al que sea expuesto el organismo. Estas modificaciones tienen un alto grado de estabilidad y, al ser heredables, pueden mantenerse en un linaje celular durante muchas generaciones. Esto es importante porque cuando hay errores en las modificaciones pueden generarse enfermedades que perduren por mucho tiempo en una familia.[10]

Esta puede darse por cambios en la conformación de la cromatina, según la interacción de ésta con las histonas. Se debe a la adición de grupos metilo, que originan variaciones cromosómicas, lo que resulta en cambios en el fenotipo con una alta posibilidad iniciar enfermedades.[11]

Hay tres procesos epigenéticos de regulación:

- Metilación del ADN
- Modificación de las histonas
- El efecto de los ARN pequeños no codificantes.

Metilación del ADN

La metilación del ADN se asocia con silenciamiento genético, tiene lugar en las zonas ricas en citocina y guanosina, que son las regiones promotoras de genes. Las metilaciones aberrantes se relacionan con algunas enfermedades.[3,11]

Un grupo metilo donado de una S-adenocilmetionina se añade a una citocina del sitio citocina-guanocina (CpG), ubicados en los sitios reguladores de genes, catalizado por metiltransferasas, que se asocia con silenciamiento genético.[12]

La metilación de CpG es un mecanismo importante para asegurar la represión de la transcripción de elementos repetidos y transposones, desempeña un papel decisivo en la impronta. El silenciamiento génico transcripcional por la metilación de CpG también restringe la expresión de algunos tejidos.[12]

Modificacion de histonas

La metilación del ADN promueve la persistencia de ciertos estados de las histonas, como la desacetilación, proporcionando así un mecanismo para perpetuar las modificaciones de las histonas postraduccionales. La modificación de las histonas puede regular la estructura de la cromatina y el estado transcripcional.[13]

Las proteínas de las histonas participan en el proceso de compactación y organización del ADN en el núcleo. Mediante la adición de grupos acetilo, metilo o fosfato se modifican los aminoácidos de las histonas. La modificación de histonas define la conformación de la cromatina, lo que influye en la expresión génica.[14]

La acetilación de histonas tiene lugar en múltiples residuos de lisina y es llevada a cabo por varias histonas acetil-transferesas (HATs). La acetilación tiene un efecto activador de la transcripción porque reduce de manera muy importante la afinidad de las histonas por el ADN, al neutralizar la carga positiva de las lisinas. Así, los nucleosomas se empaquetan menos eficientemente y permiten que el ADN sea más accesible a las proteínas reguladoras. La desacetilación de histonas se correlaciona con la compactación de la cromatina y represión transcripcional. La metilación de tres residuos de histona: H3K9, H3K27 y H4K20 se ha relacionado con la represión transcripcional. La metilación en H3K9 está implicada en el silenciamiento de la heterocromatina. El aumento en la acetilación de algunas histonas (H3-K9, H3-K4) promueve la producción de linfocitos TH2.[10,14]

Efectos de los ARN pequeños no codificantes

Los microARN (miARN) son moléculas de ARN pequeñas, de aproximadamente 22 nucleótidos, que pueden controlar negativamente la expresión de su gen después de la transcripción. En la actualidaqd se conocen más de 460 miRNAs humanos. Hace poco, la expresión de miARNs se vinculó, definitivamente, con el cáncer y se relacionó con algunas enfermedades alérgicas.[15]

Los ARNnc también pueden suprimir la transcripción por otros mecanismos, como el reclutamiento de proteínas de unión a ARN que interfieren con la desacetilación de histonas. Pueden bloquear el inicio transcripcional sin causar modificaciones epigenéticas a las histonas y al ADN. Los microARNs (miARNs) son pequeños ARNs no codificantes que regulan la expresión génica mediante la inhibición de ARN mensajeros (miARNs). La metilación del ADN se considera el principal mecanismo epigenetico que controla la expresión de TH1, que se relaciona con aumento en la expresión de TH2.[10,15]

La respuesta inflamatoria alérgica y el asma se han incrementado, junto con la predisposición genética y los factores ambientales. Los mecanismos de regulación epigenetica son los principales responsables de la predisposición y desarrollo; el genotipo y el fenotipo son los principales factores relacionados. El genotipo es el contenido del genoma específico de un individuo contenido en el ADN. Fenotipo es la expresión del genotipo más la influencia del medio ambiente.[16]

EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO INMUNOLÓGICO EN EL PERIODO PRE Y POSNATAL

El periodo perinatal es una etapa muy importante en el proceso de desarrollo de tolerancia; es la exposición a ciertos factores ambientales durante este periodo la que representa el mayor factor de riesgo de algunas enfermedades, sobre todo de tipo autoinmunitario y alérgico; la microbiota, los factores dietéticos y la contaminación son algunos de los más importantes en este proceso.[17]

En este periodo se llevan a cabo procesos importantes de activación o silenciamiento de genes mediante la alteración en la metilación del ADN, acetilación de histonas y estructuras de cromatina. Estas modificaciones determinan el grado de compactación del ADN y la accesibilidad de la transcripción de genes, la alteración de la expresión génica, fenotipo y la susceptibilidad a la enfermedad. La exposición durante el periodo intrauterino a cierto tipo de microbios, así como los factores dietéticos, puede modificar la expresión genética, originando la modificación epigenética.[10,18]

La plasticidad inherente, conferida por mecanismos epigenéticos, permite desarrollar estrategias ambientales para poder reprogramar la expresión génica y conseguir prevenir algunas enfermedades.[18]

La identificación de genes que son diferencialmente silenciados o activados, con la posterior aparición de enfermedades, ayuda a la identificación de vías causales, y de factores del medio ambiente relacionados.[18]

El desarrollo de cambios en el perfil Th1-Th2 está determinado por la expresión de genes determinados epigenéticamente, bajo la influencia del medio ambiente. La acetilación de histonas aumenta el perfil Th2 y la hipermetilacion del promotor IFN y disminuye el perfil Th1. La desmetilación es la que favorece su aumento, y la desacetilacion de histonas la que disminuye la expresión de los Th2.[19]

Algunos factores nutricionales, como los folatos, vitamina D, probióticos y antioxidantes actúan en la modificación de histonas y en la metilación del ADN; regulan algunas enfermedades de tipo autoinmunitario y alérgicas, principalmente asma o metabólicas, incluida la obesidad.[19]

La exposición ambiental influye de forma importante en la programación inmunológica temprana y en la perspectiva epigenética. La exposición a diversos factores, como la alimentación, contaminantes o procesos virales, es lo que interviene en el proceso de programación fetal, lo que origina la disrupción en el perfil epigenético con cambios en la expresión de genes, lo que afecta al sistema inmunológico y los tejidos, y origina cambios en la función pulmonar e inmunológica en el periodo neonatal, que es un factor de predisposición a las enfermedades alergicas.[19]

MICROBIOTA Y EPIGENÉTICA EN LA ALERGIA

Los individuos que crecen en un medio rural suelen tener aumento en la desmetilacion de FOXP3, con menor riesgo de enfermedades alérgicas. Las bacterias gramnegativas originan la acetilación de las histonas H4 para IFN e incremento en la regulación TH 1.[20]

La microbiota y sus metabolitos son capaces de la modulación epigenética en la actividad del gen y pueden influir en la respuesta a través de estos mecanismos. El hecho de que la dieta tenga efecto en el microbioma implica que también afectará los mecanismos epigenéticos que perturban a la microbiota. Los metabolitos de los alimentos producidos por la microbiota influyen en el riesgo de algunas enfermedades y la respuesta al tratamiento a través de mecanismos epigenéticos. Algunos desafíos incluyen la comprensión limitada de cómo la dieta da forma al microbioma y cómo evaluar mejor esos cambios porque tanto la dieta como la microbiota exhiben variaciones diarias y estacionales.[21]

ALIMENTACIÓN EN EL PERIODO PERINATAL

Una dieta con bajo contenido de fibra se asocia con cambios en la biodiversidad en la microbiota intestinal, y es un factor de riesgo relacionado con la alergia y la obesidad.[10,20]

La ingesta de aceite de pescado disminuye el riesgo de eccema atópico en los primeros siete meses de vida, y la aparición de enfermedades alérgicas y sensibilización a los alimentos; modifica la expresión del FN kB por la desacetilación de histonas en los macrófagos.[10,22]

En la dieta materna hay factores que pueden originar la metilación de genes antiinflamatorios de la vía aérea, como Runx3. La complementación dietética de la madre, con donadores metilo, aumenta el riesgo de asma y de la respuesta alérgica. El estrés de la madre produce metilación en el ADN, con modificaciones en el gen NR3C1.[23]

Las firmas de metilación del ADN en otras enfermedades complejas, como el cáncer y los trastornos autoinmunitarios, han demostrado su valor como biomarcadores de diagnóstico o respuesta terapéutica.[10]

HERENCIA DE LOS RASGOS EPIGENÉTICOS (*IMPRINTING*)

El inicio de la alergia está determinado por la interacción entre factores ambientales y genéticos.[24,25] Esta heredabilidad faltante podría deberse, en parte, a la dificultad de tener en cuenta polimorfismos raros que cursen con una alta penetración en algunas familias. Pero también abre la posibilidad de medios de herencia no necesariamente génica, expresables o codificantes.[25]

La genética, por sí sola, tampoco explica el repentino y abrupto aumento de las enfermedades alérgicas porque es entendible que para que cualquier cambio génico en las poblaciones hacen falta múltiples generaciones. Por ende, los cambios epigenéticos en la población resultan en una posibilidad muy plausible y que, inclusive, podría explicar mucho más rápidamente el comportamiento de la población con exposiciones ambientales y que, de igual forma, estos cambios pueden ser trasmitidos de padres a hijos.[26,27]

Hay varias formas en que la epigenética puede influir, tanto en la herencia del fenotipo, incluida la impronta genética, como en las modificaciones y herencia transgeneracional.

IMPRONTA PARENTAL E INFLUENCIA MATERNA

El riesgo de alergia y asma heredado de la madre es, incluso, cinco veces mayor que el riesgo paterno. La discrepancia en el riesgo de los padres podría explicarse, en parte, por su impronta. La impronta parental es un proceso mediante el que algunos genes se silencian epigenéticamente durante la gametogénesis de una manera específica del padre o madre. Esto da como resultado que solo se exprese un alelo para los locus activados.[26-29]

La primera evidencia directa de que los cambios maternos durante el embarazo pueden alterar la función inmunológica y las condiciones alérgicas a través de cambios epigenéticos provino de un modelo animal de suplementación con folato.[30] Ese modelo se basó en la capacidad de la suplementación con folato para modificar epigenéticamente la expresión génica a través de su papel como donante de grupos metilo en la dieta para el ADN.[31] El folato y otros agentes de transferencia de un carbono (colina y metionina) funcionan como donantes esenciales de metilo en todas las células. La evidencia disponible de estudios en animales y en humanos sugiere que los efectos de la deficiencia de folato en la metilación del ADN son muy complejos porque son dependientes del tipo de célula y del órgano diana, y son específicos del gen y del sitio.[32,33]

Múltiples líneas de evidencia sugieren un vínculo entre la alteración en el metabolismo del folato y un carbono, los cambios en la metilación del ADN, la expresión génica alterada y la predisposición a la enfermedad. Los estudios en animales han demostrado que la alimentación prenatal de una dieta suplementada con metilo puede aumentar la metilación del ADN y disminuir la expresión de los genes en la descendencia,[34,35] mientras que la limitación del suministro de folato en los humanos da como resultado concentraciones crecientes de homocisteína y reducción de la metilación del ADN.[36] Una dieta alta en folatos en ratonas preñadas resultó en patrones de metilación génica alterados y actividad transcripcional disminuida en el tejido pulmonar de la progenie, con hiperreactividad de las vías aéreas, eosinofilia de las vías aéreas y producción de quimiocinas inflamatorias.[30] Estos efectos se asociaron con aumento de la metilación (silenciamiento) del factor de transcripción 3 relacionado con el *runt* (Runx3), que se ha demostrado por separado que protege contra la enfermedad de las vías respiratorias a través de la inducción de FOXP3 + Tregs. En particular, los efectos también se trasmitieron de manera hereditaria a la generación posterior.[30] El significado de esto en los seres humanos no está claro, aunque ha habido varios estudios epidemiológicos para correlacionar la suplementación con ácido fólico durante el embarazo con mayor riesgo de asma y enfermedad respiratoria en recién nacidos.[37] Los efectos de la dieta son potencialmente complejos, y también se necesitan más estudios para examinar los efectos de los nutrientes dietéticos relacionados, como las vitaminas B_2, B_6, B_{12}, metionina y colina, que también pueden estar implicados en los efectos epigenéticos a través de los efectos en el folato. Estas y otras influencias de la dieta siguen siendo una importante vía de investigación, con el potencial de proporcionar estrategias simples y no invasivas para reducir el riesgo de enfermedad.

El mejor ejemplo, quizá, consiste en polimorfismos de FcεR1-β que solo están asociados con la atopia cuando el alelo de riesgo se hereda de la madre en múltiples estudios de cohorte.[28,29] Un estudio reciente mostró que, en caso de atopia en la madre, modificó el perfil de expresión de 18 citocinas y quimiocinas en el moco de las vías respiratorias en recién nacidos.[8] Sin embargo, no está claro si esto es el resultado de una verdadera impronta genómica o de una modificación directa del sistema inmunológico fetal por parte del fenotipo atópico de la madre en el útero.

HERENCIA TRANSGENERACIONAL

Se ha descrito bien que, a través del desarrollo, que con el cambio de células madre pluripotentes a un sinnúmero de células especializadas y bien diferenciadas, la cromatina se comporta cada vez más reprimida por modificaciones de histonas y menos activado por histonas permisivas.[3] Mientras originalmente se pensaba que las marcas epigenéticas eran completamente borradas de la línea germinal en la concepción, este concepto fue refutado hace más de una década.[26,28] Ahora es muy evidente que los cambios epigenéticos inducidos por el medio ambiente, así como la exposición, pueden alterar el epigenoma de la línea germinal y persistir a través de las generaciones.

La herencia transgeneracional de los rasgos epigenéticos es extremadamente interesante desde un punto de vista epidemiológico porque proporciona una nueva hipótesis para la prevalencia, persistentemente creciente, de alergia y algunas otras enfermedades relacionadas. Si el aumento reciente se debió a un cambio en el entorno, la prevalencia debería haber aumentado de una vez y mantenerse estable mientras este ambiente permanezca igual. Si el nuevo entorno induce cambios epigenéticos se esperaría una amplificación transgeneracional del fenotipo atópico, incluso con una exposición estable. Además, de acuerdo con esta hipótesis, se esperaría que el beneficio de algunas intervenciones para prevenir las alergias (como los pro y prebióticos) pudiera tomar una generación completa antes de alcanzar su pleno efecto; por lo tanto, quizá esto sería una explicación de los resultados algo decepcionantes hasta ahora.[38]

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN EN IMPRONTA PARA ALERGIA

Hasta ahora, gran parte de la bibliografía relacionada con epigenética y asma o alergia consiste en estudios de asociación.[39,40,41] Al igual que con los estudios de asociación genética, se utilizan ambos enfoques de "todo el genoma" (*genome-wide*) y de gen candidato. El enfoque del gen candidato tiene la ventaja de permitir el estudio específico de un cierto número de genes particularmente relevantes. Su principal desventaja es el hecho de que se basa en la hipótesis de los investigadores en cuanto a qué gen o genes estudiar. Los enfoques de "todo el genoma" no tienen esta limitación. Sin embargo, la cantidad de datos analizados es tan grande que algunos locus relevantes, pero débilmente asociados, pueden perderse después de las correcciones estadísticas.[42]

Los estudios de asociación son extremadamente útiles para proporcionar una descripción del panorama epigenético de un fenotipo dado, que puede llevar a la identificación de biomarcadores potenciales u objetivos para el tratamiento. Sin embargo, no son suficientes para concluir la causalidad, especialmente cuando se trata de una población de células mixtas (biopsia o PBMC completas). Puesto que los diferentes tipos de células diferenciadas exhiben un patrón de metilación diferente (es decir, Th2 frente a Th1 frente a las células Treg), los cambios en la proporción de estos subconjuntos afectarán directamente el patrón de metilación de la población general. Por lo tanto, encontrar más desmetilación de los genes Th2 LCR (IL-4, IL-13) en PBMC de individuos atópicos puede ser solo un reflejo de la mayor proporción de células Th2 en esos individuos, y no la causa de ello.[43]

CONCLUSIONES

Los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel decisivo en la regulación inmunitaria y están influidos por una variedad de exposiciones ambientales que conducen a una alteración molecular persistente de los genes. Luego de una extensa validación y refinamiento, estas marcas epigenéticas podrían, en el futuro, complementar, y quizá incluso reemplazar, las pruebas diagnósticas actuales y predecir el éxito de diferentes protocolos de tratamiento que utilizan varias formas de inmunoterapia para el tratamiento de enfermedades alérgicas. Las nuevas herramientas permiten, ahora, de manera específica al tipo de células, interferir con el código epigenético, lo que da pie a evaluar la relevancia funcional de las alteraciones epigenéticas en los sistemas experimentales. Estas herramientas también podrían proporcionar, en el futuro, nuevas modalidades terapéuticas para corregir el desequilibrio definido epigenéticamente en subpoblaciones de células Th o activar-reprimir regiones que se alteran aberrantemente en enfermedades alérgicas. Los cambios epigenéticos en las enfermedades alérgicas serán un tema importante de investigación en los próximos años y la información obtenida, quizá, tendrá una repercusión importante en las prácticas clínicas en el futuro cercano.

REFERENCIAS

1. Liu L, et al. Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. Mol Biol. 2008;10:25-36.
2. Olins DE, Olins AL. Chromatin history: our view from the bridge. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4: 809-14.

3. Berdin E, Ott M. 50 years of protein acetylation: from gene regulation to epigenetics, metabolism and beyond. Nat Rev Mol Cell Biol. 2015;16: 258-64.
4. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6: a019133.
5. Heng X. Structural and functional coordination of DNA and histone methylation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6: a018747.
6. Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. JAMA. 2008; 299:1345-50.
7. Peters AH, et al. Partitioning and plasticity of repressive histone methylation states in mammalian chromatin. Mol. Cell 2003;12: 1577-89.
8. Trahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. Nature 2000;403: 41-45.
9. Schreiber SL, Bernstein BE. Signaling network model of chromatin. Cell 2002;111: 771-78.
10. Potaczek H, et al. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. Epigenomics 2017; 9(4): 539-71
11. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. Nat Genet. 2003; 33(Suppl):245-54.
12. Handy DE, et al. Epigenetic Modifications: Basic Mechanisms and Role in Cardiovascular Disease. Circulation. 2011; 123(19): 2145-56.
13. Marino-Ramirez L, et al. Histone structure and nucleosome stability. Expert Rev Proteomics. 2005;2: 719-29.
14. Rico-Rosillo G, et al. Epigenética medio ambiente y asma. Revista Alergia México 2014; 61: 99-109.
15. Hani Harb, et al. Update on epigenetics in Allergic disease. J Aller Clin Immunol. 2015;135: 15-24.
16. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. Annu Rev Nutr. 2007;27:363-88.
17. Martino DJ, et al. Epigenetics in immune development and in allergic and autoimmune diseases. Journal of Reproductive Immunology 2014;104-105: 43-48.
18. Martino DJ, et al. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. Allergy 2010; 65: 7-15
19. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease**.** Clin Epigenetics. 2011;2(2):223-32.
20. Riscuta G, et al. Diet, Microbiome, and Epigenetics in the Era of Precision Medicine. Methods Mol Biol. 2018; 1856:141-56.
21. Braun-Fahrlander C, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med. 2002;347:869-77.
22. Kull I, et al. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. Allergy. 2006; 61:1009-15
23. Hollingsworth JW, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. J Clin Invest. 2008;118:3462-69.
24. Cookson W, et al. Genetic risks and childhood-onset asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128(2):266-70.
25. Moffatt MF, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med. 2010;363(13):1211-21.
26. Litonjua AA, et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(1):176-81.
27. Cookson WO, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet 1992;340(8816):381-84.
28. Ruiz RG, et al. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. Clin Exp Allergy 1992;22(8):762-66.
29. Barrett EG. Maternal influence in the transmission of asthma susceptibility. Pulm Pharmacol Ther 2008; 21(3):474-84.
30. Hollingsworth JW, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. J Clin Invest. 2008; 118:3462-69.
31. Ulrey CL, et al. The impact of metabolism on DNA methylation. Hum Mol Genet 2005;14(Spec. No. 1): R139-47.
32. Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2004;13:511-19.
33. Jhaveri MS, et al. Impact of extracellular folate levels on global gene expression. Mol Pharmacol 2001; 60:1288-95.
34. Cooney CA, et al. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. J Nutr 2002; 132:2393S-2400S.
35. Cropley JE, et al. Germ-line epigenetic modification of the murine A vy allele by nutritional supplementation. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:17308-12.
36. Jacob RA, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. J Nutr 1998; 128:1204-12
37. Klunker S, et al. Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3+ inducible regulatory T cells. J Exp Med 2009; 206:2701-15.
38. Elazab N, et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. Pediatrics 2013;132(3):e666-76.
39. Runyon RS, et al. Asthma discordance in twins is linked to epigenetic modifications of T cells. PLoS One 2012; 7(11):e48796. PubMed PMID: 23226205.
40. Stefanowicz D, et al: DNA methylation profiles of airway epithelial cells and PBMCs from healthy, atopic and asthmatic children. PLoS One 2012;7(9):e44213.
41. Soto-Ramírez N, et al. The interaction of genetic variants and DNA methylation of the interleukin-4 receptor gene increase the risk of asthma at age 18 years. Clinical Epigenetics 2013;5(1):1.
42. Breton CV, et al. DNA methylation in the arginase-nitric oxide synthase pathway is associated with exhaled nitric oxide in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(2):191-7.
43. Morales E, et al. DNA hypomethylation at ALOX12 is associated with persistent wheezing in childhood. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(9):937-43.

4

Microbiota y su relación con las enfermedades alérgicas

Rosa Martha Covarrubias Carrillo, Gerardo T López Pérez,
Alberto José Escalante Domínguez, José Roberto Fernández Soto,
Carlos Montiel Castillo

INTRODUCCIÓN

Mediante un enfoque holístico, la pérdida del equilibrio salud-enfermedad de un individuo o grupo poblacional no debe deslindarse, en ningún momento, de la interacción entre los factores ambientales (físicos, químicos o biológicos, entre otros) y sus genes. Existen genotipos de susceptibilidad que marcan la tendencia hacia la salud o las enfermedades orgánicas o, quizá, sistémicas, como las alergias. Los factores epigenéticos alteran el fenotipo sin cambiar al genotipo, estas variaciones fenotípicas tienen su origen en los cambios genéticos y medioambientales clave en la comprensión de las enfermedades complejas. De aquí, la importancia de interpretar a la tríada genómica empleando conceptos de interacciones génicas entre el genoma, el microbioma y el epigenoma humano. **Figura 1**

El genoma humano solo contiene 20,000 genes, Joshua Lederberg, genetista y Premio Nobel de Medicina y Fisiología acuñó el término microbioma para referirse a la comunidad ecológica de organismos comensales, simbióticos y patógenos que comparten nuestro espacio corporal.[1,2]

GENERALIDADES

Existe una gran variedad de microorganismos: archaea, bacterias, eucariotes (hongos, protozoarios) y virus. Por lo que hay 10 veces más microbios que células humanas y aproximadamente 100 trillones de células que constituyen de 1 al 3% de nuestra masa corporal (1-2.7 kg en un adulto de 90 kg); y 100 veces más genes únicos que los que hay en el genoma humano.[3] Para comprender este tema es importante conocer algunas definiciones.[4,5,6] **Cuadro 1**

Las enfermedades alérgicas surgen a partir del modelo de interacción de factores ambientales y genéticos. El exposoma se refiere a la suma total de esos múltiples factores de exposición que llenan los días, meses y décadas de la vida de una persona, como: sustancias

Figura 1. Participación del epigenoma en la expresión genética.

químicas, radiación, calor-frío, ruido, alimentos, estrés y otros agentes ambientales y el perfil único de las bacterias comensales (microbioma). De esto se deriva el concepto de holobionte, que es la entidad multiespecífica (humanos y microbios funcionales simbióticos) que reside en un dinámico teatro ecológico, en el que también afectan: la política, la economía y la psicología.

La sociedad, en algunas regiones del mundo, ha mejorado en el saneamiento y condiciones de vida; la aplicación de vacunas y el tratamiento antimicrobiano, junto con la disminución del tamaño de las familias y el cambio en la ingestión alimentaria, permitió formular la hipótesis de la higiene. Ésta, trata de explicar la creciente aparición de diversos tipos de enfermedades, entre ellas las alergias, a una reducida exposición a microbios en una edad temprana, como consecuencia de estos cambios medioambientales.

La metagenómica es un ejemplo para el estudio de la exposición; se refiere a la interacción entre las comunidades microbianas con el hábitat que ocupan. De conformidad con esto, los humanos son realmente "supraorganismos" cuyos genomas son la suma de genes de nuestro propio genoma y los genomas de nuestros residentes microbianos (microbioma).

El microbioma desempeña un papel decisivo en la salud humana: ayuda a digerir los alimentos y a liberar sus nutrientes, protege de la invasión de patógenos peligrosos y estimula el sistema inmunitario, entre otras funciones.[7,8]

El patrón de referencia actual para el análisis de la comunidad microbiana, independiente del cultivo tradicional, es la amplificación del gen 16S rARN. De esta tecnología surge el término *omics*, que se refiere al estudio de la totalidad o del conjunto de algo, como la transcriptómica (estudio del conjunto de ARN (ARNr, ARNt, ARNm, ARNi, miARN) que existe en una célula, tejido u órgano, proteómica (estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función) y metabolómica (estudio de los procesos químicos que involucran a los metabolitos).[9]

COMUNIDAD MICROBIOTA

Cuando los microorganismos tienen una relación de mutualismo o simbiosis con el huésped; es decir, tanto el individuo como el microbioma se benefician de vivir juntos se le conoce como **eubiosis**. Sin embargo, cuando hay gérmenes invasores que también forman parte del microbioma, pero mantienen una relación de parasitismo, se le conoce como **disbiosis.** El microbioma es dinámico, va cambiando y creciendo junto con el humano, y una enfermedad grave puede modificarlo por completo y para siempre. El microbioma muestra un notable grado de variabilidad interpersonal y entre personas y comunidades, suscitada en respuesta a una

Cuadro 1. Definiciones

Término	Definición
Microbioma	La suma de microbios (bacterias, virus, hongos, protozoarios), sus elementos genómicos e interacciones en un nicho ecológico dado
Microbiota	La suma de microbios encontrados en un nicho ecológico dado
Taxón o Taxa	Un grupo de especies con una homología de secuencia muy similar (>97%).
Disbiosis	Término descriptivo para un desequilibrio del ecosistema microbiano.
Probióticos	Microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio de salud al huésped
Prebióticos	Ingredientes selectivamente fermentados que permiten cambios específicos, tanto en la composición o actividad de microorganismos, que confieren beneficios en salud y bienestar del huésped
Patobionte	Organismo normalmente parte de la microbiota (comensal) pero capaz de promover enfermedad ante ciertas condiciones del huésped

variedad de cambios de estilo de vida, incluidas las modificaciones en la dieta, los medicamentos y el envejecimiento.[10] La composición y función microbioma, incluso, tiende a variar, durante el día, en una resolución hora escala.

COLONIZACIÓN

En el cuerpo existen entre 5 y 8 millones de genes microbianos y 20,000 genes humanos.[12] El microbioma del intestino humano está constituido por bacterias, porque las heces contienen alrededor de 10^{11} bacterias/g, mientras que el contenido intestinal y el estómago albergan menos de 10^{8} y 10^{4} bacterias, respectivamente, por mililitro de contenido luminal. Contribuye con 36% de las moléculas pequeñas que se encuentran en la sangre.[13]

Son 5 del grupo *phyla* que integran al microbioma intestinal: actinobacterias, representadas por el género *Bifidobacterium* y *Colinsella; Bacteroidetes*, representado por los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*; *Firmicutes* formado por los géneros *Lactobacillus, Clostridium*, *Eubacterium* y *Ruminococcus*; y proteobacterias, por el género *Enterboacter*. Se ha descrito la aparición de otro *phylum,* el *Verrucomicrobia*

La diversidad bacteriana entre individuos sugiere que la microbiota intestinal humana puede agruparse en "enterotipos". Cada uno de los grupos es diferenciable por la variación en cada uno de los tres géneros: *Bacteroides* (enterotipo tipo 1), *Prevotella* (enterotipo tipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo tipo 3). Esta categorización parece independiente del sexo, edad, nacionalidad o índice de masa corporal. Estos hallazgos se describieron en el seno del proyecto MetaHIT y en población europea, americana y japonesa. *Bacteroides* o tipo 1 se ha asociado con dieta rica en proteínas y grasa, en contraposición con el enterotipo tipo 2 (predominio del género *Prevotella*), más asociado al consumo de hidratos de carbono.[14] En la población infantil la clasificación por enterotipos no tiene lugar.[15]

MICROBIOMA E INMUNIDAD

El sistema inmunológico del huésped abarca el sistema inmunitario innato y el adaptativo, que trabajan juntos para mantener la homeostasis en ausencia de factores agresores externos. En caso de alguna amenaza microbiana se desencadena la respuesta inmunitaria adecuada a la exposición. El sistema inmunológico y la microbiota se desarrollan y maduran juntos, desde el nacimiento o incluso desde el útero.[16] Sin embargo, el sistema inmunitario es relativamente inmaduro al nacer y tiene que evolucionar durante la vida mediante la exposición a múltiples agentes externos en cada etapa de la vida: la infancia, la adolescencia, del adulto (incluido el embarazo), hasta la vejez.[17]

En la disbiosis, que son las alteraciones en la microbiota, se han implicado factores de riesgo para la enfermedad inflamatoria intestinal, cánceres, esclerosis múltiple, asma y diabetes tipo 1. La dieta también tiene efectos importantes en la composición de la microbiota y en la producción de metabolitos, que influyen en la inmunidad del huésped.[16,18]

Ontogenia del sistema inmunitario en la vida temprana

En el útero, el entorno fetal exige que el sistema inmunitario siga siendo tolerante a los aloantígenos maternos. Después del nacimiento, la exposición repentina y enorme a antígenos ambientales, muchos de ellos derivados de bacterias comensales intestinales, exige un cambio rápido para que las distintas respuestas inmunitarias sean apropiadas para la vida temprana.[17]

EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

El sistema inmunitario innato proporciona una primera línea de defensa temprana contra los patógenos invasores. Las células implicadas son neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas, que interactúan con el sistema inmunitario adaptativo. Estas células se desarrollan y maduran durante la vida fetal, pero en diferentes momentos, y la función de todos los componentes de la inmunidad innata es débil en los recién nacidos en comparación con la vida posterior.[17,18]

Además, el sistema inmunitario innato detecta componentes o productos microbianos a través de varias familias diferentes de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que se encuentran en numerosos tipos de células, incluidos macrófagos, células dendríticas (DC) y células epiteliales. Los receptores tipo Toll (TLR) son una clase de PRR transmembrana localizados en la superficie celular o en el endosoma. Uno de los inmunomoduladores bacterianos importante es el polisacárido A (PSA) de *Bacteroides fragilis*, que es reconocido por TLR2 y es capaz de influir en el desarrollo de las células T y la homeostasis. La d-alanilación del ácido tecoico (componente de la envoltura de las bacterias grampositivas) en *Lactobacillus plantarum* (también se trasmite a través de TLR2 y promueve una respuesta de citocinas proinflamatorias en las células dendríticas, que modula las poblaciones de células T efectoras y reguladoras).[16,18]

Funciones fisiológicas

Una red de interacciones caracteriza la interdependencia entre el sistema inmunológico innato y la microbiota. Los dos sistemas se afectan el uno al otro para orquestar la fisiología del organismo.

Células epiteliales

Aunque no se consideran células clásicas del sistema inmunológico innato, las células epiteliales intestinales están abastecidas con un repertorio extenso de receptores inmunológicos innatos.[17,18]

La proteína 2, que contiene NOD (NOD2), se expresa de forma amplia en las células de Paneth en el intestino delgado, se activa por el peptidoglucano microbiano y genera una respuesta celular que incluye la secreción de citocinas, la inducción de autofagia, el tráfico de vesículas intracelulares, la regeneración epitelial y la producción de péptidos antimicrobianos; por lo tanto, influye en la composición de la microbiota.[18]

Otros receptores también integran señales microbianas para ajustar las concentraciones de IL-18, como el receptor del ácido hidroxicarboxílico 2 (o el receptor 109A acoplado a la proteína G), que es un receptor para butirato y niacina, la proteína AIM2 inducible por el sensor ADN del interferón, y el componente NLRP3 del inflamosoma. Como consecuencia, la eliminación genética de estos receptores lleva a la inflamación intestinal, tumorogénesis y susceptibilidad a infección entérica.[18]

La colonización por microorganismos comensales quizá tenga un papel relevante en el metabolismo de las células epiteliales intestinales. La microbiota, por sí misma, tiene oscilaciones rítmicas en composición y función, lo que sugiere que los niveles variables de influencia microbiana en el sistema inmunológico innato podrían estar detrás de las fluctuaciones marcadas a lo largo del día.[18,19]

Células mieloides

La microbiota influye en el desarrollo y la función de las células mieloides en múltiples órganos y a diferentes puntos en el tiempo durante el desarrollo celular. En ausencia de la microbiota se reduce el desarrollo de las células mieloides en la médula, lo que resulta en el retraso de las manifestaciones de las infecciones bacterianas sistémicas. La influencia de la microbiota en la mielopoyesis se inicia desde antes del nacimiento e influye en la maduración de células mieloides después de la hematopoyesis.[18,19,20]

La microbiota regula el tráfico de las células mieloides en el intestino, por lo que la colonización intestinal microbiana dirige la restitución de los macrófagos en la mucosa intestinal por monocitos que expresan el receptor tipo 2 de quimiocina C-C (CCR2).[18]

Las concentraciones locales de los metabolitos derivados de la microbiota, así como las concentraciones sistémicas de los productos microbianos parecen dirigir la diferenciación de las células mieloides y su función mediante señales PRR.

CÉLULAS LINFOIDES INNATAS

La regulación de las células linfoides innatas por la microbiota parece seguir reglas y mecanismos diferentes de los principios aplicados a la regulación mieloide. Las células linfoides innatas (ILCs), una vía de los linfocitos del sistema inmunológico innato, se desarrollan de manera normal en ausencia de la microbiota, pero la función adecuada de las células linfoides innatas depende de la colonización por microorganismos del huésped.[18]

Las células linfoides innatas son citotóxicas (asesinas naturales) y no citotóxicas (ILC1, ILC2 e ILC3). La presentación de antígenos microbianos por ILC3 limita las respuestas de las células T específicas para comensales para mantener la tolerancia de bacterias del huésped. La detección microbiana y la producción de IL-1β por los macrófagos intestinales dirigen la secreción del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-SCF), lo que se requiere para la función de los macrófagos y la inducción de la tolerancia oral.[18]

ADQUISICIÓN DE LA MICROBIOTA Y LOS FACTORES QUE LA MODIFICAN

Vía de nacimiento

Los niños nacidos por vía vaginal inician su colonización debido a la ruptura de membranas, con *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Atopobium.* Los nacidos por cesárea se exponen a la microbiota de la piel, con predominio de *Staphylococcus, Corynebacterium* y *Propionibacterium* y menor tasa de aislamiento de *Bifidobacterium.*[21,22,23]

En la sangre del cordón umbilical de neonatos sanos obtenidos por cesárea se reporta el aislamiento de cocos grampositivos: *Enterococcus faecium, Propinibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus sanguinis*.[24] Un estudio del análisis bacterias cultivadas en meconio (primera semana) y muestras fecales (segunda y tercera semanas) reportó

diferencias importantes con bacilos y otros *Firmicutes,* como los principales grupos de bacterias detectados en el meconio, con predominio de *Staphylococcus*; mientras que en las muestras de heces predominó *Proteobacteria*, *Enterococcus* y bacterias gramnegativas: *E. coli, E. fergusonii, K. pneumoniae* y *Serratia mercenses.*[25,26,27]

Leche humana

La leche humana no es estéril, por lo que se han reportado más de 600 especies diferentes de bacterias; entre las más importantes están: *Bifidobacterium breve, B. adolescentis, B. longum, B. bifidum, B. dentum.* Los oligosacáridos de la leche sirven como prebióticos y estimulan, selectivamente, al género *Bifidobacterium* llevando al fortalecimiento de la mucosa intestinal por su actividad en contra de patógenos e incremento en la producción de IgA. Los microorganismos aerobios son más comunes en las heces de lactantes alimentados con leche humana *versus* anaerobios que, preferentemente, utilizan glucólisis anaeróbica en alimentación con fórmula; hay menor concentración de *Bacteroides* y *Clostridium* en los alimentados con leche humana, por lo que ésta proporciona bacterias ácido-lácticas como *Staphylococcus, Streptococcus, Lactococcus, Enterococcus y Lactobacillus*, por lo que se ha observado mayor crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.[28]

Dieta

La introducción de dieta complementaria aumenta la diversidad y los aerobios son suplantados por anaerobios facultativos y luego por anaerobios estrictos.[29] Por último, con la introducción de los alimentos sólidos y, en algunos casos, con el destete, los ecosistemas microbianos convergen hacia un perfil característico del aparato gastrointestinal adulto, con abundancia de *Bacteroides.*[30-33]

Una dieta baja en grasas y proteínas animales y rica en almidón, fibra, polisáridos vegetales, predominantemente vegetariana, como es el caso de los africanos, se ha reportado que más de 94.2% de su microbiota pertenece al grupo de *phylum*: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteri* y *Proteobacteria*.[34]

Edad

La composición filogenética de la microbiota bacteriana evoluciona desde el nacimiento hasta los tres años y, posteriormente, en la etapa adulta. En niños alimentados con leche humana las bifidobacterias predominan durante el primer año y el microbioma intestinal es rico en genes involucrados en la biosíntesis *de novo* de folato *versus* adultos, con mayor representación de genes que metabolizan el folato de la dieta y su forma reducida (THF). En la microbiota de los niños hay menor representación de genes que participan en la biosíntesis de cobalamina, que se incrementa con la edad, lo que a su vez correlaciona con menor representación de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Archae* en su microbiota.[35]

En los viejos disminuyen los *Bacteroides* y aumentan los *Firmicutes,*[32,33] y disminuyen significativamente las concentraciones de *bifidobacterias* en mayores de 60 años.[26]

ANTIBIÓTICOS

Los tratamientos con antibióticos alteran la microbiota, por lo que los individuos con dispepsia tratados con metronidazol, claritromicina y omeprazol durante una semana, experimentaron un cambio en la microbiota que persistió durante cuatro años. La ciprofloxacina durante 3 a 4 días de tratamiento condiciona la pérdida de un tercio de la microbiota. La suspensión del tratamiento permite regresar al estado inicial hasta los siguientes seis meses; incluso, la clindamicina altera la microbiota hasta por 2 años.[36-39] Entre más tarde la recuperación de la microbiota por los tratamientos con antibióticos, mayor posibilidad de disminución de la biodiversidad y mayor riesgo de colonización de cepas patógenas, como *Clostridium difficile.*[40]

MICROBIOTA TEMPRANA Y ALERGIA

La explicación clásica de la creciente prevalencia de alergias en los países occidentales, y el posible papel de los microbios "tempranos" llevó a proponer la hipótesis de la higiene en 1989.[43] Esta hipótesis propone que la menor exposición a agentes infecciosos en condiciones de estándares de higiene mejorados condiciona una reacción hipersensible del sistema inmunitario hacia sustancias normalmente inocuas en el ambiente. Está demostrado que la microbiota intestinal es decisiva para la expresión y función apropiadas de los linfocitos T reguladores, lo que relaciona estrechamente a la microbiota con la alergia.[41-44]

El papel de la microbiota endógena en la aparición de alergias, siguiendo la hipótesis de la higiene, se apoya en observaciones de los tratamientos con antibióticos y el nacimiento por cesárea, que afectan la composición microbiana y que aumentan estas entidades nosológicas.[45-48]

Los géneros de los *phyla Bacteroide* y *Firmicutes* vinculados con la alergia pueden, por tanto, desempeñar un papel importante en la sucesión gradual de una microbiota infantil, dominada por bifidobacterias, hacia una microbiota estable tipo adulto.[49]

La comunidad microbiana intestinal y los metabolitos resultantes contribuyen al desarrollo del sistema inmunitario del huésped.

Sistema, homeostasis intestinal y metabolismo del huésped

Existe interacción entre el desarrollo de la microbiota intestinal y el sistema inmunológico desde el inicio de la alimentación hasta el destete. La colonización bacteriana es indispensable para el desarrollo normal de la inmunidad, juega un papel en la promoción de la secreción de IgA y desarrollo de linfocitos de células intestinales y células Th17.[50]

La colonización bacteriana del intestino también afecta la diferenciación de células T vírgenes en células T reguladoras o varios tipos de células Th, como Th1, Th2 y Th17.[51]

Las células T reguladoras suprimen la diferenciación de las células T vírgenes en células Th y tienen diversos efectos antiinflamatorios, incluida la supresión de la actividad inflamatoria de los mastocitos, basófilos y eosinófilos, la supresión de IgE, e inducción de IgG4.[52]

Está demostrado que los metabolitos bacterianos, como los ácidos butírico y propiónico, inducen células T reguladoras. Estas células se generan en el timo (tTreg) y en la periferia (pTreg), y pTregs, pero no tTregs, controlan la inflamación de la mucosa Th2 en el intestino y los pulmones.[53]

Los estudios recientes demuestran que los pTregs son promovidos por bacterias intestinales y un factor de simbiosis (polisacárido A) producido por *Bacteroides fragilis*. Cada tipo de célula Th juega un papel distinto y clave en la configuración y amplificación de la respuesta inmunitaria, producen citocinas que pueden suprimir otros tipos de células Th. Estas citocinas mejoran la función de barrera del tubo gastrointestinal y protegen en contra de patógenos y hongos. Se promueven células Th17 por flagelos bacterianos, ADN no metilado y trifosfato de adenosina (ATP). La regulación mutua de las células Th1 y Th2 se considera un factor crítico para la homeostasis inmunitaria. De hecho, la activación de Th1 o Th2 produce inflamación crónica y autoinmune o enfermedad alérgica.[54] **Figura 2**

MICROBIOMA EN RINITIS

La diversidad bacteriana aumenta en el trascurso de los primeros 18 meses de vida en los lactantes sanos; en cambio, los lactantes con rinitis muestran una tendencia decreciente ($p < 0.05$). El aumento en la abundancia de las familias *Oxalobacteraceae* (*Proteobacteria phylum*) y *Aerococcaceae* (*Firmicutes phylum*) se asocia con rinitis y sibilancias concomitantes (ajuste $p < .01$), mientras que la familia *Corynebacteriaceae* (*Actinobacteria phylum*) y principios de colonización con la familia *Staphylococcaceae* (*Firmicutes philum*; 3 semanas hasta nueve meses) se asocian con controles sanos ($p < 0.05$). La única diferencia entre la rinitis y los grupos de control es la abundancia reducida de la familia de corinebacterias ($p < 0.05$ ajustado).[55]

EL MICROBIOMA EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA

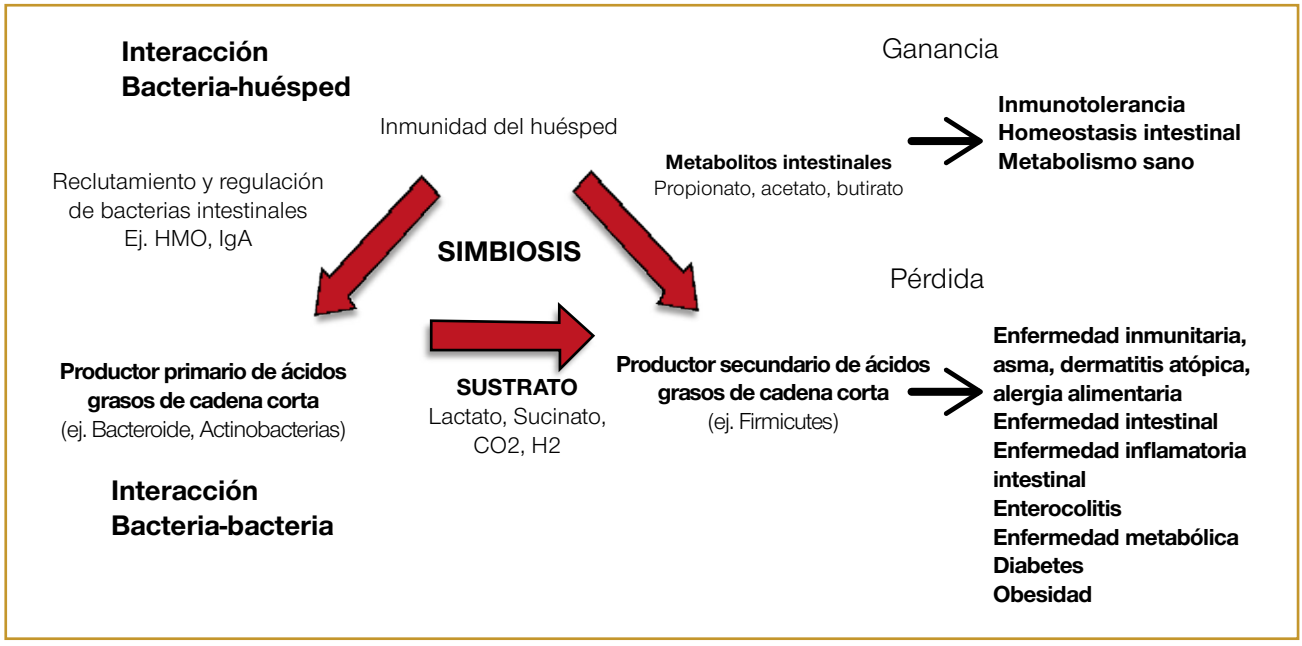
La microbiota nasal de sujetos sanos está constituida, principalmente, por miembros del filo *Actinobacteria* (*Propionibacterium* spp y *Corinebacterium* spp*)* mientras que los phila *Firmicutes* (*Staphylococcus* spp*)* y *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp*)* son menos frecuentes.

Como un principio general, una diversidad bacteriana en disminución correlaciona con la gravedad de la enfermedad; así, los pacientes con rinosinusitis crónica se caracterizan por una composición microbiana alterada y mayor abundancia de *Staphylococcus aureus.*

Antes de la era de los métodos independientes de cultivo, los cultivos convencionales implicaron al *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativo como patógenos principales en la rinosinusitis crónica.

Se identificó una reducción de múltiples bacterias productoras de ácido láctico, distintas de manera filogenética, en coincidencia con el aumento en la abundancia relativa de una especie única, *Corynebacterium tuberculostearicum*. En un modelo murino de infección sinusal este microorganismo ocasionó hiperplasia de las células de goblet e hipersecreción de mucina. En ese modelo, *Lactobacillus sakei* representó una especie potencialmente protectora. Hace poco, los investigadores identificaron *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes* como los microorganismos más abundantes y prevalentes en los senos paranasales de individuos sanos. Las especies anaerobias detectadas son *Diaphorobacter* y *Peptoniphilus,* de efecto no conocido hasta la fecha en la rinosinusitis crónica. De forma interesante, *Diaphorobacter* se describió como un potente creador de biopelículas.[56]

Figura 2. Microbioma e interacción con el huésped.



EL MICROBIOMA EN ASMA

El microbioma pulmonar se caracteriza por la prevalencia de bacterias pertenecientes al filo Bacteroides (*Prevotella y Veilonella* spp) en sujetos sanos y en el filo Proteobacterias en los asmáticos (*Haemophilus, Moraxella* y *Neisseria* spp). El microbioma pulmonar puede interactuar con el sistema inmunológico; por lo tanto influye en la inflamación. Las infecciones tempranas con virus, como el sincitial respiratorio, pueden alterar la composición microbiana del pulmón y favorecer la aparición de proteobacterias, un filo que también está relacionado con la gravedad del asma.

En los primeros tres años de vida las infecciones virales de las vías aéreas inferiores se asocian con mayor riesgo de asma en años posteriores, sobre todo cuando es causada por virus sincitial respiratorio (RSV) y rinovirus.[57,58]

En hijos de madres asmáticas se reporta que los cultivos de hipofaringe en niños sanos, fueron positivos a *Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae* (phylum Proteobacteria) y *Streptococcus pneumoniae*, solas o en combinación. La coexistencia de estas bacterias se asoció con mayor riesgo de sibilancias episódicas o asma a la edad de cinco años.[59,60]

Las altas concentraciones de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en las vías respiratorias se caracterizan por aumento de la expresión del receptor tipo Toll, así como por la activación de macrófagos y neutrófilos que, a su vez, se asociaron con manifestaciones clínicas más serias.[61,62]

MICROBIOMA EN ASMA SEVERA

El microbioma pulmonar también puede afectar el curso clínico del asma. Está confirmado que el microbioma pulmonar en asmáticos con tratamiento de esteroides inhalados o broncodilatadores como rescate tiene mayor prevalencia de proteobacterias, con mayor diversidad en la composición bacteriana en comparación con los sujetos sanos.[63]

El microbioma en sujetos con asma grave también es rico en actinobacterias,[64] en pacientes con asma grave resistente a esteroides existe *Haemophilus parainfluenzae.*[65]

No hay evidencia, hasta ahora, de que los cambios en el microbioma del pulmón estén relacionados con las exacerbaciones del asma, pero una hipótesis para explicar qué sucede a este nivel y que se llama “el ciclo disbiosis-inflamación”, sugiere la existencia de una interacción bidireccional entre microbioma pulmonar y respuesta inmunológica. De acuerdo con este modelo, cualquier proceso inflamatorio (como el evocado por una infección viral) desencadenaría una cascada de eventos que alteran los factores que regulan la composición del microbioma y favorecen el crecimiento de algunas bacterias.

MICROBIOMA Y DERMATITIS ATÓPICA

El microbioma y el sistema inmunitario permanecen en estrecha comunicación todo el tiempo; esta información cruzada es decisiva para el desarrollo de la respuesta inmunitaria adecuada, gracias a la interacción entre las bacterias y la microbiota.[66,67]

La incidencia de *Clostridium difficile* en la niñez se asocia con mayor riesgo de eccema cutáneo y con sensibilización a los alergenos alimentarios y al asma. Cuando este microorganismo está presente, favorece mayor prevalencia de cuadros de alergia.[66]

La mayor parte de los gérmenes colonizan el estrato córneo, que es relativamente impermeable. Los mecanismos de defensa de la piel están representados por: el continuo recambio celular de las capas superficiales del epitelio, pH bajo debido a metabolitos de las glándulas sebáceas y los macrófagos de la piel. La composición de la microbiota, tanto en sus aspectos cuali como cuantitativos, puede estar influida por: el clima, condiciones de higiene, etc. En su composición predominan los gérmenes grampositivos. La microbiota se compone de *Staphylococcus* spp en general, *S. epidermidis, Micrococcus* spp, y *Corynebacterium* spp.[66]

Propionibacterium acnes es un bacilo grampositivo anaerobio que coloniza las glándulas sebáceas. La microbiota transitoria está integrada por *S. aureus* y menor cantidad de bacilos gramnegativos (*Enterobacterias, Acinetobacter*) en las axilas, ingles y perineo. La microbiota cutánea se relaciona con infecciones cuando la piel tiene soluciones de continuidad.[66,67]

La dermatitis atópica es la más frecuente de todas las enfermedades inflamatorias de la piel. Se caracteriza por una reacción inmunitaria exagerada acompañada de una modificación de la microbiota endógena. Los efectos de las disbiosis, desde la epidermis hasta la nariz y la mucosa intestinal, parecen ser las causas determinantes.[67]

La microbiota muestra menor diversidad, pero los dermocorticoides parecen corregir parcialmente este desequilibrio. La diversidad es aún menor en pacientes con lesiones y, cuanto menos diversificada sea su microbiota y más abundante *Staphylococcus aureus,* más severa es la enfermedad. Desde el punto de vista genético, se observan diferencias solo en los pacientes sin lesiones, en los que se demuestra una correlación entre el número de mutaciones del gen de la FLG y la proporción de *Staphylococcus caprae*. Esta diferencia no se observa en pacientes con lesiones, quizás por el predominio de *S. aureus* que tiende a falsear los resultados.

Dermatitis atópica en niños y alimentación

En los niños con dermatitis atópica que reciben alimentación mixta hay diferencias en disminución de las bacterias que degradan las mucinas: *Akkermansia muciniphila* o *Ruminococcus gnavus*, que al parecer permiten suministrar nutrientes a las bacterias colonizadoras durante el establecimiento de la microbiota. En los lactantes con dermatitis atópica, la disminución de la cantidad de esas bacterias podría conducir a un retraso de la colonización bacteriana y a una alteración de la maduración del sistema inmunitario. Es muy posible que exista también una relación estrecha entre la salud de la piel y la de la vía digestiva.[66,67]

El microbioma y su efecto en la atopia gastrointestinal

Los trastornos atópicos gastrointestinales son un grupo diverso de enfermedades mediadas por antígenos que comprenden los trastornos mediados por IgE relacionados con la anafilaxia y con las respuestas de hipersensibilidad retardada que provocan infiltración eosinofílica del intestino. Existe evidencia que vincula la disbiosis intestinal temprana con atopia, poco se sabe del papel del microbioma en los trastornos atópicos y eosinofílicos del intestino.[68]

La exposición bacteriana comensal conduce a la tolerancia

El aumento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades atópicas se atribuye a la hipótesis de la higiene. Se piensa que el estilo de vida occidental altamente esterilizado no proporciona una exposición adecuada a los patógenos, lo que lleva al sistema inmunológico a confundir alimentos y partículas ambientales inocuas con patógenos. Los estudios recientes encontraron que los sujetos criados en comunidades rurales, con exposición a animales, son menos propensos a la enfermedad atópica que los sujetos expuestos a ambientes urbanos esterilizados.[69]

Las bacterias comensales son importantes para mantener el equilibrio entre las células T cooperadoras tipo 1 (Th1) y tipo 2 (Th2). Las células Th1 son efectoras contra la invasión bacteriana, mientras que las células Th2 combaten la invasión parasitaria. Sin embargo, en el caso de alteración de la tolerancia, la respuesta Th2 produce la respuesta alérgica en pacientes atópicos. Se requiere el equilibrio preciso para adquirir tolerancia. La exposición incorrecta a comensales durante la infancia puede ser responsable del aumento de la respuesta Th2 en la atopia.

A su vez, la respuesta intacta a bacterias comensales y sus componentes es decisiva para la tolerancia. La exposición al polisacárido A de la población de la microbiota comensal induce la activación dependiente de TLR2 de la población de células T reguladoras (Tregs). La inducción de esta población de células T reguladoras es necesaria para suprimir la autoinmunidad y atenúa de manera exitosa las respuestas proinflamatorias Th17 que se pueden ver en el contexto del asma y la atopia.[68]

Alergia alimentaria

En varios estudios se identificaron especies de *Clostridia* como potentes inductores de Tregs colónicas capaces de suprimir la alergia alimentaria, así como el aumento de la expresión de Tregs e IL-22 en el intestino delgado y grueso. Además, se demostró que la microbiota intestinal regula la susceptibilidad a la alergia alimentaria.[68]

Se sugiere que la coadministración de adyuvantes bacterianos con la inmunoterapia oral (OIT) es un tratamiento potencial para la alergia alimentaria.

Los tratamientos con antibióticos que recibe la madre durante el embarazo y en el primer mes de vida del lactante se asocian con mayor riesgo de alergia a la leche de vaca en los lactantes. Los lactantes con alergia a la proteína de la leche de vaca tienen una microbiota fecal dominada por *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*. La intervención dietética con fórmula extensamente hidrolizada de caseína suplementada con *Lactobacillus rhamnosus* GG expande las cepas bacterianas productoras de butirato y acelera la tolerancia en los lactantes con alergia a la leche de vaca. La microbiota fecal de los niños con alergia alimentaria se caracteriza por mayor abundancia de *Clostridium I* y *Anaerobacter* y disminución de *Bacteroides* y *Clostridium XVIII*. Está demostrado que los niños con sensibilización alimentaria en los primeros años de vida tienen una microbiota fecal alterada en comparación con controles sanos, con menor diversidad de microbiota. Los niños con sensibilización alimentaria tienen, significativamente, menos *Bacteroidetes* y y mucho más *Firmicutes* que los niños sanos. Los taxones más abundantes en niños con sensibilización alimentaria se caracterizan por mayor abundancia de *Clostridium IV* y *Subdoligranulum* y disminución de la abundancia de *Bacteroides* y *Veillonella*. Los nuevos tratamientos, como la administración de bioterapéuticos basados en *Clostridia* o butirato como tratamiento complementario para promover la tolerancia a los alergenos alimentarios, seguramente serán útiles en el futuro.[68]

CONCLUSIONES

La microbiota es la característica de cada región del organismo y está constituida por gérmenes que siempre coexisten en esa región. La microbiota humana normal, desde diversos puntos de vista, representa un importante mecanismo de defensa del huésped. Existe relación entre la microbiota del ser humano y los factores ambientales, la genética en la salud y la enfermedad atópica. La microbiota alterada en la enfermedad alérgica aumentó de manera significativa en los últimos años, al igual que los cambios en el estilo de vida: el incremento de los nacimientos por cesárea, la alimentación artificial en la primera infancia y el aumento de los tratamientos con antibióticos durante la infancia se relacionan con la alteración de la homeostasis microbiana y parecen influir de forma significativa en la susceptibilidad a la enfermedad alérgica de los niños. Sin embargo, los suplementos con probióticos para estabilizar la homeostasis microbiana parecen ser prometedores, por lo que se requieren más ensayos y seguimiento a largo plazo para comprender mejor el efecto benéfico potencial de los probióticos, los prebióticos y los metabolitos bacterianos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas

REFERENCIAS

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome projects. Nature. 2007;449(7164):804-10.
2. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. 2009;19(12):2317-23.
3. Inoue Y, Shimojo N. Microbiome/microbiota and allergies. Semin Immunopathol. 2015 Jan;37(1):57-64.
4. Smolinska S, Groeger D, O'Mahony L. Biology of the Microbiome 1: Interactions with the Host Immune Response. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46(1):19-35.
5. Huang YJ, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017- PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4):1099-110.
6. Renz H, et al. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. J Allergy Clin Immunol 2017; 140:24-40.
7. Costello EK, et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. Science 2012;336(6086):1255-62.
8. Arrieta MC, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. Frontiers immunol 2014;5:1-18
9. Mikkelsen KH, et al. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. PLoS ONE 2015;10(11): e0142352. doi: 10.1371/journal.pone.0142352
10. Thaiss, et al. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes. Metabolic Homeostasis Cell 2014;159: 514-29.
11. Balter M. Taking stock of the human microbiome and disease. Science 2012;336(6086):1246-7.
12. Mueller K, Ash C, Pennisi E, Smith O. The gut microbiota. Introduction. Science 2012; 336(6086):1245.

13. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science 2011; 334:105-8.
14. Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love–hate relationship. Immunology 2015 (147): 1-10.
15. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc R Soc B 2015: 282: 2014-3085.
16. Thaiss CA, et al. The microbiome and innate immunity. Nature 2016;535: 65-74.
17. Mukherji A, et al. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian colck and microbiota cues transduced by TLRs. Cell 2013; 153:812-27.
18. Deshmukh HS, et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to Escherichia coli K1 sepsis in neonatal mice. Nature Med 2014; 20:524-30.
19. Arumugam M, et al. MetaHIT Consortium: Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011; 12 (473): 174-80.
20. Stout MJ, et al. Mysorekar, Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. Am J Obstet Gynecol 2013; 208: 226.
21. Aagaard A, et al. The placenta harbors a unique Microbioma. Science Translational Medicine 2014;6:1-12.
22. Domínguez-Bello MG, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(26):11971-5.
23. Jiménez E, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. Curr Microbiol. 2005;51(4):270-4.
24. Moles L, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. PLoS One. 2013;8(6):e66986.
25. Clemente JC, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell 2012;148(6):1258-70.
26. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. Nutr Clin Pract. 2015;30(6):734-46.
27. Olivares M, et al. Efectos beneficiosos de los probióticos de la leche materna. Acta Pediatr Esp 2008;66(4):183-8.
28. Mitsou EK, et al. Fecal microflora of Greek healthy neonates. Anaerobe 2008;14(2):94-101.
29. Koenig JE, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(1):4578-85.
30. Penders J, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118(2):511-21.
31. Nicholson JK, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science 2012;336(6086):1262-7.
32. Mariat D, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. BMC Microbiol 2009;9:123.
33. De Filippo C, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(33):14691-6.
34. Yatsunenko T, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012;486(7402):222-7.
35. Lozupone CA, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012;489(7415):220-30.
36. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(1):4554-61.
37. Jakobsson HE, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. PLoS One 2010;5(3):e9836.
38. Jernberg C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J 2007;1(1):56-66.
39. Dethlefsen L, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol 2008;6(11):e280
40. Flint HJ, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012: 9: 577-89.
41. Shanahan F. The gut microbiota: a clinical perspective on lessons learned. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012: 9:609-14.
42. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989; 299:1259-60.
43. Romagnani S. Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1511-3.
44. Noverr MC, Huffnagle GB. The microflora hypothesis of allergic diseases. Clin Exp Allergy 2005; 35: 1511-20.
45. Abrahamsson TR, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin Exp Allergy 2013. doi: 10.1111 / cea.12253.
46. Nylund L, et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. BMC Microbiol 2013; 13:12.
47. Marcobal A, et al. Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Gut-Related Microbes. J Agric Food Chem 2011; 58:5334-40.
48. Rodríguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. FEMS Microbiol Ecol 2012 : 79 : 192–202
49. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, et al. Th17 Cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. Cell
50. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell 2014; 157:121e41
51. Geuking MB, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. Immunity 2011; 34:794e806
52. Josefowicz SZ, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. Nature 2012; 482:395e9
53. Tanaka M, et al. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. Allergology International 66 (2017) 515e522
54. Huy Ta L, el al. Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months of life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing J Allergy Clin Immunol 2018; 142: 86-95.
55. Chalermwatanacha T, et al. The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis. World Allergy Organization Journal 2015; 8:3.
56. Jackson DJ, et al. Wheezing rinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178:667-72.
57. Hilty M, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS ONE. 2010;5: e8578
58. Bisgaard H, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Engl J Med. 2007; 357:1487-95.
59. Rosas-Salazar C, et al. Nasopharyngeal microbiome in respiratory syncytial virus resembles profile associated with increased childhood asthma risk. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193:1180-83.
60. de Steenhuijsen P, et al. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194:1104-15.
61. Pichon M, Lina B, Josset L. Impact of the respiratory microbiome on host responses to respiratory viral infection. Vaccines (Basel). 2017;5: pii: E40.
62. Marri PR, et al. Asthma associated differences in microbial composition of induced sputum. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131:346-52.
63. Huang YJ, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:874-84
64. Goleva E, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:1193-201.
65. Clausen ML, et al. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. JAMA Dermatol 2018;154(3): 293-300. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5440
66. Lee MJ, et al. Perturbations of the gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. J Allergy Clin Immunol 2018; S0091-6749(18)30033-2.
67. Muir E, et al. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. Allergy 2016; 71:1256-63.

5

Marcha atópica

José Antonio Sacre Hazouri, José Santos Lozano Sáenz

Las enfermedades alérgicas son unas de las más comunes en niños y adolescentes, representan un verdadero reto para la medicina moderna y, más aún, para la medicina estratificada. El incremento de la morbilidad de las enfermedades atópicas, como la dermatitis atópica, alergia a los alimentos, asma y rinitis alérgica está parcialmente determinado por estándares de higiene altos, correspondientes a la vida moderna.[1,2] Los estudios epidemiológicos en México más extensos que evalúan la incidencia de la enfermedad alérgica, ISAAC (estudio del asma y alergia en la niñez) en niños de 6-7 años y adolescentes de 13-14 años reportan una incidencia de 40 y 43%, respectivamente.

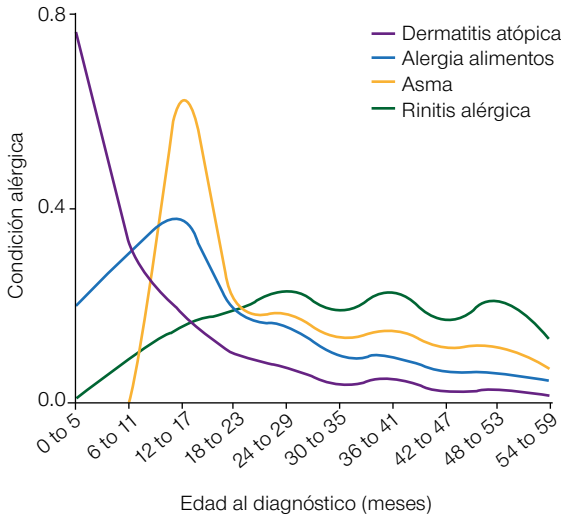
La elevada morbilidad de las enfermedades alérgicas también se refleja en los datos de dos estudios prospectivos epidemiológicos, con cohorte de niños británicos: *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC: 8665 niños y *Manchester Asthma and Allergy Study* (MAAS: 1136 niños)[3] donde en el grupo de niños investigados desde el nacimiento a los 11 años, 48.7% reportaron uno de los siguientes síntomas: eccema, sibilancias espiratorias o rinitis.

En los últimos 40 años, el concepto predominante que explica este fenómeno es la marcha atópica, basada en la evolución de manifestaciones clínicas de alergia en diferentes órganos. El término marcha atópica lo propuso Fouchard (en 1973) y se refiere a la historia natural de las enfermedades atópicas, con una típica secuencia de síntomas seriados que se manifiestan muy temprano en la vida desde lactantes, preescolares, escolares hasta adolescentes: alergia a los alimentos → dermatitis atópica → asma → rinitis alérgica.[1,2] **Figura 1**

En relación con esta hipótesis, los síntomas de la dermatitis atópica en la niñez temprana (hasta los 2 años) constituyen un factor predisponente y predictivo de asma y dermatitis atópica en la niñez tardía. La validez de la idea de la marcha atópica se sustenta en los numerosos resultados de estudios prospectivos y cohortes grandes.[4,5]

En 1923 Coca y Cooke introdujeron el término *atopia,* que se consideró estrechamente asociado con la molécula IgE después de su descubrimiento como facilitador de hipersensibilidad. No obstante, en el contexto de la marcha atópica, la IgE es un mediador fisiopatológico en la mayor parte, pero no en todas las enfermedades atópicas. Por lo tanto, es importante considerar la marcha atópica como la progresión de las condiciones alérgicas que tienen en común factores predisponentes genéticos y ambientales, comparten respuestas Th2 alergeno específicas y se caracterizan por la genera-

Figura 1. Edad al diagnóstico de enfermedades alérgicas comunes.



Fuente: modificada de la referencia 2.

ción de IgE específica, activación de granulocitos y del sistema inmunitario innato y adaptativo. Una enfermedad alérgica incrementa el riesgo de padecer otras.[2] La dermatitis atópica se consideró una manifestación atópica por sí misma; hoy conocemos que resulta de una combinación de defectos primarios en la piel, y alteraciones genéticas y ambientales que promueven la inflamación tipo Th2.[2]

Los resultados conjuntos de los estudios MAAS y ALSPAC pusieron de manifiesto otro concepto.[3] Los autores seleccionaron ocho posibles fenotipos secuenciales de dermatitis atópica-eccema, sibilancias y rinitis. La clásica secuencia de la marcha atópica se manifestó solo en 3.1% de los estudiados. Aun cuando un análisis separado de los datos en MAAS incluyó solo niños con síntomas moderados a severos de dermatitis atópica, el porcentaje de quienes manifestaron síntomas secuenciales típicos de la marcha atópica se incrementó solo en 10%. El 15.5% tuvo dermatitis atópica persistente, 5.7% sibilancias sin dermatitis atópica y 9.6% rinitis sin dermatitis atópica. Esto sugiere que la marcha atópica no coexiste en todos los individuos atópicos y, en particular, en quienes tienen enfermedad de inicio en la edad adulta.[3]

No todos los individuos con dermatitis atópica resultan con asma, y no todos los asmáticos tienen dermatitis atópica como precedente.

En la actualidad se han identificado cuatro fenotipos clínicos de dermatitis atópica:[1]

- Inicio temprano y un grado de atopia bajo.
- Inicio tardío, un grado de atopia alto y eosinofilia positiva.
- Inicio tardío, un grado de atopia bajo.
- Inicio tardío, un grado de atopia y eosinofilia negativa.

Solo el segundo fenotipo mostró una asociación con la marcha atópica, manifestada con hiperreactividad bronquial y asma.[6]

El inicio temprano de la dermatitis atópica (antes de los seis meses) parece ser familiar (atopia en padres), mientras que la dermatitis atópica de inicio tardío (después de los 12 meses) es afectada por antibióticos administrados antes de los seis meses de edad.[7]

En la cohorte del estudio prospectivo ORCA (*Observatory of Respiratory risks linked with Cutaneous Atopy*) entre el año 2002-2012, los niños con dermatitis atópica de inicio temprano se agruparon en dos fenotipos: 39% demostraron sensibilización múltiple a diferentes alergenos alimentarios y aeroalergenos, en 17% los síntomas se asociaron con antecedentes familiares de asma, mientras que 44% no tuvieron alguna enfermedad atópica posterior.[8,9] En vista del conocimiento actual, se entiende que la etiología y fisiopatogenia de la dermatitis atópica resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. Ambos factores determinan lesiones epidérmicas y afectan el sutil equilibrio del sistema inmunológico, dando inicio a un círculo vicioso de fenómenos negativos localizados en la piel, que en condiciones favorables pueden involucrar tejidos y órganos remotos.[10]

Factores genéticos implicados en la ruptura-alteración de la barrera en la piel

Los factores genéticos que participan en la ruptura y alteración de la función de la barrera epidérmica se asocian con el locus en el cromosoma 1q21, llamado complejo de diferenciación epidérmica. Incluye una familia de genes que codifica proteínas (loricrin e involucrin) y la más importante, la filagrina.[11,12] En la población caucásica, aproximadamente una tercera parte de los pacientes con dermatitis atópica tiene las dos mutaciones más comunes en filagrina: R501X y 2282del4.[13] Estas mutaciones en filagrina causan un riesgo tres veces mayor de dermatitis atópica.[14] En los portadores de mutaciones de filagrina la dermatitis atópica se caracteriza por su inicio temprano y un curso más prolongado y severo.[15,16] **Cuadro 1**

Cuadro 1. Comparación de características clínicas y bioquímicas en pacientes con $AD_{FLG.}$ y pacientes con $AD_{NO\ FLG.}$

	Características	AD_{FLG}	$AD_{NO\ FLG}$
Clínicas	Hiperlinearidad palmar	Presente	Ausente
	Cronicidad e intensidad	Más severa y persistente	Menos persistente
	Riesgo de asma	Alto	Bajo
	Sensibilización alérgica	Frec presente	Raro o no presente
	Eccema heperticum	Frec presente	Raro o no presente
Biofísicas	NMF	↓↓	↓
	pH	↑	Menor comparado con AD_{FLG}
	IL-1b	↑	Menor comparado con AD_{FLG}

FLG, filagrina; NMF, Factor humectante natural.

Fuente: modificada de la referencia 1.

Además, las mutaciones de filagrina incrementan el riesgo de dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma atópica.[17] Otros genes asociados con la disfunción epidérmica son el inhibidor de serina, proteasas *Kazal-type 5/lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor* (SPINK5/LEKT1) encoding gene (defectuoso en el síndrome de Netherton con un patrón de herencia autosómico recesivo) y los genes que codifican claudinas (CLDN 1, CLDN 4) que conforman las proteínas de adhesión en las uniones apretadas en las células epidérmicas.[11]

FACTORES GENÉTICOS EN LA BARRERA INMUNITARIA DE LA PIEL

Los genes asociados con los receptores tipo Toll (TLR2) y TLR9, las citocinas IL-4, IL-13 y IL-31, la cadena alfa del receptor IL-4 (IL4RA) y el receptor IgE de alta afinidad (FcER1)[11,18] constituyen la amalgama entre el concepto de la marcha atópica y la teoría de la higiene. La exposición transcutánea a lipopolisacáridos bacterianos desequilibraTh1-Th2 hacia Th1, estimula la síntesis de INF-gamma y le otorga protección del microbioma de la piel en la aparición de enfermedades alérgicas.[19] La restricción en la exposición a lipopolisacáridos bacterianos por estándares de higiene altos, cambia el equilibrio hacia un fenotipo Th2 y esto favorece las manifestaciones de las enfermedades atópicas.[20]

A pesar de los defectos genéticos bien definidos, la regulación epigenética se manifiesta aún con mayor participación, afectada por factores ambientales.[21] Los cofactores afectan los mecanismos genéticos de represión alterando su desbloqueo y activación. Los procesos epigenéticos más conocidos incluyen la metilación del ADN a través de vías de transcripción[21] y las modificaciones de histonas postranslacionales, que resultan en la alteración de los patrones de cromatina (eucromatina activa) o su condensación (heterocromatina inactiva) que afecta, respectivamente, la expresión y regulación genética.[22] Si bien cada célula expresa la secuencia idéntica en su ADN, desde el punto de vista epigenético la mayor diferenciación y activación celular es posible debido a los mecanismos descritos.[21]

Por ejemplo, un cambio en el equilibrio hacia linfocitos Th2 resulta debido a una activación simultánea del receptor de células T (TCR) y el receptor de IL-4, mientras que la expresión genética de IL-4 en caso de linfocitos alergeno-específicos resulta debido a la promoción de la demetilación.[22] Se han identificado diversos factores ambientales: alergenos, microorganismos y LPSs, humo de tabaco, suplementación con ácido fólico, que determinan la aparición de enfermedades atópicas por medio de la actividad epigenética. Existe evidencia que indica la herencia de los cambios epigenéticos y su persistencia en generaciones subsecuentes.[23]

CAMBIOS EPIDÉRMICOS, DEFECTOS EN LA BARRERA FÍSICA, PAPEL DE LA FILAGRINA Y JUNTAS DE UNIÓN

El estrato córneo es el sitio donde los queratinocitos normalmente diferenciados son responsables de la producción de una matriz lípida-proteica que participa en la barrera física de protección, previene la pérdida de agua y protege en contra de alergenos y microorganismos. La proteína principal producida por los queratinocitos es la filagrina, que agrega queratina al citoesqueleto.[24]

Los productos de descomposición de la filagrina, junto con iones de cloro y sodio, ácido láctico y urea forman un factor natural de hidratación para el estrato córneo y mantienen un pH bajo con su función antibacteriana y su efecto benéfico en las enzimas que metabolizan ceramida.[25] La piel en la AT se caracteriza por una pérdida intensa de agua transepitelial (TEWL) y un proceso anormal en la diferenciación de los queratinocitos, que provoca disminución de caramidas, filagrina y péptidos antimicrobianos (AMPs). Otro elemento importante que mantiene la integridad física de la barrera epitelial son

las proteínas formadas (claudinas y ocludinas) llamadas uniones firmes (TJs), situadas en las capas epidérmicas debajo del estrato córneo.[24] Su papel es estabilizar las uniones intercelulares, mantener la polarización celular y controlar el flujo de solutos a través del espacio intercelular. Los pacientes con dermatitis atópica tienen concentraciones disminuidas de claudin 1 (CLDN1) y claudin 23 (CLDN23).[26]

En un modelo animal, ratones deficientes de CLDN1 murieron a los 24 días de vida debido a una deshidratación severa por la pérdida intensa de agua transepitelial.[27] En los lactantes, la pérdida de agua TEWL intensa en el segundo día de vida y en el segundo mes de vida tiene un valor pronóstico de padecer dermatitis atópica a los 12 meses de edad[28] y el grado de severidad se correlaciona con el grado de alergia a alergenos inhalables.[29] En el epitelio nasal de pacientes con rinitis alérgica debido a ácaros del polvo se ha observado también una disminución en la expresión de ocludinas.[30]

ALTERACIONES INMUNITARIAS EN DERMATITIS ATÓPICA

Mecanismos en la marcha atópica

La barrera de la piel es la primera línea de defensa donde el sistema inmunitario contacta al ambiente exterior. En pacientes con dermatitis atópica los alergenos se unen a receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) en los queratinocitos, incrementando la liberación de TSLP (linfopoietina del estroma del timo), IL-25 y IL-33. Inducen la liberación de IL-5 y de IL-13 por las células linfoides innatas (ILC), e intensifican la inflamación de la piel tipo Th2.[2,15,20,31] Los queratinocitos que se diferencian por la existencia de IL-4 y de IL-13 demuestran disminución en la expresión de filagrina; esto sugiere que la respuesta alérgica inflamatoria predispone a una disfunción adquirida de la barrera protectora epidérmica con disminución en la función de la filagrina.[32] **Cuadro 1**

El traumatismo mecánico, los factores infecciosos y la exposición a ciertos alergenos también facilita la mayor expresión de TSLP, IL-25, IL-33[33,34] y un cambio en favor de la respuesta inmunitaria tipo Th2.[24] Algunos alergenos que poseen proteasas (alergenos de los ácaros del polvo) penetran más profundamente en las capas epidérmicas y dérmicas y debido a su efecto proteolítico en las ocludinas dañan la función de las uniones apretadas de la epidermis (TJs).[20] **Figura 2**

De acuerdo con revisiones recientes hay tres principales fenotipos en dermatitis atópica: piel no lesionada, exacerbaciones agudas de la enfermedad, y dermatitis atópica crónica recurrente, que corresponden a ciertos tipos de inflamación; la respuesta inmunitaria tipo Th2 presente en los 3 fenotipos, y se incrementa en las exacerbaciones agudas de la enfermedad. La inflamación producida por Th22 y Th17 se agrega a la respuesta tipo Th2 y se encuentra en la piel no lesionada, mientras que la inflamación producida por Th22 y Th1 es prominente en pacientes con la forma crónica de dermatitis atópica.[10,35]

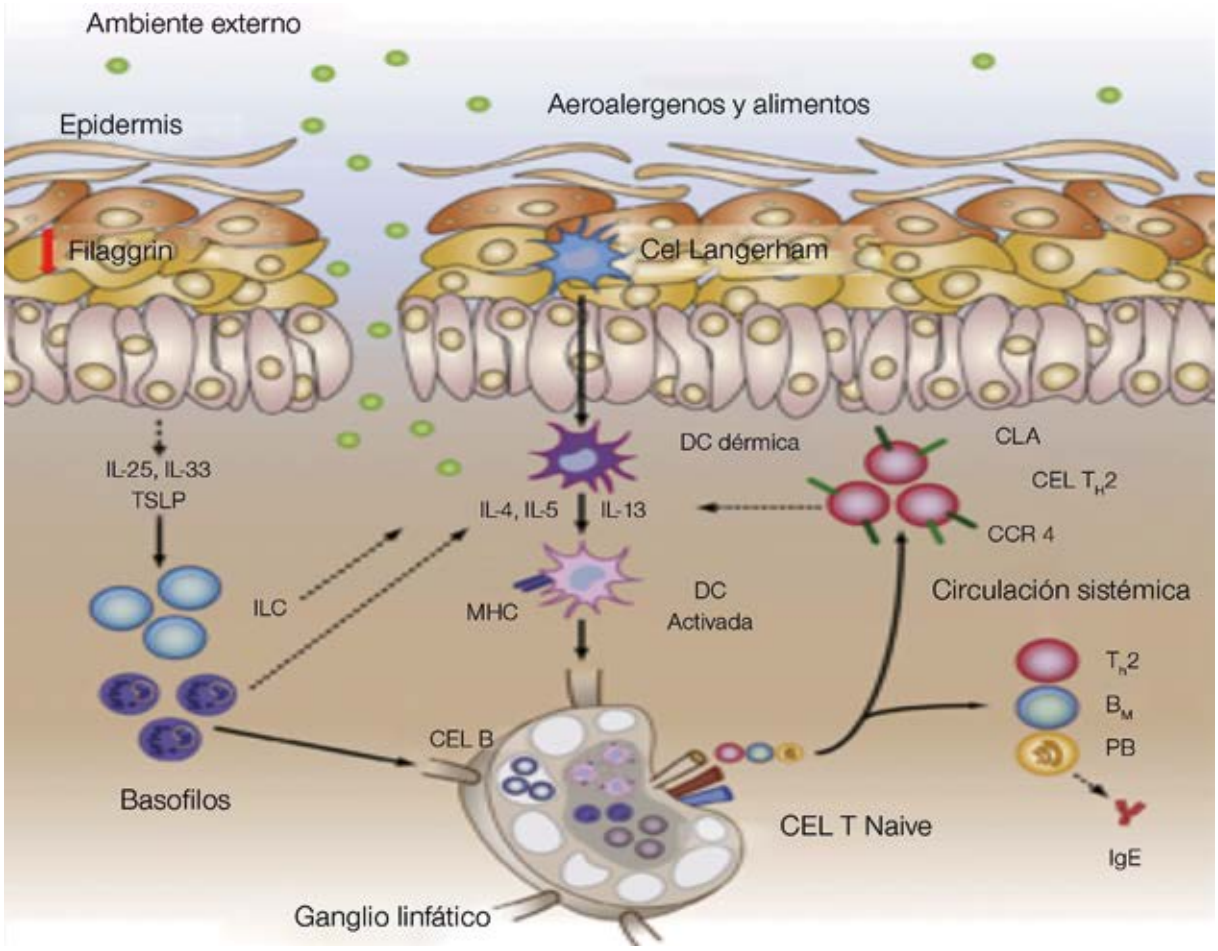
Microbioma en la piel y dermatitis atópica

El término microbioma incluye al total de microorganismos que esporádica o permanentemente colonizan las capas superficiales de la piel. Su composición depende de su condición actual y maduración.[36] *Staphylococcus epidirmidis* es el comensal dominante y permanente en la piel humana; tiene la habilidad de liberar proteínas con actividad similar a los AMPs producidos por los queratinocitos e inhibir la colonización de la piel por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* del grupo A y *Escherichia coli*.[37] *S epidermidis* afecta los receptores Toll-like de los queratinocitos, y produce un efecto benéfico al mantener la integridad de la barrera protectora en la piel, incluyendo la expresión de las uniones apretadas de epidermis y la producción de citocinas proinflamatorias.[36] Los pacientes con dermatitis atópica manifiestan un microbioma anormal típico en su piel, y son colonizados por *S aureus* en más de 90% de los casos, mientras que en la población general el porcentaje es de alrededor de 5%.[38]

En condiciones fisiológicas, la descomposición de los productos de la filagrina inhibe la colonización por *S aureus*. Además, en la dermatitis atópica los pacientes tienen bajas concentraciones de AMPs producidos por queratinocitos (IL-37: catelicidinas, beta defensinas humanas – HBD1, HBD2, HBD3), que constituyen una defensa química *vs* patógenos de la piel, especialmente *S aureus* y el virus del herpes simplex.[39]

Un aspecto adicional de la potencialización local inflamatoria es la habilidad de *S aureus* para liberar toxinas, como S enterotoxina B (SEB), encontrada en 50% de los pacientes. S enterotoxina actúa como superantígeno al activar linfocitos Th2 sin la contribución de las células presentadoras de antígeno, intensificando la inflamación y la síntesis de IgE.[40] En modelos animales,[41] al exponer al ratón por vía transepidérmica a S enterotoxina B, se produce una reacción sistémica por Th17-IL-17 y se intensifica la reacción Th2, con mayor inflamación secundaria e hiperreactividad respiratoria. Los estudios más recientes indican una asociación entre el pobre control del asma en adultos y la coexistencia de sIgE *vs*

Figura 2. Modelo de la marcha atópica.



- Deficiencias en las proteínas del epitelio, como la filagrina, en conjunto con la predisposición atópica resultan en inflamación de la piel. Las citocinas derivadas del epitelio, tales como IL-25, IL-33 y TSLP (linfopoietina del estroma del timo), reclutan y activan células del sistema inmunitario innato, incluyendo células linfoides innatas (ILC) y basófilos, que producen citocinas que promueven la activación de células dendríticas. Las células dendríticas activadas procesan el alergeno, activan el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y llegan circulando a los ganglios linfáticos, donde interactúan con células T y B nativas promoviendo el desarrollo de respuestas de células T y B alergeno específicas.
- Las células TH2 alergeno específicas regresan a la piel a través de la expresión del receptor tipo 4 de quimiocinas C-C (CCR4), antígeno del linfocito cutáneo (CLA), y otras moléculas.
- Las células TH2 también entran a la circulación sistémica, donde ejercen respuestas efectoras hacia sitios tisulares y órganos distantes. Las células B de memoria (BM) recirculan en la sangre y linfa, mientras los plasmablastos (PB) se desplazan a la médula ósea, donde se diferencian en células plasmáticas y producen IgE alergeno específicas.

Fuente: modificada de la referencia 2.

la enterotoxina de *S aureus*, también observada en los pacientes con asma moderada a severa y rinosinusitis con poliposis nasal.[42,43]

Otras enfermedades atópicas

Aunque la dermatitis atópica es una enfermedad frecuente en la infancia y niñez y la más común de las enfermedades de la piel en niños, puede no preceder a manifestaciones de alergia respiratoria.[44,45] Los resultados de cohortes grandes MAAS y ALSPAC indican que la secuencia de la marcha atópica-alérgica es menor de lo previamente evaluado. Además, más de la mitad de los niños con dermatitis atópica no padecerán otra enfermedad alérgica subsecuente.[3] Es necesario desarrollar medicina de precisión que permita definir mejor los endotipos de la enfermedad asociados con mayor riesgo de asma y rinitis alérgica. Los potenciales inclu-

yen FLG, TSLP, IL-31, IL-33.[34, 45,46] Aunque opuesto a las alergias respiratorias, en dermatitis atópica, debido a la diversidad patogénica, sus fenotipos, endotipos y biomarcadores no están bien definidos y provocan que el diagnóstico de dermatitis atópica sea eminentemente clínico.[47]

En el curso natural de la dermatitis atópica existen dos fenotipos que difieren en la probabilidad de padecer enfermedades alérgicas coexistentes: el tipo extrínseco, llamado alérgico, asociado con IgE total elevada e IgE específica para alergenos ambientales y alimentos, y el tipo intrínseco, no alérgico, sin IgE específica e IgE total normal.[48] **Cuadro 2**

El tipo extrínseco se asocia con la alteración protectora de la barrera e incremento de la penetración alergénica, que implica alergia transcutánea.[4] Este proceso se ha confirmado en individuos con mutación de filagrina, en quienes la exposición transcutánea a los alergenos del cacahuate incrementó el riesgo de ser alérgico y, en consecuencia, tener alergia sintomática al cacahuate.[49] El mismo fenómeno se observa en otras alergias a los alimentos.[50,51] Por lo tanto, la aparición de enfermedades alérgicas en órganos distantes resulta de la respuesta del sistema inmunitario a una penetración intensa del alergeno a través de la alteración de la barrera cutánea, como las descritas por mutaciones en filagrina.[40]

Cuadro 2. Características de la dermatitis atópica intrínseca y extrínseca y su relación con la marcha atópica.

Características	AD extrínseca	AD intrínseca
Frecuencia	80%	20%
IgE específica	Presente (esp. ácaros)	Ausente
Sensibilización	Confirmada	Ausente
Masculino: femenino	1:1	1:3-4
Inicio	Temprano	Tardío
Remisión	Temprana	Tardío o no sucede
FLG mutación	Sí, presente	No, ausente
Barrera de la piel alterada	Sí, presente	No, ausente
Polarización de cels T	TH 1 < TH 2	TH 1 < TH 2
Otros	Prurito severo Eosinofilia +	Alergia o metales (alergia por contacto)
	MAYOR riesgo de asma y rinitis alérgica	MENOR riesgo de asma y rinitis alérgica

Fuente: modificada de la referencia 1.

La hipersensibilidad y la producción de IgE específica a alergenos inhalables y alimentos en el mecanismo de sensibilización transcutánea pueden provocar enfermedades inflamatorias crónicas que involucren IgE, sobre todo asma y rinitis alérgica.[52] En el caso del mismo alergeno, la alergia en la piel precede a la alergia respiratoria,[4] la que puede estar asociada con filagrina solo en el tejido epitelial de la piel, en la boca y el vestíbulo nasal, pero no detectada en el epitelio respiratorio.[16] Este fenómeno confirma la hipótesis de la "doble exposición a alergenos", donde el consumo de alergenos alimentarios induce su tolerancia, mientras que la exposición transcutánea a través de la piel dañada origina el inicio de la alergia.[53]

En un estudio basado en población abierta, cohorte longitudinal desde el nacimiento, efectuado en Canadá (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study* (CHILD) investigaron si la sensibilización alérgica concomitante incrementa la aparición de las enfermedades alérgicas a la edad de tres años. Reportan que en los pacientes con dermatitis atópica, sin sensibilización alérgica, no existe asociación con el incremento en el riesgo de asma; si existe la combinación de dermatitis atópica y sensibilización alérgica al año, ésta se asoció con mayor riesgo de asma y alergia a los alimentos a los tres años.[54]

En Melbourne, Australia, estudiaron la prevalencia de alergia a los alimentos al año de edad en una cohorte de 5276 niños de 1 año. A todos los niños se les practicaron pruebas por método de punción cutánea a cuatro alergenos alimentarios y a quienes tuvieron resultados detectables se les practicaron pruebas de provocación formal con alimentos. La prevalencia de alergia a los alimentos confirmada por reto alergénico al año y cuatro años fue de 11 y 3.8%, respectivamente. La prevalencia actual de asma fue de 10.8%, dermatitis atópica 16% y rinitis alérgica 8.3%. Reportaron que entre 40-50% de esta cohorte experimentó síntomas de enfermedad alérgica en los primeros cuatro años de vida.[55]

La alergia a los alimentos también es un factor de riesgo independiente para rinitis alérgica y asma. En otro estudio retrospectivo, de cohorte, desde el nacimiento, de casi 30,000 niños, Spergel y su grupo[2,56] encontraron que la alergia a los alimentos se asoció con asma (RM: 2.16) y rinitis alérgica (RM: 2.72%). De los principales alergenos en alimentos: cacahuate, leche y huevo fueron los de mayor participación en el asma y rinitis alérgica. Además, existe un efecto aditivo porque los

pacientes con alergia a varios alimentos tienen con más frecuencia alergia respiratoria, en comparación con quienes tienen alergia a un solo alimento.

Un metanálisis de varias cohortes desde el nacimiento confirmó que la sensibilización a alimentos en la vida temprana incrementa el riesgo de sibilancias o asma, eccema y rinitis alérgica.[57] La asociación clínica entre asma y rinitis alérgica está bien establecida porque 75% de los individuos con asma reportan síntomas de rinitis.[58] Esta asociación permanece después de controlar las concentraciones de IgE total, historia parental de asma y sensibilización alérgica, lo que sugiere que la coexistencia de rinitis alérgica y asma no solo se atribuye a la predisposición atópica. La rinitis alérgica también se correlaciona con la severidad del asma porque al tratar la rinitis alérgica mejora el control del asma.[59]

Estas observaciones indican que las vías respiratorias, superior e inferior, se comportan como una unidad fisiológica y fisiopatológica y ha dado motivo suficiente para que el grupo ARIA recomiende e insista en el tratamiento apropiado de la rinitis alérgica en individuos con asma.[60]

El concepto de la marcha alérgica no se ha confirmado en estudios de intervención terapéutica para prevenir enfermedades atópicas. En la actualidad se carece de evidencia que indique que prevenir la dermatitis atópica simultáneamente previene la atopia en las vías respiratorias, mientras que la prevención primaria recomendada debe dirigirse al órgano específicamente afectado: piel, gastrointestinal o respiratorio.[1,2] Hoy se sabe que el principal papel de la dermatitis atópica en la marcha atópica parece ser menos importante que lo esperado, donde 10% de los niños siguen este escenario. Parece indicar que es más importante y frecuente la coexistencia de síntomas de piel y de la vía respiratoria, que la relación causa-efecto.

Se ha observado la asociación clínica en niños expuestos a mascotas, ganado, leche no pasteurizada y endotoxinas, que casi siempre son protectores en contra de las manifestaciones alérgicas. Algunos de los estudios más relevantes apoyan el papel de la exposición microbiana en el riesgo atópico; estos estudios comparan poblaciones pediátricas geográficamente diferentes, pero genéticamente relacionadas. En niños de Finlandia y Rusia, una disminución dosis-dependiente en el riesgo de atopia se asoció con exposición microbiana y prevalencia de enterovirus.[61]

En otro estudio de niños, Amish y Hutterite, que viven en granjas, la prevalencia de asma y sensibilización alérgica fue 4 a 6 veces menor en el grupo Amish (que siguen prácticas de agricultura tradicionales). El polvo en casas Amish tuvo 6.8 veces más endotoxina que en los Hutterite. Esta endotoxina inhibió la hiperreactividad de la vía aérea y la eosinofilia dependiente de MyD88 y Trif en un modelo de asma en ratones.[62] En virtud del mayor entendimiento de la influencia de los factores microbianos en la sensibilización alérgica, múltiples estudios han tratado de prevenir la marcha atópica mediante intervenciones dietéticas o probióticos, modificando el microbioma. Los resultados son controvertidos: unos a favor y otros en contra.[63,64]

Otros estudios intervencionistas, como el tratamiento con pimecrolimus durante tres años en niños de 3 a 18 meses con dermatitis atópica, no encontraron diferencias en el porcentaje de niños que padecieron alergia a alimentos, rinitis alérgica o asma.[65] El tratamiento con emolientes en forma rutinaria redujo la incidencia de dermatitis atópica en 50%; se ignora si tiene influencia en el riesgo de sensibilización alérgica.[66] Existe evidencia que sugiere que la inmunoterapia subcutánea y sublingual pueden prevenir la evolución del asma en pacientes con riesgo atópico elevado.[67] Otros esfuerzos han intentado modificar la marcha atópica con antihistamínicos profilácticos, como la cetirizina y, posteriormente, levocetirizina, sin resultados favorables.[68,69]

Hace poco, el estudio clínico en niños en riesgo de alergia al cacahuate demostró un beneficio significativo con la introducción del cacahuate en la alimentación temprana.[70] Esta modalidad de tratamiento insiste en la exposición oral al cacahuate antes que ocurra la sensibilización transcutánea en niños en riesgo de padecer alergia a alimentos.[71] Sin embargo, se ignora si esta modalidad puede influir en la aparición de enfermedades atópicas a distancia, como el asma o la rinitis alérgica.

El tratamiento basado en endotipos de asma tipo 2 se asienta en varios biológicos cuyo blanco son tres vías importantes: anti-IgE (omalizumab), anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) y anti IL-4-IL-13 (dupilumab). Tanto omalizumab y las intervenciones anti IL-5 han demostrado su eficacia y seguridad, con efecto consistente al disminuir las exacerbaciones de asma en 50% y un efecto ahorrador de corticoesteroides demostrado. Sin embargo, los efectos en la función pulmonar y calidad de vida no han sido tan impresionantes.[8] La eficacia del tratamiento con omalizumab en la vida temprana, como modificador de la marcha atópica, no se ha demostrado. Dupilumab ha demostrado mejor efecto en las exacerbaciones y función pulmonar en el asma, mejoría clínica en la rinitis y calidad de vida al igual que en el *proceso* inflamatorio y calidad de vida en pacientes con dermatitis atópica. Su indicación en los primeros años de la vida, con fines preventivos y

modificadores de la marcha atópica, tampoco se ha estudiado.[8]

CONCLUSIONES

El incremento global durante décadas recientes de la prevalencia y severidad de las enfermedades atópicas es crítico y preocupante. El concepto de marcha atópica ha mejorado de manera importante el entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas y fomentado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para prevenir la atopia. Es claro que el inicio temprano de la dermatitis atópica severa es una llamada de atención no solo para la necesidad diagnóstica y terapéutica sino también para estratificar los riesgos de alergia a los alimentos, asma y rinitis. Es importante la comunicación entre médicos de primer contacto, pediatras y dermatólogos con el inmunoalergólogo para tratar de mejor manera a los pacientes con esta enfermedad y optimizar el seguimiento futuro con la clara convicción de evitar la evolución de estas enfermedades inmunoalérgicas y las coexistentes.

Las investigaciones futuras deberán dirigirse a mejorar el entendimiento de la interrelación del medioambiente y los factores genéticos que predisponen a los niños a condiciones atópicas y alérgicas, incluyendo el papel del microbioma (microbios comensales y patológicos), su relación con la epigenética y los mecanismos inmunológicos que provocan el desarrollo y permanencia de una respuesta tipo TH2 con la exposición alérgica inicial o este desequilibrio inmunitario que puede perpetuarse durante toda la vida. Es importante considerar que la marcha atópica es un concepto fundamental y bien documentado en el campo de la alergia e inmunología, que ha provocado la necesidad de ser mas inquisitivos en el interrogatorio a los padres y pacientes y posibles oportunidades de tratamiento a temprana edad (ventana de oportunidad).

REFERENCIAS

1. Gwozdziewicz, K., Cichocka, E. Current understanding of allergic march and the role of eczema in its development. Postepy Hig Med Dosw (online) 2018; 72: 43-51
2. Hill D, Spergel J. The atopic march. Critical evidence and clinical relevance. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 120:131-37.
3. Belgrave DC, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis. Two population-based birth cohort studies. PLoS Med 2014; 11: e1001748
4. Dharmage SC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy 2014; 69: 17-27.
5. Nissen SP, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24: 549-55.
6. Lee E, et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. Allergy. 2016; 71: 692-700.
7. Loo EX, et al. Atopic dermatitis in early life. Evidence for at least three phenotypes? Results from the GUSTO Study. Int Arch Allergy Immunol. 2015; 166: 273-79.
8. Agache I, et al. Endotypes of allergic diseases and asthma. An important step in building blocks for the future of precision medicine. Allergol Int. 2016; 65: 243-52.
9. Amat F, et al. Early-onset atopic dermatitis in children. Which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort. PLoS One, 2015; 10: e0131369
10. Gittler JK, 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.
11. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis. Scratching the surface in 2009. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 16-29.e11.
12. Batista DI, et al. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29:1091-95.
13. Baurecht H, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema. Meta-analysis of filaggrin polymorphism data. J. Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1406-12.
14. Bager P, et al. Filaggrin genotype and skin diseases independent of atopic dermatitis in childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27:162-68.
15. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1-Th2 paradigm. Allergy. 2013; 68: 974-82.
16. McAleer MA, et al. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. J. Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 280-91.
17. Ponińska J, et al. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population. A study in ECAP cohort. PLoS One 2011; 6: e16933.
18. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. Allergy 2012; 67:1475-82.
19. Haapakoski R, et al. Toll-like receptor activation during cutaneous allergen sensitization blocks development of asthma through IFN-gamma-dependent mechanisms. J Invest Dermatol. 2013; 133: 964-72.
20. Woodfolk JA, et al. Allergens, sources, particles, and molecules. Why do we make IgE responses? Allergol Int. 2015; 64:295-303.
21. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135:15-24.
22. Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014; 10:27.
23. Kwon NH, et al. DNA methylation and the expression of IL-4 and IFN-γ promoter genes in patients with bronchial asthma. J Clin Immunol. 2008; 28:139-46.
24. Leung DY. New insights into atopic dermatitis. Role of skin barrier and immune dysregulation. Allergol Int. 2013; 62:151-61.
25. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule. Filaggrin. J Invest Dermatol. 2012; 132:751-62.
26. De Benedetto A, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin Immunol. 2011; 127:773-786.e7
27. Furuse M, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. J Cell Biol. 2002; 156:1099-11.
28. Kelleher M, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135: 930-35.e1
29. De Marchi F, et al. Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization. Allergy Asthma Proc. 2015; 36:e127-e133
30. Steelant B, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137: 1043-1053.e5.
31. Liu YJ, et al. An epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. Annu Rev Immunol. 2007; 25:193-219.

32. Howell MD, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124 (Suppl. 2): R7-R12.
33. Matsumoto K, Saito H. Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases: per-"eczematous" sensitization drives the allergy march. Allergol Int. 2013; 62:291-96.
34. Muraro A, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J. Allergy Clin Immunol. 2016; 137:1347-58.
35. Gittler JK, 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.
36. Baviera G, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. Biomed Res Int. 2014: 436921.
37. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. J Invest Dermatol. 2011; 131:1974-80.
38. Kong HH, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012; 22:850-59.
39. Kuo IH, et al. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131:266-78.
40. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131:280-91.
41. Yu J, et al. Epicutaneous exposure to staphylococcal superantigen enterotoxin B enhances allergic lung inflammation via an IL-17A dependent mechanism. PLoS One 2012; 7: e39032
42. Sintobin I, et al. Is immunoglobulin E to Staphylococcus aureus enterotoxins associated with asthma at 20 years? Pediatr Allergy Immunol. 2015; 26:461-65.
43. Tanaka A, et al. Association between specific IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins A and B and asthma control. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 115:191-97.
44. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. Allergy Asthma Proc. 2012; 33: 227-34.
45. Draaisma E, et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. Pediatr Allergy Immunol. 2015; 26:359-66.
46. Lesiak A, et al. Atopic dermatitis patients carrying G allele in –1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10. Arch Med Sci. 2014; 10:1239-43.
47. Kurowski M, et al. Associations of allergic sensitization and clinical phenotypes with innate immune response genes polymorphisms are modified by house dust mite allergen exposure. Arch Med Sci. 2011; 7:1029-36.
48. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2010; 58:1-7.
49. Brough HA, et al. Peanut allergy, Effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of- function mutations. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134:867-75.
50. Tsakok T, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137:1071-78.
51. Venkataraman D, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134: 876-82.
52. Bantz SK, et al. The atopic march. Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. J. Clin. Cell. Immunol., 2014; 5:202
53. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. J Allergy Clin Immunol.2008; 121: 1331-36.
54. Tran M, et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:601-7.
55. Peters R, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: Health Nuts age 4-year follow-up. J Allergy Clin Immunol 2017;140:145-53.
56. Hill DA, et al. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2016; 16:133.
57. Alduraywish SA, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. Allergy. 2016;71:77-89.
58. Leynaert B, et al. Association between asthma and rhinitis according to a topic sensitization in a population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:86-93.
59. Ponte EV, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. Allergy. 2008;63: 564-69.
60. Camargos P, et al. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. Allergy. 2007; 62:310-16.
61. Hill DA, et al. Metagenomic analyses reveal antibiotic- induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. Mucosal Immunol. 2010;3: 148-58.
62. Seiskari T, et al. Allergic sensitization and microbial load: a comparison between Finland and Russian Karelia. Clin Exp Immunol. 2007;148:47-52.
63. Stein MM, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. N Engl J Med. 2016; 375:411-21.
64. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:1238– 1248.
65. Simpson MR, et al. Perinatal probiotic supple- mentation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. BMC Dermatol. 2015;15:13.
66. Schneider L, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. Pediatr Dermatol. 2016;33:388-98.
67. Lowe AJ, et al. A randomised trial of a barrier lipid replace- ment strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitisation: the PEBBLES Pilot Study. Br J Dermatol. 2017;doi:10.1111/bjd.15747.
68. Warner JO, et al. A double- blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:929-37.
69. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:535-42.
70. Du Toit G, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015; 372:803-13.
71. Fleischer DM, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 115:87-90.

6

Prevención en enfermedades alérgicas

María Virginia Blandón Vijil, Elizabeth Estrada Reyes, María de la Paz Hernández Romero, Rodolfo Muriel Vizcaíno

FACTORES MEDIO AMBIENTALES

Los efectos que ejerce el medio ambiente en los individuos para desencadenar la alergia dependen de su genotipo. Por ejemplo, el genotipo CD14 puede determinar el efecto de la exposición de diversos estímulos ante endotoxinas como la leche no pasteurizada o la exposición a mascotas. Y aunque actualmente existe mucha información respecto de la genética, aún no hay medidas aplicables en la práctica diaria para prevención mediante consejo genético.

El estilo de vida en las sociedades creó un medio ambiente sin agentes bacterianos, desencadenó un desequilibrio en la microbiota del humano en la vida temprana, que es decisivo para una respuesta inmunitaria regulatoria apropiada frente a los antígenos. La exposición a endotoxinas durante la edad pediátrica se asocia con menor sensibilización alérgica y menos asma. Es la exposición microbiana en la vida temprana y no las conductas de limpieza las que influirán en la aparición o no de alergias. Se observó que los padres que limpiaban el chupón que se caía al suelo metiéndolo a su boca antes de darlo al lactante tuvieron menos sensibilización alérgica, dermatitis atópica y asma, y concluyeron que la trasmisión microbioma de padre a hijos es protectora. Aún no se ha dilucidado cómo estas acciones podrían ser protectoras de atopia o marcadores de otros factores protectores, pero proveen una noción en donde la prevención del asma podría ser consecuencia de exposición oral microbiana temprana.

Mantener un ambiente libre de ácaros u otros alergenos no se considera un factor protector porque los resultados reportados aún no son contundentes en la reducción de alergias, asma o ambas.

El papel de los virus, como rinovirus y virus sincitial respiratorio como factor de riesgo en el inicio del asma e incluso en el inicio de la sensibilización alérgica, demostró que el asma es la consecuencia de una agresión viral temprana en la vida por interacciones que debilitan la respuesta de defensa local contra patógenos bacterianos benignos que se convierten en oportunistas. Esto incrementa el daño de las barreras mucosas con una respuesta inmunoinflamatoria amplificada con la consiguiente respuesta de daño tisular y la sensibilización a aeroalergenos, pero solo en sujetos genéticamente susceptibles y no en todas las personas.

Mucha controversia ocasionó la administración de tratamientos durante la lactancia con antibióticos, acetaminofén o antihistamínicos, asociándolos, también,

con un incremento de las enfermedades alérgicas. En la actualidad no está claro si los efectos se consideran causales o coincidentes con otras enfermedades.

Está comprobado que contar con mayor número de hermanos, sobre todo de mayor edad, es un factor protector para rinitis alérgica y dermatitis atópica. El microbioma intestinal del lactante con hermanos mayores, en una cohorte seguida desde el nacimiento, tuvo mayor cantidad de bifidobacterias, lactobacilos, *Escherichia* y bacteroides y menos *Clostridia* y se consideró un factor benéfico. La convivencia temprana con hermanos mayores, mascotas y otros animales domésticos puede tener un efecto protector en contra del asma y la alergia.

Si bien los helmintos inducen una respuesta inmunitaria Th2, paradójicamente están inversamente asociados con alergia y asma por inducción de respuesta regulatoria.

En la actualidad no existe evidencia de la inmunoterapia temprana como efectiva en prevención.

La sensibilización transcutánea a alergenos y la dermatitis atópica ausente al nacimiento, pero que puede aparecer en los primeros meses de vida, ha llevado a la prevención a través de una barrera artificial de humedad con lubricación intensiva desde el nacimiento (antes del inicio de la dermatitis atópica).

En la prevención de alergia es necesario fomentar el desarrollo de mecanismos de tolerancia y promover el desarrollo de una respuesta inmunitaria equilibrada y, aunque conceptualmente suene sencillo, las intervenciones tendrán que ser siempre vigilar y evaluar consecuencias.

VÍA Y PESO AL NACIMIENTO

Existe un metanálisis que demuestra que los niños nacidos por cesárea se asocian con incremento en el riesgo de asma y dermatitis atópica. El retraso o la alteración en la colonización del microbioma gastrointestinal se ha sugerido como un factor etiológico. Sin embargo, también está demostrado que la presencia de un hermano puede modificar el microbioma.

Los niños prematuros y con peso bajo se han asociado con alto riesgo de padecer asma. Un metanálisis de 17 estudios reportó 1.46 de riesgo de asma, o sibilancias en niños prematuros. En el estudio de Penders y colaboradores la prematurez y el nacimiento por cesárea se asociaron con la posibilidad de padecer alergia alimentaria, que fue también mencionado en los datos de microbiota en factores ambientales.

FACTORES DIETÉTICOS

DIETA PRENATAL

El periodo prenatal es crítico para el desarrollo del sistema inmunitario. La dieta de la madre durante el embarazo ha sido propuesta como un factor de riesgo de enfermedades alérgicas en la infancia: asma, alergia alimentaria, dermatitis atópica y rinitis alérgica. Porque la evidencia actual disponible es inconsistente e inconclusa, las guías actuales no recomiendan una dieta de exclusión hipoalergénica materna. La dieta de la madre debería considerarse con nutrientes específicos, y con patrones específicos en la misma.

Durante el embarazo se llevan a cabo diferentes estadios inmunológicos con mecanismos específicos en cada trimestre. El primer trimestre se caracteriza por inflamación en el sitio de implantación y adhesión; en el segundo trimestre predomina la respuesta antiinflamatoria y un patrón Th2. En el tercer trimestre se inicia un periodo antiinflamatorio y una respuesta tipo Th1. Las exposiciones ambientales a la dieta y toxinas pueden alterar el epigenoma, interactuando con el riesgo genético heredable, y ejerciendo influencia en la programación y desarrollo inmunológico.

Las guías generales de la dieta recomiendan consumir alimentos que cumplan las necesidades nutricionales sin exceder los límites en azúcares, grasas saturadas y calorías totales. Las necesidades nutricionales deben cumplirse tomando los nutrientes de los alimentos con concentraciones altas en vitaminas esenciales, minerales y fibra.

LECHE HUMANA Y SUSTITUTOS

La alimentación con leche humana es ampliamente recomendada aún durante la alimentación complementaria debido al perfil de nutrientes, los efectos benéficos en el microbioma intestinal, la protección que confiere frente a infecciones y las ventajas a largo plazo en la salud materna, entre otros.

Los sustitutos de la leche humana no han podido replicar sus constituyentes completos y adaptativos y sus ventajas para la madre y el lactante.

Para la prevención de alergias existe evidencia insuficiente para recomendar las fórmulas de soya, con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga o con prebióticos o probióticos comparados con las fórmulas estándares basadas en la leche de vaca. Hasta hace poco los lineamientos de Europa, Estados Uni-

dos y Australia sugerían la alimentación con fórmulas hidrolizadas para los niños no alimentados con leche humana en sustitución de las fórmulas habituales, para el caso de niños con antecedentes de alergia. Una revisión reciente de Boyle y colaboradores investigó si las fórmulas hidrolizadas podrían prevenir enfermedades alérgicas o autoinmunitarias y reportó que "no existe evidencia consistente que las fórmulas parciales o extensamente hidrolizadas reduzcan el riesgo de alergia o enfermedades autoinmunitarias". Los estudios de las fórmulas en base a aminoácidos para prevenir el riesgo de alergia se consideran aún inconsistentes, incluso la utilización de fórmulas hidrolizadas como se mencionó antes, sin embargo, la AAAAI sí recomienda las fórmulas hidrolizadas para prevenir dermatitis atópica.

ABLACTACIÓN

La ablactación o alimentación complementaria se refiere a la introducción de alimentos distintos a la leche humana o fórmulas infantiles en la dieta del lactante.

La recomendación de evitar alimentos alergénicos, como el cacahuate, huevo y leche de vaca, surgió como recomendación en 1990, pero a partir de 2005 se hicieron modificaciones considerando que la introducción retardada de los alimentos no se asocia con reducción en la prevalencia de alergias alimentarias. Hace poco, el estudio *Learning Early about Peanut Allergy* (LEPA) reportó que el retraso en la introducción del cacahuate (5 años *vs* 4-11meses) incrementó significativamente el riesgo de alergia al cacahuate en los lactantes con eccema de aparición temprana, alergia al huevo, o ambos. Por tanto, el retraso en la introducción del cacahuate, posterior a los 11 meses en los niños con alto riesgo de alergia (con eccema o alergia al huevo) se asoció con incremento en el riesgo de alergia al cacahuate. En 2015, ese estudio reportó una reducción de 11 a 25% en el riesgo de alergia al cacahuate en lactantes con alto riesgo (una reducción del riesgo relativo a más de 80%) si el cacahuate se introducía entre los 4 y 11 meses. Se ha considerado dicha recomendación en países donde el cacahuate no es rutinariamente consumido en la etapa adulta, porque la introducción temprana puede incrementar la sensibilización y las enfermedades alérgicas. En función de estos hallazgos, un consenso internacional recomienda la introducción temprana del cacahuate en la dieta de niños con alto riesgo en países con prevalencia de alergia al cacahuate. La pregunta sigue siendo si este mismo efecto preventivo aplica para otros alimentos alergénicos.

Otros estudios observacionales han encontrado que la introducción temprana del huevo, entre 4 y 6 meses, se ha asociado con menor riesgo de alergia al huevo de gallina comparado con la introducción tardía posterior a los 10 meses de edad. El estudio australiano STAR, con asignación al azar, controlado, efectuado en niños de alto riesgo con eccema, trató de investigar si la exposición temprana y regular al huevo podía reducir la alergia al huevo mediada por IgE. Desafortunadamente, el estudio tuvo que suspenderse tempranamente debido a que se observó gran cantidad de niños con reacción, incluso en la primera exposición, con una diferencia no estadísticamente significativa entre el grupo de introducción temprana *versus* el de introducción tardía.

El estudio HEAP tuvo asignación al azar, controlado con placebo, que incluyó niños de 4 a 6 meses no sensibilizados contra el huevo, y no encontró evidencia de que el consumo del huevo de gallina desde los 4-6 meses previniera la sensibilización o la alergia al huevo, e incluso se consideró una práctica no segura.

En contraste, la AAAAI actualmente sugiere la introducción de alimentos entre los 4 y 6 meses, incluyendo frutas (manzana, pera, plátano, etc.), vegetales (vegetales verdes, chayote, zanahoria, camotes, etc.) y cereales (arroz o avena inicialmente). El huevo, la leche, el cacahuate, las nueces, pescados y mariscos sugieren que deben introducirse gradualmente durante la ventana de 4-11 meses, posteriormente a que los demás alimentos sean tolerados. El retraso en su administración podría incrementar el riesgo de padecer alergias. Sugieren, además, que no existe necesidad de retrasar las frutas ácidas (fresas, moras, cerezas, arándanos, zarzamoras, cerezas, jitomate o frutas cítricas) y vegetales que puedan causar eritema perioral o irritación porque lo común es que no generan reacciones sistémicas. La leche entera de vaca, como leche única, debe postergarse a partir del año, debido a su gran carga de solutos y su bajo contenido de hierro. La proteína de la leche en forma de fórmula infantil, yogurt y queso pueden introducirse antes del año. Las nueces enteras se evitan por el riesgo de aspiración, sin embargo, los cacahuates y nueces en forma de mantequilla pueden introducirse a la dieta del niño.

Estudios más recientes, como el EAT (*Enquiring About Tolerance study*), fue el primero controlado y con asignación al azar que demostró el efecto en la aparición subsecuente de alergia con la introducción temprana de alimentos sólidos (desde los 3 meses) y se comparó con las guías de Reino Unido que sugerían leche

humana exclusiva hasta la introducción de alimentos sólidos alrededor de los seis meses. En 2016, el estudio reportó una diferencia no significativa en la existencia de alergia alimentaria entre la introducción temprana y la estándar. Además, no hubo diferencia entre la introducción temprana de alimentos alergénicos en los niños alimentados con leche humana durante 12 meses comparados con los niños alimentados solo con leche humana en el mismo lapso.

El estudio PETIT, en Japón, sugiere que la introducción del huevo de gallina a los seis meses puede ayudar a prevenir alergia al huevo en niños con eccema, si se dan pequeñas cantidades de la proteína de huevo en formas poco alergénicas, lo que interesantemente podría considerarse una forma de desensibilización.

Tanto el estudio EAT, como el estudio HEAP indicaron que debería existir precaución con respecto al síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), entre los niños expuestos tempranamente a altas cantidades de proteína de huevo de gallina. En el estudio EAT hubo reporte de 6 casos comparado con ausencia de casos en el grupo de introducción convencional y en el estudio HEAP hubo un caso confirmado y 3 niños con síntomas sugerentes según el reporte de los padres. Por consiguiente, es importante valorar los riesgos potenciales en neonatos sanos.

En el caso de la leche también se ha sugerido que la introducción tardía puede incrementar el riesgo de alergia alimentaria. Los hallazgos de un estudio observacional israelí publicado por Katz y sus coautores sugieren un efecto protector en la introducción temprana de la leche durante las dos primeras semanas de vida. En contraste, un estudio finlandés indica que la introducción temprana inmediata después del nacimiento en el hospital de maternidad incrementa el riesgo de alergia a la proteína de la leche.

De acuerdo con el concepto de “una ventana de oportunidad” y asumiendo que esto sea cierto, esta ventana parece diferir en su duración y terminación, dependiendo de cada alimento específico y, en gran parte, de la exposición ambiental a los alergenos alimentarios.

De la misma forma, los alimentos también pueden influir en el microbioma gastrointestinal a través de diversos mecanismos y, a su vez, los microorganismos de los alimentos pueden afectar directamente la microbioma intestinal.

Por tanto, los riesgos y beneficios de la exposición temprana a alimentos alergénicos y la evitación de estos a edades tempranas aún deben ser cuidadosamente estudiados.

PROBIÓTICOS-PREBIÓTICOS EN PREVENCIÓN DE ALERGIA

Los efectos de las bacterias benéficas (probióticos) o almidones resistentes (prebióticos) que de forma selectiva tienen un efecto positivo en el crecimiento de bacterias benéficas se han estudiado en una gran cantidad de ensayos enfocados a la prevención de alergia. Estos efectos son a través de mecanismos sistémicos, como aumento de IgA en enterocitos y vías respiratorias y en monocitos. Los efectos locales se dan por el aumento de la actividad de las células T reguladoras con incremento en la producción de IL-10 y TGF-beta (mejora la tolerancia oral), inhibición competitiva de bacterias patógenas que reparan y mantienen la barrera intestinal y las uniones intraepiteliales y promueven la existencia de células dendríticas tolerogénicas. Además, ayudan a mantener un adecuado equilibrio del microbioma intestinal.

La dermatitis atópica es la enfermedad con mayor evidencia. Un metanálisis de 16 estudios demostró que la administración de probióticos tiene un efecto protector en contra de la dermatitis atópica. El efecto es mayor cuando se administran secuencialmente durante el embarazo y al recién nacido después del nacimiento, tanto para niños con alto riesgo como para los de riego normal de alergia. A pesar de la diversidad de cepas y presentaciones de probióticos, no todos los estudios describen qué tipo de probióticos se usaron, existe evidencia favorable para lactobacilos (*Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus acidophilus)* solos y en combinación con bifidobacterias. Otro metanálisis también demostró que los lactantes tratados con probióticos tienen, significativamente, menor riesgo relativo de padecer dermatitis atópica, comparados con controles sanos.

En cuanto al consumo de prebióticos y prevención de alergia, no se encontró estadística significativa y homogénea, incluso hay evidencia contraria. En una revisión sistemática reciente se concluyó que no hay beneficio con su consumo en dermatitis atópica. Sin embargo, otros estudios reportan ventajas en el consumo de galacto y fructo oligosacáridos en prevención de asma y dermatitis.

No todos los estudios muestran evidencia positiva en cuanto a la prevención de alergia con los probióticos y existen más estudios de probióticos que de prebióticos.

En cuanto a alergia respiratoria y alergia alimentaria respecta, los estudios no han mostrado ningún efecto de los probióticos o prebióticos en la prevención de estas enfermedades.,

A pesar de que los estudios son heterogéneos y la calidad de la evidencia es baja, la OMS recomienda el consumo de probióticos en las mujeres embarazadas y en los lactantes cuando hay riesgo alto de padecer alergia.

Omega- 3, 6 ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS)

La nutrición ha sido un factor de exposición importante que puede ejercer influencia en la salud y enfermedad en las etapas tardías de la vida. Los estudios epidemiológicos sugieren, ampliamente, que el ambiente al cual está expuesto el individuo durante la edad temprana es un determinante importante en la salud y la enfermedad en etapas tardías de la vida.

El consumo de aceite de pescado durante el embarazo, lactancia e infancia se ha asociado con disminución de enfermedades alérgicas en la infancia.

Se piensa que los ácidos grados poliinsaturados tienen efectos antiinflamatorios que pueden disminuir la respuesta Th2 e incrementar la respuesta Th1 y también la respuesta de las células T reguladoras. El aceite de pescado modifica, epigenéticamente, la acetilación de histonas, que juegan un papel importante en el desarrollo de fenotipos Th1.

Se ha investigado el efecto en la suplementación de omega-3 durante el embarazo y los resultados son inconsistentes hasta la fecha.[37] Pero se sugiere que dicha ingesta puede reducir la sensibilización a los alergenos alimentarios más comunes; también reduce la incidencia y gravedad de la dermatitis atópica durante el primer año de vida, con una posible protección hasta la adolescencia. Asimismo, su consumo ha reportado la reducción de sibilancias a la edad de 3 a 5 años. La ingesta de pescado o aceite de pescado puede ser una estrategia de prevención de alergias en la lactancia y en la infancia.

Estudios epidemiológicos, ecológicos y casos y controles se han asociado con diferentes patrones de exposición a PUFAs con diferencias en la incidencia y prevalencia de la sensibilización atópica y sus manifestaciones clínicas (dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma).

Los ácidos grasos poliinsaturados, su relación metabólica, recursos dietéticos y la ingesta común en la dieta son las dos familias principales de los PUFAs, la familia n-6 y la n-3. Los miembros de estas familias son: ácido linoleico y acido alfa-linoleico, respectivamente. Ambos son sintetizados por plantas, se encuentran en hojas, nueces, semillas y aceites de semillas. El ácido linoleico (LA) se encuentra en aceites vegetales, como el maíz, girasol y soya. El ácido alfalinoléico (ALA) se encuentra en las hojas verdes, y algunos aceites vegetales como soya y canola, algunas nueces y semillas. Ambos ácidos constituyen 95% de los PUFAs. Los PUFAs son los componentes principales de los fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. Regulan la señalización celular, expresión de los genes, función inmunológica celular; incluyendo el componente inflamatorio, ejercen influencia en el inicio y manifestación de las enfermedades alérgicas. El ácido gamma linoléicoy los ácidos grasos de cadena larga de la familia omega-6 no han sido exitosos en la prevención o tratamiento de la dermatitis atópica.

Sin embargo, el metanálisis de Cochrane muestra que la suplementación con PUFA muestra una reducción en el desenlace de cualquier alergia mediada por IgE en niños de 12 a 36 meses de edad, pero no en los mayores a 36 meses. Se observó una clara reducción del eccema mediado por IgE con suplemento de LCPUFA para niños de 12 a 36 meses de edad, pero no otra edad. No se encontraron diferencias para rinitis, asma o sibilancias en alguna edad. Hubo una reducción clara en niños con sensibilización al huevo y sensibilización a cualquier alergeno entre los 12 a 36 meses de edad cuando las madres recibieron PUFAs.

VITAMINA D EN PREVENCIÓN

En cultivos celulares y modelos experimentales en animales se encontró que la forma activa de la vitamina D, el calcitriol, es un modulador de la respuesta innata y adaptativa. Algunos estudios adicionales sugieren un papel inmunomodulador en sensibilización y alergia en dosis suficiente. Las guías del panel de la WAO no apoyan la hipótesis que el suplemento con vitamina D reduzca el riesgo de padecer enfermedades alérgicas en niños. La evidencia disponible es de baja a muy baja calidad lo que produce imprecisiones, riesgo de sesgos y resultados indirectos. Ese panel sugirió no consumir vitamina D a las embarazadas, a las madres que están amamantando o a los recién nacidos de término para prevenir enfermedades alérgicas.

Existe una probable reducción en el riesgo de padecer alergia alimentaria en lactantes durante el primer año de vida (RR: 0.49, IC95%: 0.27-0.88). Pero no hay evidencia para reducir el riesgo de otras enfermedades alérgicas.

Al día de hoy no está claro el beneficio de la vitamina D en lactantes respecto al momento de su inicio, cuánto tiempo debe consumirse y tampoco certezas de las dosis a prescribir. Estas recomendaciones son para prevención primaria de alergia y no para otras especificaciones en que su consumo está recomendado como en prematuros.

REFERENCIAS

1. Bieli C, et al. A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:1308-15.
2. Ferreira MA, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. Nat Genet. 2017; 49:1752-57.
3. Hesselmar B, Sjob, et al. Pacifier cleaning practices and risk of allergy development. Pediatrics 2013;131: e1829-37.
4. Jenmalm MC. The mother-offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development. J Intern Med. 2017; 282:484-95.
5. Martínez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. J Allergy Clin Immunol. 2011: 128: 939-45.
6. Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: the infant respiratory microbiome moves to center stage. J Allergy Clin Immunol 2015: 136: 15-22.
7. Sordillo JE, et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2015; 135:441-8.
8. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. J Allergy Clin Immunol 2013:601-7.e8.
9. Strachan DP, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Clin Exp Allergy 2015:126-36.
10. Lodge CJ, et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. Clin Exp Allergy. 2012; 42:1377-85.
11. Yazdanbakhsh M, et al. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. Science 2002:490-4.
12. Van Bever HP, Nagarajan S, Shek LP, Lee B-W. OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? Pediatr Allergy Immunol. 2016: 27: 6-12.
13. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28:18-29
14. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. J Allergy Clin Immunol 2014: 134: 818–23.
15. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melen E, Ludvigsson FJ. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. J Allergy Clin Immunol 2018; 25. pii: S0091-6749(18)31070-4.
16. Pham M, Bunyavanich S. Prenatal Diet and the Development of Childhood Allergic Diseases; Food for Thought. Current Allergy and Asthma Reports 2018; 18:58
17. Beckhaus A.A. Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedon CJ, Castro-Rodriguez AJ. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2015;(70):1588-1604.
18. Miles A, Calder P. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. Clin Exp Allergy. 2015 Jan;45(1):63-74.
19. Victoria CG, Bahle R, Barros AJ, Franca VA, Horton lS, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and lifelong effect. Lancet 2016; 387: 475-90.
20. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoinmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 352: i974.
21. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 10-20.
22. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000; 106:346-9.
23. Greer FR, Sicherer SH, Burks Aw, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, and American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008; 121: 183-91.
24. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46:99-110.
25. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Eng J Med 2015;372: 802-13.
26. Togias A, Cooper S, Acebal M, Assaád A, Baker J, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2017; 139:29-44.
27. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan E, Muraro A, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. Allergy 2015;70:1193-5.
28. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2013;132:387-92.e1.
29. Bellach J, Schwartz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Randomized palcebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1591-9.
30. Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions: Guidelines for Healthcare Professionals. Physician reference card. ©2015 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.
31. Perkin MR, Loan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1477-1486.e8.
32. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two step egg introduction for prevention of egg allergy in high risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 389: 276-86.
33. Bellach J, Beyer K. Repply to the Editor. J Allergy Clin Immunol 2017.09.020
34. Sicherer SH, Sampson HA, Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018;141:41-58.
35. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Hyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow´s milk protein is protective against IgE-mediated cow´s milk protein allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;126:77-82.
36. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow´s milk allergy: a prospective study of 6209 infants. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 457-61.
37. Van Bever HP, Nagarajan S, Shek LP, Lee B-W. OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? Pediatr Allergy Immunol. 2016: 27: 6–12.
38. Mastrorilli C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. Pediatr Allergy Immunol. 2017: 28(8): 831-840
39. Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015: 29: 232-42.

40. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy 2015: 70: 1356-71.
41. Osborn DA1, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2013:28;(3).
42. Simpson MR, Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. BMC Dermatol 2015: 15: 13–21.
43. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014:(5):590-601.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organ J. 2015:27;8(1):4
45. Clausen M, Jonasson K, Keil T, Beyer K, Sigurdardottir TS. Fish oil in infancy protects against food allergy in Iceland results from a birth cohort. Allergy 2018 Jun; 73(6):1305-1312.
46. D´Auria E, Miraglia Del Giudice M, Berberi S, Mandelli M, Verduci E, Leonardi S, Riva E, Giovannini M. Omega-3 fatty acids and asthma in children. Allergy Asthma Proc 2018; 35:233-240.
47. Reese I, Werfel T. Do long-chain omega-3 fatty acids protect from atopic dermatitis? J Dtsch Dermatol Ges 2015 Sep;13(9):879-85.
48. Gunaratne WA, Makrides M, Collin TC. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 22;(7)
49. Della Giustina A, Landi M, Bellini F, Bosoni M, Ferrante G, Onorari M, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. World Allergy Organ J. 2014;7(1):27
50. Reinholz M, Ruzicka T, Schauber J. Vitamin D and its role in allergic disease. Clin Exp Allergy. 2012;42:817–26.
51. Vahdaninia M, Mackenzie H, Helps S, Taraneh Dean T. Prenatal Intake of Vitamins and Allergic Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Aller and Clin Immunol: In Practice 2017; 5: 771-778.e5
52. Yepes-Nuñez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia CA, Zhang Y, Morgano GP, Ahn K, Al-Hammadi S, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D. World Allergy Organ J 2016; 9: 17
53. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 1109–16, 16 e1–6.

7

Factores de riesgo de asma en el niño

Arsheli Rojas Garrido, Rosa Martha Covarrubias Carrillo

El asma es una enfermedad heterogénea que resulta de complejas interacciones entre factores ambientales y genéticos.[1] En su causa interviene un sinnúmero de variantes con mecanismos fisiopatológicos diversos y con diferencias en severidad, historia natural, disparadores, comorbilidades, y respuesta al tratamiento. Se discute si es una enfermedad única, con una manifestación variable, o diferentes enfermedades que tienen en común la obstrucción de la vía aérea. Toda esta complejidad representa dificultades para definir las causas exactas de la enfermedad y la correlación entre factores genéticos y del medio ambiente.[2]

De acuerdo con Wenzel,[3] es un complejo síndrome compuesto por diferentes fenotipos (características observables que son producto de la interacción entre el genotipo y el medio ambiente) y endotipos (subtipos de asma que se definen por un mecanismo fisiopatológico distinto). Los cinco diferentes fenotipos de asma en niños incluyen:

1) Alérgico de inicio temprano

2) Eosinofílico de inicio tardío

3) Inducido por ejercicio

4) Relacionado con obesidad

5) Neutrofílico

Hay cuatro endotipos identificados:

1) Asma alérgica severa de inicio temprano

2) Asma eosinofílica persistente de inicio tardío

3) Enfermedad de la vía aérea exacerbada por aspirina

4) Micosis broncopulmonar alérgica

Con este enfoque, el diagnóstico de asma comprende muchas variantes de la enfermedad con diferente etiología y fisiopatología.

La Organización Mundial de la Salud reporta que la prevalencia de asma, a partir de 1950, ha aumentado de manera muy importante hasta la actualidad.[4] Ningún elemento, por sí solo, puede explicar el rápido incremento de los casos de asma de los últimos tiempos.[5] Una combinación de predisposición genética, factores ambientales y cambios epigenéticos (resultado de las agresiones ambientales) genera una polarización del sistema inmunitario hacia una respuesta tipo Th2 en la mayor parte de los fenotipos.[3] Esto trae como consecuencia la producción de citocinas proinflamatorias, incremento en las concentraciones de IgE e infiltrados de eosinófilos, que provocan hiperreactividad de la vía aérea, inflamación y obstrucción.

En esta revisión se discuten los factores que predisponen al asma en etapas tempranas de la vida y cómo la variación en la prevalencia global puede explicarse, al menos en parte, por algunos componentes ambientales, que generan nuevos blancos para la prevención. Con este enfoque, el asma y las enfermedades alérgicas no son necesariamente consecuencias inevitables de una predisposición genética.[6]

FACTORES MATERNOS

Las enfermedades alérgicas comienzan, a menudo, en el útero. Algunos estudios sugieren que el desarrollo de la capacidad de respuesta al alergeno puede producirse antes del nacimiento.[7,8] En el útero de madres alérgicas el riesgo de que el feto adquiera sensibilización alérgica está determinado por distintas subpoblaciones de células dendríticas capaces de transferir el riesgo al feto.[9,10] Los hijos de las madres alérgicas con respuesta Th2 durante el embarazo tienen un riesgo elevado de sensibilización alérgica que no es específico del alergeno al que reacciona la madre.[11]

FACTORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS

Es más frecuente que los hijos de padres asmáticos tengan asma en la etapa escolar. El polimorfismo genético asociado con el asma es más frecuente que se trasmita de la madre al hijo que del padre.[12] La programación fetal de la expresión de genes durante el desarrollo es crítica para la formación de pulmones normales.

La variabilidad de los síntomas de asma (incidencia y remisión) puede ser el resultado de influencias epigenéticas inducidas por exposiciones ambientales que ocurren tempranamente en el periodo perinatal, o poco más tarde en la lactancia.

Estas influencias epigenéticas implican cambios heredables en la expresión de un gen, que ocurre sin ninguna alteración en la secuencia del ADN, e involucra modificaciones en histonas y cromatina, metilación del ADN en la región promotora, metilación de secuencias de ADN que alteran la unión de factores de transcripción específicos y cambios en micro ARN (miARN), todo esto como consecuencia de estímulos o agresiones ambientales.[13]

GÉNERO

Los varones son más susceptibles a padecer asma en etapas tempranas de la vida, pero más tarde las mujeres aumentan la susceptibilidad en asociación con otros factores, como: ganancia ponderal, obesidad y cambios hormonales.[14] Es bien conocido que el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia causan importantes fluctuaciones en las concentraciones de estrógenos, y esto activa las proteínas que pueden producir respuestas inflamatorias en la vía aérea y aumentar el riesgo de asma. Las mujeres tienen mejor capacidad vital que los hombres, quizá debido a diferencias en la musculatura lisa de la vía aérea y en los diámetros de la pared.[15] Hay diferencias en la producción de esteroides gonadales y aumento de IL-8 y leptina en mujeres. El estrés en mujeres embarazadas, el tabaquismo materno y la obesidad, incrementan el riesgo de enfermedades pulmonares, sobre todo en los varones. Los hombres muestran mayor retraso en el crecimiento intrauterino y maduración pulmonar más lenta.

INFECCIONES IN ÚTERO

Durante el embarazo, la exposición a infecciones afecta negativamente el desarrollo inmunológico y pulmonar del feto. Este factor se ha asociado con displasia broncopulmonar[16] y, potencialmente, con asma durante la etapa infantil. De la misma manera, los antibióticos prescritos perinatalmente para combatir las infecciones de la madre tienen un efecto negativo. Al cruzar la barrera placentaria entran a la circulación fetal y causan alteraciones en la microflora del neonato, lo que favorece la proliferación de bacterias resistentes y las modificaciones en el desarrollo del sistema inmunitario del feto.[17]

PREMATUREZ

En las niñas pretérmino *algunas* infecciones prenatales tienen un efecto protector frente al asma. El estrés fetal (infecciones bacterianas in útero) acelera la maduración de los pulmones y de la respuesta del sistema inmunitario, y esto no tiende a ocurrir en los varones.[18]

La prematurez, con frecuencia, se relaciona con ventilación mecánica y tratamiento posnatal con esteroides, ambos se vinculan con un incremento en la incidencia de asma. El barotrauma causado por la ventilación mecánica, los efectos de los esteroides en el desarrollo pulmonar del lactante y la remodelación bronquial tienen participación en el inicio del asma. Después del nacimiento, las mujeres pretérmino tienen mayor actividad del timo que puede ser particularmente responsable de la liberación de citocinas que modulan funciones reguladoras del sistema inmunitario, que generan una protección frente al asma en las niñas.[19]

SUPLEMENTOS Y DIETA DE LA MADRE

Los suplementos y la dieta también juegan un papel en la patogénesis del asma. La ingesta de ácidos grasos, como el ácido alfa linoleico (ALA) y el ácido palmítico durante el tercer trimestre del embarazo, se asocia con asma a los cinco años de edad.[20] El riesgo de asma también se relaciona con disminución de las concentraciones o en el aporte de algunos nutrientes. La asociación de la vitamina D con el asma y alergia es motivo de controversia en adultos y en niños. La suplementación con dosis alta de vitamina D durante el embarazo se ha asociado con protección y con riesgo para padecer enfermedades alérgicas. Sin embargo, las concentraciones adecuadas de vitamina D durante el embarazo favorecen la maduración fetal.[21,22] Está reportado que el desarrollo de respuestas alérgicas y la actividad de distintas subpoblaciones de células dendríticas en los hijos de madres alérgicas puede bloquearse por la suplementación materna con la isoforma α-tocoferol de la vitamina E.[23,24] La vitamina E parece conferir protección frente a las sibilancias. No se ha sustentado protección con la suplementación de folatos, antioxidantes y vitamina A.[25,26,27]

HUMO DE TABACO

En el útero, la exposición fetal al tabaquismo de la madre se asocia con un incremento de asma en los niños y sibilancias, concentraciones elevadas de IgE e hiperreactividad de la vía aérea. El genotipo GSTM1 *null* (una mutación de GSTM1 que carece por completo de función) se relaciona estrechamente con la prevalencia de asma en los casos de tabaquismo de la madre durante el embarazo o tabaquismo pasivo en los lactantes, mientras que los niños con el genotipo GSTM1 (+) son menos propensos.[28] La enzima GSTM1(+) participa en la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los intermediarios metabólicos del tabaco. Cuando hay ausencia de actividad de esta enzima en los fumadores hay una predisposición genética para padecer asma, cáncer de pulmón y daño del ADN.

No solo el tabaquismo de la madre afecta el desarrollo y la función pulmonar del feto. Es un factor de riesgo de asma y enfermedades alérgicas en niños y adultos y se considera el factor ambiental más importante.[29] El humo del cigarro incluye más de 3800 substancia tóxicas, entre las que se incluye al monóxido de carbono, dióxido de carbono, acroleína, amoniaco, dióxido de azufre, formaldehído, crotonaldehído, cianuro de hidrógeno e hidrocarburos poliaromáticos. Altera el aclaramiento mucociliar, eleva las concentraciones de IgE, favorece la liberación de histamina por los mastocitos y el reclutamiento de eosinófilos en el pulmón, produce daño tisular, altera los mecanismos de reparación y proliferación, activa los factores transcripcionales que favorecen respuestas inmunitarias Th2. Hay una interacción sinérgica entre genes y el humo del cigarro. En los cromosomas, los genes localizados en las regiones 1p, 5q, y 7p cuando son expuestos al humo del cigarro contribuyen a la aparición del asma, mientras que los genes en las regiones 1q y 9q quizá estén relacionados con la predisposición al asma por factores independientes del humo del cigarro.[30]

OTROS CONTAMINANTES AMBIENTALES

La exposición de la madre a contaminantes ambientales tiene un efecto en el riesgo de padecer enfermedades alérgicas en el feto, como la inhalación de óxido de titanio o partículas de diésel o la sensibilización cutánea por diisocianato de tolueno, que generan respuestas Th2 en la madre.[31]

DIÉSEL

Las partículas de diésel contienen hidrocarburos poliaromáticos (PAH) que son ligandos del receptor citoplasmático arilhidrocarburo (AhR). Cuando se unen a AhR se generan mecanismos epigenéticos de regulación transcripcional.[32] Las partículas de diésel en niños dirigen el fenotipo de la respuesta alérgica hacia una respuesta inmunitaria Th2, incrementan la desgranulación de eosinófilos, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en macrófagos alveolares y la liberación de histamina.

OZONO

La exposición de los niños al ozono se asocia con incremento significativo en las concentraciones de eosinófilos y producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF), que inflaman la vía aérea, dañan la integridad de las células epiteliales, afectan el aclaramiento mucociliar, disminuyen la fagocitosis, generan radicales libres, activan células inflamatorias del pulmón y factores de transcripción como NFkB y AP-1, exacerban el asma y la enfermedad alérgica. Así mismo, disminuye la función de SP-A (surfactante A), molécula con importantes funciones en la respuesta inmunitaria innata, entre las que se incluye la opsonización de patógenos.[33]

FACTORES PSICOSOCIALES Y ESTEROIDES

Así como los factores genéticos, epigenéticos y ambientales intervienen en la aparición del asma, los factores psicosociales también. El estrés emocional (de la madre y del lactante), la ansiedad o la depresión materna, la violencia intra o extradomiciliaria y las madres poco afectivas son factores vinculados con el asma en niños y alergias.[34] Hay evidencias de que los eventos estresantes afectan la reactividad del eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenal del niño que condicionan bajas concentraciones de glucocorticoide endógeno y respuestas inflamatorias alérgicas de la vía aérea que pueden culminar en asma.[35] Cuando la corticosterona materna se eleva durante el embarazo, el cortisol de la madre puede cruzar la placenta e inducir fuertes respuestas Th2 en el feto. El cortisol puede encontrarse, también, en la leche humana y generar respuestas alérgicas en los lactantes.[36]

CESÁREA

La forma de nacimiento también se asocia con riesgo de asma en los niños. En la cesárea, el recién nacido no tiene exposición a la flora bacteriana del canal del parto y del perineo y, así, el intestino estéril del lactante no estimula la maduración del sistema inmunológico, como lo haría un feto obtenido por parto. Otro factor es que los recién nacidos obtenidos por cesárea tienen, con más frecuencia, síndrome de distrés respiratorio y taquipnea transitoria y ambos factores se relacionan con el riesgo de asma en etapas tempranas de la vida.[37]

LACTANCIA MATERNA

Está bien establecido que los lactantes alimentados con leche humana tienen menos enfermedades respiratorias en la niñez y en la adolescencia, aunque esta asociación no es igual para asma. El efecto de la lactancia materna en relación con la disminución del riesgo de padecer asma es controvertido, en algunos estudios se ha observado que confiere protección frente a sibilancias en los primeros años de la vida, pero no de asma en la edad escolar.[38,39]

Hay una relación directamente proporcional entre la duración de la lactancia materna exclusiva y la protección frente al asma cuando hay antecedentes de asma en la madre.[40] La leche humana, aparte de sus propiedades nutricionales, contiene diversas moléculas y células que tienen un papel protector en el recién nacido y también juegan un importante papel en la programación inmunitaria. Los lactantes alimentados con leche humana están expuestos a la microbiota materna. La exposición a la microbiota determina el desarrollo de la flora intestinal del lactante y se considera un papel protector.[41]

HIGIENE

Aproximadamente 12 polimorfismos genéticos se han asociado con la regulación del asma en los niños. Pese a que ninguno de estos genes ha sufrido modificaciones en las últimas dos décadas, la incidencia de asma va en aumento. El estilo de vida actual y la mejoría en las condiciones de higiene, en combinación con la vacunación, los tratamientos con antibióticos a temprana edad y la falta de lactancia materna prolongada están relacionados.[42] Estos factores alteran la flora intestinal y reducen la incidencia de infecciones, que normalmente estimulan la maduración del sistema inmunitario del lactante y dirigen la respuesta inmunitaria hacia Th1, lo que genera protección. Mientras algunos virus específicos en las vías respiratorias pueden generar riesgo, la exposición gastrointestinal a bacterias tiene un efecto benéfico en la maduración del sistema inmunitario y protección frente al asma. Cuando un niño nace se encuentra inmunológicamente inmaduro pero puede estar genéticamente predispuesto al asma (polimorfismos en TIM1,[43] ADAM33,[44] ANAN33, NOD1 y NOD2[45] y otros en cromosomas 5, 6, 11, 12, 14). En la etapa postnatal los factores del medio ambiente determinan la aparición de asma o la protección frente a ella. Entre los factores protectores se encuentran la colonización del tubo gastrointestinal por bacterias grampositivas (lactobacilos y bifidobacterias), la exposición a guarderías o a hermanos mayores, el contacto con los animales de granja y con alergenos de perro y gato, estos últimos median el desarrollo temprano del sistema inmunitario del lactante mediante los receptores de tipo Toll (TLR-2, TLR-4, TLR-9), que inducen respuestas Th1.[46] Vivir en granjas o en áreas rurales tiene un efecto protector en contra de las alergias.

ETNIA

El asma tiene mayor prevalencia en niños afroamericanos que en otras poblaciones étnicas. En Estados Unidos, lugar donde convergen muchas culturas, se reporta que entre las poblaciones hispanas, Puerto Rico tiene la tasa más alta de morbilidad y mortalidad, mientras que la población méxico-americana tiene la tasa más baja. Los chino-americanos tienen la tasa más baja de todos. (*American Lung Association State of Lung Disease in Diverse Communities 2010*)

EXPOSICION EXTRAUTERINA A VIRUS

Las sibilancias transitorias del lactante, inducidas por infecciones respiratorias virales, como la bronquiolitis, parecen estimular el sistema inmunitario de los niños y protegerlos contra el asma, mientras que las sibilancias persistentes que se manifiestan tardíamente están estrechamente asociadas con asma y alergias.[47] Aunque es bien conocido que el virus sincitial respiratorio es el disparador más común de bronquiolitis, el rinovirus es el agente biológico que más estrechamente se relaciona con el asma en los niños. El incremento en la expresión de ICAM-1 en el epitelio respiratorio de los niños diagnosticados con asma alérgica, facilita la entrada del virus a las células epiteliales.[48] La subsecuente liberación de interferón-beta (IFN-β) que normalmente induce al aclaramiento del rinovirus vía apoptosis, falla en los pacientes asmáticos y permite la replicación viral, conduce a la lisis celular y a la propagación del virus a través de la vía aérea.

SIBILANCIAS DEL LACTANTE

El asma se incia en etapas tempranas de la vida. Es particularmente importante conocer los factores de riesgo y la historia natural porque una proporción importante de los niños que sibilan superará sus síntomas en alguna edad.[49] La probabilidad de remisión a largo plazo, por un lado, o la progresión y la persistencia de la enfermedad, por el otro, generan la necesidad de conocer los factores que participan para establecer intervenciones oportunas y un pronóstico.[50]

De acuerdo con lo reportado por el grupo de Fernando Martínez,[51] la mayoría de los lactantes con sibilancias tiene condiciones transitorias asociadas con disminución de la función de la vía aérea al nacimiento y no tienen un incremento de asma o alergia en etapas posteriores de la vida. En esos trabajos se reportó que en una minoría de los lactantes los episodios de sibilancias estaban relacionados con la predisposición al asma y encontraron que la disminución en la función pulmonar era un factor participativo en el inicio del primer cuadro de sibilancias en el lactante. Consideraron que la disminución en el calibre de la vía aérea, la longitud o ambas y quizás, la estructura del parénquima pulmonar, podían predisponer a los lactantes a sibilancias cuando se asociaban con infecciones respiratorias virales. Martínez clasificó a los lactantes que resultaron con sibilancias con las infecciones respiratorias antes de los tres años de edad en dos grupos:

Sibilantes transitorios que no sibilan al llegar a la edad de seis años; el tabaquismo de la madre durante el embarazo es el principal factor de riesgo pues altera el patrón normal de crecimiento pulmonar.

Sibilantes persistentes, con alta prevalencia de madres con asma, dermatitis atópica, eosinofilia y concentraciones elevadas de IgE, se consideran asmáticos verdaderos. En estos casos los virus solo descubren un patrón de respuesta inmunitaria alterado frente a elementos del medio ambiente coexistentes cuando se establece la infección viral.[52,53]

La referencia más detallada de la historia natural se hace en el NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Asthma*)[54] donde se publica que la mayoría de los niños con sibilancias, antes de los tres años, no van a experimentar síntomas significativos después de los seis años. Sin embargo, puede observarse una disminución en la función pulmonar alrededor de los seis años, sobre todo en quienes los síntomas de asma comenzaron antes de los tres años. Los niños con índice predictivo de asma (API) positivo tienen mayor riesgo de padecer asma y pueden abarcar o no el clásico endotipo de asma alérgica.[54] Esta subpoblación de niños se definió por tener episodios repetidos de sibilancias (más de tres episodios en los primeros tres años de vida) y, al menos, 1 de 3 criterios mayores (antecedente personal de dermatitis atópica, asma en los padres o la sensibilización a aeroalergenos) o 2 de 3 criterios menores (eosinofilia periférica, sibilancias no relacionadas con resfriado común o sensibilización a un alergeno alimenticio). Los niños que a los tres años de edad cumplen con estos criterios tienen una probabilidad de 65% de tener síntomas de asma a los seis años.[55] Sin embargo, extrapolar los resultados de los estudios epidemiológicos a la evaluación de los riesgos en pacientes individuales, o en diferentes poblaciones, puede no ser tan sencillo.[56] El consenso PRACTALL (*Practical Allergy*) también hace hincapié en los patrones variables en la historia natural de los lactantes con sibilancias recurrentes, considerándolos con riesgo mayor para padecer asma en la adolescencia, sobre todo si son atópicos.

OBESIDAD

Hay una significativa relación entre la obesidad en el niño y el asma. En México, información de la ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012) indica que uno de cada tres adolescentes de entre 12 y 19 años tiene sobrepeso u obesidad. Para los escolares, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es de 26%, lo que apunta a una prevalencia de sobrepeso de 70% en la edad adulta. Esto se asocia, en gran

parte, con una dieta con alimentos procesados y elementos obesogénicos, como los ácidos grasos trans, azúcar y harinas refinadas relacionados con una pobre ingesta de alimentos frescos. La hipótesis más aceptada es que el alto peso corporal en niños se asocia con un estado de inflamación crónica que favorece el inicio del asma. Además, los niños con alto índice de masa corporal frecuentemente tienen resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, e inducción de la producción de leucotrienos y otros factores proinflamatorios implicados en las infecciones e inflamación de la vía aérea.[57] En algunas publicaciones se demuestra que el asma no alérgica es la que se correlaciona estrechamente con la obesidad, porque implica altas concentraciones de neutrófilos y alteraciones en las concentraciones de adipocinas, lo que altera el equilibrio entre la adiponectina (antiinflamatorio) y la leptina (proinflamatoria) y vías de inflamación asociadas con IL-8.[58]

CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad compleja, integrada por un sinnúmero de variantes clínicas y fisiopatológicas. Toda esta diversidad de factores genera dificultades para definir las causas exactas de la enfermedad y la correlación existente entre factores genéticos y del medio ambiente. Los periodos prenatal, perinatal y las primeras etapas de la vida parecen determinar la aparición o la protección de asma en el niño. Hay diversos factores implicados en su aparición. Los responsables parecen ser una combinación de predisposición genética, estímulos del medio ambiente y cambios epigenéticos. Debe realizarse un esfuerzo para comprender los mecanismos subyacentes por los que algunos niños, en ciertas circunstancias, llegan a padecer asma, mientras que otros no. Conocer los factores predisponentes puede generar nuevas estrategias para su prevención. De esta manera puede considerarse que el asma y las enfermedades alérgicas no son consecuencias inevitables de una predisposición genética.

REFERENCIAS

1. Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. Eur Respir J. 2007; 29:179-84.
2. Lotvall J, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011;(127)2:355-60.
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature Medicine 2012;18 (5):716-25.
4. Bousquet J, Bousquet PJ, et al. The public health implications of asthma. Bull World Health Organ. 2005; 83:548-54.
5. van Schayck CP, Smit HA. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. Eur Respir J. 2005; 26:647-50.
6. Cook-Mills JM. Maternal Influences over off spring Allergic Responses. Curr Allergy Asthma Rep. 2015; 15(2):501.
7. Blumer N, et al. Prenatal lipopolysaccharide-exposure prevents allergic sensitization and airway inflammation, but not airway responsiveness in a murine model of experimental asthma. Clin Exp Allergy. 2005; 35:397-402.
8. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. Clin Exp Allergy. 2002; 32:43-50.
9. Fedulov AV, Kobzik L. Allergy risk is mediated by dendritic cells with congenital epigenetic changes. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011; 44:285-92.
10. Williams JW. Transcription factor IRF4 drives dendritic cells to promote Th2 differentiation. Nat Commun. 2013; 4:2990.
11. Lim RH, Kobzik L. Maternal transmission of asthma risk. Am J Reprod Immunol. 2009; 61:1-10.
12. Traherne JA, et al. LD mapping of maternally and non-maternally derived alleles and atopy in FcepsilonRI-beta. Hum Mol Genet. 2003;12(20):2577-85.
13. Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. Swiss Med Wkly. 2014;144: w14036.
14. Tantisira KG, et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(4):325-31.
15. Doctor TH, Trivedi SS, Chudasama RK. Pulmonary function test in healthy school children of 8 to 14 years age in south Gujarat region, India. Lung India. 2010;27(3):145-8.
16. Lima MR, et al. Influence of maternal and neonatal factors on bronchopulmonary dysplasia development. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(4):391-6.
17. Marra F, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? a systematic review and metaanalysis. Chest. 2006;129(3):610-8.
18. Collier CH, et al. Maternal Infection in Pregnancy and Risk of Asthma in offspring. Matern Child Health J. 2013;17(10)1940-50. doi: 10.1007/s10995-013-1220-2.
19. Pido-López J, Imami N, Aspinall R. Both age and gender affect thymic output: more recent thymic migrants in females tan males as they age. Clin Exp Immunol. 2001;125(3):409-13.
20. Lumia M, et al. Dietary fatty acid composition during pregnancy and the risk of asthma in the offspring. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22:827-35.
21. Junge KM, Lehmann I, Borte M. Can vitamin D intake during pregnancy affect the risk of allergy in children? Expert Rev Clin Immunol. 2013; 9:699-701.
22. Cook-Mills JM, Avila PC. Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis. Int Immunopharmacol. 2014; 29:007.
23. Marchese ME. The vitamin E isoforms alpha-tocopherol and gamma-tocopherol have opposite associations with spirometric parameters: the CARDIA study. Respir Res. 2014; 15:31.
24. Abdala-Valencia H, et al. Alpha-tocopherol supplementation of allergic female mice inhibits development of CD11c+CD11b+ dendritic cells in utero and allergic inflammation in neonates. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014; 307:L482-L96.
25. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, et al. Intake of antioxidants during pregnancy and the risk of allergies and asthma in the offspring. Eur J Clin Nutr 2011; 65:937-43.
26. Martinussen MP, et al. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. Am J Obstet Gynaecol 2011; 206:72.e1-7.
27. Checkley W, et al. Supplementation with vitamin A early in life and subsequent risk of asthma. Eur Respir J 2011; 38:1310-19.
28. Gilliland FD, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(4):457-63.
29. Rojas-Garrido A, et al. Tabaquismo y desarrollo de alergia durante la infancia. Mecanismos fisiopatológicos. Alergia e Inmunol Pediatr 2001;10(2):43-52.

30. Colilla S, et al. Evidence for gene-environment interactions in a linkage study of asthma and smoking exposure. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(4):840-6.
31. Fedulov AV, et al. Pulmonary exposure to particles during pregnancy causes increased neonatal asthma susceptibility. Am J Respir Cell Mol Biol. 2008; 38:57-67.
32. Kann S, et al. Arsenite-induced aryl hydrocarbon receptor nuclear translocation results in additive induction of phase I genes and synergistic induction of phase II genes. Mol Pharmacol. 2005;68(2):336-46.
33. Tatum AJ, Shapiro GG. The effects of outdoor air pollution and tobacco smoke on asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2005;25(1):15-30.
34. Dietert RR. Maternal and childhood asthma: risk factors, interactions, and ramifications. Reprod Toxicol. 2011;32(2):198–204.
35. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(6):567-73.
36. Lim R, Fedulov AV, Kobzik L. Maternal stress during pregnancy increases neonatal allergy susceptibility: role of glucocorticoids. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014; 307:L141-48.
37. Smith GC, et al. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. Arch Dis Child.2004;89(10):956-60.
38. Brew BK, et al. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. Paediatr Perinat Epidemiol 2011;25:507-18.
39. Sonnenschein-van der Voort AM, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. Eur Respir J 2012;39:81-9.
40. Kramer MS, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. BMJ 2007; 335:20.
41. Cabrera-Rubio R, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. Am J Clin Nutr. 2012;96(3):544-51.
42. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. Pediatrics. 2011;127(6):1125-38.
43. McIntire JJ, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM-1, a novel allergy and asthma susceptibility gene. Springer Semin Immunopathol. 2004;25(3-4):335-48.
44. Tripathi P, et al. Increased ex-pression of ADAM33 protein in asthmatic patients as compared to non-asthmatic controls. Indian J Med Res. 2013;137(3):507-14.
45. Reijmerink NE, et al. TLR-related pathway analysis: novel gene-gene interactions in the development of asthma and atopy. Allergy. 2010;65(2):199-207.
46. Umetsu DT, et al. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. Nat Immunol. 2002;3(8):715-20.
47. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(6):1202-5.
48. Warner JO, Boner A. Paediatric allergy and asthma, Chapter 18: Elsevier, 2012.
49. Martinez FD, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med.1995;332(3):133-38.
50. Bisgaard H, Bonnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol.2010;126(2):187-97.
51. Martinez FD, et al. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;102:915-20.
52. Martinez FD. Viral infections and the development of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1644-48.
53. Rojas-Garrido A. Factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alergicas. Alergia e Inmunol Pediatr. 2002;11(2):67-75.
54. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-997.
55. Lotvall J, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome J Allergy Clin Immunol. 2011;(127)2:355-60.
56. Brand PL. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1):293-94.
57. Brand PL. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1):293-94.
58. Papoutsakis C, et al. Childhood overweight/ obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. J Acad Nutr Diet. 2013;113(1):77-105.

8

Aerobiología

Rosa García Muñoz, David Leonor Quiroz García, Roberto García-Almaraz

INTRODUCCIÓN

Las primeras referencias históricas que hablan de agentes aéreos que afectan la salud son tan antiguas como la historia escrita. El "aire" insalubre se menciona en *La Biblia* (Levítico 14:35-48).

En el campo de la Medicina, Bostock (1819) describió por primera vez los síntomas alérgicos que hoy conocemos como polinosis y Blackley (1873) señaló al polen como el agente etiológico que desencadenaba la afección estacional denominada *Catarrhus aestivus*.[1,2]

Los avances en el campo de la Medicina en relación con las alergias determinaron la importancia del contenido de polen en la atmósfera y sus variaciones a lo largo del año; fue así como surgió la disciplina Aerobiología. Este término fue acuñado por el patólogo vegetal Meier, que la definió como la ciencia que se ocupa del estudio de los granos de polen, esporas de hongos y bacterias contenidas en la atmósfera. Ese mismo año, Hirst (1952) diseñó un captador volumétrico que permitía conocer las oscilaciones horarias y diarias de las partículas biológicas contenidas en el aire. Al poco tiempo Faegri (1956) y Erdtman (1966) publicaron importantes trabajos de la morfología polínica y metodología aerobiológica, líneas que continúan desarrollándose en la actualidad.[3,4,5]

En 1974 se fundó la Asociación Internacional de Aerobiología (IAA), integrada por todos los investigadores que centran sus estudios en este campo. Así, durante la celebración del Tercer Congreso Internacional de Aerobiología, Suiza (1986), se creó la *European Aeroallergen Network-European Pollen Information* (EAN-EPI), son redes encargadas de difundir y divulgar la información aerobiológica de 39 países de Europa. La misión principal de la EAN es actualizar el banco de datos europeo y facilitar el intercambio de información entre los científicos, principalmente aerobiólogos. La EPI centra su actividad en difundir la información polínica actual y previsiones a través de Internet y canales de televisión europeos, representando los niveles de polen en mapas de distribución.[6]

En 1991, gracias a una acción integrada hispano-británica entre la Universidad de Córdova y la Universidad Politécnica del Norte de Londres, se puso de manifiesto la importancia de crear una Red de Monitoreo Aerobiológico en España con la posibilidad de integrarla en la *European Aeroallergen Network* (EAN) con sede en la HNO-Klinik de la Universidad de Viena, Austria.

Uno de los primeros objetivos alcanzados fue el desarrollo de una metodología estandarizada aplicada por los centros operativos y por los de nueva implantación,

y de modelos de predicción para los principales tipos polínicos. Desde la constitución de la Asociación Española de Aerobiología (AEA) en 1995, la REA figura como una Red Técnica dentro de dicha Asociación (http://www.aea.uma.es/QueesAEA.html). La REA se considera un Servicio Nacional de Prevención de Alergias Polínicas.

La *National Allergy Bureau* (NAB) es parte de la Red de aerobiología de la *American Academy of Allergy Asthma and Immunology* (AAAA&I), responsable del reporte de los niveles de polen y esporas de hongos actuales (www.aaaai.org/nab). La NAB provee las concentraciones de polen y esporas de hongos de aproximadamente 84 estaciones de monitoreo de polen a lo largo de Estados Unidos, con una estación en Canadá y seis en Argentina.

La aerobiología ha experimentado un cambio extraordinario en los últimos 25 años, sus estudios se han visto reforzados con la incorporación de datos de fenología, biogeografía y epidemiología, que ayudan a conocer la dispersión real de los microorganismos y su repercusión en la salud pública y el medio ambiente. Sin lugar a duda, la aplicación más importante de esta disciplina es su relación con la medicina.

Los efectos que producen en la población las concentraciones de ciertas partículas biológicas, como los granos de polen o las esporas, es muy importante para las personas que padecen enfermedad atópica y para los médicos implicados en su tratamiento porque el polen es una de las principales causas de rinitis alérgica, asma, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, y otras.

ALERGENOS AMBIENTALES EXTERNOS

El polen de las plantas y las esporas de los hongos son los dos mayores grupos de partículas alergénicas.

El polen ambiental de las plantas mueve material genético masculino a otras plantas. En hongos, las esporas ambientales colonizan nuevos sustratos, algunos de ellos muy lejanos.

El polen aéreo y las esporas tienen forma y tamaño que las hace muy boyantes para ser transportadas y dispersadas en el aire, lo que las hace difíciles de capturar.

MUESTREADORES DE AEROALERGENOS

Desde el inicio de los estudios aerobiológicos se han utilizado muchos dispositivos para captar polen y esporas. Algunos muy sencillos y otros más complejos, que incluyen aditamentos especiales que permiten captar partículas del aire con una eficiencia razonablemente alta. Los equipos usados para tomar muestras de polen y esporas de la atmósfera pueden ser no volumétricos y volumétricos. Entre los primeros están los de deposición gravitacional, como el método Durham, que consiste en exponer al aire portaobjetos cubiertos con una mezcla de vaselina durante 24 horas, posteriormente se tiñe el material captado, se cubre con un cubreobjetos y se revisa al microscopio. A través de los años se han desarrollado formas de monitoreo que aplican este principio con algunas variantes; sin embargo, con este método de estudio, aunque se logran conocer los tipos polínicos más importantes y su frecuencia de aparición en el ambiente, no es posible obtener información más detallada, como la concentración de polen por volumen de aire.[7]

De esta forma surgieron los métodos volumétricos para realizar estudios aerobiológicos. Entre los captadores de este tipo, los más utilizados son los Hirst (1952) entre los que se comercializan el Burkard y Lanzoni, actualmente los más empleados en el mundo por estar incluidos en los protocolos de diferentes redes de aerobiología. Este tipo de aparatos permite obtener datos diarios y horarios, con una cobertura de muestreo media de alrededor de 20 km en condiciones normales. Los datos que se obtienen son bastante exactos, rigurosos y precisos. Estos equipos aspiran el aire por una boquilla a razón de 10 litros por minuto. El aire que contiene las partículas de polen y esporas se adhiere a una cinta de poliéster impregnada de silicona que se encuentra sobre un tambor, que por medio de un mecanismo de relojería gira 2 mL por hora, de forma que en una semana realiza una vuelta completa y las partículas que penetran por la boquilla se quedan secuencialmente capturadas en la cinta.[3]

Después de una semana se efectúa el cambio de tambor con una nueva cinta, quedando el aparato preparado para otra semana de captura. La cinta con el registro polínico de la semana se monta en preparaciones para su análisis al microscopio, en donde se identifica y cuantifica el polen y las esporas ayudados de claves polínicas y colecciones de referencia. Tiene buena eficacia de muestreo, pero varía con la velocidad del viento y con el tamaño de las partículas. Otras de sus características son su simplicidad, durabilidad y resistencia a la corrosión.

POLEN

Los granos de polen se encuentran en todas las plantas con flores que sirven como vectores de los gametos

masculinos. El polen se desarrolla en las anteras y cuando se completa su formación es liberado de las anteras por el proceso conocido como antesis (floración).

El polen que se dispersa por el viento se denomina polen anemófilo, y se produce en grandes cantidades. De esta manera también llega a la mucosa respiratoria y ocular.[8]

Durante la época de floración de las plantas anemófilas, el polen anemófilo puede encontrarse en el aire por cientos y miles de granos por metro cúbico de aire.

El inicio, duración y la concentración pico de polen depende de varios factores: temperatura, precipitación, vientos, entre otros.[9,10]

El polen de las plantas anemófilas suele tener las siguientes características: esferoidal, con ornamentación en su superficie, de alrededor de 12 a 40 micras. La pared del polen está compuesta por dos capas principales, la externa o *exina* y la interna o *intina.* La *exina* se tiñe con fucsina básica y se divide, a su vez, en la capa externa *sexina*, que tiene numerosos microporos y estructuras y la capa interna o *nexina*. La mayor parte del polen tiene aperturas llamadas poros y colpos o ambos, aunque también hay polen inaperturado.[11,12]

En los países nórdicos las estaciones de polinización de estos tres grupos están muy bien diferenciadas. No así en países tropicales y subtropicales como México, donde solo se observa estacionalidad para el polen de árboles, que se encuentra en el aire durante el final del otoño y principalmente en invierno y primavera.

El polen de pastos y malezas en México se encuentra durante todas las estaciones del año y solo se observan ligeras variaciones originadas por la temperatura, las lluvias y los vientos.[13] **Figura 1**

ÁRBOLES

Los árboles de ambas divisiones angiospermas (plantas con flor) y gimnospermas (plantas sin flor) tienen un rol en la provocación de los síntomas alérgicos del paciente.

Pinales-coniferales

La familia más importante es *Cupressaceae,* que incluye *Cupressus* spp (ciprés) y *Juniperus*, *Thuja* (cedros) y *Taxodiaceae, Taxodium* (secoya o ahuehuete, ciprés calvo, cedro rojo japonés). Los miembros de esta familia son sumamente antigénicos y alérgicamente tienen reactividad cruzada.[14]

Sapindales. Aceraceae, *Acer* (maple).

Salicales. Salicaceae. Esta familia posee dos géneros *Populus* (álamo) y *Salix* (sauce). Estos árboles son productores moderados de polen y parecen tener fuerte reactividad cruzada.

Fagales. Fagaceae. En esta familia están *Quercus* (encinos), *Castanea* y *Fagus* (castanea, fagus). Betulaceae que incluye *Betula* (abedules) y *Alnus* (aliso). Corylaceae *Corylus* (avellana), *Carpinus y Ostrya*. Casuarinaceae que incluye *Casuarina*.

En México se encuentra únicamente aliso, encinos y casuarina.

Tienen una fuerte alergenicidad cruzada en esta familia.

Juglandales. Junglandaceae. *Carya* (nuez de pecán o cáscara dura) y *Juglans* (nogal). Ambos son productores de alergia.

Escrophulariales. *Oleaceae.* Esta familia incluye árboles y arbustos, *Olea* (oliva), *Fraxinus* (fresno) y *Ligustrum* (trueno). Las dos primeras familias son productoras de abundante polen. Está demostrada su reactividad cruzada entre olivo y fresno.

Urticales. Ulmaceae, *Ulmus* (olmo).

Myrtales. Myrtaceae, *Eucalyptus* (eucalipto).

Fabales. Fabaceae *Acacia* (espino, huizache), *Prosopis* (mesquite).

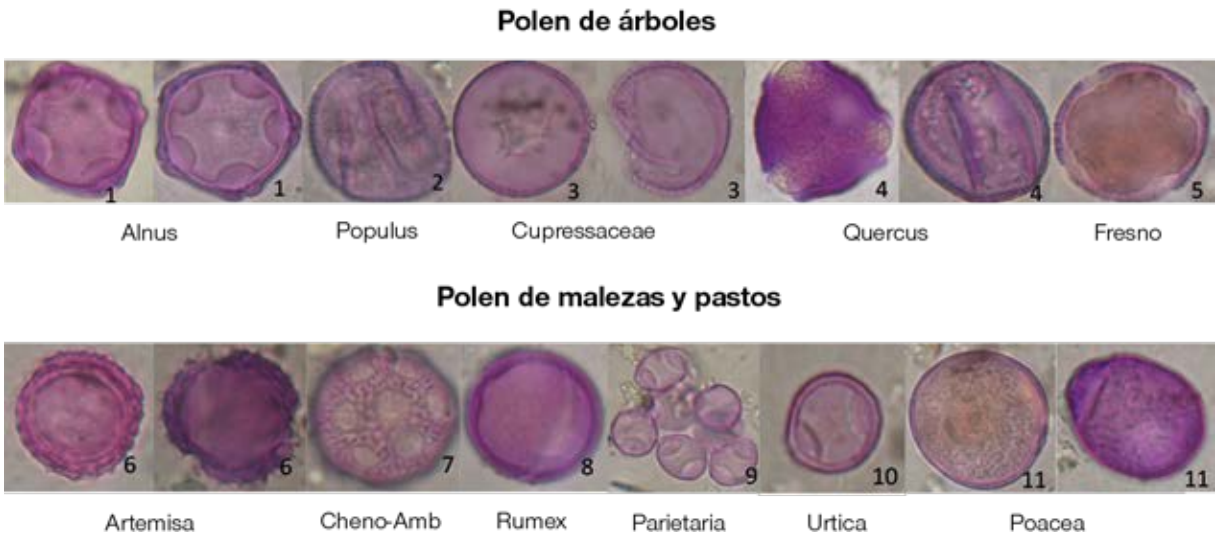
Hamamelidales, Platanaceae, *Platanus* (árbol plano).

La caracterización molecular de los alergenos del polen de árboles ha revelado que hay familias que tienen alergenos con reactividad cruzada que están caracterizados por secuencias homólogas y reactividad inmunológica cruzada.[15]

PASTOS. POALES. *Gramineae o Poaceae*

La estructura del polen es única para esta familia, pero es demasiado uniforme para ser taxonómicamente útil.[16] Es esferoidal u ovoide, monoporada, de 20 a 55 micras de diámetro. Los antígenos del polen se encuentran en las dos capas de la pared (exina e intina). Cuando se depositan en sitios húmedos componentes asociados a la exina y la intina son liberados al medio.[17] Debido al tamaño del polen se ha dicho que son demasiado grandes para ser respirables y para explicar cómo provocan síntomas asmáticos se han encontrado partículas submicrónicas con actividad alergénica; se detectan por métodos inmunoquímicos.[18,19] Se correlaciona con el clima (tormentas eléctricas), tormentas y crisis agudas de asma.[20,21] Una fuente de tales partículas se identificó como gránulos de almidón liberados

Figura 1. Microscopia de los diferentes tipos de polen.



del polen del pasto en contacto con la humedad, otros incluyen fragmentos de polen, orbículas y alergeno adsorbido en aerosoles.[22,23]

Pooideae. *Poaceae* (*Gramineae*)

Es una familia botánica excesivamente grande que incluye a *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Festuca eliator, Bromus inermus, Phleum pratense, Poa compressa, Poa pretensis.* Con pocas excepciones los miembros de la subfamilia Pooideae tienen fuerte reactividad cruzada. Otros pastos con acción alergénica son: *Chloridoideae, Cynodon dactylon* (pasto Bermuda), *Panicoideae*, *Sorghum halepense* (sorgo y pasto Johnson), *Paspalum notatum* (pasto Bahía).

El polen de pastos se encuentra en nuestro país durante todo el año, con aumento en la cantidad de polen de pastos inmediatamente después de las lluvias. Los pastos son ubicuos, y la alergia al polen de pastos se encuentra en todo el mundo.

Los síntomas de alergia dependen de la cantidad de polen al que se expone la persona. A menudo, los pacientes con alergia al pasto son alérgicos a múltiples especies de pastos porque la polinización ocurre en la misma temporada, en el mismo lugar, además de tener un alto grado de reactividad cruzada entre ellos. Los granos de polen que son particularmente más pequeños son capaces de entrar a la vía aérea inferior y se les relaciona como causa mayor de reacciones alérgicas.

Las reacciones cruzadas alergénicas se han documentado entre alergenos homólogos producidos por pastos relacionados taxonómicamente.[13, 14-58]

MALEZA

En la práctica clínica es importante la identificación de maleza de la flora local y regional, lo mismo que el monitoreo de polen regional. En el tratamiento de personas alérgicas al polen de las malezas debe considerarse la reactividad cruzada de los alergenos de malezas.

Con base en la reactividad cruzada, los alergenos de las malezas se clasifican en tres clases: 1) *Ambrosia* y plantas relacionadas, incluida *Parthenium,* 2) *Artemisa* y girasol y 3) *Parietaria.*

La sensibilización a *Parietaria* normalmente corresponde a varias especies de este género porque hay una fuerte reactividad cruzada entre el alergeno mayor de diferentes especies.

Está reportada la reactividad cruzada entre ambrosía y un numero de vegetales, incluidos: hinojo, perejil y zanahoria.[24,25]

Chenopodiaceae-Amaranthaceae, *Amaranthus, Atriplex, Beta y Chenopodium*

En este grupo hay dos familias relacionadas porque microscópicamente sus granos de polen comparten características difíciles de diferenciar cada uno. La familia Poligonaceae puede clasificarse en este grupo.

Chenopodium es una planta ubicua en América y Europa. En este grupo se encuentran, también, *Atriplex, Amaranthus y Rumex, Salsola.*

Urticales

En este orden se encuentran árboles y malezas. La familia *Urticaceae* tiene dos géneros de particular interés: *Parietaria* se reconoce como la mayor causante de alergia en el Mediterráneo. *Urtica* produce un polen pequeño en grandes cantidades.[26]

Asteraceae o Compositae. Es el mayor grupo de plantas con flor, casi todas entomófilas. Entre estas se encuentran: *Ambrosia, Franseria, Artemisia, Solidago, Iva, Xanthicum, Chrysanthemum, Taraxacum, Parthenium.* La más estudiada de este grupo es la *Ambrosia* debido a la alta incidencia como causa de alergia estacional en América del Norte y Europa. Por lo menos se han aislado nueve alergenos de ambrosía, Amb a I (Antigeno E), Amb a II (antígeno K). Estos dos alergenos muestran reactividad cruzada. Menor número de pacientes reaccionan a Amb a III, Amb a IV, Amb a V. El polen de *Compositae* característicamente es equinado con espinas cortas o largas de un tamaño entre 18 µm y 22 µm, tricolporado. En Norte América y Europa poliniza en verano. En México puede encontrarse el polen de esta familia durante todo el año.

Reactividad cruzada entre polen y alimentos vegetales

La base de la asociación entre el polen, las frutas y los vegetales reside en que a pesar de que muchas veces no existe una relación taxonómica, comparten proteínas con una alta homología estructural y funcional entre ellos. La sensibilización a las proteínas del polen, por vía inhalada, genera anticuerpos IgE. Estas moléculas reconocen epítopes conformacionales homólogos en las proteínas del polen, de frutas y verduras (reactividad cruzada).[27] Estos alergenos son proteínas ampliamente extendidas en el reino vegetal, implicadas en funciones biológicas de defensa, entre otras. Sus secuencias y estructuras están debidamente conservadas y se conocen como “pan-alergenos”, que son los alergenos responsables de la reactividad cruzada. Pertenecen a familias de proteínas bien conservadas en muchas especies. Se describen, principalmente, los alergenos homólogos de Bet v 1, las profilinas, las proteínas de transferencia de lípidos no específicos **(nsLTPs)** y las polcalcinas.[28,29]

En países de Centro y Norte de Europa, América del Norte y Australia se encuentra la alergia al polen del abedul, donde se han identificado los alergenos homólogos de Bev v 1, que se asocian, incluso, hasta 70% con reactividad cruzada a rosáceas como: manzana, durazno, pera, chabacano, ciruela, cereza, fresa, zarzamora frambuesa y almendra, avellana (Betulaceae), y hortalizas de la familia Apiaceae (zanahoria, apio).

Bet v 1 es un péptido de 159 aminoácidos y peso molecular de 17.4 kDa con alta homología (80-90%) con árboles fagales, *Betula*, *Alnus*, *Castanea, Corylus, Carpinus, Quercus*, Ostrya. *Casuarinaceae*. El homólogo de Bet v1 en manzana es Mal d1, con 159 aminoácidos y peso molecular de 17.7 kDa, con alta homología con Bet v 1, con 65% de identidad en la secuencia de aminoácidos y 56% de identidad en ácidos nucleicos. Por estudios de inhibición cruzada se ha demostrado que Bet v 1 y Mal d 1 comparten epítopes de IgE.

Se han identificado alergenos homólogos de Bet v 1 en avellana (Cor a 1), pera (Pyr c 1), chabacano (Pru ar 1), cereza (Pru av 1), ciruela (Pru c 1), apio (Api g 1), zanahoria (Dau c 1), perejil, papa y pimiento.[30,31] En pacientes alérgicos al abedul existe un grupo de proteínas relacionadas con la patogénesis de alergenos homólogos de Bet v 1 y están implicados en más de 90% de los pacientes alérgicos con reactividad cruzada a frutas y hortalizas. Los alergenos homólogos (epítopes conformacionales) son un grupo de proteínas termolábiles que no resisten la cocción, ni la exposición al jugo gástrico ni enzimas digestivas, y son capaces de inducir los síntomas característicos del síndrome de alergia oral. En contraste, los alergenos responsables de la alergia a alimentos (epítopes secuenciales) en ausencia de sensibilización al polen, son resistentes al calor y digestión y tienen mayor potencial de provocar reacciones sistémicas.[32,33]

Las profilinas son proteínas altamente conservadas en organismos eucariotes, que se une a la actina y al fosfatidilinositol y participan en la trasmisión de señales y en la organización del citoesqueleto.

La primera profilina identificada fue el alergeno del abedul (Bet v 2). En pólenes de árboles, gramíneas y malezas se han identificado otras profilinas. Éstas, son proteínas lábiles que no resisten la exposición al jugo gástrico, pero sí el de la saliva, de esta manera pueden causar síndrome de alergia oral en pacientes sensibilizados a profilinas de pólenes.

En pacientes alérgicos al polen de abedul y al polen de artemisa se ha demostrado la implicación de la profilina Bet v 2 en la reactividad cruzada al apio (Api g 2).

En pacientes con alergia al abedul y reactividad cruzada a frutas y verduras, la profilina se comporta como un alergeno menor y se detectan sensibilizaciones en

menos de 25% de los pacientes; sin embargo, su importancia clínica no está clara.[31]

Las proteínas de transferencia de lípidos no específicos (nsLTPs) son capaces de transferir, in vitro, moléculas lipídicas específicas o no específicas entre las membranas celulares, ampliamente distribuidas en el reino vegetal. Todas las proteínas alergénicas pertenecen al grupo de las no específicas (nsLTPs), clasificadas como parte de la familia de proteínas relacionadas con patogénesis (PR-14). Se localizan en las cubiertas exteriores de frutas y vegetales, son potentes alergenos por su estabilidad térmica y proteolítica y son clínicamente relevantes, capaces de provocar reacciones clínicas sistémicas.

Son los alergenos mayores de las frutas de la familia de las rosáceas y se han identificado en otros frutos (avellana, castaña, espárragos y uva) y en algunos pólenes (*parietaria, artemisa, platanus).* Son, además, los únicos alergenos identificados en pacientes alérgicos a rosáceas sin polinosis asociada.[29,34,35]

Polcalcinas, son proteínas de unión con el calcio del polen, tienen un papel decisivo en la germinación del polen; son un grupo muy importante de moléculas alergénicas con alta reactividad cruzada debido a su estructura conservada y homología superior a 75%. A diferencia de las profilinas solo se encuentran en pólenes, no en los alimentos de origen vegetal.

Inducen tasas de sensibilización de 5 a 10% en pacientes con alergia al polen de árboles, pastos y maleza, dependiendo de factores geográficos y de exposición.

La polcalcina Phl p 7 del pasto *Phleum pratense* (Timothy) es la molécula con mayor reactividad cruzada y se usa como marcador para identificar a los pacientes con sensibilización a múltiples pólenes por reactividad cruzada.[36,37]

PATRONES DE REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE POLEN, FRUTAS Y VEGETALES, NUECES Y ESPECIES

Abedul y Alnus: los pacientes alérgicos al polen de Fagales, como el abedul, alnus, encino y casuarina resultan con sensibilidad a las frutas de la familia *Rosaceae*: manzana, durazno, chabacano, cereza, ciruela, almendra y avellana.

También tienen reactividad cruzada a vegetales y especies de la familia Apiaceae: zanahoria, apio y al perejil, hinojo, cilantro y anís, y legumbres de la familia de Fabaceae como el frijol de soya y el cacahuate.

Sicomoro (*Ficus sycomorus*): los pacientes alérgicos al polen del sicomoro pueden tener reactividad cruzada con avellana, durazno, chabacano, ciruela, manzana, kiwi, cacahuate, maíz, garbanzo, lechuga y chícharo.

Cedro japonés: los pacientes sensibilizados al cedro japonés pueden presentar reactividad cruzada con tomate.

Ciprés: los pacientes sensibilizados al polen del ciprés pueden experimentar reactividad cruzada al durazno y cítricos.

Ambrosía: pacientes sensibilizados al polen de la ambrosía pueden sufrir reactividad cruzada con la familia de las Cucurbitaceae: melón gota de miel, sandía, calabaza, pepino, y con la familia Musaceae: plátano.

Artemisa: los pacientes sensibilizados al polen de artemisa pueden tener reactividad cruzada con la familia de Apiaceae: zanahoria, apio, perejil, hinojo, cilantro, anís, pimiento, pimienta, ajo, cebolla, mango y pimentón.

Familia Cruciferae: mostaza, coliflor, brócoli y repollo. Lichi, mango, uva y semillas de girasol.

Pólenes de gramíneas con reactividad cruzada con alimentos: los pacientes alérgicos al pasto *Phleum pratense* (pasto Timothy), *Dactylis glomerata* (pasto Orchard), *Lolium perenne* y *Cynodon dactylon* (pasto Bermuda), pueden tener reactividad cruzada con los siguientes alimentos: melón (familia cucurbitaceae), papa blanca y tomate (familia Solanaceae), naranja (familia Rutaceae) acelga (familia Amaranthaceae), cacahuate (familia Fabaceae) y kiwi.[38]

HONGOS

En cualquier época del año se liberan las esporas de hongos, más aún cuando la temperatura es adecuada (temporada seca) o existen condiciones de humedad. Su emisión está influida por la lluvia y corrientes de aire.[39]

En el tratamiento de las enfermedades alérgicas, los alergenos de hongos no están debidamente caracterizados como sí lo están los alergenos de pólenes. Por este motivo no hay extractos a hongos estandarizados y los pacientes sensibilizados pueden reaccionar ante una cantidad de hongos diferente a la que fue originalmente sensibilizado. Por último, las estaciones de mayor abundancia de esporas de hongos están menos definidas que las estaciones de polen.

Los hongos se agrupan por su taxonomía o por su ecología. El grupo taxonómico más grande es el de los "hongos perfectos": ascomicetos, basidiomicetos y zigomicetos.

Muchos autores clasifican a los "hongos imperfectos" como un grupo separado, pero casi todos estos son

ascosporas que producen esporas asexuales llamados conidios, entre los basidiomicetos 10% corresponde a estados asexuales.

La mayor parte de los hongos alergénicos se encuentran en forma de conidios de ascomicetos, incluidos: *Cladosporium, Alternaria, Penicillium, Fusarium, Epicocoum, Drechlera, Curvularia* y *Aspergillus*.

Filoplano o filospera (la superficie de una hoja considerada como hábitat, para hongos) la mayor parte de esos hongos son estados asexuales de ascomicetos. Algunos ejemplos son *Alternaria, Cladosporium, Epicocum* y *Curvular*ia. Producen esporas que son pasivamente liberadas; a través de corrientes de aire se dispersan las esporas que son transportadas por el aire con mayores concentraciones durante las estaciones secas. Por lo tanto, los pacientes con alergia a *Cladosporium* deben evitar hacer ejercicio en parques o bosques, y trabajar con composta o en jardinería o si la realizan usar protección.

Después de la temporada de lluvias se encuentran cantidades pico de ascosporas. La concentración de basidiosporas es especialmente alta durante la primavera y el verano (temporada seca), con un pico a partir de la medianoche hasta la mañana (8: 00 am).[40,41,42]

REPORTE DE POLEN Y ESPORAS. ASPECTOS CLÍNICOS

El conteo de polen y esporas ya se reporta en muchas ciudades de Estados Unidos y Europa. Este informe es importante para los médicos y los pacientes con alergia. El conteo de polen y esporas es parte fundamental para la información diagnóstica y de tratamiento específico. Además, el monitoreo de polen atmosférico puede proveer una guía para el paciente al evitar actividades al aire libre o llevarlas a cabo con protección y planear la toma de medicamentos. El monitoreo del polen ambiental se efectúa día a día, y de forma estacional. Una vez que el polen de una especie se libera al medio ambiente, su dispersión durante la estación muestra una distribución gaussiana, aunque también los factores ambientales, como temperatura, vientos, humedad relativa y precipitación influyen la liberación y la cantidad de polen en el aire.[43]

AEROBIOLOGÍA EN MÉXICO

Los primeros trabajos de aerobiología de los que se tiene conocimiento utilizaron métodos gravimétricos para la captura e identificación de polen. En el decenio de 1940 comenzaron los primeras investigaciones del polen atmosférico, en particular para la Ciudad de México y, posteriormente, en otros estados del territorio nacional. Uno de los estudios precursores en la Aerobiología de México fue el de Salazar Mallén (1940) en diferentes puntos de la Ciudad de México. Este autor identificó pólenes de árboles entre los que destacaban: *Alnus, Cupressus, Quercus, Populus y Pinus*. Además de encontrar granos de polen de gramíneas, quenopodiáceas y amarantáceas. Posteriormente, se efectuaron otros trabajos, entre ellos el de Palacios y su grupo (1977) que estudió el polen de la atmósfera de diferentes tipos de vegetación en el Valle de México y encontró que los tipos polínicos más representativos eran: *Pinus, Abies, Quercus, Alnus, Juniperus*, y compuestas y gramíneas.[44,45]

De 1949 a 1970 se incrementó la cantidad de estudios para conocer la frecuencia de polen en la atmósfera de Guadalajara, Oaxaca, Puebla, Orizaba, Cuernavaca, Querétaro, Tlaxcala, Toluca y Michoacán, entre otras ciudades.[46]

A partir del decenio de 1990 comenzaron a utilizarse aparatos volumétricos, como el captador tipo Hirst o Burkard, que permitieron determinar con mayor exactitud la concentración del polen en la atmósfera. Fue así como el Instituto Mexicano del Petróleo, en 1991, llevó a cabo el estudio sistematizado del polen en la zona metropolitana de la Ciudad de México. Se reconocieron los principales tipos polínicos de árboles, malezas y pastos suspendidos en la atmósfera de la zona norte, centro y sur de la capital, tanto en la época seca como en la de lluvias. Continuando con estas investigaciones Salazar (1995) publicó dos trabajos, uno sobre la abundancia horaria de polen atmosférico al sur de la Ciudad de México y su relación con la temperatura, velocidad del viento y humedad relativa, tanto en la temporada seca como en la húmeda.[47] Ese mismo año se reportaron los resultados del estudio comparativo del polen en la atmósfera en dos delegaciones de la Ciudad de México. Hubo mayor riqueza de especies en la zona norte. El polen de árboles fue el más importante, y la mayor densidad relativa fue la del polen de los géneros *Alnus* y *Fraxinus udhei*, así como el de la familia Cupressaceae. González-Lozano y su grupo (1995) y Ramírez-Arriaga y sus colaboradores (1995) estudiaron el polen y fungo esporas de la atmósfera de la Ciudad de México: identificaron 80 tipos polínicos, de los que determinaron que 33 pueden ser causantes de alergias. Entre los de mayor abundancia están: Gramineae, Chenopodiaceae-Amaranthaceae, Urticaceae, *Cupressus-Juniperus-Taxodium*, *Casuarina, Pinus, Fraxinus y Alnus*.[48,49]En los años siguientes se publicaron

otros estudios, como el de Flores (1996) en la zona urbana de la Ciudad de Aguascalientes mediante un muestreador Rotorod. Este investigador hidrocálido determinó la cantidad de polen en la ciudad, que resultó ser muy baja, con incremento al final de la época de lluvias cuando los pastos de Bouteloua y Poa están en floración. Bronillet (1996) emprendió el estudio anual del polen atmosférico en el norte de la ciudad de México, identificó 24 taxones y mencionó como dominante al polen de *Alnus, Casuarina,* Compositae y Gramineae. Incluyó la correlación de polen con parámetros meteorológicos. Rocha y su grupo (2009) estudiaron el polen atmosférico de importancia alergológica en la zona metropolitana de Monterrey, durante un periodo bianual. Los taxa con mayor presencia en la atmósfera de Monterrey fueron: *Fraxinus,* Cupressaceae-Taxodiaceae y *Parietaria pensylvanica*. Rios y colaboradores (2014), en el estudio aeropalinológico desarrollado en La Merced, Ciudad de México, durante siete meses, encontró 24 taxa, de los que 14 correspondieron a árboles y 10 a maleza. Los tipos polínicos de mayor importancia alergénica fueron *Cupressaceae*, *Fraxinus, Liquidambar*, *Pinus* y *Quercus*. Cid del Prado y sus coautores (2015) efectuaron el estudio aerobiológico del polen anemófilo en Toluca, Estado de México, durante un año, y pudieron identificar 29 tipos polínicos, y encontraron mayor cantidad de polen en el mes de enero, en particular de la familia Cupressaceae. Ríos y su grupo (2016) estudiaron la variación diurna de la concentración de polen en el aire y su relación con la temperatura en tres sitios en la Ciudad de México. Los tipos polínicos más representativos fueron *Fraxinus*, Cupressaceae-Taxodiaceae, *Casuarina, Alnus*, Myrtaceae y *Pinus*; la mayor concentración de polen fue en áreas menos urbanizadas.[50-55]

Calderón-Ezquerro y su grupo (2016) elaboraron un calendario de polen atmosférico para la Ciudad de México y la relación que guarda con factores bioclimáticos. Ellos encontraron que los principales tipos de polen aeroalergénico fueron especies de *Fraxinus*, *Cupressaceae* y *Alnus*, que se encuentran de diciembre a marzo, mientras que el polen de especies de *Poaceae* y *Urticaceae* permanece durante todo el año. También mencionan que la temperatura favorece la existencia de polen en la atmósfera, mientras que la precipitación y la humedad relativa disminuye su presencia.

Los trabajos aerobiológicos en el país se han incrementado en los últimos años, tanto en la Ciudad de México como en otros estados de la República como los llevados a cabo en Oaxaca por García Muñoz y su grupo (2018) quienes informan, en la ciudad de Oaxaca, que la existencia de polen de árboles en la atmósfera es marcadamente estacional, no así para pastos y malezas que se encuentran a lo largo del año. Así mismo, reportaron que el conteo de polen por metro cúbico de aire era más abundante para árboles, *fraxinus, pinus, alnus*, *cupressaceae*, *quercus, casuarina*, *salix*, como segundo grupo el de gramíneas y finalmente malezas *rumex*, asteraceae, urticaceae, chenopodium y ambrosia.[13,56]

Lo antes expuesto permite ver que aunque se cuenta con una buena cantidad de trabajos aerobiológicos en México, la mayoría se centra en la Ciudad de México y solo se tienen algunos trabajos de otros estados. Por esto aún se tiene el reto de estudiar y cuantificar el polen atmosférico en otras ciudades de la República Mexicana que permita obtener con precisión la repercusión del polen atmosférico en la salud de la población mexicana en las diferentes regiones del país.

REFERENCIAS

1. Bostock J. Case of a periodical affection of the eyes and chest. Medical and Chirurgical Transactions 1819; 10:161-165.
2. Blackley CH. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay fever or hay-asthma). Ed. Balli. London: Tindall and Cox, 1873.
3. Hirst JM. An automatic volumetric spore-trap. Ann Appl Biol. 1952; 39:257-65.
4. Faegri K. Recent trends in palinology. Bot Rev. 1956; 22:639-44.
5. Erdtman G. Pollen Morphology and Plant Taxonomy. New York: Hafner Publishing, 1966.
6. Jäger S, Mandrioli P. Airborne Birch and Grass pollen distribution in Europe 1993. Aerobiologia 1993; 10(2/2):2-6.
7. Ogden EC, Raynor GS, et al. Manual for sampling airborne pollen. New York: Hafner Press, 1974.
8. Rantio-lehtimaki A. Aerobiology of pollen and pollen antigens. In: Bioaerosols Handbook (Cox CS, Wathes CM, eds.) Boca Raton: CRC Press, 1995: 387-406.
9. Ogden EC, Hayes JV, Raynor GS. Diurnal patterns of pollen emissions in Ambrosia, Phleum, Zea, and Ricinus. Am. J. Botany, 1969;56:16-21.
10. Trigo Mdm, et al. Annual, daily and diurnal variations of Urticaceae airborne pollen in Malaga (Spain). Aerobiologia 1996; 12:85-90.
11. Smith EG. Sampling and Identifying Allergenic Pollen and Molds.1st ed. San Antonio: Blewstone Press, 1984.
12. Faegri K, Iversen J. Textbook of pollen analysis. Copenhague: Munksgaard, 1975.
13. García-Muñoz R, et al. Aerobiology in Oaxaca City. Pollen count 3 years long trough trap. J Allergy Clin Inmunol. 2018; 141: AB31.
14. Yoo TJ, Spitz E, McGerity JL. Conifer pollen allergy: Studies of immunogenicity and cross antigenicity of conifer pollens in rabbit and man. Ann Allergy 1975; 34:87-93.
15. Calkhoven PG, et al. Cross-reactivity among birch pollen, vegetables and fruits as detected by IgE antibodies is due to at least three distinct cross-reactive structures. Allergy 1987;42:382-90.
16. Hitchcock AS. Manual of the Grasses of the United States. 2nd ed. Washington: Chase. Misc., 1951.
17. Barunuik JN, et al. Quantification of pollen solute release using pollen grains column chromatography. Allergy 1992;47:411-17.
18. Habenich HA, et al. Allergen carriage by atmospheric aerosol: II. Ragweed-pollen determinants in submicronic atmospheric fraction. J Allergy Clin Immunol. 1984; 74:64-67.

19. Schumacher MJ, et al. Recognition of pollen and another particulate aeroantigens by immunoblot microscopy. J Allergy Clin Immunol. 1988;82:608-616.
20. Knox RB. Grass pollen, thunderstorms and asthma. Clin Exp Allergy. 1993; 23:354-59.
21. D´amato G, et al. Thunderstorm-asthma and pollen allergy. Allergy 2007; 62(1):11-6.
22. Taylor PE, et al. Release of allergens as respirable aerosols: A link between grass pollen and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:51-56.
23. Vinckier S, Smet E. The potential role of orbicules as a vector of allergens. Allergy 2001; 56:1129-36.
24. Ayuso R, et al. Quantitation of the major allergen of several Parietaria pollen by anti-Par monoclonal antibody-based ELISA: Analysis of cross reactivity among purified Par j 1, Par o 1 and Par m1allergens. Clin Exp Allergy. 1995;25:993-99.
25. Bonnin JP, et al. A very significant case of allergy to celery cross-reacting with ragweed (French). Allergie Immunol. 1995; 27(3):91-93.
26. D´amato G, et al. Parietaria pollinosis. A review. Allergy 1992; 47:443-49.
27. Werfel T, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. Allergy 2015; 70:1079.
28. Hayser M, et al. Panallergens and their impact on the allergic patient. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010; 6:1.
29. Mckenna OE, et al. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies. Pediatr Allergy Immunol 2016;27(6): 560-8.
30. Ebner C, et al. Common epitope of birch pollen and apples studies by western and northern blot. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88:588.
31. Ebner C, et al. Identification of allergens in fruit and vegetables: IgE cross reactivities with the important birch pollen allergens Betv1, and Betv2 (birch profilin). J Allergy Clin Immunol. 1995; 95:962.
32. Begin P, et al. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patient with birch tree pollen induced oral allergy syndrome. J Allery Clin Immunol 2011; 127:1624.
33. Steckelbroeck S, et al. Potential, pitfalls, a prospect of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. J Allergy Clin Immunol 2008;121;1323-30.
34. Sánchez-Monge R, et al. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103:514-9.
35. Breiteneder H, Mills C. Nonspecific lipid transfer proteins in plant foods and pollen and pollens: an important allergen class. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005; 5:275-79.
36. Wopfner N, et al. Calcium: binding proteins and their role in Allergic diseases. Immunol Allergy Clin North Am. 2007; 27:29-44.
37. Tinghino R, et al. Molecular, structural and immunologic relationship between different families of recombinant calcium: binding pollen allergens. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:314-20
38. Sicher SH. Clinical implications of cross-reactive food allergen. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108:881.
39. Calderon C, et al. Seasonal and diurnal variation of airborne basidiomycete spore concentration in Mexico City. Grana. 1995;34:260-68.
40. Horner WE, et al. Fungal allergens. Clin Microbiol Rev. 1995; 8:161-79.
41. O´neil CE, et al. Basidiospore extract: Evidence of common antigenic/allergenic epitopes. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1988; 85:161-66.
42. Kramer CL. Seasonality of airborne fungi. In: Phenology and Seasonality Modeling (Lieth H, ed). New York: Springer-Verlag, 1974.
43. Levetin E, Van de Water P. Pollen count forecasting. Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23(3):423-42.
44. Salazar-Mallén M. Estudio de los pólenes de la atmósfera de la Ciudad de México. Revista de la Sociedad Mexicana de Historia Natural 1940;1(3):147-64.
45. Palacios, CR. Lluvia de polen moderno en diferentes hábitats del Valle de México. Boletín de la Sociedad Botánica de México, 1977; 36:45-70.
46. Salazar CL, González MC y González LC. Abundancia horaria de polen atmosférico al sur de la ciudad de México en relación con algunos parámetros meteorológicos durante 1991. En: Arreguín SML y col. Ciudad de México, 1995.
47. Salazar CL. Estudio anual del polen atmosférico en la zona sur de la ciudad de México. Tesis de Licenciatura, ENEP Iztacala, UNAM, México, 1995.
48. González-Lozano MC, et al. Estudio comparativo del polen en la atmósfera de las delegaciones Gustavo A. Madero e Iztapalapa de la ciudad de México. En: Arreguín SML, y col., 1995.
49. Ramírez-Arriaga E, et al. Análisis de polen y fungo esporas de la atmósfera en el sudoeste de la Ciudad de México, durante el segundo semestre de 1988. En: Investigaciones recientes en Paleobotánica y Palinología, 1995.
50. Flores TFJ, et al. Estudio aerobiológico en la zona urbana de la ciudad de Aguascalientes. Investigación y Ciencia 1996; 5(17):21-26.
51. Bronillet TI. An annual study of airborne pollen in northern Mexico City. Aerobiologia 1996; 12(3):191-95.
52. Rocha EA, et al Polen atmosférico de importancia alergológica en el área metropolitana de Monterrey (Nuevo León, México), durante el periodo marzo 2003-febrero 2005. Polibotánica, 2009; 28:191-212.
53. Ríos B, et al. Airborne pollen grains collected in an urban area: Merced, Mexico City. Acta Microscopica 2014; 23(3):181-87.
54. Cid Del Prado ML, et al. Estudio aerobiológico de pólenes anemófilos en la ciudad de Toluca, México. Alergia 2015; 62(1):8-14.
55. Ríos B, et al. Diurnal variations of airborne pollen concentration and tje effect of ambient temperatura in three sites of Mexico City. International Journal of Biometeorology 2016; 60:771-787.
56. Calderón-Ezquerro MC, et al. First airborne pollen calendar for Mexico City and its relationship with bioclimatic factors. Aerobiologia 2016; 32:225–244.II.

9

Alergenos intramuros

Fernando Iduñate Palacios, Jaime Pérez López, Rodolfo Celio Murillo, Aurora Meza Morales

INTRODUCCIÓN

En la civilización Occidental la mayoría de las personas pasa una parte considerable de su vida en el interior de la casa, escuela y trabajo, en donde la exposición intramuros a ácaros, hongos, productos químicos y partículas inhaladas puede provocar o exacerbar las enfermedades alérgicas.

Los niños con asma, sensibilizados y expuestos a alergenos intradomiciliarios, incluidos los alergenos del polvo de ácaros, roedores,[1,2] cucarachas y animales domésticos, tienen un peor control del asma y de la función pulmonar y mayor inflamación de las vías respiratorias, comparados con quienes no están sensibilizados o no están expuestos a estos alergenos.[1,3,4]

Los niños pueden ser vulnerables a estas exposiciones ambientales por varias razones. En primer lugar, tal vez debido a la fisiología propia de las vías respiratorias pueden estar expuestos a dosis mayores de contaminantes ambientales transportados por el aire. Es posible que la exposición a contaminantes, productos químicos o alergenos sea mayor debido a su proximidad con el suelo, que puede ser el depósito de estas exposiciones.[1]

En los niños alérgicos la historia ambiental incluye un interrogatorio de la posibilidad de exposición, mediante preguntas orientadas a la convivencia con animales con pelo o evidencia de plagas en el hogar, junto con las características intradomiciliarias que puedan favorecer el crecimiento de ácaros.[1]

ÁCAROS DEL POLVO

Alergenos del ácaro

Los ácaros del polvo casero, importantes en todo el mundo, son uno de los principales alergenos intradomiciliarios y estrechamente relacionados con el asma. Los lugares en donde se desarrollan con mayor frecuencia son: la recámara y las áreas de estancia familiar. Muchas proteínas de los ácaros del polvo casero desencadenan la síntesis de inmunoglobulinas (IgE). Las principales especies que causan sensibilización alérgica son *Dermatofagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae.* Los principales alergenos para *D. pteronyssinus* son: Der p 1, Der p 2 y Der p 23 y para *D. farinae* son Der f 1, Der f 2. Para *Blomia tropicalis*, fuente de alergenos en algunas regiones tropicales y subtropicales, sus alergenos principales son: Blo t 5, Blo t 21 y Blo t 7.

En un estudio efectuado por investigadores del Instituto Nacional de Pediatría de México de 2001 a 2013

se practicaron 1223 pruebas cutáneas. Las sensibilizaciones más frecuentes fueron: *Dermatophagoides pteronyssinus:* 342 (28%), *Dermatophagoides farinae:* 292 (24%) y *Blomia tropicalis:* 103 (8.4%).[5] Un estudio realizado en Honduras en 2016 reportó resultados combinados entre ambos ácaros (96.74%). Destaca la cosensibilización entre ácaros y cucarachas en 35.1%.[6,7] En comparación, en la población china en 2015 se encontró sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* en 69.3% y a *Dermatophagoides farinae* en 66.2%. Los ácaros son los principales productores de alergia respiratoria en todo el mundo. Se considera que existe un media de 61 ácaros por gramo de polvo, sobre todo en la recámara, su sitio predilecto, en donde se alimentan de la descamación epitelial.

Alergenos de gatos y perros

Los animales con pelo encontrados con más frecuencia en los hogares son los gatos y los perros; el mayor alergeno canino es Can f 1 y el mayor alergeno del gato es Fel d 1. La exposición a estos alergenos está relacionada con el empeoramiento en pacientes con asma sensibilizados a mascotas. Aproximadamente 25 a 65% de los niños con asma persistente están sensibilizados al gato o al perro. La ausencia de mascotas en el hogar no asegura que el paciente no tenga una exposición significativa a los alergenos de estos animales, pues estos pueden detectarse en: escuelas, guarderías y transporte público porque se adhieren a la ropa, las paredes, los muebles, etc. A diferencia de los alergenos de ácaros del polvo y cucarachas, estos son partículas más pequeñas (menos de 10-20 micras), lo que facilita su permanencia en el aire por tiempo prolongado y son transferidos a ambientes que no poseen gatos o perros. La exposición indirecta a través de este mecanismo en niños sensibilizados puede causar asma y rinitis.

La reducción clínicamente significativa de las concentraciones de alergenos animales requiere remover la fuente o reubicar a la mascota, aunque después de remover a la mascota del hogar, pueden pasar varios meses antes de que se consigan reducciones significativas en las concentraciones de alergenos.

Una pregunta común por parte de los pacientes es acerca de las razas de perros hipoalergénicos. Un estudio reciente mostró que en casas con perros "hipoalergénicos" existen alergenos en concentraciones similares a las encontradas en casas con perros no "hipoalergénicos". La exposición sostenida a alergenos animales con el tiempo llega a inducir tolerancia eficaz, por lo que remover a la mascota es más efectivo.[1]

Alergenos de roedores

Los alergenos de roedores se reconocieron desde hace mucho tiempo como una causa de alergia ocupacional y asma; sin embargo, recientemente se identificó, también, como un factor desencadenante de exacerbaciones de asma en poblaciones sensibilizadas. Mus m 1 es el principal alergeno del ratón. Al igual que cualquier otro alergeno animal, se encuentra en pequeñas partículas en el ambiente de hogares en las ciudades y en concentraciones de hasta 1000 veces mayor en hogares de los suburbios. Cualquier evidencia de infestación, particularmente en pacientes que viven en zonas urbanas, sugiere que hay concentraciones clínicamente significativas de alergenos de ratón en el hogar. La exposición al alergeno de ratón se ha vinculado con riesgo de incremento de marcadores y asma más severa en niños sensibilizados.[1,8,9]

Los roedores son mascotas comunes; los más habituales son: gerbos, cobayos y hámster. Aunque los conejos y hurones no son roedores, la exposición a estas mascotas puede empeorar los síntomas alérgicos en los pacientes sensibilizados.

HUMEDAD Y MOHO

La humedad excesiva en los hogares puede favorecer la aparición del asma porque incrementa la exposición a hongos y a los alergenos de cucarachas y ácaros. La humedad excesiva puede deberse a inadecuada ventilación, inundaciones o filtraciones de agua. La exposición al moho ocurre, principalmente, por esporas en aerosoles y una cantidad significativa de casos de asma puede atribuirse a esta exposición.[10] La prevalencia de sensibilización al moho en niños con asma persistente es de aproximadamente 50% y las especies más comúnmente implicadas son: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, y *Penicillium*. A pesar de que *Alternaria* y *Aspergillus* son derivados de fuentes exteriores, también las hay en interiores y pueden ser clínicamente relevantes. *The National Survey of Lead and Allergens in Housing* encontró que 56% de los hogares tienen concentraciones de algunos mohos por encima de umbrales que se han observado asociados con síntomas de asma.[11] Los niños sensibilizados y expuestos a los mohos principales parecen tener mayor riesgo de exacerbaciones de asma.[12] En varias poblaciones la eliminación del moho ha demostrado una reducción en los síntomas y en la medicación.

En la evaluación clínica de un paciente con asma persistente debe efectuarse una valoración de sensibilización a los principales mohos intradomiciliarios, incluida la

IgE específica y las pruebas cutáneas. El reporte de los familiares de humedad, hongos y moho es de gran ayuda para la asesoría del control ambiental en el hogar.

Contaminación intradomiciliaria

La contaminación ambiental y la pobre calidad del aire son un problema en todo el mundo. A pesar de que los contaminantes afectan a toda la población, algunos grupos, como el infantil, adultos mayores y personas con enfermedades intercurrentes se afectan en mayor proporción.

Las enfermedades respiratorias asociadas varían desde cuadros agudos, incluidas las exacerbaciones del asma o exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que requieren tratamiento hospitalario. Las personas alérgicas son especialmente sensibles al efecto de los contaminantes, que constituyen un factor de riesgo para pobre control. Las personas con una situación socioeconómica precaria tienen mayor riesgo de exposición a contaminantes asociados con la calidad y tipo de vivienda.[5]

Los contaminantes ambientales pueden causar inflamación inespecífica o respuestas mecánicas en la vía aérea o modificar la respuesta Th2 al alergeno.

Las exposiciones ambientales se reconocen como críticas en el inicio y exacerbación del asma, una de las enfermedades pediátricas más comunes. Para todos los niños, alérgicos y no alérgicos, la historia ambiental debe tomar en cuenta las exposiciones no alergénicas.[1]

Se estima que la contaminación intradomiciliaria es responsable de 36% de las infecciones respiratorias bajas y de 22% de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.[6]

El ambiente intradomiciliario favorece numerosas exposiciones que, potencialmente, influyen en el inicio y morbilidad del asma. La exposición incluye agentes biológicos (alergenos, bacterias y hongos), gases contaminantes y material particulado (estufas de gas y humo de cigarros) y de fuentes externas.[13]

Clasificación de los contaminantes aéreos

A. *Contaminantes primarios-secundarios*:

i. Primarios: contaminantes emitidos directamente a la atmósfera; ejemplo SO_2, algunos NO_2, CO_2, MP).

ii. Secundarios: contaminantes que se forman en el aire como resultado de reacciones químicas con otros gases contaminantes: ozono, NO_2 y algunos particulados.

B. *Contaminantes intradomiciliarios-extradomiciliarios:*

i. Contaminantes intradomiciliarios.

a. Fuentes: cocina y combustión, resuspensión de partículas, materiales de construcción, aire acondicionado, productos de consumo, tabaquismo, agentes biológicos.

ii. Contaminantes exteriores.

a. Fuentes: industrial, comercial, automóviles, zonas urbanas, regional, agricultura, natural.

b. Productos: dióxido de azufre, ozono, dióxido de nitrógeno, CO, MP, SVOC

C. Contaminantes gaseosos-particulados:

i. Gaseosos: dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno (dioxinas, bencenos, aldehídos, 1,3-butadieno)

ii. Particulados: partículas gruesas (2-5 – 10 µm; estándar regulatorio = MP 10 µ m), fina 0.1 – 2.5 µ m; estándar regulatorio = PM 2.5); MP ultra finas (< 0.1 µ m), m; no regulado.

NO, óxido nitroso; SVOC, (Specific Volatile Organic Compounds).[3,4,5]

Exposición a materia particulada y humo de tabaco

Las partículas en el aire se expresan como: MP 2.5´, que es la porción de partículas en el aire que tiene 2.5 micras de diámetro o menos, o: MP 10´ que es la porción de partículas en el aire que es de 10 micras o menos. Los niños alérgicos y no alérgicos con asma son susceptibles a los efectos de las partículas en el aire y SHS.[14] Las partículas en el aire 2.5´ se conocen como partículas finas, penetran a través de la vía aérea y son capaces de llegar al alveolo. Las partículas en el aire intradomiciliarios están compuestas, parcialmente, por partículas externas, aunque casi todas las partículas se generan en el interior por fumadores y otras actividades como cocinar y barrer.[15,16,17] La exposición a partículas en el aire se asocia con inflamación pulmonar, disminución de la función pulmonar, y síntomas respiratorios en niños con asma, independientemente de que tengan sensibilización alérgica. Otras fuentes de partículas en el aire intradomiciliarias incluyen: estufas de leña, chimeneas, quema de biomasa, sistema de liberación de nicotina electrónicos (e-cigarros), humo de cigarros, incienso, paradas de autobuses fuera de la escuela o del domicilio, y otras sustancias que son fumadas como la marihuana.[1-5]

La exposición de la contaminación aérea en los hogares (*HAP Household Air Pollution*) resultado de la combustión de combustibles sólidos afecta, por lo menos, a la

mitad de la población mundial. Con efectos adversos como: infecciones respiratorias, daño en el crecimiento pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El humo de combustibles sólidos es una mezcla heterogénea de varios gases y partículas.

Más de 2800 millones de personas utilizan combustibles sólidos para cocinar y otras tantas los usan para calentar sus hogares. La quema de combustible sólidos en estufas ineficientes y hogares pobremente ventilados lleva a la contaminación del aire en el hogar.

Los combustibles sólidos incluyen: madera, carbón, residuos de las cosechas y estiércol animal (colectivamente referidos como combustibles de biomasa). Con la combustión ineficiente de estos combustibles sólidos se genera una compleja mezcla de partículas basadas en el carbono, partículas inorgánicas y gases irritantes, incluidas las sustancias carcinógenas.[4,18]

En general, la quema de biomasa resulta en la producción de partículas ricas en hidrocarbonos poliaromáticos y otras moléculas orgánicas que pueden metabolizarse en quinonas y otras especies oxidantes.

Humo de tabaco ambiental

El humo de tabaco ambiental liberado por un fumador es una fuente principal de gases y partículas respirables en ambientes interiores y es, por mucho, el más significativo y remediable contaminante de aire interior en Estados Unidos. En estudios que valoran la calidad de aire en restaurantes, la media de concentración de PM 2.5 en áreas para fumadores es de 177 μ/m^3 llegando a ser 29 veces más alta que en un local libre de humo. Esto es significativo para la calidad interior de aire.[1,4]

La exposición a humo de tabaco ambiental se ha asociado con incremento en ocurrencia de otitis media, infecciones respiratorias altas y bajas, sibilancias, y en la ocurrencia de cáncer pulmonar en personas que viven con fumadores activos. El humo de tabaco ambiental es claramente un factor en la exacerbación de enfermedades que afectan la mucosa aérea, exacerbación del asma y de la alergia.

Hay observaciones epidemiológicas que indican que la exposición a humo de tabaco ambiental, especialmente en la vida temprana, incrementa la ocurrencia de alergia y asma por efecto de los componentes del humo de tabaco ambiental en la función inmunológica de la vía aérea. La exposición humo de tabaco ambiental en modelos murinos con sensibilización a ovoalbúmina incrementa las concentraciones de citocinas TH2, IL-4 e IL-10 además de eosinófilos seguidos de un reto de alergeno. Otros investigadores examinaron el efecto de la exposición experimental al humo de tabaco ambiental en la respuesta nasal a alergenos en humanos, y encontraron un marcado aumento en la IgE específica e IgG4, incremento en IL-4, IL-5 e IL-13, con disminución de las concentraciones de γ-interferón, e incremento en la cantidad de histamina en lavados nasales posteriores al reto con alergenos.[3,4,5]

Irritantes inespecíficos

El asma de tipo no inmunológico engloba al asma aguda inducida por irritante o al síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias causado por la exposición única o múltiple a una alta concentración de un agente. Las consecuencias patológicas, a largo plazo, del asma aguda inducida por irritante siguen siendo hasta ahora poco conocidas. El análisis del líquido de lavado bronco alveolar de pacientes expuestos demuestra que hay un aumento en los recuentos de eosinófilos y neutrófilos en 30 y 60% de los sujetos con asma aguda inducida por irritante, respectivamente. En el sobrenadante del lavado bronco alveolar hay un aumento significativo en casi todos los mediadores en comparación con los sujetos sanos y un incremento relevante en la proteína catiónica eosinofílica, IL-8, factor de crecimiento de fibroblastos básico y metaloproteinasa de matriz 1 en comparación con los pacientes control con asma. La evaluación del grosor de la membrana basal (fibrosis subepitelial) demostró un aumento significativo en los pacientes con asma aguda inducida por irritante en comparación con los sujetos sanos y los sujetos con asma. El grosor de la membrana basal también se correlacionó, significativamente, con el valor de PC20. El desprendimiento de las células epiteliales mostró una tendencia elevada, aunque no significativa, en comparación con los sujetos con asma y los controles. El análisis inmunocitoquímico demostró aumentos en la cantidad de proteínas catiónicas de eosinófilos y células positivas para TGF-beta 1 en comparación con los controles sanos.[19]

Los agentes intradomiciliarios encontrados con más frecuencia son:

- Agentes de alto peso molecular: enzimas usadas en detergentes y en panadería.
- Agentes de bajo peso molecular: isoacianatos encontrados en pinturas de pulverización, instaladores de aislamiento, fabricantes de plásticos, cauchos y espuma.
- Cloramina T: contenida en productos de limpieza.

En México existen pocos estudios que hayan valorado todos los contaminantes intramuros a los que está expuesta la población pediátrica; sin embargo, en épocas

invernales, donde el uso de leña, parafina, carbón o gas para mantener calor en el interior de la vivienda, hace que sufran intoxicaciones o incluso la muerte por intoxicación de monóxido de carbono.[20]

Los estudios a futuro deberán centrarse en la investigación de contaminantes intradomiciliarios emergentes como los ultrafinos y nano partículas. Además, conocer la disminución de la contaminación intradomiciliaria mediante el desarrollo de sistemas avanzados de purificación del aire y ventilación que podrían mejorar la calidad del aire intramuros.[21]

Técnicas de reducción de exposición

Las estrategias específicas dependerán del conocimiento de las fuentes y las características subyacentes a la exposición. Las estrategias de control ambiental incluyen las de mitigación que reducen la cantidad de alergenos en el aire, el polvo, ropa de cama, etc.[1]

El aire de la casa puede contener elementos irritantes: humo del tabaco o de la madera, perfumes, aerosol, productos de limpieza, vapores de pintura o el gas que se utiliza para cocinar. Incluso las velas perfumadas pueden ser desencadenantes para muchas personas con asma. Todos estos elementos pueden desencadenar ataques de asma y son susceptibles de un control ambiental dirigido.[13,17]

Abandonar el hábito de fumar en el hogar debe ser siempre la primera línea de intervención cuando hay niños con asma. En los últimos años se han conseguido mejoras tecnológicas en la elaboración de filtros de alta eficiencia de partículas en el aire (HEPA) diseñadas para la filtración de partículas en el aire para remover contaminantes intradomiciliarios de partículas tan finas como MP 2.5. Otra medida es el reemplazo de estufas de gas por eléctricas, aunque pocos métodos están actualmente disponibles para la reducción de del dióxido de nitrógeno de origen interno y externo.[13,22]

Es importante dejar de quemar leña, en chimenea u horno; utilizar versiones de productos de limpieza no perfumadas y que no vengan en aerosol. Evitar las velas perfumadas y los desodorantes de ambientes. Encender el aire acondicionado, sobre todo en los días en los que los registros de polen o de moho sean altos en el exterior o cuando haya avisos de contaminación ambiental o por ozono. Abrir las ventanas y las puertas cuando el ozono sea un problema, a primeras horas de la mañana, antes de que la contaminación ambiental comience a acumularse. Los pronósticos del tiempo locales o las aplicaciones electrónicas de la calidad del aire suelen dar detalles acerca de la calidad del aire en el exterior.[13,17,22]

REFERENCIAS

1. McCormack MC, et al. Common household activities are associated with elevated particulate matter concentrations in bedrooms of inner-city Baltimore pre-school children. Environ Res. 2008;106(2):148-55.
2. Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, et al. Inner-City Asthma Study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(3):478-85.
3. Hansel NN, Breysse PN, McCormack MC, et al. A Longitudinal Study of Indoor Nitrogen Dioxide Levels and Respiratory Symptoms In Inner-City Children With Asthma. Environ Health Perspect. 2008; 116(10):1428-32.
4. McCormack MC, et al. Indoor particulate Matter Increases Asthma morbidity in children with non-atopic and atopic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106(4):308-15.
5. Gold DR, et al. NIAID, NIEHS, NHLBI, and MCAN Workshop Report: The indoor environment and childhood asthma: implications for home environmental intervention in asthma prevention and management. J Allergy Clin Immunol. 140 (4): 933-49.
6. Soto-Angulo, et al. Análisis descriptivo de la sensibilización a alergenos en una población pediátrica, Revista Alergias, Asma e Inmunología Pediátrica 2015;24 (2).
7. González Gonzáles VA, et al. Prevalencia de sensibilidad a Aeroalergenos en el servicio de Inmunología del Hospital de especialidades Pediátricas Maria, Honduras, 2016. Alergia México 2017;64 (1):
8. Torjusen EN, et al. Dose-response relationships between mouse allergen exposure and asthma morbidity among urban children and adolescents. Indoor Air. 2013; 23(4):268-74.
9. Matsui EC, Eggleston PA, Buckley TJ, et al. Household mouse allergen exposure and asthma morbidity in inner-city preschool children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97(4):514-20.
10. Dales R, Liu L, Wheeler AJ, Gilbert NL. Quality of indoor residential air and health. CMAJ. 2008; 179(2):147-52.
11. Salo PM, et al. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121(3):678-84.
12. Pongracic JA, O'Connor GT, Muilenberg ML, et al. Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(3):593-99.
13. Akshay Sood, et al. ERS/ATS Workshop Report On Respiratory Health Effects Of Household Air Pollution. Eur Resp J 1018; 51.
14. Schober W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. Int J Hyg Environ Health. 2014;217(6):628-37.
15. Koenig JQ, Mar TF, Allen RW, et al. Pulmonary effects of indoor- and Outdoor-Generated Particles In Children With Asthma. Environ Health Perspect. 2005;113(4):499-503.
16. Delfi no RJ, Quintana PJ, Floro J, et al. Association of FEV1 in Asthmatic Children With Personal And Microenvironmental Exposure To Airborne Particulate Matter. Environ Health Perspect. 2004;112(8):932-41.
17. Alvear TG, et al Cigarrillos electrónicos. ¿Podemos recomendar su uso? Rev Chil Enferm Respir 2017; 33:118-30.
18. Matsui EC, et al. Indoor Environmental Control Practices and Asthma Management Section on Allergy And Immunology. Council On Environmental Health Pediatrics 2016;138(5).
19. Miranda JA, et al. The Electronic Cigarette. Official Statement of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) on the Efficacy, Safety and Regulation of Electronic Cigarettes. Arch Bronconeumol. 2014;50(8):362-7.
20. Torres-Duque CA, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de leña: ¿un fenotipo diferente o una entidad ditinta? Arch Bronconeumol. 2016; 52:425-31.
21. Amoatey P, Omidvarborna H, et al. Indoor air pollution and exposure assessment of the gulf cooperation council countries: A critical review. Environ Int. 2018; 121(PT1): 491-506.
22. Butz AM, et al. A randomized trial of air cleaners and a health coach to improve indoor air quality for inner-city children with asthma and secondhand smoke exposure. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(8):741-48.

10

Contaminación intramuros

Ana Guadalupe Romero

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El concepto de contaminación intramuros lo describió por primera vez, en 1795, John Arbuthnot en su tratado *Los efectos del aire en el cuerpo humano*. En ese tratado estableció las bases teóricas para la evaluación del aire intramuros considerando las emisiones humanas como un factor de contaminación dentro del hogar.[1] En el pasado siglo se promulgaron las primeras leyes para la regulación del aire, con la intención de evitar tragedias en salud pública por emisiones agudas de contaminantes altamente tóxicos.[2]

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-044-SEMARNAT-2006 y NOM-042-SEMARNAT-2003 pertenecientes al artículo tercero, establece los límites máximos permisibles de emisión de hidrocarburos totales, hidrocarburos no metano, monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, partículas [PM2.5 y PM10] y opacidad de humo provenientes del escape de motores nuevos que usan gasolina o gas (NOM42) o diésel (NOM44) como combustible y que se utilizarán para la propulsión de vehículos automotores nuevos. En el 2014 se propuso que la norma se actualizara para la homologación de los índices permitidos con los reportados por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA por sus siglas en inglés) y del Reglamento de Emisiones de Vehículos Pesados de la Comunidad Europea (Euro VI), sin que hasta el momento exista dicha homologación. No existe legislación respecto del control de emisiones intramuros para inmuebles de uso residencial.[3]

DEFINICIÓN

La contaminación del aire interior se refiere a la contaminación química, biológica y física del aire interior que puede resultar en efectos adversos para la salud. En los países en desarrollo, la principal fuente de contaminación del aire interior es el humo de biomasa, que contiene partículas en suspensión (PM diámetros 5μ y 2.5μ), dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, monóxido de carbono, formaldehído e hidrocarburos aromáticos policíclicos y recientemente también pueden documentarse en algunas ciudades: radón, asbesto, mercurio, fibras minerales artificiales, compuestos orgánicos volátiles, alergenos, humo del tabaco, bacterias y virus que contribuyen a la contaminación intramuros. Las partículas finas en suspensión son una compleja mezcla de partículas sólidas y líquidas que contienen, principalmente, sulfatos, nitratos, amoniaco, cloruro sódico, carbono negro, polvo de minerales y agua.[4]

MÉTRICAS

La OMS reveló, a principios del 2014, que más de siete millones de personas murieron a causa de la exposición a la contaminación atmosférica o a la contaminación intramuros. Esto equivale a una de cada ocho del total de muertes en el mundo. La principal fuente de contaminación intramuros está vinculada a fogones rudimentarios de biomasa y carbón, por los que alrededor de 4.3 millones de personas mueren cada año en todo el mundo.[5]

EFECTOS EN LA SALUD

El cambio en los sistemas productivos y culturales modificó los tiempos de la población al aire libre. El estimado tiempo actual bajo techo por cualquier actividad es, aproximadamente, 20 horas diarias. Este comportamiento modifica la relevancia del efecto de la contaminación del aire intramuros.[6]

El mecanismo de acción de las partículas en suspensión (PM5 y PM2.5) consiste en funcionar como portadoras de otros contaminantes. La fuente principal de contaminación intramuros de PM2.5 son los hábitos al cocinar que incluyen el tipo de estufa (eléctrica, gas, leña carbón o keroseno) y el uso de extractores.[7]

Las concentraciones de PM2.5 mayores a 15μg/m^3 se asocian con un incremento en la mortalidad por cualquier causa de 1.78% (IC95%: 0.20-3.36%) en la mortalidad relacionada con las vías respiratorias y un aumento de 1.03% (IC95%: 0.02-2.04%) en la mortalidad relacionada con accidente cerebrovascular. Además, por cada 10% de incremento en las concentraciones de PM2.5 aumenta la tasa de prevalencia de rinoconjuntivitis en 0.171 por cada 100 niños.

Datos de Centroamérica demuestran mayor prevalencia de asma entre las personas que viven en hogares donde se cocina con fuego abierto en comparación con las estufas mejoradas y ventiladas. La exposición a PM2.5 también puede persistir en hogares con estufas de gas o eléctricas al no utilizar de manera regular campanas de extracción al cocinar. Las concentraciones de PM2.5 al no utilizar extractores se incrementaron hasta 35 μg/m^3 en promedio, con una tendencia asociada al incremento en los síntomas de asma, factor importante a considerar en casos de asma de difícil control al hacer recomendaciones para el control ambiental intramuros.[8,9]

Otro dato de interés es la diferencia en la repercusión de las concentraciones elevadas de PM2.5 en pacientes pediátricos, con sobrepeso, donde existe una asociación clara con incremento de los síntomas del asma en hogares con concentraciones elevadas de PM2.5. Sin embargo, en estos niños las concentraciones séricas elevadas de vitamina D se relacionan con disminución de los síntomas de asma comparados con quienes tienen concentraciones normales o bajas de vitamina D.[10]

Tradicionalmente, las reducciones en emisiones de dióxido de nitrógeno se relacionan con la disminución del riesgo de asma en niños.[11] Sin embargo, es posible que esto se deba a las reducciones en ozono que frecuentemente acompañan a regulaciones más estrictas en emisiones de gases. La fuente de ozono intramuros está directamente ligada a las concentraciones ambientales de gas. En un estudio prospectivo a 10 años con 1881 pacientes seguidos desde el nacimiento hasta la etapa escolar, se calculó el grado de exposición promedio anual al ozono, obtenido de reportes de las estaciones de la ciudad y se encontró que por cada 10 unidades de incremento en el promedio anual de concentraciones de ozono existe 82% más de riesgo de padecer asma, eccema y rinitis alérgica, principalmente en los primeros años de vida. Esta asociación no se encontró con incrementos en dióxido de nitrógeno.[12] Esto concuerda con los datos de la Fase Tres del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia donde en la exposición de adolescentes al dióxido de nitrógeno no se encontró una asociación con el riesgo de rinoconjuntivitis.[13]

En el caso del dióxido de carbono las afectaciones fisiológicas ocurren cuando la exposición es a concentraciones de 500 y 5000 ppm. Los cambios en los sistemas circulatorio, cardiovascular y autónomo suceden incluso en periodos de exposición cortos (menos de 30 minutos).[14]

El tabaco es el principal contaminante intramuros con mayor efecto en la salud. El hábito tabáquico y la exposición al mismo causan una proporción importante de 6 de las 8 principales causas de muerte en el mundo: enfermedades cardiovasculares, pulmonares obstructivas crónicas y varios tipos de cáncer. En la población pediátrica, sin duda, el humo del tabaco incrementa la incidencia de infecciones de las vías respiratorias, el riesgo de asma, rinitis y eccema. La repercusión en la salud no se limita a la exposición directa al humo de cigarro; las concentraciones de nicotina intramuros se incrementan, independientemente del sitio donde se fume. Incluso, si el hábito de fumar está limitado a realizarlo fuera de casa existe un incremento en las concentraciones de nicotina en la recámara de los niños, comparado con los hogares donde ningún miembro de la familia fuma.[15]

Es desafortunado que durante el interrogatorio clínico haya una disminución en el reporte real del hábito tabáquico en el hogar por parte de los adultos. Está reportado, incluso, que 18% de las mujeres embarazadas fumadoras no manifiestan este hábito.[16] Más aún, en las familias que manifiestan ser fumadoras no hacen patente, al menos, un poco interés de no exponer a los niños al humo del cigarro.[17]

Los usos alternativos de dispositivos eléctricos para fumar no disminuyen los riesgos de salud conocidos por la exposición a la nicotina para los fumadores de segunda mano, incluido el cáncer.[18,19] Por último, no debemos limitarnos a pensar que la exposición al tabaco de la población pediátrica es exclusivamente de tipo pasivo. La experiencia de haber fumado al menos una vez durante la adolescencia es casi de 90%. Recientemente se ha incrementado el uso de cigarros electrónicos de manera habitual, también entre los adolescentes.[20]

Otros contaminantes no aéreos que también afectan la salud ambiental intramuros son los ftalatos, agentes plastificantes contenidos en miles de productos del hogar, como los pisos de PVC residenciales. En mujeres embarazadas se han encontrado concentraciones urinarias de metabolitos de ftalato, incluso en la leche humana.[21] Los ftalatos son disruptores hormonales que modifican la modulación epigenética, generan toxicidad reproductiva en mujeres y hombres, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, sobrepeso y obesidad, anomalías esqueléticas, alergia, asma y cáncer.[22] En México no existe una regulación para el uso de estos productos como materia prima en los diversos plásticos utilizados en el hogar.[23]

Por último, como parte de la contaminación intramuros, además de las micropartículas descritas, pueden encontrarse altas concentraciones de biomasa sumamente alergénicas. La evidencia reciente muestra que la contaminación química del aire puede interactuar con los alergenos del mismo, incrementando el riesgo de sensibilización atópica y la exacerbación de los síntomas en sujetos ya sensibilizados, además de incrementar el riesgo de padecer asma o sus síntomas.[24]

PERSPECTIVAS

El reporte reciente del cambio climático y el calentamiento global que demanda acciones inmediatas para prevenir el incremento de la temperatura de la Tierra por más de 1.5 °C repercutirá, de manera importante, en la salud intramuros porque el ecosistema intramuros es sumamente dependiente del ecosistema global.[25]

RECOMENDACIONES

- Ventilar el hogar solo cuando las concentraciones ambientales exteriores de contaminantes sean menores a las determinadas como tóxicas. En caso de viviendas en zonas urbanas se prefiere el uso de sistemas de filtración artificial con filtros HEPA.
- Vigilar los hábitos de cocina al utilizar todo el tiempo campanas de extracción de gases con adecuados filtros e instalaciones.
- En pacientes asmáticos obesos, o con sobrepeso de difícil control, vigilar las concentraciones de vitamina D.
- Interrogar de manera extensa el hábito tabáquico, incluso en menores de edad.
- Entender el concepto ambiental como un todo donde se realizan las actividades humanas, más que como un ente aislado que pertenece a los espacios exteriores.

REFERENCIAS

1. Arbuthnot J. An Essay Concerning the Effects of Air on Human Bodies. London: J Tonson, 1733.
2. Schulze RH. The 20-year history of the evolution of air pollution control legislation in the USA. Atmospheric Environment. Part B. Urban Atmosphere 1993; 27(1): 15-22.
3. Pineda L, et al. Air quality and health benefits of improved fuel and vehicle emissions standards in Mexico. International Council on Clean Transportation, 2018-1
4. United N. Glossary of environment statistics, studies in methods. United Nations, New York, 1997.
5. Kuehn BM. WHO: More than 7 million air pollution deaths each year. JAMA 2014;311(15), 1486.
6. Klepeis NE, et al. The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology 2001; 11(3):231.
7. Shupler M, et al. Global estimation of exposure to fine particulate matter (PM2. 5) from household air pollution. Environment international 2018; 120: 354-363.
8. Holm SM, et al. Cooking behaviors are related to household particulate matter exposure in children with asthma in the urban East Bay Area of Northern California. PloS one 2018; 13(6): e0197199.
9. Schei MA, et al. Childhood asthma and indoor woodsmoke from cooking in Guatemala. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2004;14(S1): S110.
10. Bose S, et al. Vitamin D Status Modifies Response to Indoor Air Pollution in Urban Children with Asthma. Air Pollution and Pediatric Asthma (pp. A1018-A1018): American Thoracic Society.
11. Garcia E, et al. Reduced Asthma Incidence in Children following Decreased Nitrogen Dioxide Levels in Southern California. In A16. Air Pollution and Pediatric Asthma (pp. A1019-A1019): American Thoracic Society.
12. To T, et al. Association of Air Pollution with Incidence of Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema: 10-Year Follow-Up of the Toronto Child Health Evaluation Questionnaire (T-CHEQ) Study. In A16. AIR POLLUTION AND PEDIATRIC ASTHMA, 2018; (pp. A1021-A1021): American Thoracic Society.
13. Butland, B. K., Anderson, H. R., van Donkelaar, A., Fuertes, E., Brauer, M., Brunekreef, B., . . . Group, I. P. T. S. (2018). Ambient air pollution and the

prevalence of rhinoconjunctivitis in adolescents: a worldwide ecological analysis. Air Quality, Atmosphere & Health, 11(7), 755-764.

14. Azuma, K., Kagi, N., Yanagi, U., & Osawa, H. (2018). Effects of low-level inhalation exposure to carbon dioxide in indoor environments: a short review on human health and psychomotor performance. Environment international, 121, 51-56.
15. Arechavala, T., Continente, X., Pérez-Ríos, M., Schiaffino, A., Fernandez, E., Cortés-Francisco, N., . . . López, M. J. (2018). Second-hand smoke exposure in homes with children: assessment of airborne nicotine in the living room and children's bedroom. Tobacco control, 27(4), 399-406.
16. Vanker, A., Gie, R., & Zar, H. (2018). Early-life exposures to environmental tobacco smoke and indoor air pollution in the Drakenstein Child Health Study: Impact on child health. SAMJ: South African Medical Journal, 108(2), 71-72.
17. Hutchinson, S. G., van Schayck, C. P., Muris, J. W., Feron, F. J., & Dompeling, E. (2018). Recruiting families for an intervention study to prevent second-hand smoke exposure in children. BMC pediatrics, 18(1), 19.
18. Avino, P., Scungio, M., Stabile, L., Cortellessa, G., Buonanno, G., & Manigrasso, M. (2018). Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers. Science of The Total Environment, 642, 137-147.
19. Melstrom, P., Sosnoff, C., Koszowski, B., King, B. A., Bunnell, R., Le, G., ... Cox, S. (2018). Systemic absorption of nicotine following acute second-hand exposure to electronic cigarette aerosol in a realistic social setting. International journal of hygiene and environmental health.
20. Urman, R., Barrington-Trimis, J., Liu, F., Hong, H., Berhane, K., Leventhal, A., & McConnell, R. (2018). Prospective Follow-Up of Respiratory Symptoms Among Young Adults with a History of Electronic Cigarette Use. In C16. CIGARETTE, E-CIGARETTE, AND MARIJUANA SMOKING: HUMAN AND MOUSE STUDIES (pp. A4451-A4451): American Thoracic Society.
21. Xu, Y., Cohen Hubal, E. A., & Little, J. C. (2009). Predicting residential exposure to phthalate plasticizer emitted from vinyl flooring: sensitivity, uncertainty, and implications for biomonitoring. Environmental Health Perspectives, 118(2), 253-258.
22. Benjamin, S., Masai, E., Kamimura, N., Takahashi, K., Anderson, R. C., & Faisal, P. A. (2017). Phthalates impact human health: epidemiological evidences and plausible mechanism of action. Journal of hazardous materials, 340, 360-383.
23. Bustamante-Montes, L. P. (2007). Necesidades regulatorias sobre los efectos de los plastificantes en la población infantil. salud pública de méxico, 49.
24. Baldacci, S., Maio, S., Cerrai, S., Sarno, G., Baïz, N., Simoni, M., . . . Study, H. (2015). Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. Respiratory medicine, 109(9), 1089-1104.
25. Seneviratne, S. I., Rogelj, J., Séférian, R., Wartenburger, R., Allen, M. R., Cain, M., . . . Hoegh-Guldberg, O. (2018). The many possible climates from the Paris Agreement's aim of 1.5° C warming. Nature, 558(7708), 41.

11

Cambio climático y sus efectos en la salud

Juan Valente Mérida Palacio

INTRODUCCIÓN

El cambio climático, definido como las variaciones significativas del clima global o regional en periodos prolongados, que incluye cambios importantes en los promedios de la temperatura pico, humedad, presión atmosférica, precipitaciones, patrón de los vientos y salinidad del agua, disminución en el tamaño de las montañas y glaciares polares.[1] Otra consecuencia de ese cambio es el riesgo en el suministro de agua, a pesar de que el promedio de las condiciones climáticas se ha mantenido estable en el último milenio, en los últimos 50 años se ha observado un aceleramiento de esos cambios: la temperatura ha aumentado, en promedio, 0.7 °C y se espera que el incremento sea entre 1.8 a 4 °C en el año 2100.[1] Por sus potenciales efectos devastadores se considera al cambio climático como la mayor amenaza global que ha enfrentado la humanidad.[2]

En 1971, Abdel Omran[3] estableció el marco conceptual de la epidemiología con las fuerzas que están atrás de las dinámicas poblacionales, con evidencia documentada en forma clara y convincente de una transición en la que las enfermedades degenerativas y las provocadas por el hombre, o antropogénicas, desplazan a las pandemias por infecciones como principal causa de morbilidad y mortalidad.[4]

CAUSAS

En 2001 la Organización de las Naciones Unidas (ONU) integró el Panel Intergubernamental de Cambio Climático con la participación de más de 2000 científicos de 100 países; ellos concluyeron que los humanos desempeñamos un papel muy importante en las causas que generan estos cambios climáticos, en gran parte debido a la deforestación y combustión de energéticos fósiles que producen gases que atrapan el calor, como dióxido de carbono.[5]

A partir de ese año se ha obtenido un mayor y sustancial conocimiento. El calentamiento atmosférico y la acumulación de dióxido de carbono derivado de la combustión de energéticos fósiles para satisfacer la demanda de energía para la industria, transporte, o de uso domésti-

co, están evolucionando rápidamente a tal punto que el hielo polar y de las montañas se está derritiendo a gran velocidad, los océanos se están calentando y los vientos polares se están acelerando: el calentamiento de la troposfera está retardando la reparación de la capa protectora de ozono. Debido a la progresiva acumulación de dióxido de carbono y al grado de calentamiento global, estamos enfrentando peligros de dimensiones aún desconocidas, con eventos extremos, como las olas de calor intenso que ya han afectado ciudades como Chicago, en 1995, provocando 750 muertes, o la que afectó a cinco países de Europa, en donde provocó la muerte de 21,000 a 35,000 personas.[5]

EFECTOS DEL CAMBIO CLIMÁTICO EN LA SALUD

Los efectos del cambio climático en la salud humana pueden ser directos, como las olas de calor, sequías, ciclones y tormentas tropicales e inundaciones, e indirectos, como la disminución de la calidad del aire, y su efecto en la proliferación de las enfermedades infecciosas y zoonosis. Estas manifestaciones de afectación climatológica también disminuyen el acceso al agua potable y producción de alimentos, provocan problemas nutricionales y enfermedades originadas por el agua insalubre, y agravan los problemas preexistentes de cada región.[1,6]

EVENTOS CLIMATOLÓGICOS EXTREMOS

Las temperaturas calientes condicionan olas de calor más frecuentes, más intensas y de mayor duración y se asocian con aumento en la morbilidad y mortalidad de niños y ancianos con problemas respiratorios o cardiovasculares crónicos (asma, angina de pecho, infarto agudo de miocardio) porque los hacen más susceptibles a sus efectos. Al aumentar la frecuencia y extensión de los incendios forestales se afecta directamente la calidad del aire atmosférico, y se expone a una gran cantidad de personas al humo, que es una mezcla de material particulado, ozono y otras partículas que viajan grandes distancias, con importantes consecuencias en la salud respiratoria y cardiovascular de quienes se exponen a ello.[1,2,7,8]

REPERCUSIONES EN LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS

La desertificación y la sequía relacionadas con el cambio climático tienen enorme repercusión en la salud pública, sobre todo en los países de ingresos económicos bajos para mantener su producción alimenticia, así como del suministro de agua potable. La Organización Mundial de la Salud considera a la desnutrición el mayor problema de salud asociado con el cambio climático,[9] la considera la responsable de la muerte global por neumonía en niños menores de cinco años.[10]

EFECTO EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Los cambios en los patrones de la temperatura ambiental y la lluvia, particularmente en los eventos climatológicos extremos,[11] son factor para la diseminación de las enfermedades infecciosas. Muchos agentes infecciosos y sus vectores son sensibles a las condiciones climatológicas, como la salmonela y el vibrio colérico, que se reproducen más rápidamente en temperaturas elevadas: la salmonela en los intestinos de los animales y los alimentos, y el vibrio colérico en el agua.[1,11] En los cambios climáticos de corto plazo se ha documentado su relacion con epidemias de malaria y dengue. Varias infecciones derivadas de los animales o zoonosis se ven influidas por el cambio climático debido al desplazamiento de los animales o especies que actúan como reservorio, o por el aumento de los vectores en áreas en donde no existían, como la difusión del virus del Nilo que utilizan a las aves como reservorio y a los mosquitos como vectores, en el Mediterráneo y en América del Norte.[1]

Las enfermedades diarreicas son un problema global de salud pública, sobre todo en la población pediátrica de los países con bajo ingreso. Mejorar las condiciones higiénicas de la población, y permitirle el acceso a programas sanitarios y al agua potable, son las mejores medidas para su prevención. El calentamiento global y los cambios que provoca, como las sequías, pero también las lluvias masivas e inundaciones, reducen la disponibilidad de agua potable. Está demostrado que en áreas de baja precipitación de lluvia aumenta la prevalencia de las enfermedades diarreicas.[1,11] En diversos estudios se ha demostrado que por cada grado centígrado de aumento en la temperatura promedio, las enfermedades diarreicas se incrementan hasta en 11%. El exceso de lluvia se relaciona con huracanes e inundaciones que disminuyen el acceso de la población afectada al agua potable. Estos datos demuestran que la repercusión del calentamiento global en las enfermedades diarreicas es, seguramente, un componente principal de efecto general que tiene sobre la salud, particularmente en los niños y en los países de bajo ingreso económico, originado, sobre todo, por el limitado acceso que tienen al agua potable.[1]

EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE AMBIENTAL

Las temperaturas cálidas aumentan la concentración de contaminantes atmosféricos, sobre todo ozono y material particulado (PM *particulate matter*). La exposición a las altas concentraciones de estos contaminantes generados en las olas de calor se asocia con disminución de la función pulmonar y agravamiento de los síntomas respiratorios en pacientes con enfermedades respiratorias preexistentes, como el asma y EPOC, lo que contribuye al aumento de la mortalidad en individuos con enfermedades respiratorias y cardiovasculares.[12-15] El efecto nocivo en la salud cardiovascular es 15 veces mayor con la exposición a las particulas finas (≤ 2.5 µg) y las ultrafinas menores de 1 µg, porque tienen composición química heterogénea y penetran hasta los alvéolos y de ahí pasan a la circulación general en donde son más peligrosas.[16] En general, se ha calculado el porcentaje del riesgo relativo por todas las causas de mortalidad relacionadas con la exposición en periodos cortos al material particulado y se ha estimado en 0.4-1.5% por cada 20 µg/m^3 de aumento en la concentración atmosférica de PM10, u 0.6-1.2% por cada 10 µg/m^3 de aumento para las PM2.5 .

Los efectos en el largo plazo de la contaminación atmosférica se han vinculado, principalmente, con las PM2.5, que inducen mayor formación de placas en las arterias, inflamación vascular y aterosclerosis, los que a su vez provocan más ataques cardiacos y otras enfermedades del corazón.[17]

EFECTO EN LOS AEROALERGENOS

El calentamiento global resultante del aumento en la concentración atmosférica de bióxido de carbono ha tenido un efecto importante en la carga de las enfermedades alérgicas, debido al adelanto de las temporadas de calor; por lo tanto, al aumento en la concentración de pólenes en el aire, en la distribución y densidad de plantas y hongos que producen aeroalergenos y su mayor permanencia en la atmósfera. Todo esto ha agravado la prevalencia de la rinitis alérgica, asma y enfermedades de la piel lo que, a su vez, ha derivado en mayor cantidad de atenciones en la consulta externa por estos padecimientos.[1,2,18,19] Un ejemplo es la proliferación de la ambrosía, que se disemina intensamente por el calentamiento global; además, al haberse disminuido las áreas de cultivo, esta planta las invade rápidamente y sus pólenes provocan severos casos de rinitis alérgica en individuos sensibles.[1]

CONCLUSIONES

En esta era, la salud global enfrenta serios y complejos retos como nunca los había tenido: una agenda no cumplida para el control de infecciones, la desnutrición y los problemas de la salud reproductiva; la repercusión socio-económica de las enfermedades crónico-degenerativas, y los efectos de la globalización, entre ellos el efecto en la salud del cambio climático. Estas amenazas en el contexto global multifacético, dado por la gran diversidad de las sociedades en relación con los valores, normas e intereses, así como las grandes desigualdades en la distribución de los riesgos de la salud y de los recursos para enfrentarlos.[20,21]

Existe una gran cantidad de evidencia que indica, indudablemente, que el medio ambiente global está en un proceso de cambios profundos, la mayor parte inducidos por las excesivas emisiones de invernadero, debido sobre todo al aumento del consumo de energéticos fósiles. Estos cambios, derivados del aumento en la temperatura ambiental global, causan cambios químicos, físicos y ecológicos en el planeta. Entre la comunidad científica hay unanimidad de que estos efectos tan amplios, conocidos como cambio climático, son el resultado de la actividad humana contemporánea.[1,4]

El cambio climático representa una amenaza para la salud humana, su seguridad y bienestar; los niños son un grupo vulnerable ante esta amenaza, que incluye: secuelas físicas y psicológicas por los desastres climatológicos, aumento del estrés por calor, riesgo de cáncer cutáneo, disminución de la calidad del aire, alteración en el patrón de infecciones sensibles al calor. Además, por la inseguridad de acceder a alimentos, agua, saneamiento y hábitat en poblaciones vulnerables con escasos ingresos económicos, que resultan en cambios en los patrones de enfermedad y un consecuente aumento en la morbilidad y mortalidad infantil.[10,20]

REFERENCIAS

1. Franchini M, Manuccio MP. Impact on human health of climate changes; Eur J of Intern Med. 2015;26:1-5.
2. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(3):443-53.
3. Omran AR. The epidemiologic transitional a theory of the epidemiology of population change. Milbank Q. 1971; 49(4):505-38.
4. Barrett B, Charles JW, Temte JL. Climate change, human health, and epidemiological transition. Preventive Med. 2015; 70:69-75.
5. Epstein PM. Climate change and human health. N Eng J Med. 2005; 353(14):1433-36.
6. McPherson CHC. Climate change meters. J Med Ethics. 2014;40:288-90.

7. Barnes CS, et al. Climate and our environment: The effect on respiratory and allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2012; 1:137-141.
8. Dennekamp M, Abramson MJ. The effect of bushfire smoke on respiratory health. Respirology. 2011; 120:695-701.
9. Campbell-Lendrum DH, et al. ¿How much disease could climate change cause? In: McMichael AJ, Campbrll-Lendrum DH,Corvalan CF, Ebi KL, GithekoAK, Sheraga JD, Woodward A. editors. Climate change and human health-risks and response. Geneva Switzerland. World Health Organization, 2003; 133-58.
10. Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 groups in 1990-2010: a systematic analysis for Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380:2095-128.
11. McMichael AJ. Globalization, climate change and human health. N Eng J Med. 2013; 368:1335-43.
12. American Academy of Pediatrics. Global climate change and children's health. Council on Environmental Health. Pediatrics. 2015; 136; 5:992-97.
13. US Environmental Protection Agency. Review of National Ambient Quality Standards for ozone. (Final staff paper, human 117. Exposure and risk assessments and environmental report). Washington DC, 2007.
14. Mérida-Palacio, Reyna-Carranza MA. Acute effects of the PM10 and O3 in healthy school children pulmonary function from Mexicali BC, Mexico. Pan American Health Care Exchanges PAHCE-conference, 2010.
15. Ren C, Williams GM, Tong S. Does particulate matter modify the association between temperature and cardiorespiratory diseases. Environ Health Perspect. 2006; 114:1690-96.
16. Steib DM, Judek S, Butnett RT. Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: effect of gases and particles and the influence oc cause of death, age and season. J Air Waste Mange Assoc. 2002; 52:470-84.
17. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA. 2002; 287:1132-41.
18. Darrow LA, et al. Ambient pollen concentrations and emergency department visits for asthma and wheeze. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130:630-38.
19. Reid CE, Campbell JL. Aeroallergens, allergic diseases and climate: impacts an adaptation. Ecohealth. 2009; 6:458-70.
20. Seal A, Vasudevan C. Climate change and child health. Arch Dis Child. 2011; 96:1162-66.
21. Frenk J, Moon S. Governance Challenges in global health. N Eng J Med; 2013; 368:936-42.

12

Alergia y calentamiento global

María Isabel Rojo Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

El aumento concomitante en la prevalencia de enfermedades alérgicas parece estar relacionado con los cambios ambientales debido a que los ambientes cálidos y húmedos favorecen la existencia de alergenos comunes, como el polen, los ácaros del polvo y los hongos.[1,2,3]

En la Ciudad de México, la contaminación es un factor que exacerba la alergenicidad de los pólenes porque los contaminantes causan un efecto directo en el propio grano de polen al liberar antígenos lipopolisacáridos; incluso, se han modificado las etapas de floración porque ahora suceden en temporadas diferentes, duran más tiempo, y se han convertido en los fenómenos responsables de desencadenar los síntomas alérgicos.

CAMBIO CLIMÁTICO Y FENOLOGÍA FLORAL

Las actividades humanas aumentan las emisiones de dióxido de carbono a la atmósfera, que provocan cambios en la temperatura. Este cambio climático agudiza las enfermedades alérgicas en todo el mundo. Los efectos de este cambio en el polen se observan en su estacionalidad; es decir, en el comienzo y duración del periodo de polinización, la cantidad de granos liberados al ambiente y la distribución de la planta fuente.

Otro factor que ha favorecido la dispersión de las plantas alergénicas es el cambio de uso del suelo por las actividades humanas, y el establecimiento de las mismas en áreas climáticamente inadecuadas para ello. Taramarcaza,[6] reporta la invasión de ambrosía en Suiza, y la colonización progresiva de esta planta, incluso en países de Europa central (Hungría, Italia, Austria, Bulgaria y Checoslovaquia). El cambio climático, junto con la exposición a contaminantes del aire, pueden tener consecuencias adversas porque las temperaturas también se relacionan con la estacionalidad.[7]

CONTAMINACIÓN Y ALERGIA

Contaminación exterior

El calentamiento global contribuye a la contaminación del aire aumentando las demandas de enfriamiento del espacio, la formación de incendios forestales, que incrementan el crecimiento de los pólenes, las esporas de moho y la propagación de las cenizas volcánicas antes de que se enfríen, evaporación del agua de los mares, con aumento en la sal marina y erosión del suelo

y el aumento del calor de la zona urbana, que favorece la formación de contaminantes secundarios (como el ozono). Los contaminantes atmosféricos, como el dióxido nítrico, el ozono y la materia particulada están estrechamente vinculados con las enfermedades respiratorias alérgicas.[3,5-8]

Contaminación interior

La contaminación del aire en el interior de casas, oficinas y lugares de permanencia bajo techo consiste, principalmente, en una mezcla de agentes contaminadores y de alergenos (humo del tabaco, productos de la combustión de calentadores y de cocinar, asbesto, antígenos de animales, micotoxinas, alergenos fúngicos, productos de limpieza, pintura, pegamento, solventes y productos químicos para muebles).

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y CALENTAMIENTO GLOBAL

Está demostrado que las temperaturas más cálidas se asocian con mayor prevalencia de asma. En varios reportes se señala que el aumento de la temperatura media de 1 °C se asoció con un incremento de la prevalencia de asma en aproximadamente 1%.[9] Está demostrado el aumento de las admisiones hospitalarias relacionadas con crisis de asma provocadas por las condiciones climáticas extremas. Los alergenos intradomiciliarios proliferan mucho más en ambientes húmedos y cálidos, como los ácaros, las cucarachas y los hongos.[10]

TORMENTA ALÉRGICA

Las tempestades de truenos se han ligado con las epidemias de asma, especialmente durante las estaciones del polen. Hay descripciones de los brotes de asma asociados con las tempestades de truenos que ocurrieron en varias ciudades, sobre todo en Europa (Birmingham y Londres en el Reino Unido y Napoli en Italia) y Australia (Melbourne). Los granos de polen son arrastrados por la tempestad a nivel del suelo, donde la ruptura del polen se incrementa con la liberación de aerosoles biológicos alergénicos. Hay evidencia que en estas condiciones mojadas, o durante tempestades de truenos, los granos de polen pueden, después de la ruptura por choque osmótico, lanzar a la atmósfera parte de su contenido, incluido el susceptible de respirarse y otros componentes submicrónicos que pueden llegar a las vías respiratorias inferiores, donde inducen reacciones de asma en pacientes alérgicos.[11]

BIODIVERSIDAD, CAMBIO CLIMÁTICO Y ALERGIA

Los cambios medios de la temperatura global modifican las temporalidades de polinización, y la conducta humana consecuencia de las grandes aglomeraciones de personas, transportes, empresas en las zonas urbanizadas. Esto ocasiona que los residentes de estas zonas tengan mayores manifestaciones de asma, rinitis, eccema y valores de óxido nítrico exhalado más altos que los de quienes viven en un entorno rural. La exposición a una microbiota variada y sana y variedad de animales dentro de las áreas rurales desempeña un papel protector importante en contra del asma y de las enfermedades alérgicas.[12] Aún no está claro el papel del cambio climático en la microbiota, pero considerando que esta flora también se modifica por factores nutricionales (alimentos transgénicos), tratamientos excesivos con antibióticos, estado inmunológico, etc., seguramente, en breve, se publicará información valiosa a este respecto.

REFERENCIAS

1. Valero SA. Polinosis polen y alergia. Madrid: MRA ediciones, 2002.
2. Terán LM. Alergia, pólenes y medio ambiente. Gac Méd Méx. 2009;145(3).
3. Chan AMW. The effects of global warming on allergic diseases. Hong Kong Med J, 2018; 277-84.
4. World Health Organization. Climate change and health. http://www.who.int/mediacentre/factsheets.
5. Teranishi HKT. Global warming and earlier start of the Japanese-cedar (Cryptomeria japonica) pollen season in Toyama, Japan. Aerobiologia 2006; 22:90-94.
6. Taramarcaza PC. Ragweed (Ambrosia) progression and its health risks: will Switzerland resist this invasion? Swiss Med WKLY. 2005;35:538-48.
7. Lockey RP. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO Resumen Ejecutivo, 2006.
8. Santer BD, et al. Contributions of anthropogenic and natural forcing to recent tropopause height changes. Science 2003; 301:479-83.
9. Hales SLS. Prevalence of adult asthma symptoms in relation to climate in New Zealand. Environ Health Perspect. 1998;106:607-10.
10. Qiu HYI. Greater temperature variation within a day associated with increased emergency hospital admissions for asthma. Qiu H, Yu IT, Tse LA, Chan EY, Wong TW, Tian L. Greater temperature variation within a day associ Sci Total. Environ. 2015; 505:508-13.
11. D'Amato GL. Thunderstorm-asthma and pollen allergy. Allergy. 2007; 62:11-16.
12. Huang YJ, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities, 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. J Aller Clin Immunol. 2017; 139(4):1099-110.

13

La contaminación atmosférica y sus efectos en la salud

Juan Valente Mérida-Palacio

INTRODUCCIÓN

Los contaminantes se clasifican en: primarios y secundarios. Los primeros son los que se emiten directamente a la atmósfera, como el dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono. Los secundarios son los que no se emiten directamente a la atmósfera, sino que se producen en ella a través de reacciones químicas, hidrólisis u oxidación, como el ozono y el humo de la combustión.[1,2,3]

Las partículas de materia (PM por su nombre en inglés *Particulate Matter*) son el contaminante del aire de mayor riesgo para la salud debido a la gran diversidad de sus componentes; pueden ser sólidas y líquidas y tienen dimensiones y propiedades químicas diferentes.[4,5,6]

De acuerdo con su *diámetro aerodinámico* se clasifican en:

- Gruesas cuando su diámetro aerodinámico es 10 a 5 micrómetros
- Finas cuando el diámetro aerodinámico es de 2.5 a 1 micrómetro
- Ultrafinas que incluye partículas menores a 1 micrómetro.[7,8]

Según su origen pueden ser:

- Naturales, como los pólenes, esporas, partículas de tierra, sal marina, partículas de humo, cenizas volcánicas.
- Antropogénicas como las emitidas por el efecto del uso de combustibles fósiles (derivados del petróleo), o las emisiones por quemar otros materiales orgánicos o inorgánicos.[7,8]

Los factores que influyen en el efecto de los contaminantes en el individuo son:

- Concentración atmosférica: influida por la dilución y transporte (velocidad y dirección del viento).
- Producción y distribución: influida por condiciones meteorológicas y época del año.
- Grado de exposición: influida por la proximidad a la fuente emisora.
- Efecto en la salud: relacionado con el grado de exposición y toxicidad del contaminante.[9]

Los síntomas pueden ser:

- Agudos: cefalea, irritación ocular e incluso muerte prematura por enfermedades cardiovasculares o pulmonares, por exposiciones de horas o días.
- Crónicos: accidente vascular cerebral, disminución de la función pulmonar o cáncer pulmonar, por exposición de meses o años.[10]

La diversidad de los efectos en la salud depende de la concentración y características del contaminante, la susceptibilidad del individuo expuesto, además del tiempo de exposición.[10,11,12]

En los niños, los principales efectos de la contaminación atmosférica son:

- Prematurez
- Peso bajo al nacer
- Disminución del crecimiento pulmonar
- Retraso en el desarrollo cognitivo
- Retraso en el desarrollo psicomotor
- Deficiencia de atención
- Incremento de la inflamación de la vía aérea
- Incremento de las fases inmediata y tardía de la respuesta alérgica
- Activación de la hiperreactividad bronquial
- Aumento de hospitalizaciones por problemas respiratorios: asma, sibilancias, neumonía
- Aumento de consultas médicas por enfermedades respiratorias: infecciones respiratorias altas y bajas, bronquitis recurrente y tos crónica
- Ausentismo escolar
- Aumento de la mortalidad infantil[11-25]

MATERIAL PARTICULADO

La contaminación atmosférica por material particulado es la mayor amenaza ambiental a la que se enfrenta la humanidad debido a que su origen, distribución, composición y efectos son muy variables. Su composición es muy heterogénea y depende, en gran parte, de su fuente de emisión, está constituida de un núcleo al que se adhieren, en su superficie, diferentes elementos sólidos, metales o líquidos, incluso gases que se condensan. De acuerdo con su composición química es el grado de inflamación que pueden provocar en la vía respiratoria. Su origen puede ser natural: cenizas de volcanes en erupción, brisa del mar, polvo de los caminos, etc. O antropogénica o causada por alguna actividad humana, industrial, agrícola, combustión de hidrocarburos de vehículos.

Las partículas PM10, denominadas partículas *respirables*, son gruesas y se asocian con aumento de la exacerbación de asma, y las partículas *inhalables*, son finas y ultrafinas, (≤2.5 μ, e ≤ 1 μ) y se relacionan con muerte súbita de origen respiratorio y cardiaco cuando se exponen en forma aguda o crónica los grupos de población sensible: pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como asma, bronquitis crónica, EPOC, cardiopatía, etc.

La exposición de los niños sanos a concentraciones elevadas de PM 10 (>120 μg/m^3 de aire/24 h) se asocia con disminución muy significativa de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF_1).[12,23,27]

OZONO

Múltiples estudios epidemiológicos indican que la exposición al ozono ambiental (> 0.08 ppm) está relacionada con aumento significativo de la morbilidad del asma por incremento en las hospitalizaciones y atención en unidades de urgencias de pacientes asmáticos 24 a 48 h postexposición.

La exposición a concentraciones elevadas de ozono provoca, en sujetos sanos, una disminución de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en 1 segundo , además de una rápida inflamación neutrofílica de la vía respiratoria en una hora postexposición. El efecto del ozono, además de su concentración en el aire y del tiempo de exposición, depende del ejercicio que efectúe el sujeto (con su correspondiente aumento en la frecuencia respiratoria).

El efecto en la vía respiratoria de la exposición al ozono implica estímulos vagales o colinérgicos, aumento de la hiperreactividad bronquial, disminución de la función pulmonar por su efecto en el metabolismo de eicosanoides (PGE_2). También induce infiltración neutrofílica y eosinofílica de la mucosa bronquial determinada por el lavado bronco-alveolar. Su participación se demuestra en la fase tardía de la respuesta alérgica. Los fármacos beta 2 agonistas no ejercen ningún efecto terapéutico en el broncoespasmo inducido por este contaminante.[12,26,27,28]

MONÓXIDO DE CARBONO

El monóxido de carbono se forma, principalmente, por una combustión incompleta de energéticos que contienen carbono (hidrocarburos), la mayor parte provenientes de los escapes de los vehículos que consumen gasolina. El mecanismo mejor conocido de la

toxicidad del monóxido de carbono es la hipoxia tisular, como resultado de su gran afinidad para unirse a la hemoglobina y que produce carboxi-hemoglobina (HbCO), por lo que reduce la capacidad de la sangre para transportar oxígeno e impide la liberación de oxígeno a los tejidos periféricos; también se une a otras proteínas heme, como la mioglobina citocromo oxidasa, óxido nítrico sintetasa y citocromo P450. Estas interacciones alteran el proceso de señalización y pueden ser responsables de su toxicidad no hipóxica. La exposición al monóxido de carbono ambiental se ha asociado, principalmente, con efectos adversos en el sistema cardiovascular, relacionándose la angina de pecho con ejercicio y alteraciones del segmento ST en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva.[29,30]

Dióxido de nitrógeno

El dióxido de nitrógeno es un precursor fotoquímico de contaminantes ambientales. Se encuentra en el aire exterior de las áreas urbanas e industriales, y al combinarse con la luz solar y los hidrocarburos origina ozono. El humo de la combustión de hidrocarburos de los automóviles es la principal fuente de emisión de dióxido de nitrógeno; las plantas generadoras de energía y otras industrias cuyas fuentes energéticas sean por medio de la combustión de hidrocarburos también liberan este contaminante a la atmósfera. Otra fuente muy significante de exposición al dióxido de nitrógeno ocurre intramuros, en donde la fuente de producción son las estufas que utilicen gas butano y los calentadores domiciliarios que usan keroseno. La mayor parte de los reportes epidemiológicos del efecto del dióxido de nitrógeno en los síntomas similares al asma se han enfocado a la exposición intramuros, especialmente en casas donde se utiliza gas natural para cocinar. Existe una relación directa entre el aumento de las concentraciones de dióxido de nitrógeno y el incremento de los síntomas respiratorios. Existen reportes con resultados contradictorios: *in vitro* su efecto en la vía respiratoria se asocia con aumento en la infiltración de polimorfonucleares y producción de citocinas proinflamatorias en el epitelio respiratorio. También se ha encontrado que potencializa el broncoespasmo asociado con las pruebas de reto con alergenos a dosis fija. En individuos asmáticos el dióxido de nitrógeno puede alterar la respuesta inducida por alergenos y la inespecífica de la vía respiratoria. Es probable que el mayor efecto de este contaminante en el asma recaiga en su participación en el mecanismo de producción de ozono, más que en un efecto directo del gas en la vía respiratoria.[26,27,28]

Dióxido de sulfuro y aerosoles ácidos

El aumento en la concentración atmosférica del dióxido de sulfuro se ha relacionado con incremento en las atenciones en los servicios de urgencias y en la tasa de hospitalizaciones por problemas respiratorios. De igual manera con los cambios en los parámetros de la función pulmonar en niños. También se ha asociado la cronicidad de asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con la exposición permanente al dióxido de sulfuro, aunque ha sido difícil disociarla del efecto que ejercen las partículas suspendidas totales (PST o PM). El dióxido de sulfuro ambiental contribuye a la formación de ácido sulfúrico, esto es importante debido a que algunos estudios sugieren que los síntomas de asma se incrementan los días en que se detecta aumento en las concentraciones de aerosolización ácida ambiental. El dióxido de sulfuro puede ejercer su efecto en la vía respiratoria como gas o por su contribución a la formación de partículas de ácido sulfúrico.

El dióxido de azufre es un potente inductor de broncoconstricción en el paciente asmático, incluso a concentraciones bajas, lo que no ocurre en pacientes no asmáticos. En el paciente asmático la respuesta de broconconstricción se inicia a los dos minutos de la exposición al contaminante, con un pico máximo a los 10 o 15 minutos, y remisión espontánea a los 30 minutos y postreto con un periodo incluso de cuatro horas y la caída en el VEF_1 puede ser hasta de 60%. El efecto del dióxido de sulfuro puede modificarse con los medicamentos $beta_2$ agonistas, cromoglicato de sodio, nedocromil y antimuscarínicos. Las metilxantinas, corticoesteroides inhalados y la administración de antihistamínicos no alteran la sensibilidad del paciente asmático al dióxido de sulfuro.

La respiración nasal disminuye notablemente el efecto del dióxido de sulfuro en la función pulmonar del paciente asmático, es probable que se deba a la absorción de este gas soluble en agua por la mucosa nasal, en reposo; la mayor parte del flujo de aire pasa por la vía aérea nasal. El ejercicio provoca que cambie la respiración de ser estrictamente nasal a oro-nasal, induciendo un aumento en la cantidad del contaminante que llega a la vía respiratoria baja, por lo que se explicaría que el ejercicio potencialice el efecto del dióxido de sulfuro.

La exposición a los aerosoles ácidos que resultan, en parte, de la liberación de dióxido de sulfuro en la atmósfera, se ha relacionado con disminución del umbral de respuesta de la reactividad bronquial en pacientes asmáticos.

En México, los límites de las concentraciones de contaminantes promedio están regulados por la Secretaría de Salud, por medio de las Normas Oficiales Mexicanas para cada uno de ellos, basadas en la normatividad internacional establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), también basada en los diversos estudios epidemiológicos de afectación de cada contaminante en la salud humana. (**Cuadro 1)** De acuerdo con estos límites máximos de tolerancia de cada uno de los contaminantes criterio se estableció el Índice de Calidad del Aire (ICA).

Debido que la calidad del aire tiene repercusión en la salud de los habitantes y que ésta puede cambiar día a día, e incluso hora a hora, la EPA (Environmental Protection Agency por sus siglas en inglés) creó el *Air Quality Index* (AQI por sus siglas en inglés) como una forma de hacer que la información relacionada con la calidad del aire exterior fuese fácil y comprensible, y prevenir a la población y a los subgrupos sensibles (personas que sufren alguna cardiopatía o neumopatía, adultos mayores, niños menores de 5 años y mujeres embarazadas) de las acciones a tomar para aminorar los posibles efectos en la salud. **Cuadros 1 y 2**

Los efectos nocivos de la contaminación atmosférica en la salud de la población se han evidenciado y comprobado con múltiples estudios internacionales. La solución a este grave problema de salud pública es muy compleja porque la industrialización y la utilización masiva de combustibles fósiles son la base del crecimiento económico. La falta de implementación de políticas de regulación ambientales, de reglamentación gubernamental, aunque existen, su aplicación es deficiente y dependiente de los gobiernos locales. La falta de información a la sociedad debido a la carencia de programas masivos de información y educación de los efectos en la salud agudizan el problema. Las acciones de políticas ambientales por parte de la autoridad, la educación y el cumplimiento de esas reglamentaciones por parte de la sociedad son las opciones que siguen pendientes para que el panorama de salud, afectado por los contaminantes, sea más promisorio.[26,27,28]

Cuadro 1. Normas Oficiales Mexicanas (NOM) de Calidad del Aire ambiente (COFEPRIS)[30]

Contaminante	Dato base utilizado para evaluación	Exposición	Frecuencia tolerada	Valor limite	NOM
PM_{10}	Promedio 24h	Aguda Crónica	No se permite –	75 µg/m^3 40 µg/m^3	NOM 25-SSA1-2014
$PM_{2.5}$	Promedio 24 hs	Aguda Crónica	No se permite –	45 µg/m^3 12 µg/m^3	NOM 25-SSA1-2014
Ozono (O_3)	Dato horario Promedio móvil	Aguda	No se permite No se permite	0.095 ppm 0.070 ppm	NOM 25-SSA1-2014
Dióxido de azufre (SO_2)	Promedio 24 h Dato horario	Aguda Crónica	No se permite –	0.11 ppm 0.025 ppm	NOM 022-SSA1-2010
Dióxido de nitrógeno (NO_2)	Dato horario	Aguda	1 vez al año	0.210 ppm	NOM 023-SSA1-1993
Monóxido de carbono (CO)	Promedio móvil 8 h	Aguda	1 vez al año	11 ppm	NOM 021-SSA1-1993
Plomo (Pb)	Promedio aritmético 3 meses	Crónica	No se permite	1.5 µg/m^3	NOM 026-SSA1-1993

Cuadro 2. Indice de Calidad del Aire (ICA-EPA)[31]

Calidad del aire	Índice de calidad	Acción
Buena	0-50	Ninguna
Moderada	51-100	Personas en riesgo deben evitar actividades o ejercicio prolongados en el exterior
Dañina a personas en riesgo	101-150	Personas con cardiopatía o neumopatía, adultos mayores y niños deben evitar actividades en el exterior
Dañina	151-200	Personas con cardiopatía o neumopatía, adultos mayores y niños deben evitar actividades en el exterior Personas sanas deben evitar actividades prolongadas en el exterior
Muy dañina	201-300	Personas con cardiopatía o neumopatía, adultos mayores y niños deben evitar actividades físicas en el exterior. Personas sanas deben evitar ejercicio prolongado en el exterior
PELIGROSO	301-500	Situación de EMERGENCIA Dañino para toda la población

REFERENCIAS

1. World Health Organization. 2016 Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden on disease.
2. Peters A, Dockery DW. Air pollution and health effects: Evidence from epidemiologic studies. In: Air pollution and respiratory tract 2005; 204:1-9.
3. Bates D. Introduction in Air Pollution and Health, 1998:1-4, Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL, edits, San Diego California, edit Academic Press.
4. American Thoracic Society (ATS); A committee of environmental and occupational health assembly of the American Thoracic Society. State of the art review: health effects of outdoor air pollution. Amer Rev Crit Care Med. 1996;15(1):33-50
5. American Thoracic Society (ATS); A committee of environmental and occupational health assembly of the American Thoracic Society. State of the art review: health effects of outdoor air pollution. Amer Rev Crit Care Med. 1996; 153;2:477-98.
6. Murray F, McGraham G. Air pollution and health in developing countries the context. In: Air Pollution and health in developing countries. London: Earthscan Publications, 2002; 1-20.
7. Dirección de Investigación sobre Calidad del Aire. Instituto Nacional de Ecología.Contaminantes Criterio: Material particulado. http://www.ine.gob.mx/calaire/cont_criterio.htlm
8. Zuk M, Tzinzun Cervantes G, Rojas Bracho L. Tercer almanaque de datos y tendencias de la calidad del aire en 9 ciudades mexicanas. Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales. 1ª ed. Ciudad de México: Instituto Nacional de Ecología, 2007.
9. American Thoracic Society (ATS). Official Statement: What constitutes an adverse health effect of air pollution. Am J Resp Crit Care Med. 2000; 161:665-73.
10. Bennet WD, Brown JS. Particulate Dosimetry in the respiratory tract. In: Air pollution and respiratory tract. Foster WMW, Costa DL, edits. Ling Biology in Health and Disease. Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2005;204:21-73.
11. Bennet AG, Williams GM, et al. Air pollution and child respiratory health. Am J Resp Crit Care Med. 2005;171: 1272-78.
12. Mérida-Palacio V, Reyna-Carranza MA. Acute effects of the PM10 and O_3 in healthy school children pulmonary function from Mexicali BC, Mexico. PanAmerican Health Care Exchanges PAHCE-CONFERENCE, IEE catalog, 2010.
13. Pope CA, Bates DV, Raizanne ME. Health effects of particulate air pollution: time for assessment. Environ Health Perspect. 1995; 351(11):1057-67.
14. Martins PC, Valente J, et al. Airway exchanges related with air pollution exposure in wheezing children. Eur Resp J. 2012; 39:246-53.
15. Shanshan Li, Williams G, Jalaludin B, Baker P. Panel Studies of Air Pollution on Children's Lung Function and Respiratory Symptoms: A Literature Review. J Asthma. 2012;49(9):895-910.
16. Huang YCT, Al-Hegelan M. Adverse effects of outdoor air pollution. Clin Pulm Med. 2012; 19: 14-20.
17. Hoek G, Pattenden S, Willers S. PM10, and children's respiratory symptoms and lung function in the PATY study. Eur Respir J. 2012; 40: 538-47.
18. Yuewei L, Shuguang X, et al. Short-term effects of ambient air pollution on pediatric outpatient visits for respiratory diseases in Yichang city. Environmental Pollution 2017; 227: 116-24.
19. Sunyer J, Esnaola M, et al. Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study. PLoS Med. 2015;12(3):e1001792.
20. Sunyer J, et al. Traffic-related Air Pollution and Attention in Primary School Children: Short-term Association. Epidemiology. 2017;28(2):181-89.
21. Forns J, et al. Longitudinal association between air pollution exposure at school and cognitive development in school children over a period of 3.5 years. Environ Res. 2017;159:416-21.
22. Guxens M, et al. Air pollution during pregnancy and childhood cognitive and psychomotor development: six European birth cohorts. Epidemiology. 2014;25(5):636-47.
23. Amegah AK, Quansah R, Jaakkola JJ. Household air pollution from solid fuel use and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. PLoS One. 2014;9(12): e113920
24. Rojas-Martinez, et al. Lung function growth in children to long term exposure to air pollulants in Mexico City. Am J Res Crit Care Med. 2007; 176: 377-84.
25. Rojas-Martínez, et al. Long term effects on lung function in adolescents residents of Mexico City (200-2002). Am J Resp Crit Care Med. 2009; 111: 647-56.
26. Peden BD. Air pollution and asthma. In Environmental asthma. Lung Biology in Health and Disease. Ed: Robert K. Bush. New York: Marcel Dekker, 2001; 119-39.
27. Peters A, Dockery DW. Air Pollution and Health Effects: Evidence from epidemiologic studies. In Air Pollutants and the respiratory Tract. Lung Biology in Health and Disease. Boca Raton: Taylor and Francis, 2005;204: 1-19.
28. Peden DB. Controlled Exposures of Asthmatics to Air Pollutants. In: Air Pollution and Health. San Diego: Academic Press, 1999; 865-80.
29. Hang YCT, Al-Hegelan M. Adverse effects of outdoor air pollution. Clin Pulmonary Med. 2012; 19(1):14-20.
30. Hackney JD, Linn WS. Environmental factors: Air pollution, weather and noxious gases. In Bronchial Asthma. J Weiss edit. New York: Lippincott, 1994.
30. Normas Oficiales Mexicanas de Calidad del Aire https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/4-normas-oficiales-mexicanas-nom-de-calidad-del-aire-ambiente. 2017 COFEPRIS.
31. Air and Radiation. EPA-454/K-03-002; August 2003; http://www.epa.gov/air

14

Rinitis alérgica

Aída Inés López García, José Antonio Sacre Hazouri, Héctor Stone Aguilar

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal caracterizada por: estornudos, comezón, rinorrea y congestión-obstrucción nasal provocada por una respuesta inmunológica mediada por la inmunoglobulina E (IgE).[1,2]

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios recientes sugieren que la prevalencia de rinitis alérgica está en aumento en todo el mundo. Se estima que 10 a 20% de la población general y 40% de la población infantil tienen rinitis alérgica.[1-5] La mayoría de los niños son sintomáticos y reciben el diagnóstico alrededor de los seis años. El 80% de los pacientes con rinitis alérgica experimentarán síntomas antes de cumplir 20 años. No obstante, los síntomas de la rinitis alérgica pueden aparecer desde la lactancia, antes de los dos años, cada vez con mayor frecuencia.[6] Los estudios epidemiológicos sugieren que de 44 a 87% de los pacientes con rinitis pudieran padecer rinitis mixta: una combinación de rinitis alérgica y no alérgica,[7,8] aunque esto no está totalmente aceptado porque el componente no alérgico en las rinitis mixtas pudiera representar diferentes formas de sensibilidad nasal o hiperreactividad nasal e inflamación neurogénica. La rinitis alérgica, y la no alérgica, contribuyen a la sinusitis,[9,10] que está estrechamente relacionada con el asma.[10,11] La rinitis alérgica persistente se asocia con remodelación de la mucosa nasal y cambios crónicos permanentes.[12,13]

CALIDAD DE VIDA Y REPERCUSIONES SOCIOECONÓMICAS

Hay estudios que muestran que los pacientes con rinitis alérgica pueden tener problemas asociados con dormir, apneas e hipopneas, cambios en la oxigenación tisular por la noche, irritabilidad, tos persistente por goteo retronasal, cefalea de manifestaciones variadas y fatiga; disminución en la capacidad de aprendizaje escolar y de las capacidades en el trabajo; provoca ausentismo escolar y laboral.[14,15,16] En Estados Unidos se estiman 11,850 millones de dólares anuales.[17,18] La productividad, que disminuye durante el trabajo, puede resultar también no solo por ausencia laboral sino por el tratamiento con medicamentos antihistamínicos sedantes.[19]

CLASIFICACIÓN DE LA RINITIS ALÉRGICA

Aunque el término rinitis implica inflamación de la mucosa nasal, las células inflamatorias no se encuentran

o son características en todas las enfermedades a las que se denomina rinitis.[7] La rinitis puede ser alérgica, no alérgica, infecciosa, hormonal, ocupacional etc. (**Cuadro 1**) La rinitis alérgica se ha considerado, tradicionalmente, una enfermedad estacional, esporádica o persistente. Hace 10 años, el grupo de trabajo ARIA[3,11] sugirió una nueva clasificación basada en la intermitencia o persistencia de los síntomas. Así, los pacientes con rinitis alérgica pudieran corresponder a alguno de los cuatro subgrupos: rinitis alérgica leve intermitente, rinitis alérgica leve persistente, rinitis alérgica moderada-severa intermitente o rinitis alérgica moderada-severa persistente. En esta clasificación no se diferencia entre categorías moderada o severa. Sin embargo, Van Hoecke y su grupo[21] propusieron una modificación a la clasificación de ARIA: subdividen a los pacientes en tres diferentes grupos según su repercusión en la calidad de vida: leve, moderada o severa, intermitente o persistente.[3] **Cuadro 2**

FISIOLOGÍA NASAL APLICADA Y SU PATOGÉNESIS

La nariz participa, de manera importante, en el condicionamiento del aire respirado y en los mecanismos de defensa. Los microorganismos y los alergenos en sujetos sensibilizados pueden activar las células residentes epiteliales inflamatorias y provocar una respuesta inmunitaria localizada.[2,3,7,9] La cavidad nasal y los cornetes tienen una mucosa compuesta de epitelio ciliado columnar, pseudoestratificado, que se encuentra por encima de la membrana basal y submucosa (lámina propia). En la submucosa se encuentran las glándulas nasales serosas y seromucosas, nervios, una vasculatura extensa y elementos celulares. Por encima del epitelio nasal está una capa fina de moco que es transportado de manera dinámica por los cilios hacia la nasofaringe. Las infecciones virales y bacterianas y la inflamación inmunoalérgica alteran el dinamismo y transporte mucociliar. Debido a su gran vascularidad, los cambios vasculares pueden provocar obstrucción nasal significativa. La vasoconstricción y la consecuente disminución de la resistencia de la vía aérea nasal son provocadas por la acción del sistema nervioso simpático. El sistema nervioso parasimpático promueve la formación de secreciones a partir de la estimulación de las glándulas nasales y la congestión vascular nasal. La mucosa nasal también contiene nervios procedentes del sistema nervioso no colinérgico, no adrenérgico. Los neuropéptidos liberados por este último, como la sustancia P, neurocinina A y K, péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), participan en la generación de la vasodilatación, hipersecreción de moco, extravasación de plasma, inflamación neurogénica e intensificación de la interacción del sistema nervioso

Cuadro 1. Clasificación de la rinitis

Clase	Tipos-causas
I. Rinitis alérgica	a. Intermitente b. Persistente c. Episódica
II. Rinitis no alérgica	a. Rinopatía no alérgica (vasomotora), neurogénica 1. Inducida por sustancias irritantes (cloro) 2. Aire frio-aire seco 3. Ejercicio (al correr) 4. No determinada b. Inducida por alimentos; gustatoria c. Infecciosa (viral, bacteriana, micótica, parasitaria) d. Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico
III. Rinitis ocupacional	a. Alergenos proteicos y químicos Mediada por IgE b. Sensibilizantes respiratorios químicos, mecanismos inmunológicos inciertos c. Rinitis agravada por el trabajo específico
IV. Síndromes de rinitis - otros	a. Hormonales 1. Rinitis del embarazo 2. Rinitis asociada con la menstruación b. Inducida por medicamentos 1. Rinitis medicamentosa 2. Anticonceptivos orales 3. Agentes antihipertensivos o cardiovasculares 4. Aspirina - antiinflamatorios no esteroides 5. Otros medicamentos c. Rinitis atrófica d. Rinitis asociada con enfermedades inflamatorias o inmunológicas 6. Infección granulomatosa 7. Granulomatosis de Wegener 8. Sarcoidosis 9. Granuloma de la línea media 10. Síndrome de Churg-Strauss 11. Policondritis recidivante 12. Amiloidosis

Fuente: Bousquet, et al [12]

Cuadro 2. Clasificación modificada de rinitis alérgica basada en la severidad de los síntomas y calidad de vida

Tipo	Características clínicas
Intermitente	Síntomas cuando menos de cuatro días por semana y durante cuatro semanas máximo
Persistente	Síntomas por más de cuatro dias por semana y por más de cuatro semanas consecutivas
Leve	No existe afectación en la calidad de vida en ninguna de las dos siguientes situaciones: • Sin afectación durante el sueño o • Sin afectación durante las actividades diarias, ocio o deportes, escuela o trabajo
Moderada	Existe afectación en la calidad de vida en una de las dos siguientes situaciones: • Afectación durante el sueño o • Afectación durante actividades diarias, ocio o deportes; escuela o trabajo
Severa	Existe afectación en la calidad de vida en las dos siguientes situaciones: • Afectación durante actividades diarias, ocio, deportes, escuela o trabajo. • Afectación durante el sueño.

Modificado de Bousquet, et al[12] y Van Hoecke, et al,[21]

con las células cebadas, amplificando la respuesta inmunoalérgica.[1,2,7]

MECANISMOS DE RESPUESTA INMUNOALÉRGICA Y SU IMPORTANCIA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA RINITIS ALÉRGICA

Entre los alergenos comunes, causales de rinitis alérgica, se incluyen las proteínas y glicoproteínas que se encuentran en las partículas fecales de los ácaros del polvo, residuos de las cucarachas, epitelio y caspa de animales, mohos y pólenes. Cuando se inhalan, estas partículas alergénicas se depositan en el moco nasal, donde las proteínas alergénicas se difunden hacia el tejido nasal. Además, las sustancias químicas de bajo peso molecular, que forman parte de los agentes ocupacionales o drogas-medicamentos, pueden actuar como haptenos que reaccionan con autoproteínas en la vía aérea y pueden dar origen a alergenos completos. La actividad de las proteasas que poseen varios aeroalergenos comunes, como: ácaros, mohos y cucarachas, pueden facilitar el acceso de los alergenos hacia las células presentadoras de antígenos a través de la alteración de la estructura celular epitelial al dañar las uniones intercelulares epiteliales y activar sus receptores celulares.[3,21,22] Las células epiteliales activadas producen citocinas, como IL 33, quimiocinas y TSLP (linfopoietina del estroma del timo), que interactúan con las células dendríticas intraepiteliales y subepiteliales desviando el desarrollo de las células T hacia un fenotipo Th2 y promover la sensibilización alérgica a través del sistema inmunitario adaptativo.

MEDIADORES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO 1

La respuesta de hipersensibilidad tipo I alérgica suele manifestarse rápidamente en los primeros minutos o en forma lenta y sostenida, 4 a 12-24 h después (fase temprana y fase tardía, respectivamente), y suelen aparecer ambas fases en más de 60% de los pacientes. Ambas fases de respuesta se caracterizan por: estornudos, rinorrea y congestión nasal; esta última predomina en la fase tardía de la respuesta alérgica. Los mediadores liberados por los eosinófilos durante la fase tardía contribuyen al daño tisular. La estimulación de los nervios sensoriales provoca mayor percepción de estornudos y congestión y pueden provocar reflejos sistémicos: paroxismos de estornudos, y contribuyen también a la vasodilatación y obstrucción nasal.[1,2,3,7,9,10,11] Cuando la inflamación sucede en el área nasal puede persistir en forma crónica y continua (inflamación mínima persistente), con gran relevancia en la estrategia del tratamiento, que puede necesitarse en forma continua y prolongada.[1,2,3,7,9]

EFECTO *PRIMING* EN RINITIS (RESPUESTA ALÉRGICA DE BAJO UMBRAL)

La cantidad de alergeno necesaria para provocar una reacción alérgica inmediata se reduce cuando la exposición es persistente.[3,7,9,23] Desde el punto de vista clínico este efecto *priming* puede explicar porqué los pacientes tienen síntomas persistentes y aún más intensos, a pesar de que exista una disminución en la carga alergénica ambiental, como en la rinitis estacional. Este efecto también se asocia con mayor hiperreactividad e hipersensibilidad nasal a factores precipitantes no antigénicos, como los olores fuertes, humos y sustancias volátiles diversas.

NERVIOS SENSORIALES EN RINITIS ALÉRGICA

La activación de los nervios sensoriales es la generadora de gran parte de los síntomas de la rinitis.[3,24,25,26] Pueden producir inflamación debido a reflejos axonales

antidrómicos, que provocan la liberación de neuropéptidos, como la sustancia P y neurocinina A. El factor de crecimiento de nervios es el responsable de la maduración y desarrollo de los nervios sensoriales, es característico de los pacientes con rinitis alérgica, y se incrementa durante el reto con alergenos. Suele observarse mayor sensibilidad nasal e irritación, incluso con estímulos nasales imperceptibles por sujetos sin rinitis alérgica. Esto se correlaciona, significativamente, con mayor expresión de nervios sensoriales, fibras nerviosas e inervación subepitelial.[27] La mayor expresión de las fibras nerviosas en los canales de sodio sensoriales Nav 1.7-1.9 en los pacientes con rinitis alérgica se correlaciona, también, con mayor hipersensibilidad nasal, sin importar el grado de inflamación que se esté generando.[3,24-28]

RINITIS ALÉRGICA LOCAL

Varios estudios demuestran la existencia del fenotipo rinitis alérgica local, en donde se observa la producción nasal exclusiva de anticuerpos IgE específicos, acompañada de pruebas de hipersensibilidad (pruebas cutáneas o in vitro diagnósticas de alergia) negativas. La rinitis alérgica local se asocia con síntomas clínicos de rinitis alérgica, producción local de IgE específica, un patrón inflamatorio de leucocitos y linfocitos, con incremento de eosinófilos, células cebadas y linfocitos T en el lavado nasal durante la exposición natural a aeroalergenos. En la provocación nasal de alergenos también se observa aumento en la producción local de triptasa y proteína catiónica del eosinófilo.[3,7,13,29,30]

FENOTIPOS Y ENDOTIPOS EN LA RINITIS

Hace poco se describieron los fenotipos de la rinitis en relación con la severidad y duración de los síntomas, sobre todo los predominantes, patrones de sensibilización, comorbilidades y el grado de control clínico con el tratamiento.[31,32]

Estos fenotipos constituyen la base de los algoritmos de tratamiento basado en evidencias en rinitis. Esta estrategia implica ensayo y error, es la guía del tratamiento basado en la severidad y duración de los síntomas. Por tanto, un porcentaje significativo de pacientes con rinitis alérgica tienen enfermedad no controlada[33,34] que les provoca la necesidad de medidas terapéuticas más precisas.

La medicina de precisión implica “endotipificar” la rinitis alérgica en lugar de ofrecer tratamiento solo basado en fenotipos esperando una terapia satisfactoria, prevención de la enfermedad y la participación o apego al tratamiento por parte del paciente.

El primer paso en la implementación de la medicina de precisión consiste en caracterizar el endotipo de rinitis como guía de tratamiento eficaz.

Es importante insistir que los pacientes con rinitis pueden tener un endotipo complejo, mixto y donde la comprensión de los procesos celulares y moleculares que predisponen a un cierto fenotipo requieren un estudio mayor. Existen varios moduladores de la expresión endotípica, como en asma, como el macro y microambiente, microbioma, estilo de vida y la anatomía nasal.[31-38] **Figuras 1 y 2**

Se han propuesto los siguientes endotipos de rinitis:[31]

Rinitis con respuesta inmunitaria tipo 2

La IgE específica, unida a células cebadas, por moléculas alergénicas absorbidas, genera síntomas agudos, provoca que en la mucosa nasal haya eosinófilos, basófilos, linfocitos T y B. Esto se acompaña, frecuentemente, de una respuesta inmunitaria sistémica dominada por citocinas tipo 2 producidas por células T CD4+, células linfoides innatas tipo 2 y basófilos, que se asocian con eosinofilia nasal y periférica. Este endotipo suele encontrarse en pacientes con rinitis alérgica; sin embargo, las sustancias de bajo peso molecular ocupacional o ambiental provocan la liberación de TSLP, IL-33 e IL-25 por el epitelio, que son los que inician o agravan la respuesta inmunitaria tipo 2.

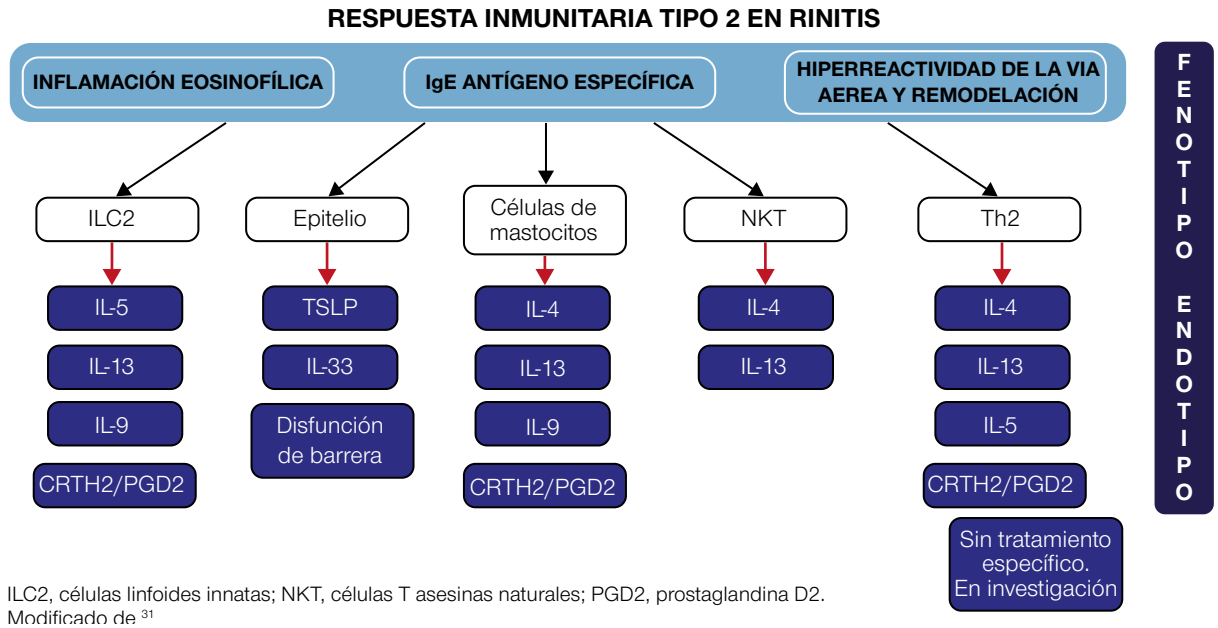
Rinitis con respuesta inmunitaria tipo 1

Esta respuesta implica una respuesta inmunitaria innata y adaptativa tipo 1/IL-17 que provoca la llegada de neutrófilos y de células CD4+ productoras de IFN-gamma. Se aprecia en rinitis infecciosa.[31]

Rinitis neurogénica

Este endotipo se caracteriza por mayor expresión de canales de receptores potenciales transitorios (TRPc´s) en los nervios trigeminales y altas concentraciones de sustancia P y neurocininas. Aparece en pacientes con rinitis gustatoria, rinitis del adulto mayor y en la rinitis idiopática con hiperreactividad nasal.[31,36] Puede manifestarse, también, asociada con rinitis alérgica, rinitis mixta y es el mecanismo mayormente implicado en la rinitis no alérgica (vasomotora).

Figura 1. Fenotipos en rinitis



ILC2, células linfoides innatas; NKT, células T asesinas naturales; PGD2, prostaglandina D2. Modificado de [31]

Figura 2. Endotipos y fenotipos de rinitis. Similar a asma, respuesta inmunitaria tipo 2

RINITIS-ENDOTIPOS				
Respuesta inmunitaria tipo No 2	Respuesta inmunitaria tipo 2		Neurogénica	Epitelio
		Medio ambiente Estilo de vida Microbioma Anatomía nasal		
Neutrófilos IFN-γ IL-17 TNF	Eosinófilos Células cebadas ILC2 IgE específica IL-5, IL-4/IL-13		SP NK Canales TRP	TSLP IL-33 Disfunción de barrera/ciliar Remodelamiento
		Síntomas		
		Congestión Rinorrea Hiposmia Estornudos Comezón Hiperreactividad nasal	Rinitis gustatoria	
Resfriado común			Rinitis de la tercera edad	
	Alergia		Rinitis idiopática con hiperreactividad nasal Rinitis no alérgica	
RINITIS-FENOTIPOS **Severidad/duración/patrón de sensibilización/comorbilidades**				

Los endotipos neurogénico y disfuncion de la barrera epitelial son particularmente relevantes en rinitis. ILC, célula linfoide innata; IR, rinitis idiopática; NHR hiperreactividad nasal; NK, neurocinina; SP, sustancia P; TRP, receptor transitorio potencial. Modificado de la referencia 31.

Disfunción epitelial

La disfunción epitelial puede ser primaria o secundaria a la inflamación inducida por la respuesta inmunitaria tipo 2 o tipo 1. Se divide en disfunción ciliar (primaria *vs* secundaria) y en disfunción de barrera epitelial, con menor expresión de zonula occludens 1 y occludin -1 que facilita la migración subepitelial de moléculas inmunoestimulantes exógenas.[37]

Otros fenotipos de rinitis, como los relacionados con medicamentos, senilidad, y rinitis hormonal se caracterizan pobremente por la ausencia de biomarcadores y la falta de conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares implicados.

En la práctica clínica debe hacerse el esfuerzo de endotipificar a los pacientes con rinitis cuantificando las concentraciones de IgE total y alergeno específica (por pruebas cutáneas o examen sanguíneo). La existencia de eosinófilos y neutrófilos en la mucosa nasal y de eosinófilos en la sangre periférica.

Idealmente debe cuantificarse la función nasal: pico de flujo nasal o rinomanometría (para confirmar la obstrucción nasal objetiva) y provocación con aire frio y seco (para determinar el grado de hiperreactividad nasal), cuantificación de óxido nítrico nasal (cuantificar la inflamación nasal), provocación nasal con alergenos (confirmar la relevancia clínica de su exposición), y la evaluación del olfato y gusto (en pacientes con disminución o alteración en el olfato).

El mejor ejemplo del tratamiento basado en endotipos lo constituye la inmunoterapia alergeno específica en pacientes con respuesta inmunitaria tipo 2; así como el uso de capsaicina en el endotipo neurogénico.[31,36]

La medicina de precisión en la rinitis representa un camino viable y costo eficaz en pacientes no controlados, a pesar del tratamiento basado en evidencias.

DIAGNÓSTICO

Historia clínica

La historia clínica, incluido el tipo, duración y frecuencia de los síntomas y los factores agravantes, es la piedra angular para establecer el diagnóstico y caracterización de la rinitis en niños.[39] Los síntomas cardinales de la rinitis alérgica son la obstrucción nasal (intermitente o persistente), la rinorrea (anterior o posterior), el prurito y los estornudos.[40,43]

Los síntomas aparecen, generalmente, en cuestión de minutos después de la exposición al alergeno y pueden durar horas después de una exposición aislada.

La rinorrea suele ser profusa, acuosa, o ligeramente blanquecina, de tipo anterior o solo apreciable como descarga posterior en la revisión de la faringe. El prurito nasal puede ser leve o muy intenso, incluso extenderse a los ojos, paladar, faringe y oídos, y lleva al paciente al rascado o tallado clásico llamado “saludo alérgico”. Los estornudos son frecuentes o en forma de accesos (estornudos “en salva”), y suelen ser más frecuentes por las mañanas. La obstrucción nasal es muy variable, pero suele empeorar al acostarse y disminuye al levantarse. Muchos notan obstrucción alternante entre las fosas nasales (“en báscula”) en el día o más comúnmente al acostarse. La rinorrea es más común en las rinitis alérgicas intermitentes o “estacionales”, mientras que la obstrucción nasal suele ser el síntoma cardinal en la rinitis alérgica persistente ó “perenne”.[44] En la rinitis alérgica los estornudos, la nariz tapada y la rinorrea son más intensos durante la mañana, en aproximadamente 70% de los enfermos.[45] El prurito nasal y faríngeo y los estornudos en accesos asociados con conjuntivitis (lagrimeo y enrojecimiento) son fuertes indicadores de causa alérgica.

La inflamación alérgica suele producir en los pacientes un estado de “hiperreactividad nasal” con síntomas inducidos por exposición a irritantes primarios (olores fuertes, aire frío, contaminantes, humo del tabaco, cambios térmicos, etc.).

En lactantes, la rinitis alérgica suele manifestarse con síntomas menos claros, pues es muy frecuente la asociación con rinitis infecciosa, casi siempre precipitada por una infección viral aguda, o de tipo crónico, causada con mayor frecuencia por bacterias. La secreción mucopurulenta crónica sugiere rinosinusitis de origen infeccioso, y ésta también puede ser secundaria a otras enfermedades, como la hipertrofia adenoidea, anormalidades anatómicas, inmunodeficiencias, o fibrosis quística.[46]

Además de los síntomas clásicos en niños, la rinitis alérgica puede manifestarse con síntomas predominantes relacionados con las comorbilidades asociadas (**Cuadro 3**). Los síntomas asociados más frecuentes son de conjuntivitis, tos crónica, respiración bucal, voz nasal y ronquidos, con o sin apnea obstructiva del sueño.

La conjuntivitis alérgica es la comorbilidad asociada más común de la rinitis alérgica.[47] Se caracteriza por prurito ocular intenso, hiperemia conjuntival, ojos llorosos y edema peri-orbital ocasional. La inflamación alérgica crónica de las vías aéreas superiores puede causar hipertrofia linfoide, que conduce a crecimiento del tejido de las adenoides y de las amígdalas.[48] Una consecuencia frecuente de la obstrucción nasal en

pacientes con rinitis alérgica son las alteraciones del sueño, en especial el síndrome de apnea-hipopnea del sueño.[49] También es frecuente encontrar asociación con la rinitis alérgica moco persistente en el oído medio, característico de la disfunción de la trompa de Eustaquio y la otitis media con efusión, que también pueden causar problemas de audición.[50]

La rinitis alérgica, a menudo, coexiste con el asma. Cuando la manifestación clínica de la rinitis alérgica incluye tos productiva, sobre todo relacionada con ejercicio, risa, llanto, estrés o exposición a irritantes ambientales, deben buscarse signos objetivos de obstrucción bronquial a la exploración del tórax o por mediciones objetivas de la obstrucción bronquial (flujometría o espirometría) cuando sea posible. En estos casos puede, incluso, estar justificada una prueba terapéutica para asma.[51]

La dermatitis atópica, o eccema atópico, y la rinitis alérgica coexisten con frecuencia en todos los grupos de edad. El antecedente de haber padecido eccema en la lactancia o las lesiones sugerentes actuales suelen ser un fuerte indicador de etiología alérgica de la rinitis.[52]

La rinitis alérgica puede estar asociada con el síndrome alérgico oral. Los síntomas de prurito oral y la inflamación local se producen debido a la reactividad cruzada entre pólenes y algunas frutas o verduras.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Todos los pacientes con rinitis alérgica intermitente (rinitis alérgical) deben tener un examen nasal minucioso. La rinoscopia anterior, con espéculo o rinoscopio con buena fuente de luz, es decisiva, aunque a veces aporta información limitada, y sigue siendo un método apropiado para observar las características típicas en la mayoría de los casos.[2,11] En la fase activa de la rinitis alérgica suele encontrarse crecimiento bilateral de cornetes inferiores, no siempre simétrico; también pueden lucir edematosos, de color pálido aperlado o azuloso y con secreción acuosa en su superficie, formando con frecuencia puentes de moco claro filante entre los cornetes y el tabique. En diferentes áreas puede haber aumento de la vascularidad de la mucosa del tabique o sangre fresca o costras sanguíneas. Debe recordarse que si no hay exposición reciente a los alergenos responsables (estado inactivo) la mucosa nasal puede ser totalmente normal. A veces, también, puede verse degeneración polipoidea (rara en niños), o edema de la mucosa del meato medio. Estas anomalías requerirían nasoendoscopia.[53,54] También es frecuente encontrar signos clínicos extranasales relacionados con la severidad y cronicidad de la rinitis, (estigmas alérgicos y ojeras alérgicas, oscurecimiento infraorbitario debido a la congestión crónica), el pliegue o línea nasal transversa, las líneas de Dennie-Morgan y la fascies alérgica (cara alargada, prominencias malares planas, respiración bucal).[55]

El diagnóstico diferencial de la rinitis en los niños puede iniciarse con los síntomas principales y relacionarlos con la edad, sobre todo cuando los síntomas no reaccionan favorablemente al tratamiento.[56] (**Cuadro 3)** La obstrucción nasal en los niños puede deberse a afectación de la mucosa o anormalidades anatómicas. Suele ser el síntoma relevante de la rinitis en niños en edad preescolar, asociado con respiración bucal nocturna o diurna, y el ronquido nocturno, con o sin rinorrea anterior. La hipertrofia de las adenoides es, también, un

Cuadro 3. Evaluación de la rinitis en niños

	Preescolares	Escolares	Adolescentes
Síntomas y signos clásicos de rinitis	**Rinorrea:** descarga clara u opaca, aspirado nasal **Prurito:** tallado nasal, "saludo alérgico", "pliegue alérgico", estornudos "en salva", prurito de paladar, garganta u oídos **Congestión:** respiración oral, ronquidos, apnea del sueño, ojeras alérgicas		
Presentaciones atípicas potenciales	**Disfunción de la trompa de Eustaquio:** Dolor ótico con cambios de presión, hipoacusia, otitis media con efusión crónica **Tos:** frecuentemente confundida con asma **Asma mal controlada:** puede coexistir con asma **Problemas del sueño:** cansancio, irritabilidad, mal desempeño escolar **Infecciones respiratorias frecuentes o prolongadas** **Rinosinusitis:** rinorrea purulenta, cefalea, dolor facial, halitosis, tos, hiposmia **Síndrome alérgico oral:** en rinitis inducida por pólenes		

trastorno muy común a esta edad y puede producir síntomas similares. También las desviaciones septales graves pueden ocurrir en estas y otras edades y dificultar la respiración nasal, pero casi siempre de manera unilateral. Los pólipos nasales que dificulten la respiración nasal en niños son raros,[57] pero ello no justifica estudios para descartar fibrosis quística, discinesia ciliar primaria o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroides.

El color de las secreciones nasales proporciona una primera pista de diagnóstico a la naturaleza de la enfermedad subyacente. Las secreciones transparentes o hialinas son comunes al inicio de resfriados comunes virales. En la rinitis alérgica y en la rara situación de fístulas craneales con pérdida de líquido cefalorraquídeo, un moco espeso, opaco y a menudo de diversos tonos de verde o amarillo en la cavidad nasal sugiere hipertrofia de adenoides, adenoiditis recurrente o rinosinusitis. En las etapas finales del resfriado común no es otra cosa que una rinosinusitis viral transitoria. La sinusitis en niños, siempre se asocia con inflamación de las fosas nasales; por lo tanto, se prefiere el término "rinosinusitis". La rinosinusitis crónica grave también puede estar asociada con discinesia ciliar primaria, fibrosis quística ó inmunodeficiencias. Estas enfermedades deben descartarse con estudios específicos en todos los casos con síntomas rinosinusales persistentes y graves en niños. La rinorrea mucopurulenta en una sola fosa nasal debe hacer sospechar la existencia de un cuerpo extraño incrustado en esa fosa, consecuencia frecuente de la rinitis alérgica en preescolares, debida al prurito.

Las alteraciones en la olfación (hiposmia o anosmia) son una característica típica de la rinosinusitis en el adulto,[55] y no han sido bien estudiadas en niños. Sin embargo, los niños con rinosinusitis severa y pólipos nasales pueden sufrir hiposmia o anosmia. La cefalea en los niños, en el contexto de síntomas de rinitis, suele estar relacionada con el grado de congestión y ser más bien una manifestación de rinosinusitis.[48] Los sangrados nasales leves pero recurrentes son comunes en los niños con rinitis alérgica, debido al tallado agresivo inducido por el prurito nasal o la violencia de los estornudos o el sonado nasal; sin embargo, existen otras causas, como la resequedad nasal en ambientes secos, o las infecciones nasales.[57]

En niños, principalmente, la tos es una manifestación muy frecuente de la rinitis alérgica, debido a la descarga nasal posterior, que resulta en la estimulación de los receptores de la tos en la cavidad nasal posterior, la faringe o la laringe; sin embargo, la tos sin signos clínicos de rinitis o que no responde a un tratamiento convencional para rinitis alérgica, debe hacer sospechar otras causas.[58]

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la práctica diaria el diagnóstico se basa, generalmente, en la historia clínica sugerente, apoyada por la rinoscopia anterior, que demuestra que la mucosa está inflamada[48] y confirmación de sensibilización IgE específica por pruebas cutáneas por punción (PCP) o determinación de IgE específica en suero, que concuerde con los antecedentes, la región, población, microambiente y actividades del paciente.[59] (**Figura 3**). También pueden requerirse otros estudios diagnósticos para confirmación de una causa alérgica o para búsqueda de comorbilidades según el caso. **Cuadro 4**

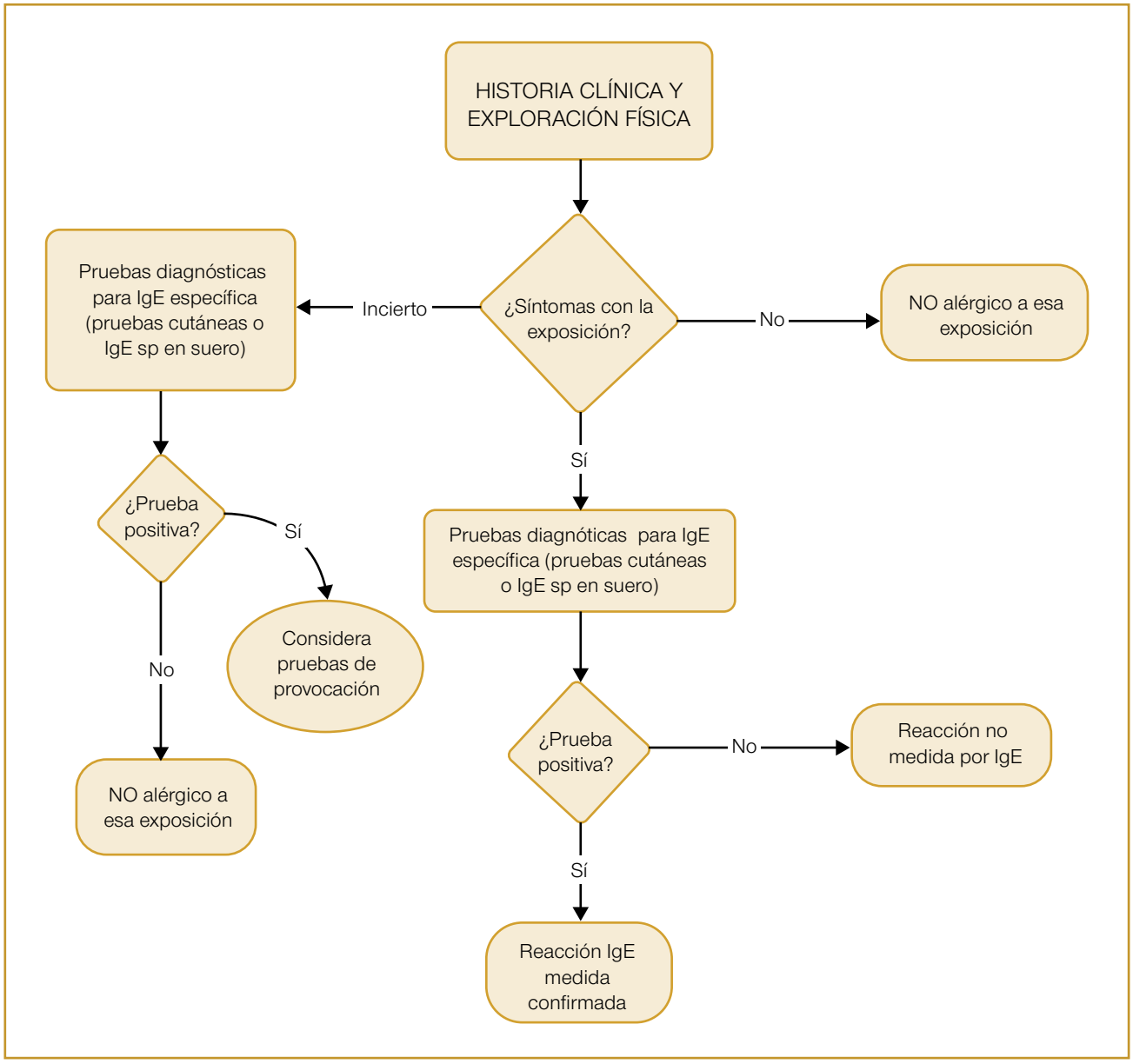
Determinación de IgE alergeno-específica

Las pruebas in vivo e in vitro utilizadas en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas se enfocan en la detección de la IgE contra alergenos específicos, ya sea libre en suero, o unida a mastocitos de la piel o mucosas. La cuantificación de la IgE total en suero tiene un valor predictivo bajo para la detección de alergia, sobre todo en la rinitis alérgica, y no debe utilizarse como herramienta diagnóstica en este padecimiento.[39,41]

Pruebas cutáneas

La prueba cutánea para documentar hipersensibilidad inmediata IgE dependiente es el método más utilizado en el diagnóstico de enfermedades alérgicas en general. La mayor parte de las guías de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas publicadas por las sociedades internacionales de Alergia,[59-61] incluyendo las mexicanas,[62] recomiendan las pruebas cutáneas por punción como el mejor método in vivo disponible para el diagnóstico de enfermedades alérgicas mediadas por IgE. Debido a la variabilidad de métodos o técnicas según la edad o padecimiento a evaluar, a los riesgos relativos de reacciones severas, y a la correcta interpretación de los resultados, se recomienda que sean indicadas e interpretadas por médicos especialistas en Alergia.[62,63] Unas pruebas cutáneas cuidadosamente realizadas y correctamente interpretadas, con extractos alergénicos de alta calidad y una batería que incluya todos los alergenos relevantes para los ambientes y la zona geográfica donde resida el paciente, son un método diagnóstico simple, indoloro y sumamente eficaz. La ausencia de sensibilización confirmada por pruebas

Figura 3. Algoritmo diagnóstico para el evaluación de las enfermedades alérgicas



cutáneas prácticamente descarta un diagnóstico de rinitis alérgica, con un valor predictivo negativo incluso de 95%. Aun así, existe la posibilidad de resultados falsos negativos. Debe tenerse también en cuenta que una proporción de niños con pruebas positivas carece de síntomas y que muchos niños con síntomas de rinitis están sensibilizados a algunos alergenos que no dan lugar a los síntomas, lo que demuestra que una prueba de IgE alergeno-específica positiva sola no confirma el origen alérgico de los síntomas, y que los resultados deben interpretarse en el contexto de la historia clínica.[64]

IgE específica en suero

La cuantificación de IgE específica para alergenos en el suero tiene un valor predictivo alto. Existen diversos métodos para la medición de la IgE específica para alergenos usando anticuerpos anti-IgE marcados con enzimas.[65] La calidad de los diferentes reactivos es crítica para una prueba eficaz.[66] Aún con los mejores métodos disponibles (InmunoCAP o Immulite) existe una variabilidad importante en la sensibilidad y especificidad para los diversos alergenos dentro de cada sistema y su correlación general con las pruebas de reto, aunque no es tan mala, es menor que la encon-

Cuadro 4. Evaluación diagnóstica y comorbilidades en rinitis alérgica

Pruebas diagnósticas para rinitis alérgica
Historia clínica (con enfoque alérgico)
Examen físico ONG
Rinoscopia anterior
Endoscopia (rígida o flexible)
Pruebas de alergia:
Pruebas cutáneas por punción (PCP)
IgE específica en suero
Citograma nasal
Pruebas de reto nasal
Con alergenos
Con Lisyl aspirina
Estudios de imagen
Tomografía (TAC) nasosinusal
Pruebas opcionales
Biopsia nasal
Frotis de moco y cultivo nasal
Resonancia magnética
Estudios de función ciliar nasal:
Prueba de aclaramiento mucociliar nasal
Frecuencia de movilidad ciliar
Microscopia electrónica
Evaluación de la vía aérea nasal:
Flujometría nasal: flujo inspiratorio máximo
Rinomanometría acústica (anterior y posterior)
Rinomanometría acústica
Pruebas olfatorias
Búsqueda de comorbilidades
Asma
Conjuntivitis
Otitis media
Sinusitis

trada con las pruebas cutáneas para la mayor parte de los alergenos. Por esta razón la determinación de IgE específica en suero se considera una opción cuando las pruebas cutáneas no pueden efectuarse por cualquier motivo o como un método de confirmación adicional en resultados dudosos. Sus resultados no son intercambiables entre los diversos métodos disponibles.[42,67,68] En los últimos años han estado utilizándose métodos de diagnóstico molecular por microarreglos (chips), tecnología denominada diagnóstico resuelto por componentes que sugieren que la medición de IgE específica a epítopos relevantes o componentes de los alergenos completos pudiera ser más útil que las pruebas de piel o de sangre basadas en extractos totales utilizados actualmente; esta tecnología ya empieza a estar disponibe como una nueva herramienta para la evaluación de los niños con alergias severas.[69]

Algunos estudios recientes han demostrado que una proporción no despreciable de pacientes puede tener una respuesta inmunitaria IgE local alergeno-específica, *sin ninguna liberación sistémica de IgE*, esto es, pruebas cutáneas por punción e IgE específicas negativas en suero.[70] A esta nueva condición se le ha llamado rinitis alérgica local o *entopia.*[71] Este nuevo concepto no ha sido universalmente aceptado.

La medición de anticuerpos IgG o IgG4 específica *vs* alergeno en el suero no tiene ningún valor diagnóstico para rinitis alérgica ni en otros tipos de enfermedades alérgicas.

Citología nasal

Para evaluar el patrón de células inflamatorias puede recurrirse a la citología nasal, que es un recurso práctico, económico y valioso. Puede ayudar a distinguir las rinopatías inflamatorias de las no-inflamatorias, distinguir entre rinitis alérgica y no alérgica y rinitis infecciosa, o infecciones virales y bacterianas, al seguimiento del curso de la rinitis y de la respuesta al tratamiento.[72]

Pruebas de reto nasal

Las pruebas de reto o provocación nasal con alergenos se utilizan más en la investigación que en la práctica clínica. Aunque son importantes en el diagnóstico de la rinitis ocupacional en el adulto, su uso en niños no se ha validado.[40,73]

Estudios complementarios

Puede ser necesario emprender estudios adicionales (radiografías simples, tomografía computada, prueba de depuración mucociliar, óxido nítrico exhalado, rinomanometría, etc.) para definir otros posibles diagnósticos o comorbilidades, sobre todo en los casos de fracaso del tratamiento. Las radiografías de los senos paranasales simples no están indicadas en el diagnóstico de la rinitis alérgica, aunque pueden ser de algún valor en la sospecha de sinusitis o para valoración de la hipertrofia adeno-amigdalina. Aun así, su valor diagnóstico es pobre por ser poco sensibles y específicas. La tomografía axial computada se ha convertido en el

patrón de referencia del diagnóstico de trastornos sino-nasales en general, pero es de uso limitado en el diagnóstico de la rinitis alérgica; debe indicarla el especialista, en particular para descartar otras afecciones o posibles complicaciones.[74] La resonancia magnética raramente está indicada como una herramienta de diagnóstico. Su única indicación útil es en la sospecha de sinusitis fúngica.

TRATAMIENTO

Los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos de la inflamación alérgica han permitido el diseño de mejores estrategias terapéuticas para tratar pacientes con rinitis alérgica; se sugiere indicar el tratamiento basado en evidencias para el paciente con rinitis con o sin asma concomitante. Las recomendaciones de rinitis alérgica y su repercusión en el asma (ARIA) fueron las primeras guías basadas en evidencias de acuerdo con la clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones y siguen siendo utilizadas en todo el mundo por los profesionales de la salud.[75-81]

El tratamiento actual de la rinitis alérgica se lleva a cabo a través de medidas de control ambiental, intervención farmacológica, inmunoterapia alergeno-específica y la educación del paciente. La cirugía está indicada como una intervención adicional en un pequeño grupo de pacientes seleccionados, se requiere una buena relación entre el paciente, su cuidador y el equipo médico, elementos que contribuyen a maximizar la respuesta al tratamiento. **Cuadro 5**

Cuadro 5. Tratamiento actual de la rinitis alérgica

Evitar alergenos e irritantes
Tratamiento farmacológico
• Antihistamínicos orales (AH1)
• Corticoesteroides intranasales
• Corticoesteroides sistémicos (tratamiento agudo de corta duración)
• Antagonistas de los receptores de leucotrienos
• Anticolinérgicos intranasales
• Descongestionantes intranasales
• Cromonas intranasales
• Nuevos medicamentos.
Inmunoterapia específica
• Inmunoterapia subcutánea
• Inmunoterapia sublingual
Cirugía
Interrelaciones
• Pacientes-cuidadores-médicos

Control ambiental

El control ambiental para reducir la exposición a los alergenos es el paso inicial en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica; sin embargo, evitarlos por completo pocas veces es posible, sobre todo los alergenos extradomiciliarios, como los pólenes. Algunos estudios respecto de evitar los ácaros del polvo en el niño con rinitis alérgica han reportado poco o nulo beneficio. La evidencia actual sugiere que las intervenciones en niños pueden tener un efecto benéfico en el control del asma; sin embargo, no existe evidencia concluyente respecto de la rinitis alérgica. El hecho de evitarlos requiere estudios futuros para incrementar su nivel de evidencia.[82-85]

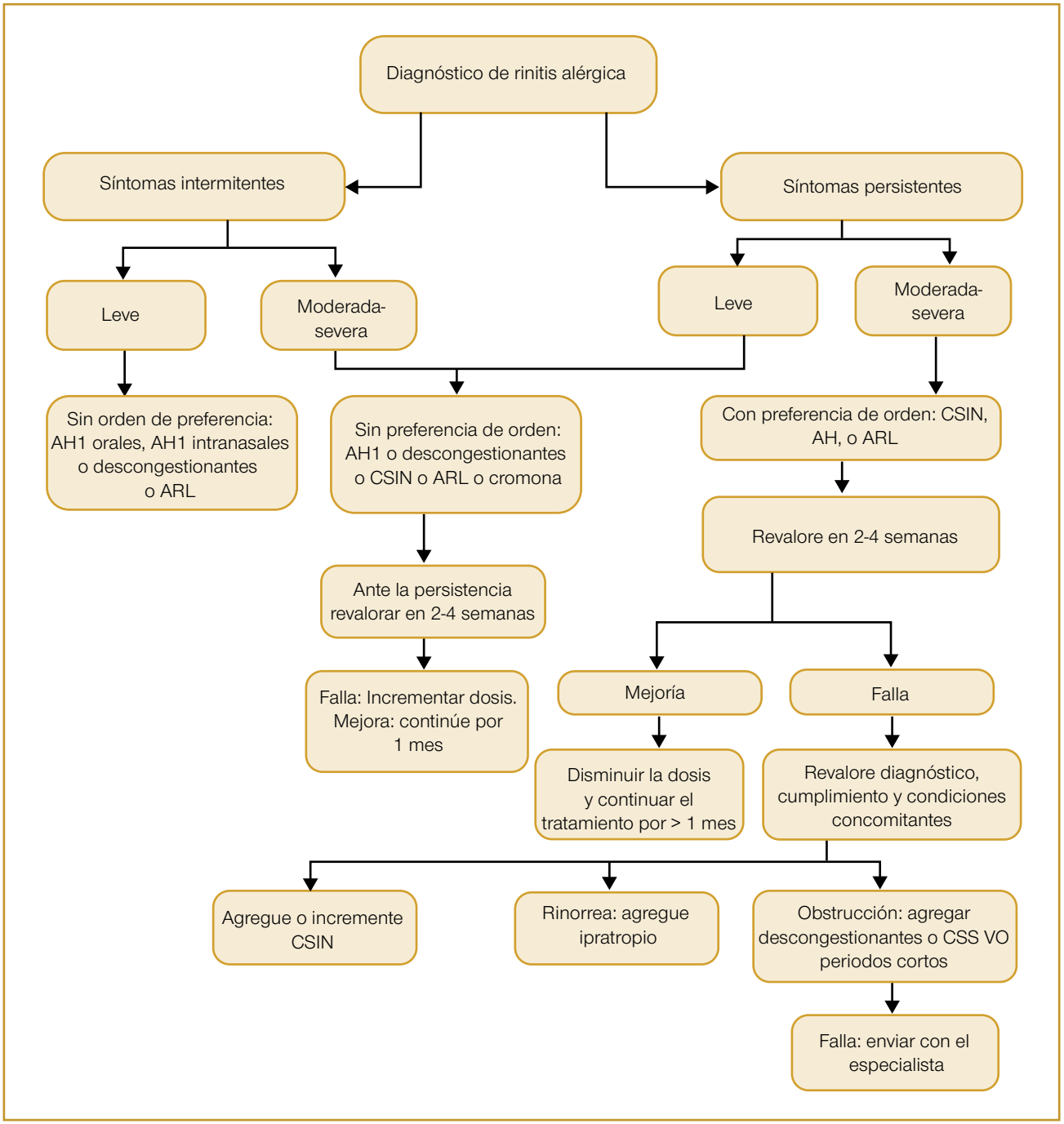
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Casi siempre se requiere la intervención farmacológica para el control de los síntomas. Los antihistamínicos de segunda generación y los esteroides inhalados se consideran de primera línea en el tratamiento de la rinitis alérgica en niños y en adultos. Además, pueden indicarse descongestionantes tópicos, antagonistas de receptores de leucotrienos (ARL) y anticolinérgicos, entre otros. La selección de fármacos para pacientes con rinitis alérgica depende de varios factores: edad, síntomas predominantes, severidad de los síntomas, control de la rinitis alérgica, preferencia de los pacientes, disponibilidad del tratamiento y costos.[78-84,86,87] **Figura 4**

Antihistamínicos H1 orales

Estos fármacos han demostrado seguridad y efectividad en niños con rinitis alérgica. Reducen los síntomas nasales como el estornudo, rinorrea y prurito, pero son menos efectivos para disminuir la obstrucción nasal. Los de segunda generación: cetirizina, fexofenadina, loratadina, desloratadina y levocetirizina, entre otros, son efectivos para el control de los síntomas de rinitis alérgica. No se recomienda prescribir los de primera generación debido a su índice terapéutico no favorable. Los de administración intranasal: azelastina y olopatadina son útiles, principalmente, para la rinitis alérgica intermitente.[75,82-85,87]

Figura 4. Algoritmo de tratamiento de pacientes con rinitis alérgica.



Corticoesteroides intranasales

Son los medicamentos más efectivos para pacientes con rinitis alérgica moderada-severa. Tienen efecto antiinflamatorio, inhiben la liberación de mediadores t de la fase temprana y tardía de la reacción alérgica, eosinófilos, basófilos y neutrófilos en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica. En general, son bien tolerados, como el furoato de fluticasona y mometasona en niños mayores de dos años y beclometasona, ciclesonida y budesonida en niños mayores de seis años y adultos.[75,82-84]

Corticoesteroides sistémicos

Son de prescripción excepcional a pacientes pediátricos con rinitis alérgica debido a que existen otras alternativas terapéuticas con mejor perfil de seguridad;

sin embargo, en algunas ocasiones puede indicarse un ciclo corto de prednisolona oral, 10 a 15 mg por día, durante 3 a 7 días. En el adulto está demostrado que 30 mg es una dosis efectiva. Los corticoesteroides parenterales en presentación depot no se recomiendan debido a que se asocian con efectos adversos importantes.[75,82,83,84]

Antagonistas de receptores de leucotrienos

Están indicados en niños y adultos con rinitis alérgica intermitente y persistente. Solo hay evidencia disponible para montelukast.[75,82,84.]

Anticolinérgicos intranasales

Son efectivos para el control de la rinorrea, pero no para los otros síntomas de rinitis alérgica, como el estornudo, obstrucción y prurito nasal. El ipratropio en aerosol nasal puede ser útil en niños con rinorrea profusa, no controlada por corticoesteroides intranasales.[75,82,84.]

Descongestionantes intranasales

Reducen la congestión nasal pero no tienen efecto en los otros síntomas de la rinitis alérgica. La oximetazolina es útil en niños y adultos con obstrucción nasal severa, se sugiere un ciclo corto de máximo cinco días debido a que el tratamiento prolongado puede producir rinitis medicamentosa, por rebote del edema de la mucosa nasal.[67,71,72,73.]

Cromonas intranasales

Son poco efectivas en pacientes con rinitis alérgica; el cromolin sódico es seguro, pero necesita administrarse tres o cuatro veces al día, circunstancia que disminuye el apego del paciente y, por consiguiente, su eficacia.[75,82,83,84]

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

La inmunoterapia específica es un procedimiento que consiste en la aplicación progresiva de extractos alergénicos hasta lograr inhibir la respuesta alérgica a dichos alergenos, modula la respuesta inmunitaria al inducir la tolerancia inmunológica a los aeroalergenos, lo que resulta en disminución de los síntomas, menor necesidad de medicamentos de rescate, y mejoría de la calidad de vida. Las concentraciones séricas de IgE se incrementan en los primeros meses de tratamiento y posteriormente disminuyen a valores menores de los iniciales mientras que los anticuerpos bloqueantes IgG e IgA se incrementan rápidamente desde el primer mes de tratamiento. Está demostrado que la inmunoterapia específica induce el cambio de linfocitos Th2 a Th1, las concentraciones séricas de eosinófilos, leucotrienos D4 y E4, IL-5, quimiocinas. Los factores quimiotácticos de los eosinófilos se encuentran disminuidos en pacientes que reciben inmunoterapia específica con alergenos. Tradicionalmente la inmunoterapia específica se aplica por vía subcutánea, aunque la de aplicación sublingual es una alternativa viable para niños y adultos; tiene un perfil de seguridad muy favorable porque sus efectos secundarios se limitan a la vía aérea superior y vía gastrointestinal. Los ensayos clínicos placebo-controlado han demostrado la eficacia de esta medida terapéutica y se sabe que la inmunoterapia específica quizá prevenga el asma en el paciente con rinitis alérgica. Hay nuevos avances en proceso, en particular la inmunoterapia intralinfática y la vía percutánea.[75,82,86,89-91]

NUEVOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA

En la actualidad se dispone de nuevas presentaciones de antihistamínicos: rupatadina en solución y ebastina en obleas. Y nuevas fórmulas: bilastina, corticoesteroides intranasales con propelente hidrofluoroalcano en vez de formulaciones acuosas, como es el caso de ciclesonida. Una novedosa formulación de propionato de fluticasona y azelastina (MP29-02) ha demostrado superioridad estadística en ensayos clínicos con ambos, un esteroide y antihistamínico intranasal que con la monoterapia.[91]

Está demostrado que en pacientes con rinitis alérgica el salbutamol intranasal es efectivo para atenuar la respuesta nasal que induce adenosina monofosfato (AMP); esto quizá sea resultado de la estimulación de los receptores beta 2 adrenérgicos en los mastocitos de la mucosa nasal al inhibir, de esta forma, la desgranulación. También hay ensayos con otras moléculas para el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica, como la rofleponide, inhibidores de beta-triptasa, inhibidores de fosfodieterasa-4, y agonistas de receptores toll, entre otros. El omalizumab en un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la IgE reduce las concentraciones de IgE libre y, en consecuencia, se asocia con la supresión de síntomas alérgicos, reducción concomitante del consumo de medicamentos y mejora de la calidad de vida del paciente con rinitis alérgica.[91]

CIRUGÍA

La cirugía pocas veces está indicada en niños, excepto en quienes tienen problemas significativos, como fibrosis quística o inmunodeficiencias. Los pacientes con un significativo defecto anatómico nasal, como la desviación septal, pueden requerir cirugía. La turbinectomía está indicada en pacientes con edema de la mucosa resistente, solo si el tratamiento con fármacos y la inmunoterapia fallan.[75,84,85]

Mediante cuestionarios validados y estandarizados se ha demostrado que el tratamiento integral de los pacientes con alergia modifica la gravedad de la rinitis alérgica y el índice de calidad de vida, aunque la meta tradicional del tratamiento sea reducir los síntomas de rinitis alérgica. Las estrategias actuales sugieren que debería enfocarse a la medición del control de la enfermedad y el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, basado en la disminución o ausencia de síntomas nasales, del consumo de medicamentos de rescate y de la frecuencia de las exacerbaciones.

Existen nuevos instrumentos validados para evaluar el control de la rinitis alérgica y la calidad de vida del paciente. En la actualidad se recurre a la tecnología móvil para evaluar el control de la rinitis alérgica, usando la puntuación ARIA en una escala que varía de 0 a 4 del diario de alergia, demostrando que la puntuación de 3 o 4 se asocia con deterioro significativo en la calidad de vida. Las investigaciones futuras deberán enfocarse a la aplicación de estos instrumentos de evaluación en la práctica clínica cotidiana de los pacientes con rinitis alérgica.[92,93,94]

La rinitis alérgica es un problema de salud asociado con comorbilidades y complicaciones significativas; por esto debe llevarse a cabo un tratamiento integral y oportuno utilizando las guías de tratamiento validadas que adopten metodologías de evaluación de evidencia avanzada. En la actualidad están en investigación diferentes medidas terapéuticas, que representan nuevas fronteras en la medicina moderna y en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica

REFERENCIAS

1. Wallace DV, et al. The Joint Force on Practice Parameters, representing the AAAAI, ACAAI, JCAAI, The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(Suppl.):S1–4.
2. González Diaz S, et al. Lineamientos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica. Revista Alergia México 2006; 53:S19-42.
3. Rodríguez-Pérez N, et al. Allergic Rhinitis -Clinical Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Us Repiratory Disease 2011;7(1):54-8.
4. Asher MI, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368:733-43.
5. Solé D, et al. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children -results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. Latin American ISAAC Study Group. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(1 Pt 2):e127-36.
6. Aït-Khaled N, et al. ISAAC Phase Three Study Group, Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009;64:123-48.
7. Wright AI, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. Pediatrics 1994;94:895-901.
8. Corren J, et al. Allergic and Non-Allergic Rhinitis. In: Middleton s Allergy Principles & Practice. New York: Elsevier,2014; 664-85.
9. Settipane RA, et al. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. Clin Allergy Immunol. 2007;19:23-34.
10. Dykewicz M, Hamilos D. Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125: S104-15.
11. Sacre Hazouri JA. Rinitis alérgica. Enfermedades coexistentes y complicaciones. Revisión y análisis. Revista Alergia México 2006;53:9-29.
12. Bousquet J, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization. Allergy 2008; 63(Suppl. 86):8-160.
13. Montero Mora P, et al. Remodelación nasal en pacientes con rinitis perenne alérgica. Revista Alergia México 2003; L:79-82.
14. Sacre Hazouri JA. Rinitis crónica no alérgica. Revista Alergia México 2010; 57:85-95.
15. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(Suppl. 1):45-53.
16. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 90:S7-12.
17. Simons FE. Learning impairing and allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 1996; 17:185-9.
18. Cockburn IM, et al. Loss of work productivity due to illness and medical treatment. J Occup Envirn Med. 1999; 41:948-53.
19. Schoenwetter WF, et al. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. Curr Med Resp Opn. 2004;20:305-17.
20. Crystal-Peters J, et al.The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. Am J Manag Care. 2000;6:373-8.
21. Van Hoecke H, et al. Is the allergic rhinitis and its impact on asthma classification useful in daily primary care practice? J Allergy Clin Immunol. 2006; 118:758.
22. Rosenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2007;28:10-15.
23. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. Nat Rev Immunol. 2008; 8:193-204.
24. Wachs M, et al. Observations on the pathogenesis of nasal priming. J Allergy Clin Immunol. 1989;84:492-501.
25. Sarin S, et al. The role of the nervous system in rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:999-1014.
26. Heppt W, Dinh QT, Cryer A, et al. Phenotypic alteration of neuropeptide-containing nerve fibers in seasonal intermittent allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2004;34:1105-10.
27. Baraniuk JN. Neural regulation of mucosal function. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21:442-8.
28. O'Hanlon S, et al. Neuronal markers in allergic rhinitis: expression and correlation with sensory testing. Laryngoscope 2007; 117:1519-27.
29. Keh SM, et al. Increased nerve fiber expression of sensory sodium channels Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 in rhinitis. Laryngoscope 2008;18:573-9.
30. Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10:1-7.

31. Muraro A, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis. Document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:1347-58.
32. Greiner AN, et al. Allergic rhinitis. Lancet 2011; 378: 2112-22.
33. Castano R, et al. Proinflammatory mediators in nasal lavage of subjects with occupational rhinitis. Otolaryngol Neck Surg. 2010; 143:301-3.e1.
34. Hox V, et al. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. Allergy 2014; 69:282-91.
35. Wang M, et al. Immunomodulatory effects of IL-23 and IL-17 in a mouse model of allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2013; 43:956-66.
36. Van Gerven L, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2014; 133:1332-9, e1-3.
37. Steelant B, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:1043-53.
38. Steelant B, et al. Histamine and T helper cytokine- driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:951-63.
39. Scadding G, et al. Diagnostic tools in Rhinology, EAACI position paper. Clin Transl Allergy. 2011;1:2.
40. Scadding GK, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2008; 38:19-42.
41. Bousquet J, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147-336.
42. Roberts G, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2013; 68:1102-16.
43. Larenas-Linnemann D, et al. ARIA Mexico 2014. Adaptación de las guías de práctica clínica ARIA 2010 para México. Metodologia ADAPTE. Rev Alerg Mex. 2014;61 Supl 1: S3-S116.
44. Binder E, et al. Anamnestic data in allergic rhinitis. Allergy 1982; 37:389-96.
45. Reinberg A, et al. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. J Allergy Clin Immunol 1988; 81:51-62.
46. Fokkens WJ, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngology's. Rhinology 2012; 50:1-12.
47. Bertelsen R, Lodrup C, Carlsen K. Rhinitis in children: co-morbidities and phenotypes. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21:612-22.
48. Modrzynski M, Zawisza E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71: 713-19.
49. Ramos RTT, Daltro CHC, Gregorio PB. OSAS in children: clinical and polysomnographic respiratory profile. Braz J Otorhinolaryngol 2006;72:355-61.
50. Chantzi FM, et al. IgE sensitization, respiratory allergy symptoms, and heritability independently increase the risk of otitis media with effusion. Allergy 2006; 61:332-36.
51. Plevkova J, et al. Testing of cough reflex sensitivity in children suffering from allergic rhinitis and common cold. J Physiol Pharmacol 2006; 57:289-96.
52. Asher MI, et al. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Allergol Immunopathol. 2012; 40:267-74.
53. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104:101-8.
54. Benninger MS. Nasal endoscopy: its role in office diagnosis. Am J Rhinol. 1997; 11:177-80.
55. Chen C, et al. Quantitative assessment of allergic shiners in children with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123:665-71.
56. Hellings PW, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy 2013; 68:1-7.
57. Sandoval C, et al. Clinical and laboratory features of 178 children with recurrent epistaxis. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24:47-49.
58. Shields MD, et al. Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax 2008;63(Suppl 3): iii1–iii15.
59. Bousquet J, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy 2012; 67:18-24.
60. Dreborg S, Frew A. Position paper: allergen standardization and skin tests. Allergy 1993; 48:49-54.
61. Eigenmann PA, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24:195-209.
62. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, y cols. Guia Mexicana de práctica clínica de Inmunoterapia 2011. Rev Alerg Mex. 2011;58(1):3-75.
63. Demoly P, Michel F, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson N,Yunginger J, Busse W, editors. Allergy. Principles and Practice. 5th ed. St Louis: Mosby, 1998; 530-9.
64. Burbach GJ, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. Allergy 2009; 64:1507-15.
65. Goikoetxea MJ, et al. Recommendations for the use of in vitro methods to detect specific immunoglobulin E: Are they comparable? J Investig Allergol Clin Immunol. 2013; 23(7):448-54.
66. Yman L. Standardization of IgE antibody assays. J Int Fed Clin Chem 1991; 3:198-203.
67. Marinho S, et al. Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study. Allergy 2007; 62:1379-86.
68. Simpson A, et al. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. J Allergy Clin Immunol 2005; 116:744-49.
69. Canonica GW, et al. Consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Org J 2013; 6:17.
70. Rondón C, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(6):1460-7.
71. Campo P, et al. Local IgE in non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2014 Dec 11.
72. Meltzer E, Orgel H, Jalowaski A. Nasal cytology. In: Naclerio R, Durham S, Mygind N, editors. Rhinitis: mechanisms and management. New York: Marcel Dekker, 1999; 175-202.
73. Malm L, et al. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. Rhinology 1999; 37:133-5.
74. Leipzig JR, et al. Computed tomographic study of the paranasal sinuses in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98:1130-1.
75. Gentile G, et al. Current and Future Directions in Pediatric Allergic Rhinitis. J Allergy Clin Immunol: In practice 2013; 1:214-26.
76. Bousquet J, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA): Achivements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol 2012; 130:1049-62.
77. Bousquet J, et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis- an ARIA- GA2LEN paper. Allergy 2010; 65:1212-21.
78. López GA. Rinitis alérgica y su impacto en asma. Revista Alergia México 2003; 50:21-23.
79. Brozek JL, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines -2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140: 950-8.
80. Schünemann HJ, et al. Allergic Rhinitis Guidelines: 16 Grade evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016; 76:89-98.
81. Neumann I, el at. The Allergic Rhinitis evidence to decision framework: a report of its testing and application in 15 international guideline panels. Implementation Science 2016; 11-93.
82. Brozek JL, et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 469-47.
83. Chet A, et al. Pediatric Allergic Rhinitis. Immunol Allergy Clin N Am. 2015; 35:185-98.

84. Corren J, Baroody FM, Pawankar R. Allergic and Nonallergic Rhinitis. In: Middleton's allergy Principles & Practice, Elsevier, 2014; 675-685.

85. Bousquet J, et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the world Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63 (Suppl): 8-16

86. Bousquet J, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol; 138: 367-374.

87. Lozano SJ, López GA, León RC. Antihistamínicos. Revista Alergia México 2003;50:23-26.

88. López GA. Eficacia y seguridad de la fexofenadina y la cetirizina en el tratamiento de la rinitis alérgica. Revista Alergia México 2001;48:168-172.

89. Ortega MJ, Huerta LJ. Inmunoterapia específica con alergenos. Revista Alergia México 2003; 50:37-40.

90. Larenas LD, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Revista Alergia México 2011;58 (1): 3-51.

91. Braido F, et al. New Therapies for Allergic Rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14:422-29.

92. Cisneros DG, et al. Impacto del tratamiento alergológico integral en la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica del Hospital Universitario de Puebla. Revista Alergia México 2006; 53:52-57.

93. Wang Y, et al. Which Clinical indicators for the control of allergic rhinitis? Revue Françoise d' Allergologie. Online publication date: 8-Jan-2015.

94. Bousquet J, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. The MACVIA-ARIA Sentinel NetworK study. Allergy 2018; 73:505–510. https://doi.org/10.1111/all.13307

15

Rinosinusitis

Enna A. Cossío Ochoa, Roberto Ontiveros Castro,
Alejandro Escobar Gutiérrez

La rinitis y sinusitis son enfermedades que suelen coexistir, de ahí que hoy se denominen: rinosinusitis.[1] La rinosinusitis es un problema de salud mundial que parece reflejar la creciente frecuencia de la rinitis alérgica, que se traduce en una gran carga económica para el Estado y la sociedad.

En la última década se desarrollaron una serie de directrices, consensos y documentos de posición de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis y poliposis nasal. Después de dos publicaciones previas, EPOS 2012 (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) es el documento de posición más actualizado que ofrece recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Esta guía surgió como iniciativa de la Sociedad Europea de Rinología y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), que ha desempeñado un papel importante en la comprensión de la rinosinusitis. Gran parte de este trabajo de revisión tomó como fundamento estas guías, por la metodología e importancia que representan.[2]

PREVALENCIA

La prevalencia de rinosinusitis aguda es de 6 a 15% en la población en general y es la tercera causa más común de prescripción de antibióticos.[3]

De acuerdo con los datos de una encuesta nacional de Estados Unidos, la rinosinusitis es el quinto diagnóstico más común para el que se prescribe un antibiótico. En 2002, la rinosinusitis representó 9 y 21% de todas las prescripciones de antibióticos en grupos pediátricos y de adultos, respectivamente.[4]

En todas las edades existe una asociación estrecha con el asma y la rinosinusitis crónica. Esta última, en ausencia de alergias nasales se relaciona, positivamente, con el asma de aparición tardía.

DESARROLLO DE SENOS PARANASALES

No todos los senos están bien desarrollados al nacer. Los senos frontales son indistinguibles de las células etmoidales anteriores y crecen lentamente después del nacimiento de manera que apenas se ven anatómicamente al año de edad. Después del cuarto año, los senos frontales empiezan a desarrollarse y, por lo general, en 20-30% de los niños se adviertan en la radiografía a los 6 años. Su tamaño sigue aumentando en los últimos años de la adolescencia y más de 85% de los niños tendrán senos frontales neumatizados en la tomografía computada a la edad de 12 años. Cuando las estimaciones de volumen se generan a partir de examinar las reconstrucciones en 3D de tomografía computada, el volumen es aproximadamente de 2 mL alrededor de 10

años, y alcanza el tamaño adulto alrededor de los 19 años, con un volumen medio de 3.46 mL.

Al nacer, los senos etmoidales y maxilares son los únicos senos que son lo suficientemente grandes como para ser clínicamente significativos como causa de rinosinusitis. Más de 90% de los recién nacidos tienen senos etmoidales radiográficamente visibles al nacer. Los senos etmoidales aumentan rápidamente de tamaño hasta los siete años y completan su crecimiento a los 15 a 16 años, con un volumen promedio final de 4.51 mL.

Los senos maxilares están generalmente neumatizados al nacer y el volumen alcanzado a los dos años es de alrededor de 2 mL. El seno crece rápidamente hasta alcanzar alrededor de 10 mL de volumen a los nueve años, y el volumen de crecimiento final se consigue a los 15 años, con promedio de 14.8 mL. Gran parte del crecimiento que se alcanza después de los 12 años se encuentra en la dirección inferior, con neumatización del proceso alveolar después de la erupción de la dentición secundaria. En la edad adulta, el piso del seno maxilar es 4-5 mm inferior al de la cavidad nasal.

Al nacer, el tamaño del seno esfenoidal es pequeño y es poco más que una evaginación del receso esfenoetmoidal. A los siete años los senos esfenoidales se habrán extendido hasta el nivel de la silla turca y pueden visualizarse mediante tomografía computada en más de 85% de los pacientes de 8 años. Los senos esfenoidales exhiben un crecimiento acelerado entre los 6-10 años, y el crecimiento se completa a los 15 años, con volumen medio promedio de 3.47 mL después del pleno crecimiento.[5]

DEFINICIÓN CLÍNICA DE RINOSINUSITIS

La rinosinusitis es la inflamación de la mucosa nasal y los senos paranasales, con incremento de la permeabilidad vascular, daño en la función mucociliar, aumento en la producción de moco e infección subyacente. Se caracteriza por la coexistencia de dos o más síntomas, uno de ellos debe ser:

- Bloqueo nasal-obstrucción-congestión o secreción nasal (goteo nasal anterior-posterior):
- Más o menos dolor facial-presión
- Tos

y cualquiera de los siguientes signos endoscópicos:

- Pólipos nasales
- Descarga mucopurulenta, principalmente del meato medio
- Edema-obstrucción de la mucosa, sobre todo en el meato medio
- Cambios en la tomografía computada
- Cambios en la mucosa del complejo osteomeatal o los senos[2]

CLASIFICACIÓN EN TIEMPO: AGUDA O CRÓNICA

En el pasado, el término “subaguda” se utilizó, a veces, para llenar la brecha entre rinosinusitis aguda y crónica. El grupo EPOS considera que un plazo distinto para describir a pacientes con rinosinusitis aguda prolongada no es necesario porque la cantidad de pacientes con un curso tan prolongado es pequeña y se dispone de pocos datos para emitir recomendaciones basadas en la evidencia de tratamiento de estos pacientes.

Rinosinusitis aguda: menos de 12 semanas, con desaparición completa de los síntomas.

Rinosinusitis crónica: más de 12 semanas, sin desaparición completa de los síntomas (puede estar sujeta a exacerbaciones).

Rinosinusitis aguda

La rinosinusitis aguda es la aparición repentina de dos o más de los siguientes síntomas:

- Bloqueo nasal-obstrucción-congestión
- Descarga nasal descolorida
- Tos (durante el día y la noche)

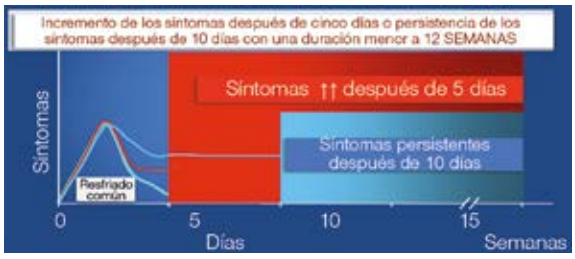
Si en la rinosinusitis aguda el problema respiratorio es recurrente, sin síntomas entre los intervalos, recuérdese que, por las características del cuadro clínico, no debe dejarse pasar por alto el interrogatorio de los síntomas alérgicos.

Clasificación de la rinosinusitis aguda

La rinosinusitis aguda puede ser viral (resfriado común), posviral o bacteriana. La rinosinusitis aguda viral, o resfriado común, se define como: la duración de los síntomas en un periodo menor a 10 días. La rinosinusitis aguda posviral es el incremento de los síntomas después de cinco días o síntomas persistentes después de 10 días, con duración menor a 12 semanas.[2] **Figura 1**

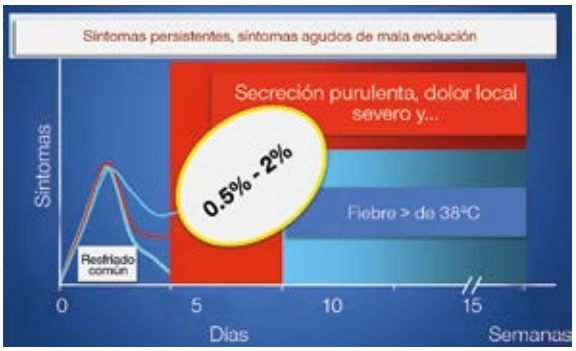
El curso habitual de la rinosinusitis aguda es de alivio espontáneo por tratarse de causa viral; sin embargo, pocos episodios de rinosinusitis aguda evolucionan a infección bacteriana (0.5-2%).[3]

Figura 1. Rinosinusitis aguda posviral.



Adaptado de EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement 23:1-298.

Figura 2. Rinosinusitis bacteriana aguda.



Adaptado de EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement 23:1-298.

Rinosinusitis aguda bacteriana

A pesar de la falta de buenos estudios, la mayoría de los clínicos e investigadores coincide en que el diagnóstico de rinosinusitis aguda bacteriana puede establecerse después de la aparición de síntomas virales de las vías respiratorias altas, cuando son persistentes por más de 10 días sin mejoría, o un aumento brusco en la gravedad después de la mejoría inicial, o infección de vías respiratorias altas que parece más grave.

La rinosinusitis aguda bacteriana debe sospecharse por la coexistencia de, al menos, tres signos o síntomas de los siguientes:

- Descarga (con predominio unilateral) y secreción purulenta.
- Dolor local severo (con predominio unilateral)
- Fiebre (mayor de 38 °C)
- Elevación de la proteína C reactiva-velocidad de sedimentación globular
- Deterioro después de una fase inicial leve de la enfermedad o síntomas agudos de mala evolución clínica.[2] **Figura 2**

El perfil de los síntomas de la rinosinusitis aguda en niños es: rinorrea en 71-80% de los casos, tos en 50-80%, fiebre en 50-60% y dolor local en 29-33%.[6]

El diagnóstico clínico de la rinosinusitis aguda es un reto relacionado con la superposición de los síntomas con otras enfermedades nasales comunes en niños: infecciones virales de las vías respiratorias superiores y la rinitis alérgica, así como los desafíos relacionados con el examen físico. Los síntomas son, a menudo, sutiles y la historia se limita a las observaciones y evaluación subjetiva por parte de los padres del niño. Debido a que algunos niños no toleran la endoscopia nasal la exploración física se dificulta y solo se depende de la historia clínica y los estudios de imagen para el diagnóstico apropiado.

Varios estudios refuerzan la idea de que, al igual que en los adultos, todas las infecciones respiratorias superiores son, esencialmente, un episodio de rinosinusitis, con afectación común de los senos paranasales por el proceso viral. En promedio, un niño menor de cinco años tiene de 2 a 7 episodios de infección de vías respiratorias altas por año, y un niño que asiste a la guardería puede tener un máximo de 14 episodios en el mismo periodo, por esto la cantidad anual de episodios de sinusitis aguda es considerable.[2,3]

RINOSINUSITIS CRÓNICA

EPOS 2012 hizo una división estricta entre rinosinusitis crónica con y sin pólipos nasales. Aunque hay una considerable semejanza entre estas dos formas de rinitis crónica en el perfil inflamatorio, la presentación clínica y el efecto del tratamiento, existen investigaciones recientes que apuntan a las diferencias en los respectivos perfiles inflamatorios y los resultados del tratamiento entre fenotipos y endotipos. Por esa razón, la clasificación actual de rinosinusitis se divide en rinosinusitis aguda, con y sin pólipos nasales.

La rinosinusitis crónica, con o sin pólipos nasales, en los niños se define como la coexistencia de dos o más síntomas; uno de ellos debe ser: bloqueo nasal-obstrucción-congestión o secreción nasal purulenta (goteo nasal anterior-posterior); dolor facial-presión; tos día y noche; disminución o pérdida de la olfacción.

Con o sin pólipos nasales, o cambios polipoideos y, característicamente, con una duración de los síntomas mayor o igual a 12 semanas.[2] **Figura 3**

Figura 3. Rinosinusitis crónica.

Adaptado de EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement 23:1-298.

Deben incluirse preguntas de los síntomas alérgicos de las vías respiratorias altas y bajas. En todas las edades existe una asociación estrecha entre el asma y la rinosinusitis crónica. Ésta, en ausencia de alergias nasales se asocia, positivamente, con asma de aparición tardía.

MECANISMOS INFLAMATORIOS EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA CON O SIN PÓLIPOS

La fisiopatología de la rinosinusitis crónica es compleja e incluye factores locales, sistémicos, microbianos, ambientales, genéticos y iatrogénicos, entre otros. Las recientes publicaciones de fenotipos y endotipos están tomando importancia, resultando en una interacción huésped-ambiente disfuncional en donde participan patrones particulares de biomarcadores que pueden definir diferentes respuestas al tratamiento médico.[7,8] **Figuras 4 y 5**

Papel de los microorganismos en la rinosinusitis crónica

En contraste con la rinosinusitis aguda, el papel de los agentes infecciosos en la rinosinusitis crónica no es tan claro. Diversas hipótesis de las causas de la rinosinusitis crónica se centran en las bacterias, virus y hongos. El estudio bacteriológico de las cavidades nasosinusales en los pacientes con rinosinusitis crónica arroja reportes muy variables, pero la mayor parte consigue demostrar mayor prevalencia de ciertas bacterias: *Haemophilus, Moraxella, Pseudomonas* y especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus aureus.*[8]

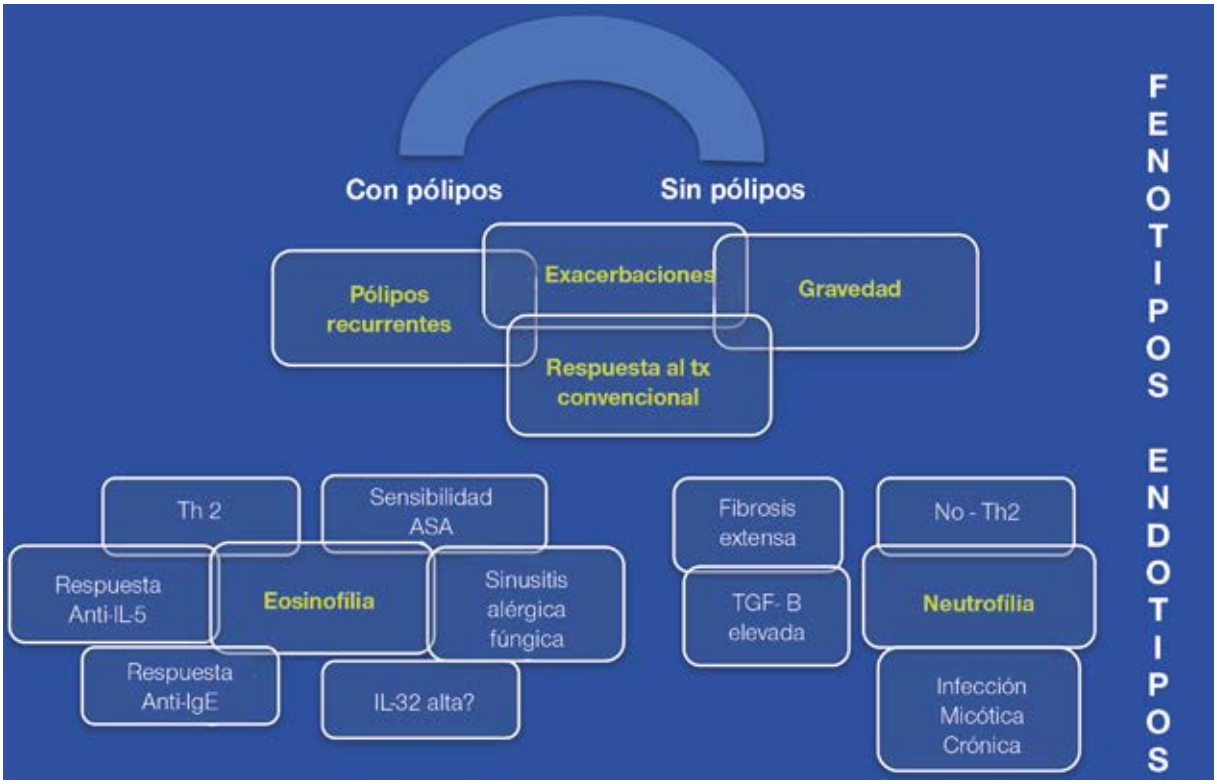
El daño epitelial o la disfunción de la barrera resultan en colonización por *S aureus*. La posterior secreción de toxinas superantigénicas tiene efecto en múltiples tipos de células, incluidas las epiteliales, linfocitos, eosinófilos, fibroblastos y células cebadas. Los efectos de la respuesta inflamatoria en dirección de Th2, la generación de la IgE policlonal local, la promoción de la supervivencia de eosinófilos y la desgranulación de los mastocitos y la alteración del metabolismo de eicosanoides, el daño tisular y la remodelación son la suma del efecto de los superantígenos en el tejido local que fomenta la formación de pólipos. La capacidad de *S aureus* para residir dentro de las células epiteliales de las vías respiratorias quizá solo aumente este proceso. Hay coexistencia intracelular de *S aureus* en las células epiteliales de pacientes con rinosinusitis crónica con o sin pólipos pero no en la rinosinusitis crónica o controles; esto sugiere un defecto local en la función inmunitaria o de barrera. Un mecanismo puede ser la inducción de macrófagos M2, que disminuyen las propiedades fagocíticas por incremento de la inmunidad local Th2 inducida por superantígenos. Los superantígenos de estafilococos suelen ser vistos por muchos como modificadores de la enfermedad, en lugar de agentes etiológicos discretos.[7]

Los hongos tienen actividades intrínsecas de proteasas que pueden degradar las uniones estrechas que acentúan como anfitriones en el daño de la barrera y modifican la enfermedad en al menos algunas formas de rinosinusitis crónica.[7] **Figura 6**

BIOPELÍCULAS

Las biopelículas son estructuras sumamente organizadas, compuestas por comunidades de bacterias encapsuladas dentro de una matriz extracelular de protección de sustancias poliméricas, que contribuyen a la resistencia al antibiótico y facilitan la unión a diversas superficies. De forma intermitente, las bacterias planctónicas se desprenden de la biopelícula, migran y colonizan otras superficies.[10] Estos ecosistemas son muy adecuados para las condiciones de estrés ambiental y la tensión de oxígeno alterado. Se cree que 99% de las bacterias existen en forma de biopelículas. La participación de estas biopelículas se implicó, recientemente, en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos y sin pólipos. Las tasas de biopelículas en las poblaciones de pacientes con rinosinusitis crónica varían de 30-100%, quizá debido a las diferencias en la metodología de detección.[11] Se han asociado con biopelículas de rinosinusitis crónica varias especies bacterianas, incluidas: *H influenzae, S aureus, S pneumoniae, P aeruginosa y M catarrhalis*. Las biopelículas de *S aureus* y *P aeruginosa* se han asociado con un resultado desfavorable después de la cirugía,[12] mientras que las biopelículas de *H influenzae* se asocian con un resultado favorable y enfermedad más leve. En particular, *S aureus* se relaciona

Figura 4. Rinosinusitis crónica.



Adaptado de 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 and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2013. Junio 131: 1479-1490

Figura 5. Factores asociados con rinosinusitis crónica.

Adaptado de Update on the management of chronic rhinosinusitis. Infection and Drug Resistance. 2013:6 1-14.

con un pronóstico pobre, lo que sugiere que las biopelículas de *S aureus* fomentan una respuesta inmunitaria adaptativa Th2 independiente de cualquier efecto superantígeno de estafilococo.[13] Los estudios más recientes sugieren que la interrupción del epitelio del huésped puede permitir la formación de biopelículas mediada por efectos inflamatorios en los tejidos nasosinusales.[14] En general, se acepta ampliamente que las biopelículas son una resistencia a facilitar la adaptación de las bacterias a las defensas del huésped y los antibióticos, ayudando a fomentar la enfermedad recalcitrante. Los casos clínicos de pacientes con biopelículas se correlacionan con formas graves de la enfermedad y de peor evolución posoperatoria. **Figura 6**

INTOLERANCIA A LA ASPIRINA

Los defectos en la vía de los eicosanoides más estrechamente asociados con intolerancia a la aspirina, también se han propuesto como una causa potencial de rinosinusitis crónica con o sin pólipos que se relacionan en 36 a 96% de los casos.[2] El aumento en la síntesis de leucotrienos proinflamatorios y la disminución de la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias (PGE2) se han propuesto como mecanismo para los pólipos nasales en pacientes intolerantes a la aspirina.

RESPUESTA INMUNITARIA INNATA

La hipótesis de la barrera inmunitaria propone que los defectos en la barrera mecánica o la respuesta inmunitaria innata del epitelio nasosinusal se manifiestan como rinosinusitis crónica. Estos defectos, teóricamente, llevan a mayor colonización microbiana con incremento de agentes microbianos, daños acentuados en la barrera y respuesta inmunitaria adaptativa compensatoria. Los genes que pudieran estar implicados en el cambio hacia la producción de citocinas Th2 incluyen: TSLP, IL-33, IL- 25 y los genes en la fuerte respuesta de células B son: BAFF, CXCL12 y CXCL13.[15] Una respuesta adaptativa excesiva o inapropiada Th2 en este entorno puede reducir aún más la función de la barrera y disminuir la inmunidad innata, creando así un círculo vicioso de la enfermedad.

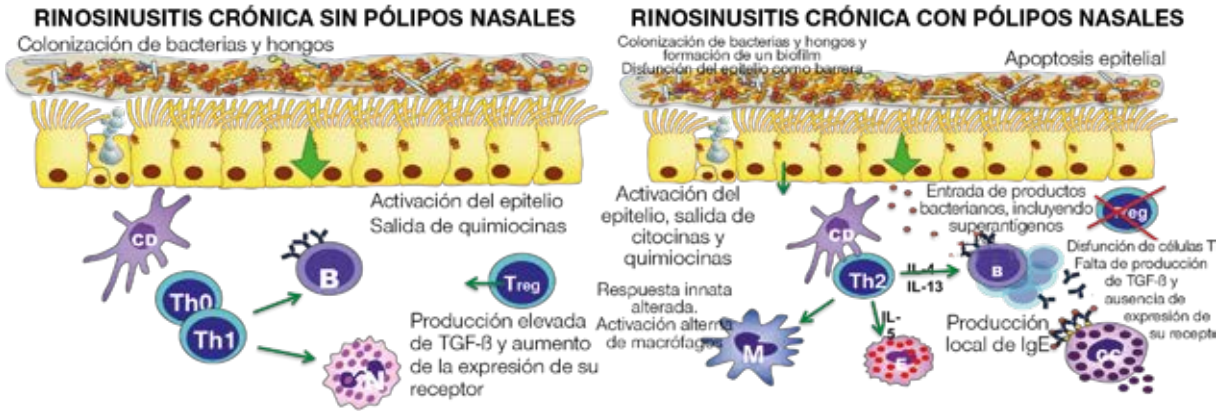
GENÉTICA Y OTRAS

Los factores del huésped que determinan la susceptibilidad a la rinosinusitis crónica dependen, en parte, de la variación genética a través de las principales vías que rigen los aspectos inmunológicos de la mucosa nasal. La fibrosis quística es el prototipo de "rinosinusitis crónica genética" en el que la disfunción del gen CFTR desencadena funciones inmunitarias innatas y de barrera defectuosas. En las formas más severas de rinosinusitis crónica con o sin pólipos una nueva evidencia apoya la generación de autoanticuerpos locales que acentúan el daño tisular.[16]

TRATAMIENTO

El grupo de expertos EPOS 2012, siguiendo el enfoque de la medicina basada en la evidencia (**Cuadro 1**) recomienda para pacientes con rinosinusitis aguda y

Figura 6. Mecanismos patogénicos en la rinosinusitis crónica.



TEXTO; CC, célula cebada; CD, célula dendrítica; E, eosinófilo; IL, interleucina; M, macrófago; Ne, neutrófilo; Treg, célula T reguladora, TSLP, linfopoyetína estromal tímica. Modificado de Akdis CA et al. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:1479-90

Cuadro 1. Categoría de la evidencia

Ia	Evidencia de metanálisis de ensayos controlados con asignación al azar
Ib	Evidencia de al menos un ensayo controlado con asignación al azar
IIa	Evidencia de al menos un estudio controlado sin asignación al azar
IIb	Evidencia de al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental
III	Evidencia de estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles
IV	Evidencia de los informes de comités de expertos u opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambos
Fuerza de la recomendación	
A	Directamente basada en categoría de evidencia I
B	Directamente basada en categoría de evidencia II o recomendaciones extrapoladas de la categoría de evidencia I
C	Directamente basadas en la categoría de evidencia III o recomendaciones extrapoladas de la categoría I o II de evidencia
D	Directamente basada en la categoría de evidencia IV o recomendación extrapolada de la categoría I, II o III de medicina basada en la evidencia es un importante método para la elaboración de directrices.

crónica las siguientes directrices de esquemas de tratamiento.

Tratamiento médico

La mayor parte de los eventos de rinosinusitis aguda son de alivio espontáneo, en particular cuando son causados por rinovirus y coronavirus.

Los patógenos bacterianos más comunes causantes de rinosinusitis aguda bacteriana son: *S pneumoniae, H influenzae, S pyogenes, M catarrhalis y S aureus*.[3] La amoxicilina-ácido clavulánico es el principal antibiótico indicado en el tratamiento de pacientes con rinosinusitis aguda leve. A pesar de la resistencia a la amoxicilina se estima que, aproximadamente, 80% de los casos de rinosinusitis aguda leve reaccionan favorablemente a una dosis alta de amoxicilina. Sin embargo, existe aumento en la resistencia a este antibiótico, sobre todo en infecciones por *S pneumoniae* y *H influenzae*. La introducción de la vacuna antineumocócica conjugada ha dado lugar a cambios en el perfil de patógenos. Los cambios referidos en la patogenicidad bacteriana en la rinosinusitis aguda deben considerarse antes de indicar tratamiento con antibióticos.

EPOS 2012 recomienda que el tratamiento sintomático solo sea para episodios no complicados de rinosinusitis aguda. El tratamiento con antibióticos se reserva para niños con complicaciones. Quienes no han recibido múltiples cursos previos de antibióticos pueden tratarse con 40 u 80 mg/kg/día de amoxicilina. Otras opciones razonables y seguras son la amoxicilina con ácido clavulánico y las cefalosporinas, con alcance antimicrobiano para organismos típicos. En casos de hipersensibilidad a cualquiera de los antimicrobianos anteriores, las alternativas incluyen: trimetoprima-sulfametoxasol, azitromicina o claritromicina. La clindamicina está indicada cuando se sospecha la existencia de organismos anaerobios, sin olvidar que carecen de acción en contra de organismos gramnegativos.[2,8]

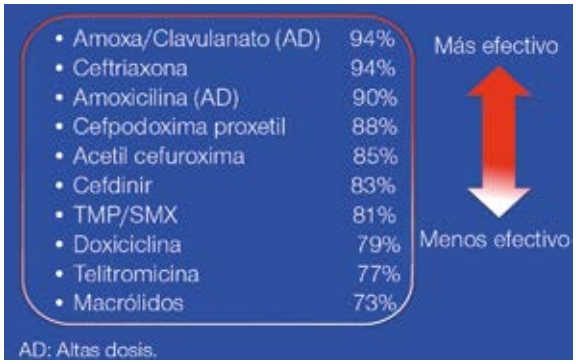
La rinosinusitis crónica en niños no está suficientemente estudiada como sí lo está en los adultos. Es indispensable considerar que a la aparición de la enfermedad contribuyen factores bacteriológicos e inflamatorios. Las adenoides son un contribuyente destacado en pacientes pediátricos. El tratamiento quirúrgico está reservado a la minoría de pacientes que no reaccionan favorablemente al tratamiento con fármacos.[2]

En la bibliografía no hay suficiente evidencia que apoye la indicación de antibióticos para tratamiento de niños con rinosinusitis crónica. A pesar de la falta de pruebas convincentes para apoyar la prescripción de antibióticos en este grupo de pacientes, los autores refieren que en la práctica estos niños son, a menudo, tratados con los mismos antibióticos que figuran en el esquema de la rinosinusitis aguda, pero normalmente por periodos más largos que varían de 3 a 6 semanas.[2,8] **Figura 7**

Tratamiento quirúrgico

La adenoidectomía es eficaz para disminuir o eliminar los síntomas de la rinosinusitis crónica en 50% de los niños operados, cuando están relacionados con adenoiditis.[2] La cirugía endoscópica para pacientes con rinosinusitis está indicada cuando hay enfermedad crónica en quienes ha fracasado el tratamiento médico con un curso de antibióticos y esteroides intranasales

Figura 7. Eficacia de antibióticos en rinosinusitis crónica.



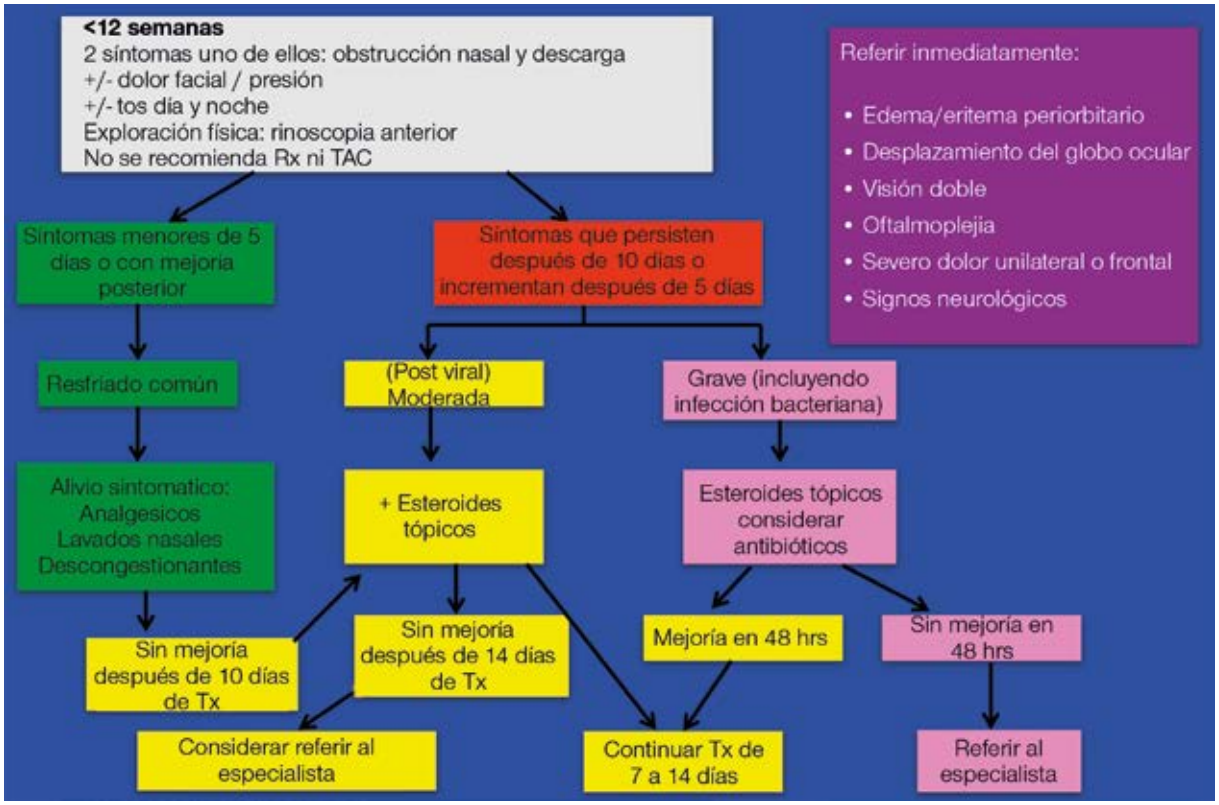
Adaptado de Update on the management of chronic rhinosinusitis. Infection and Drug Resistance. 2013:6 1-14.

o sistémicos.[8] La evidencia pone de manifiesto que para que la cirugía sea eficaz para aliviar el problema, es necesario evaluar adecuadamente la eficacia de las intervenciones quirúrgicas antes de aceptarlas como tratamiento convencional. Para esto es indispensable una clara definición de la enfermedad y de las medidas de procedimientos estandarizados. La revisión Cochrane sugiere que la cirugía endoscópica funcional de senos no ha demostrado ventajas adicionales a las obtenidas con los tratamientos médicos.[17]

CONCLUSIONES

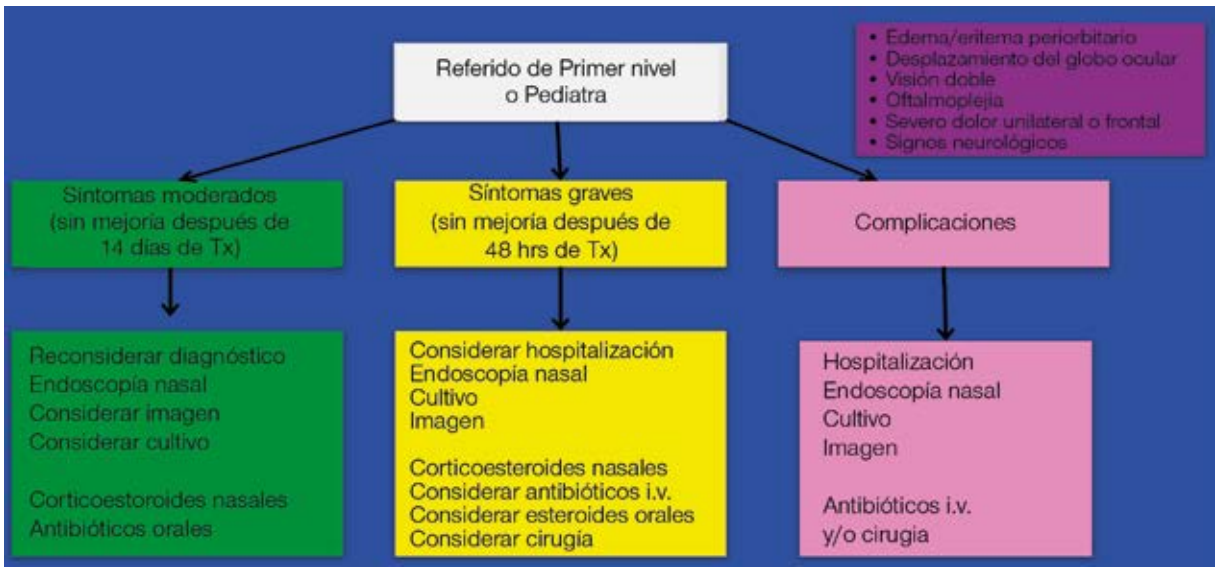
La rinosinusitis crónica es una enfermedad compleja que sigue desafiando a los especialistas y estudiosos de este padecimiento. En la actualidad está por demás demostrado que la inflamación crónica es el factor etiológico dominante que define esta enfermedad, que resulta de una interacción huésped-ambiente disfuncional. Los inmunomoduladores, como los anticuerpos

Figura 8. Tratamiento de pacientes con rinusinusitis aguda.



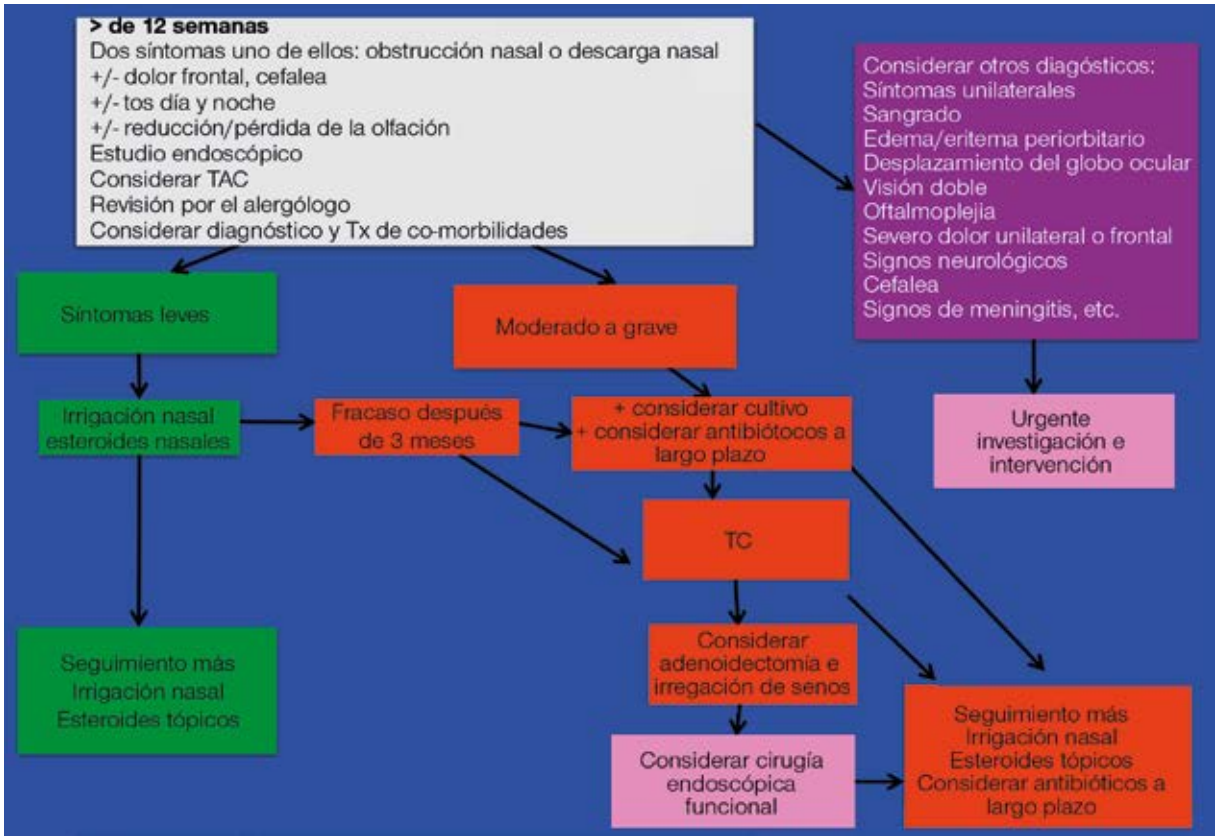
Adaptado de EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement 23:1-298.

Figura 9. Tratamiento por el especialista de pacientes con rinusinusitis aguda.



Adaptado de EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement 23:1-298.

Figura 10. Tratamiento de pacientes con rinusinusitis crónica por el especialista.



Adaptado de EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement 23:1-298.

anti-IL5 y anti-IgE, son prometedores campos de investigación en curso que consideran la fisiopatogenia de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2011 May;86(5):427-43.
2. Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Barrody F., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement 23:1-298.
3. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. Rhinology. 2011 Sep;49(3):264-71.
4. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004 130(1 Suppl):1-45.
5. Park IH et al. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Dec; 74 (12): 1347-50.
6. Lin SW, Wang YH, Lee MY, Ku MS, Sun HL, Lu KH, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012 Jan;76(1):70-5.
7. Akdis C., Bachert C., Cingi C., Dykewicz M., Hellings P., Naclerio R., 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 and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2013 Junio 131: 1479-1490.
8. Cain R., Lal D. Update on the management of chronic rhinosinusitis. Infection and Drug Resistance. 2013:6 1-14.
9. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol 2004;114:155-212.
10. Suh JD, Ramakrishnan V, Palmer JN. Biofilms. Otolaryngologic clinics of North America. 2010 Jun;43(3):521-30, viii.
11. Zernotti ME, Angel Villegas N, Roques Revol M, Baena-Cagnani CE, Arce Miranda JE, Paredes ME, et al. Evidence of bacterial biofilms in nasal polyposis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(5):380-5
12. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on post- sinus surgical outcomes. American journal of rhinology. 2008 Jan-Feb;22(1):1-6.
13. Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, Jervis-Bardy J, Field J, Wormald PJ, et al. Adaptive immune responses in Staphylococcus aureus biofilm-associated chronic rhinosinusitis. Allergy. 2011 Aug 11;66(11):1449-56
14. Wood AJ, Fraser J, Swift S, Amirapu S, Douglas R. Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? International forum of allergy & rhinology. 2011:1-5.
15. Patadia M, Dixon J, Conley D, Chandra R, Peters A, Suh LA, et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. Am J Rhi- nol Allergy 2010; 24:11-6.
16. Tan BK, Li QZ, Suh L, Kato A, Conley DB, Chandra RK, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2011; 128:1198-206.e1.
17. Piromchai P., Kasemsiri P., Laohasiriwong S., et al. Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options. International Journal of General Medicine. 2013:6 453-464.

16

Asma

Carlos Báez Loyola

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la infancia. Se inicia a temprana edad, con cursos y fenotipos diversos que pueden evolucionar o remitir con el tiempo. Es más prevalente en niños con antecedentes familiares de atopia. Los síntomas y las exacerbaciones se desencadenan por una amplia variedad de: infecciones virales, alergenos extra e intra domiciliarios, ejercicio, humo del tabaco y mala calidad del aire.[1-5]

DEFINICIÓN

El asma es un proceso inflamatorio crónico de la vía aérea que se asocia con hiperreactividad, grados variables de obstrucción y episodios recurrentes de tos, sibilancias, disnea y sensación de opresión torácica.[1] De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA 2014): "Es un padecimiento heterogéneo, con diversos fenotipos, caracterizado por inflamación crónica de la via aérea que, en individuos susceptibles, causa episodios recurrentes de tos, sibilancias y disnea que varían con el tiempo y en intensidad. Estos síntomas se asocian con una amplia y variable limitación del flujo aéreo que es, parcialmente, reversible en forma espontánea o con tratamiento. La inflamación incrementa la respuesta de las vías respiratorias a una variedad de estímulos".[2,3]

PREVALENCIA

El asma la padecen personas de todas las edades y puede ser grave o, incluso fatal en algunos casos. La prevalencia se calcula en 300 millones de personas en todo el mundo, con alrededor de 250,000 muertes anuales atribuidas a la enfermedad.[1] Las causas de estas últimas se originan por falta de tratamiento adecuado o carencia de acceso al tratamiento. En México, según el Censo de Población de 2005, el asma afectó a 7.7% de la población total (cerca de 8.2 millones de personas) y se calcula que para el año 2020 afectará a la octava parte de la población (poco más de 15 millones de individuos) y en el 2040 uno de cada 4 mexicanos padecerá asma. De acuerdo con el estudio ISAAC, llevado a cabo en escolares y adolescentes, la prevalencia de asma varía ampliamente, pero la mayor es en escolares de Mérida, Villahermosa y Mexicali. Las ciudades con mayor prevalencia en adolescentes fueron Villahermosa, Mérida y la Ciudad de México.[6] **Cuadro 1**

HISTORIA NATURAL DEL LACTANTE CON SIBILANCIAS

El asma puede ser persistente, remitir por completo (transitoria) o reaparecer. Por esto es importante conocer la historia natural y los factores de riesgo de padecer asma persistente; un porcentaje considerable

Cuadro 1. Prevalencia de asma en México

Escolares Asma	Adolescentes Asma
• Mérida 12.5 %	• Villahermosa 15 %
• Villahermosa 11.7%	• Mérida 13 %
• Mexicali 7.8 %	• DF Norte 8 %
• DF Norte 8 %	• Monterrey 7.2 %
• Monterrey 5.8 %	• **Promedio 10 %**
• **Promedio 7.7 %**	

de niños con sibilancias las superan con el crecimiento a determinada edad. La disminución de la función pulmonar se manifiesta antes de la edad escolar (6 años), sobre todo en los niños con inicio de los síntomas antes de los tres años, relacionados con atopia; por esto el tratamiento temprano y oportuno es decisivo.[7,8,9]

En pacientes pediátricos se han propuesto cuatro patrones de sibilancias recurrentes; los dos primeros solo pueden discriminarse retrospectivamente por lo que no son de utilidad a la hora de tratarlos:[9]

1. **Sibilante transitorio temprano no atópico**: niños con sibilancias recurrentes durante los primeros 3 años de vida pero que dejan de silbar después de esa edad. Este grupo suele relacionarse con el antecedente de tabaquismo materno, no son atópicos, y tienen concentraciones de IgE normales, su función pulmonar está disminuida al nacer y al final mejora, pero persiste disminuida.
2. **Sibilante transitorio tardío no atópico**: niños con sibilancias recurrentes desde los primeros 3 años de vida, pero que dejan de silbar después de los 13 años, no son atópicos y sus cuadros casi siempre se desencadenan por infecciones respiratorias virales. Al inicio, la función pulmonar es normal y al final puede seguir así o disminuida, con concentraciones de IgE normales
3. **Sibilante persistente temprano atópico**: niños con sibilancias recurrentes a partir de los 3 años y que persisten con ellas. Por lo general tienen antecedentes familiares de atopia (dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis) e IgE elevada. La función pulmonar inicial casi siempre está disminuida o normal, pero al final generalmente está disminuida.
4. **Sibilante persistente tardío atópico:** niños que inician con sibilancias recurrentes y persistentes después de los 3 años, con antecedentes familiares de atopia e IgE elevada. Al inicio la función pulmonar es normal y al final estará disminuida.

La incidencia más alta de sibilancias se registra durante el primer año de vida. De acuerdo con el estudio de la cohorte de Tucson, de Fernando Martínez, que le ha dado seguimiento a una población desde su nacimiento, 50% de los infantes tendrá, en los primeros 2 a 3 años, al menos 1 episodio de sibilancias. De ese 50%, la mitad experimentará un segundo episodio de sibilancias antes de los 3 años, que se diagnostica como bronquiolitis; su desencadenante más común es el virus sincitial respiratorio.

Los pacientes con tres o más episodios de sibilancias se diagnostican con síndrome asmático y deberán tratarse como tales. Estos pacientes tienen alto riesgo de padecer asma persistente. La frecuencia y severidad de los episodios durante los primeros años de vida están estrechamente relacionados con el pronóstico posterior. La incidencia y prevalencia de sibilancias disminuyen significativamente conforme se avanza en edad.[1,9]

Puesto que existen factores determinantes para padecer asma persistente se creó el Índice Predictivo del Asma, publicado inicialmente por Castro Rodríguez y su grupo y luego adaptado o modificado por Guilbert. Este Índice es la herramienta más sencilla y precisa para poder predecir, modestamente, qué niños tendrán asma persistente a los 6 años; en la actualidad está incluido como recomendación en los lineamientos de GINA (evidencia C).[2,3]

CLASIFICACIÓN

Existen varias clasificaciones: **por *edad,*** y se denomina asma infantil, que es la que padecen niños de 2 a 3 años. Por ***fenotipo*** o por diferentes desencadenantes: virus, alergenos, ejercicio y mixta.

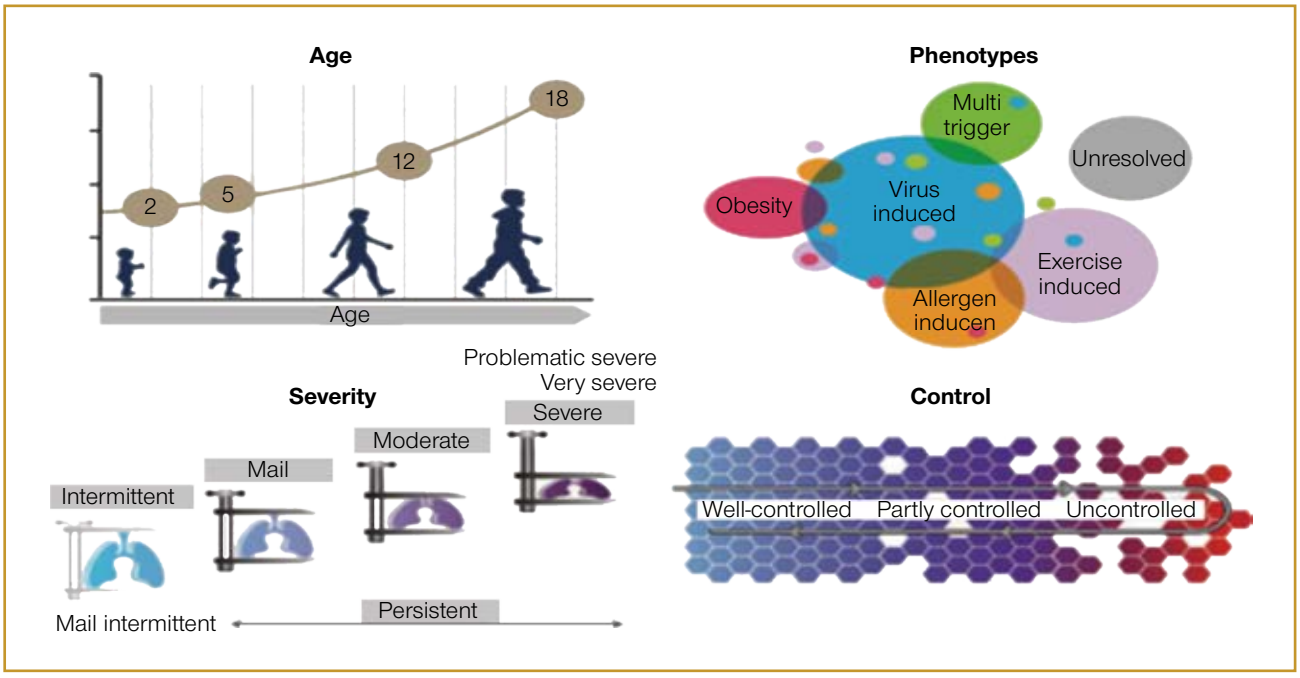
Otra clasificación es la que se basa en la gravedad de la enfermedad y frecuencia de los sintomas al inicio del tratamiento o al momento del diagnóstico: intermitente, leve persistente, moderada persistente y grave persistente.

La siguiente clasificacion es la que se refiere a los niveles de control: no controlada, parcialmente controlada y bien controlada. Esta clasificación es la más util durante el seguimiento del paciente.[1,14] **Figura 1**

FISIOPATOGENIA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la via aérea, que cursa con grados variables de hiperreac-

Figura 1. Clasificación del asma.

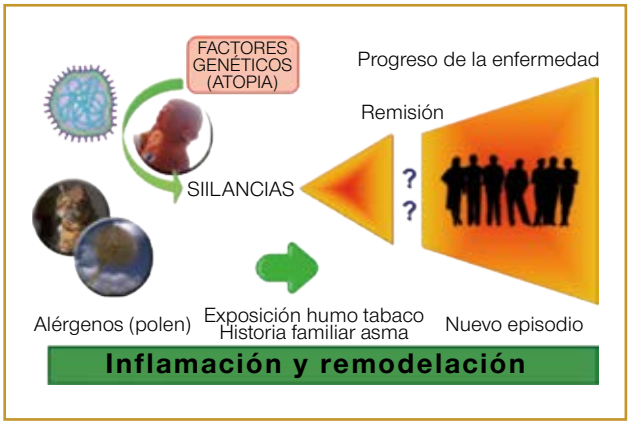


tividad; estos procesos pueden dar lugar a cambios estructurales, como la remodelación, que parece corresponder a una presentación clínica de ***endotypo***. Algunos pacientes remodelan muy temprano, es decir con poco tiempo de evolución; en cambio, otros nunca remodelan.

El asma puede aparecer a cualquier edad, pero la mayor parte de las veces se inicia durante la infancia; su manifestación depende de la carga genética y de la interacción con el medio ambiente.[7,8] **Figura 2**

El proceso de sensibilización (producción de anticuerpos IgE) que sucede a temprana edad es un factor de riesgo importante para padecer asma persistente, sobre todo en los niños que viven en los países industrializados. Evitar respirar el humo del tabaco durante el embarazo y a lo largo de los años de infancia es la única medida de prevención primaria o factor ambiental susceptible de modificación.

Figura 2. Historia natural del asma.



Los mastocitos, eosinófilos, linfocitos, macrófagos, células dendríticas y otros que contribuyen a la inflamación, como las células estructurales, epiteliales y del músculo liso, también contribuyen al proceso de inflamación. Esas células inflamatorias y estructurales producen, colectivamente, mediadores: citocinas, quimiocinas y leucotrienos que incrementan la respuesta inflamatoria y favorecen el estrechamiento y la hiperreactividad de la via aérea. Esa hiperreactividad se asocia con excesiva contracción del músculo liso bronquial en respuesta a irritantes inespecíficos e infecciones virales, además de mecanismos neurales iniciados por la inflamación y que contribuyen a la hiperreactividad.

Los episodios agudos de estrechamiento de la vía aérea se inician debido a una combinación de: edema, infiltración de células inflamatorias, hipersecreción de moco, contracción del músculo liso y descamación epitelial. En general, esos cambios son reversibles con o sin tratamiento; conforme la enfermedad avanza esa reversibilidad característica del asma se va perdiendo porque la estrechez de la vía aérea también se torna mayor (remodelación).[1,7,8,10]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma es clínico; las sibilancias recurrentes se aceptan universalmente como el parámetro de inicio para el diagnóstico de asma o síndrome asmático de la infancia. Si bien no se especifica la cantidad y la frecuencia de esos episodios, se propone la coexistencia de tres o más episodios de sibilancias en niños menores de 3 años para diagnosticarles síndrome asmático. Existen otros síntomas característicos del asma que son importantes para establecer el diagnóstico: episodios recurrentes de tos, que es más frecuente por la noche o al correr, reir o hacer ejercicio; sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica. Los síntomas de asma no son patognomónicos y pueden aparecer debido a diferentes situaciones; por eso cuando el paciente no reacciona adecuadamente al tratamiento convencional debe establecerse el diagnóstico diferencial.[1,15] **Cuadro 2**

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE NIÑOS ASMÁTICOS

La meta del tratamiento se dirige a controlar la enfermedad, prevenir las exacerbaciones con un mínimo o nulos efectos secundarios.[1,2,4,5,16]

Educación: debe ser un proceso continuo en donde cada visita al médico se aprovecha para reforzar los conocimientos respecto de la naturaleza de la enfermedad, tipos de tratamiento, técnica de inhalación, plan para las crisis, etc. La educación debe resaltar la importancia del apego al tratamiento, incluso en ausencia de síntomas. La educación se impartirá de acuerdo con la edad del paciente y su condición socio-cultural.

Evitar los desencadenantes: los síntomas de asma y las exacerbaciones se desencadenan por una variedad de estímulos específicos y no específicos. Si estos factores se evitan ello se verá reflejado en la actividad de la enfermedad. Las pruebas cutáneas o la determinación de IgE *versus* alergenos son útiles para conocer específicamente estos factores. Evitar por completo los alergenos es prácticamente imposible, pero no por ello debe dejarse de recomendar la observación de medidas ambientales. Siempre deberá insistirse en evitar el humo del tabaco y otros alergenos intradomicilarios: polvo casero y la humedad. Cuando quede demostrada la sensibilidad al ASA o AINES deberán evitarse.[1,7]

Tratamiento con fármacos

La meta del tratamiento del asma es el control con la menor cantidad posible de medicamentos y con mínimos o nulos efectos secundarios. El tratamiento es crónico, enfocado a combatir la inflamación. Deberá diferenciarse entre el indicado para las exacerbaciones agudas y el dirigido al control a largo plazo. El tratamiento se seleciona de acuerdo con la severidad y el grado de control (escalonado), según la persistencia de los síntomas, fenotipo y apego. En un futuro no muy lejano será necesario tomar en cuenta el genotipo porque algunos niños no reaccionan a los tratamientos específicos o lo hacen mejor a uno que a otro. En general, la primera recomendación para niños son los corticoesteroides inhalados o los antagonistas del receptor de leucotrienos. La Guía del Consenso PRACTALL indica qué tipo de pacientes se benefician más con los corticoesteroides inhalados y cuáles con los antileucotrienos.[2,5]

El tratamiento debe indicarse durante 1 a 3 meses. Al subir de nivel en el tratamiento es necesario incrementar la dosis del corticoesteroide inhalado o combinarlo con el antileucotrieno; esto dependerá de si se consigue o no el control de la enfermedad. Antes de subir

Cuadro 2. Diagnóstico de asma

- **Antecedentes:** síntomas respiratorios recurrentes de: tos, sibilancias, disnea y opresión torácica. Estos síntomas se manifiestan o empeoren durante la noche o temprano por la mañana; se exacerben con el ejercicio, infección viral, humo del cigarro, polvo, mascotas, humedad, cambios climáticos, alergenos, llorar o reir.
- **Historia personal de atopia** (dermatitis atópica, alergia a alimentos, rinitis alergica).
- **Historia familiar de asma o alergias**.
- **Examen físico:** sibilancias a la auscultación, síntomas de rinitis o eccema.
- **Prueba terapéutica:** con medicamentos antiasmáticos.
- **Evaluación funcional**: espirometría en niños mayores de 5 a 7 años (según su capacidad).
- **Flujo espiratorio pico:** en menores de 5 añostambién puede realizarse una oscilometría.
- **Evaluación de atopia:** IgE total, pruebas cutáneas o determinación de IgE específica por Inmunocap (estudio útil para predecir el riesgo de asma persistente y para tratar la alergia como factor desencadenante en pacientes atópicos).
- **Evaluación de la inflamación:** (FeNO) óxido nítrico exalado, eosinófilos en esputo.

de nivel es necesario valorar el apego al tratamiento, la técnica de inhalación y el cumplimiento de las medidas de control ambiental. Cuando se consigue el control durante 3 meses puede valorarse bajar de nivel y permanecer con el medicamento con el que se consigue el control y menos efectos secundarios.[2,3]

En el tratamiento del asma para niños mayores de 4 a 5 años pueden indicarse otros medicamentos: combinación de corticoesteroide inhalado y beta 2 agonista de acción prolongada; en casos graves anticuerpos monoclonales (omalizumab).

Por fortuna, 75% de los pacientes se encuentra en la clasificación de asma leve, 15% en moderada y solo 5% en grave. Para fines prácticos, los beta 2 agonistas, antileucotrienos, corticoesteroides inhalados y el tratamiento combinado son los indicados en la mayoría de pacientes.[1,2,4,16]

Caracteristicas de las diferentes clases de medicamentos

Medicamentos de rescate

Broncodilatadores

Están indicados para el control de los síntomas agudos. En cuestión de minutos revierten el broncoespasmo. El más indicado es el salbutamol, que es un broncodilatador de primera línea indicado para niños de cualquier edad. Se administra de manera intermitente, solo cuando hay síntomas agudos. Cuando se recurre con más frecuencia de la convencional a estos medicamentos lo mejor es iniciar el tratamiento a largo plazo con antiinflamatorios.

Los beta 2 agonistas por via oral se prescriben poco porque la mayor ventaja se consigue con los de administración por via inhalada, pues originan menos efectos secundarios (taquicardia y temblores). Los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) se indican como segunda línea de tratamiento, aunque son menos efectivos que los beta 2 agonistas de acción corta. Son útiles cuando los efectos secundarios de los SABA son frecuentes.

Otra opción es la combinación de salbutamol con bromuro de ipratropio. Su efecto es de mayor broncodilatación. En general, son bien tolerados. Se recomiendan en el tratamiento de rescate en casos de crisis moderadas a graves.

Corticoesteroides sistémicos

El de mayor prescripción es la prednisolona oral a la dosis convencional, durante un iempo corto de 5 a 7 días.

Oxígeno suplementario

Está indicado en casos de hipoxemia.[16]

Medicamentos para el control a largo plazo

Corticoesteroides inhalados

Son los antiinflamatorios de primera linea para el control del asma; disminuyen los síntomas, mejoran la función pulmonar, reducen las exacerbaciones y las hospitalizaciones en niños de todas las edades. La mayoría de los niños asmáticos se controla con dosis bajas. Los más recomendados son los de menor biodisponibilidad: ciclesonida, mometasona, fluticasona y budesonida. Es necesario conocer la presentacion y prescribir la dosis equipotente de cada uno. El efecto secundario más frecuente con el tratamiento prolongado es la dismunición de la velocidad de crecimiento, que se minimiza con los nuevos esteroides denominados "*soft drugs*" que son de baja biodisponibilidad. Los corticoesteroides inhalados difieren unos de otros en potencia, biodisponibilidad y el propelente utilizado.[17,18,19,23] **Cuadro 3**

Anatgonistas del receptor de leucotrienos

El más prescrito es montelukast, con acción antiinflamatoria. Este fármaco ha demostrado disminuir los síntomas, mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones. Es de segunda linea porque, en general, es menos efectivo que los corticoesteroides inhalados. Algunos estudios no demuestran inferioridad; son particularmente eficaces en el tratamiento de pacientes con asma inducida por ejercicio, por virus en niños pequeños y en quienes cursan, también, con rinitis alérgica y asma.

La ventaja de montelukast es su administraciuón por via oral. Es bien tolerado y prácticamente sin efectos secundarios. Es unos de los medicamentos indicados

Cuadro 3. Equivalencias de dosis bajas

Medicamento	Dosis en µg	Biodisponibilidad
Beclometasona dipropionato HFA	100	15%
Budesonida	100	11%
Ciclesonida	80	< 1%
Propionato de fluticasona HFA	100	< 1%
Furoato de mometasona	100	< 1%

como terapia aditiva o, conjuntamente, con el tratamiento combinado. Es un ahorrador de esteroides porque permite la redución de la dosis del corticoesteroide inhalado. En general, los pacientes han demostrado un excelente apego a sus dosis.[24,25,26]

Beta 2 agonistas de acción prolongada

Los más indicados hasta ahora son salmeterol y formoterol. Pueden prescribirse a pacientes a partir de los 4 años de edad, siempre en combinación con un corticoesteroide inhalado y, de preferencia, en el mismo dispositivo. Nunca deben indicarse como monoterapia porque está descrito que en una pequeña cantidad de pacientes, aunque no estadísticamente significativa, incrementa el riesgo de exacerbaciones y muertes asociadas al consumo regular de estos medicamentos.[29]

Combinaciones fijas con un beta 2 agonistas de acción prolongada + ICS

Lás más indicadas son salmeterol + fluticasona, formoterol + mometasona y formoterol + budesonida. En niños mayores de 4 a 5 años con asma no controlada o clasificada como moderada a grave, sin duda, son el medicamento de elección. Debido a la rapidez de acción del formoterol, comparable con los beta 2 agonistas de acción corta, se ha propuesto la estrategia SMART que propone prescribir la combinación con formoterol tanto como controlador como rescatador. En realidad, hacen faltan más estudios para recomendar su prescripción de esta manera. Están en estudio nuevas combinaciones con otros beta 2 agonistas de acción corta: vilanterol + fluticasona para aplicación una vez al día, aparentemente con consecuencias prometedoras.[27-30]

Tiotropio

Es un anticolinérgico de acción prolongada de toma única diaria, que se agrega al tratamiento combinado de beta 2 agonista de acción prolongada y corticoesteroide inhalado. Se aprobó con indicación para pacientes con asma a partir de los 12 años de edad. Hay estudios de eficacia y seguridad en niños de 1 a 6 años. En asmáticos moderados el tiotropio y corticoesteroide inhalado es igualmente efectivo a la combinacion de beta 2 agonista de acción prolongada y corticoesteroide inhalado y más efectivo que duplicar la dosis de corticoesteroide inhalado. En el asma grave sintomática, a pesar de dosis altas de corticoesteroide inhalado y beta 2 agonista de acción prolongada, más tiotropio, aumenta significativamente la función pulmonar y reduce las exacervaciones. Es bien tolerado y no se ha asociado con aumento de efectos adeversos.

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal con indicación en niños con asma alérgica, mayores de 6 años, que no se controlen adecuadamente con el tratamiento convencional. La dosis se calcula con base en el peso y las concentraciones de IgE. Se aplica por via subcutánea y ha demostrado reducir los síntomas y exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. Su costo no es accecible a la mayoría de la población, circuntancia por la que es necesario valorar el costo-beneficio.[31] **Figura 3**

Inmunoterapia

La inmunoterapia alergeno-específica ha demostrado ser la única opción terapéutica capaz de modificar la historia natural de la enfermedad. Consiste en la administración de extractos alergénicos en dosis crecientes para inducir la tolerancia clínica en pacientes con asma o síntomas inducidos por alergenos.

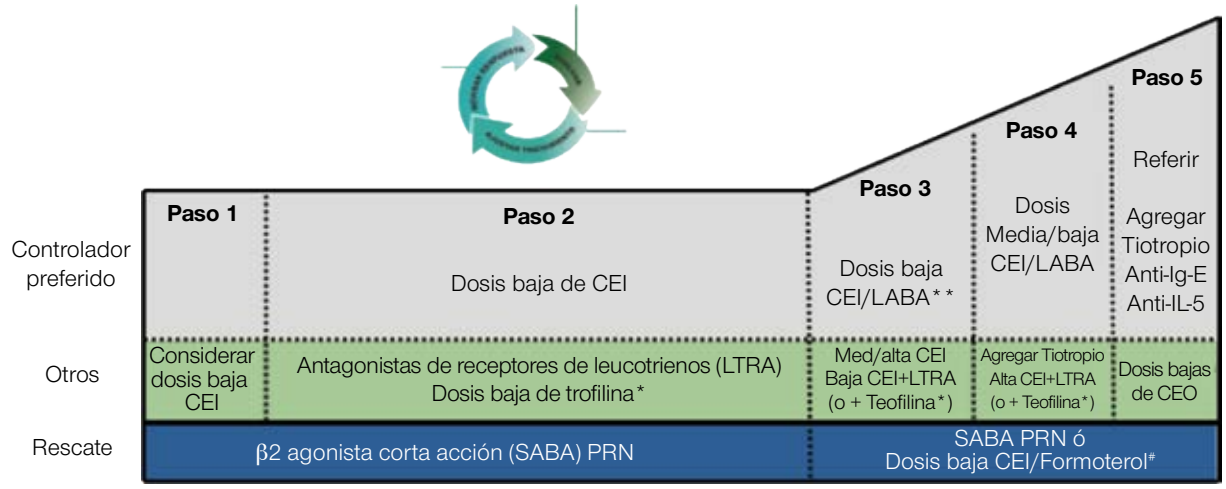
La inmunoterapia subcutánea ha demostrado ser clínicamente efectiva en pacientes con asma alérgica; con ella hay una reducción significativa de los síntomas en pacientes con hiperreactividad y también disminución importante de los requerimientos de medicación. Sus ventajas son mayores cuando se utilizan alergenos estandarizados y se aplican a la dosis adecuada. Lo común es su administración subcutánea una vez por semana durante 3 a 5 años. En general, se recomienda indicarla a niños mayores de 3 años aun cuando hay estudios que demuestran efectividad en menores con síntomas a temprana edad.

La inmunoterapia subcutánea tiene importantes ventajas en relación con el tratamiento solo con fármacos:

- Es el tratamiento más a la mano para combatir la causa del asma alérgica.
- Su ventaja clínica persiste incluso luego de descontinuar el tratamiento.
- Se ha relacionado con una participación preventiva en la marcha atópica porque previene la evolución de rinitis a asma.

La inmunoterapia subcutánea solo deben administrarla especialistas en alergia pediátrica, certificados y experimentados en la identificación y tratamiento de las reacciones potenciales anafilácticas. También está indicada por via sublingual y es menos molesta y más

Figura 3. Tratamiento escalonado de asma GINA 2018.



CEI: Corticosteroide inhalado; LABA: β2 agonista de acción prolongada; LTRA: Antagonista del receptor de leucotrianos; CEO: Corticosteroides orales

*No para niños <12 años

**Para niños de 6/11 años, de preferencia el paso 3 ser'a tratamiento de media dosis ICS

#Para los pacientes prescritos BDP/formoterol o BUD/formoterol mantenimiento y terapia de alivio

+Tiotropio por nube suave es un tratamiento agregado para los pacientes ≥12 años con historial de exacerbaciones

amigable en términos de la via de administración. Es una opción con un perfil de seguridad más favorable, aunque aparentemente menos efectiva que la inmunoterapia subcutánea. Se admistra en forma sublingual y el paciente debe retener las gotas durante unos dos minutos para su adecuada absorción. Se administra diariamente o cada tercer dia. Se requieren más estudios para confirmar su eficacia en niños con asma alérgica.[20-23]

RECUADRO

Mandamientos del tratamiento del asma

1. Deberás dar tratamiento farmacológico por pasos o niveles de control.
2. Solo indicarás beta 2 agonistas como rescatadores.
3. Deberás recetar antiinflamatorios como base del tratamiento antiasmático en todos los casos.
4. En casos leves persistentes solo escogerás uno de los medicamentos recomedados (ICS o antileucotrienos).
5. Los antileucotrienos (LT) son especialmente útiles en niños con asma leve y en la comorbilidad de asma y rinitis alérgica.
6. Sabrás que la mejor elección de medicamentos de la terapia combinada son los corticoesteroides inhalados junto con beta 2 agonistas de acción prolongada.
7. Nunca indicarás beta 2 agonistas de acción prolongada como monoterapia.
8. En los casos graves aumentarás la dosis del corticoesteroide inhalado.
9. Agregarás otro medicamento (tiotropio) a la terapia sinérgica solo en los casos graves o de difícil control.
10. Enviarás al especialista en alergia a los pacientes de difícil control.

APEGO AL TRATAMIENTO

Uno de los problemas a tomar en cuenta antes de decidir subir de nivel o cambiar la medicación es valorar el apego al tratamiento, revisar las medidas de control ambiental y la aplicación correcta de la técnica de inhalación. Un medicamento puede ser eficaz (en estudios clinicos) pero no efectivo en la vida real, en donde hay que tomar en cuenta varios factores: educación del paciente, si el medicamento es oral o inhalado, frecuencia de la dosificación, temor a los efectos secundarios, técnica de inhalación, inicio de acción y el costo. "*Un medicamento no funciona si el paciente no se lo toma*". El arte de la medicina radica no solo en dar la prescripción sino en convencer al paciente de tomársela a pesar de la ausencia de síntomas.[34]

CONCLUSIONES

La prevalencia de asma en niños se incrementa cada año. La Secretaría de Salud de México informó en 2011 que 22% de los casos nuevos de asma se dan en niños de 1 a 4 años; 18% entre 5 y 9 años y 10% entre quienes tienen entre 10 y 14 años. Esto indica que 51% de los nuevos casos de asma se registra en pacientes pediátricos. El temor al diagnóstico, la falta de tratamiento a largo plazo de la inflamación y la animadversión a los efectos secundarios, disminuye el apego al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico temprano y oportuno si bien no modifica la historia natural de la enfermedad, sí puede prevenir los cambios en la función pulmonar.[10,19] El apego y las repercusiones finales pueden mejorarse con mayor comunicación entre el médico y el paciente, y con mayor educación de los alcances de los cuidados para disminuir las exacerbaciones del asma.

REFERENCIAS

1. Papadopoulos NG, et al. International Consensus on ICON Pediatric Asthma. Allergy 2012;67: 976-97. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. http://www.ginasthma.org.
3. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2009. http://www.ginasthma.org/.
4. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD, USA: National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007.
5. Bacharier LB, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5–34.
6. Pearce N, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 2007;62:758-66.
7. Sporik R, Holgate ST, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. N Engl J Med 1990;323:502-7.
8. Woodcock A, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:433-39.
9. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. J Allergy Clin Immunol 2011;128:939-45.
10. Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. Thorax 2011;66:157-62.
11. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003;349:1414-22.
12. Martinez FD, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-38.
13. Castro-Rodriguez JA, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000;1(Pt 1):1403-6.
14. Bacharier LB, et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:426-32.
15. Pedersen S. Preschool asthma–not so easy to diagnose. Prim Care Respir J 2007;16: 4-6.
16. Brand PL, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J 2008;32:1096-110.
17. Murray CS, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. Lancet 2006;368:754-62.
18. Bisgaard H, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.
19. Guilbert TW, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
20. Durham SR, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med 1999;341:468-75.
21. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. Allergy 2002;57:306-12.
22. Jacobsen L, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy 2007;62:943-48.
23. Leone FT, et al. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. Chest 2003;124:2329-40.
24. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Engl J Med 1999;340:197-206.
25. Price D, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. N Engl J Med 2011;364:169-707.
26. Garcia Garcia ML, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. Pediatrics 2005;116:360-69.
27. Woolcock A, et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1481-88.
28. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. Thorax 2012;67:342–349.
29. Lemanske RF Jr, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 2010;362:975-85
30. Bisgaard H, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006;130:1733-43.
31. Finn A, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:278-84.
32. Busse W, et al. Lowdose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2001;107:461-68.
33. Szefler SJ, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:233-42.
34. Gibson NA, et al. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. Thorax 1995;50:1274-79.

17

Gamaglobulina en enfermedades autoinmunitarias

Beatriz Yanet Gaxiola Arredondo, Víctor Manuel Hernández Bautista

Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo de padecimientos donde se pierde la capacidad del sistema inmunológico de autorregularse y conservar la tolerancia hacia antígenos propios. Se despierta una respuesta, fundamentalmente, representada por anticuerpos y linfocitos T autorreactivos dirigidos contra dicho antígeno. Esto condiciona un proceso patológico que puede afectar órganos y sistemas. Este fenómeno se denomina autoinmunidad. Se trata con esteroides y fármacos inmunosupresores, más recientemente con anticuerpos monoclonales. Desde hace mucho tiempo se reconoce que la gammaglobulina intravenosa no solo tiene el valioso papel del tratamiento de reemplazo en pacientes afectados por inmunodeficiencia primaria, fundamentalmente los que tienen hipogammaglobulinemia,[1-7] sino que también es capaz de atenuar la respuesta autoinmunitaria e inflamatoria; estos efectos le confieren el papel de inmunomodulador no inmunosupresor. Esta característica de la gammaglobulina intravenosa se descubrió por serendipia, cuando Imbach trató dos pacientes con hipogamaglobulinemia que también padecían trombocitopenia. Observó que la cantidad de plaquetas se incrementaba durante el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina intravenosa. Desde entonces, la gammaglobulina intravenosa se ha constituido en una parte importante del tratamiento de las formas severas de púrpura trombocitopénica autoinmunitaria. Además, se ha visto que las dosis altas de IgG tienen un efecto benéfico en gran cantidad de padecimientos en los que puede ser asumida la actividad de inmunomodulación. Esta característica extendió sus indicaciones a otros padecimientos en los que que se comprueba su efecto antiinflamatorio. Debe tomarse en cuenta que las dosis indicadas para lograr el efecto inmunorregulatorio-antiinflamatorio son considerablemente mayores con respecto a las dosis de reemplazo en inmunodeficiencias primarias. Estas se tratan con dosis de 200 a 800 mg por kg[2-7] y los fenómenos autoinmunitarios o autoinflamatorios donde el ejemplo clásico es el síndrome de Guillain Barré y la enfermedad de Kawasaki, que requiere dosis de 2 g/kg.

MECANISMOS DE ACCIÓN

En la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias se desconoce el efecto exacto por el que se consigue la inmunomodulación. Hay múltiples mecanismos implicados en la acción de la gammaglobulina intravenosa que incluyen las propiedades de unión al antígeno de la IgG y su capacidad para unirse a los receptores Fc gamma en la superficie de varias células participantes en la respuesta inmunitaria. La gammaglobulina intravenosa tiene múltiples efectos en los anticuerpos IgG circulantes, los receptores de superficie celular, la producción de citocinas y la función de muchas células inmunitarias que, en conjunto con la respuesta a un autoantígeno, el resultado final es la inflamación.[1-4]

La red de anticuerpos idiotipo-anti-idiotipo propone que la respuesta inmunitaria está regulada por anticuerpos contra muchas inmunoglobulinas específicas (anticuerpos anti-idiotipo); estos anticuerpos anti-idiotipo, frecuentemente, se forman contra anticuerpos autoinmunitarios. Estos anticuerpos se encuentran en las preparaciones de gammaglobulina intravenosa y contribuyen a la regulación en red de las respuestas de anticuerpos. Estos anticuerpos son selectivos por moléculas de IgG con un idiotipo específico. Los anticuerpos anti-idiotipo previenen la interacción de los autoanticuerpos patogénicos contra su órgano o sistema blanco.[6-9]

MECANISMOS DE ACCIÓN INMUNOMODULADORA

Regulación negativa de la producción de citocinas

De manera normal, todos los individuos poseen anticuerpos naturales contra diversas citocinas proinflamatorias: IL-6, IL-1, TNFα, IL-8, GM-CSF, entre otras, por lo que no es raro encontrar anticuerpos contra citocinas en los preparados de gammaglobulina intravenosa y evidenciar su papel antiinflamatorio, al neutralizar su efecto. Además, la gammaglobulina intravenosa induce una modulación en la producción de citocinas proinflamatorias por monocitos, macrófagos y linfocitos CD 4 asociada con una elevación selectiva del antagonista del receptor de IL-1(IL-ra).[10,11,12] La modulación en la producción de citocinas y de sus antagonistas es uno de los mecanismos antiinflamatorios más importantes de la gammaglobulina intravenosa.

Ésta puede contener anticuerpos contra receptores de citocinas, CD5, CD4, MHC clase I, CCR5 y CD40, que podrían tener un efecto inmunomodulador al afectar la interacción de estas moléculas funcionales de los linfocitos con sus ligandos.

La gammaglobulina intravenosa contiene otras proteínas: trazas de MHC clase I, CD 4 y CD 8 solubles que ejercen un efecto inmunomodulador al bloquear autoantígenos.

La gammaglobulina intravenosa induce inhibición de la producción y secreción de citocinas por macrófagos y linfocitos T: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, FEC-GM (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos), FNT (factor de necrosis tumoral), IFNγ (interferón gamma). Además, se ha observado aumento de la producción de IL-8 y del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1 Ra) y disminución de la expresión del receptor para IL-2.[10,11,12]

Efectos en las células dendríticas, linfocitos B y linfocitos T

La gammaglobulina intravenosa es capaz de bloquear los receptores Fcγ de las células fagocíticas, con disminución de la afinidad de los receptores Fcγ de las células fagocíticas. Además, estimular el incremento de las concentraciones de CD16 solubles. La región Fc de las IgG interactúa con su receptor FcγR en células hematopoyéticas. Existen receptores FcγR que cumplen funciones activadoras o inhibitorias al estimular distintas vías de señalización intracelular, que dependen del dominio ITAM (activador) o ITIM (inhibidor) en la cola citoplasmática del receptor. El bloqueo competitivo de receptores FcγR en macrófagos previene la depuración de células sensibilizadas por el sistema retículoendotelial; se considera el mecanismo principal de la IGIV en el control de la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria y otras citopenias, donde el mecanismo fisiopatológico es la citotoxicidad mediada por anticuerpos. Otros estudios indican que la gammaglobulina intravenosa aumenta la expresión del receptor FcγRIIb (inhibitorio) al impedir la destrucción de las plaquetas opsonizadas y producir la inhibición de células B autorreactivas; por lo tanto, la disminución en la producción de autoanticuerpos cuando se activa simultáneamente el receptor de linfocito B (BCR).[8,9]

Al contrario de lo sucedido con dosis de reemplazo de gammaglobulina intravenosa, las dosis altas de ésta alteran la diferenciación y maduración de la célula dendrítica (DC) *in vitro*, induciendo un fenotipo regulador, disminuyendo su capacidad de secretar IL-12 y aumentando la secreción de IL-10. Además, se ha observado que la gammaglobulina intravenosa induce una regulación negativa de moléculas coestimuladoras.

La gammaglobulina intravenosa inhibe la proliferación y secreción de IgE en células B activadas por CD 40 in

vitro, además reduce la expansión de linfocitos B activados por CD 40 ante citocinas. En modelos murinos la gammaglobulina intravenosa induce una regulación negativa de células B autorreactivas al estimular en forma simultánea el BCR y FcγRIIb, además se incrementa la apoptosis de linfocitos B.

En los linfocitos T se han detectado anticuerpos antiidiotipo capaces de unirse a la región variable del receptor del linfocito T (TCR), bloqueando su activación por autoantígeno. En la inmunidad celular también se ha observado disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos T ante el reto con mitógenos y antígenos, e inhibición de la activación de linfocitos T mediada por superantígenos. También existe una interferencia de la comunicación entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T por los correceptores solubles (CD5, CD4, CD8), las moléculas del HLA clase I y II, y los anticuerpos anti CD4 y anti HLA.

Regulación de la red idiotipo anti-idiotipo y anticuerpos naturales

Los anticuerpos naturales son, principalmente, de isotipo IgM que surgen en condiciones fisiológicas sin necesidad de contacto previo con el antígeno y forman parte del sistema inmunitario innato. El contenido de anticuerpos naturales en la gammaglobulina intravenosa confiere un importante papel antiinflamatorio, que quizá incluye mecanismos dependientes de la región Fc o mecanismos dependientes de la región F(ab)2. Estos anticuerpos pueden ser autorreactivos, pero no autoespecíficos y su posible participación en la tolerancia inmunológica es a favor del control de la autorreactividad fisiológica.[8,9,12,13]

La gammaglobulina intravenosa posee anticuerpos naturales dirigidos contra el idiotipo (región variable Fab) de autoanticuerpos patogénicos. Éstos se denominan anticuerpos anti-idiotipo y previenen su unión a antígenos propios. Los estudios *in vitro* demuestran que los anticuerpos antiidiotipo se unen a la región variable de receptores antigénicos para evitar su activación por autoantígenos. Otro posible mecanismo es la unión al receptor antigénico y al receptor de inmunoglobulina FcγIIb, que activa la vía inhibitoria de la célula B al bloquear en forma específica la proliferación de las células B autorreactivas. Todos estos mecanismos, en conjunto, permiten comprender los efectos de la inmunoglobulina intravenosa en disminuir los efectos fisiopatogénicos de los autoanticuerpos; restauran la red idiotípica, por lo que se pueden determinar anticuerpos contra autoanticuerpos: antifactor VIII, antitiroglobulina, anti ADN, antifactor intrínseco, ANCAs, por mencionar algunos ejemplos.[14,15,16]

Modulación de la activación del sistema del complemento

La porción constante (Fc) de la IgG de los preparados de gammaglobulina intravenosa puede unirse a los fragmentos C3b y C4b del complemento en forma C1q independiente, para evitar su depósito en los tejidos y el consecuente daño tisular mediado por el complejo de ataque a la membrana. Además, se ha demostrado la presencia de receptores solubles para CR1 y anticuerpos naturales contra C3b y otro mecanismo de neutralización de las anafilotoxinas C3a y C5a mediante la región F(ab)2 de IgG. Existen estudios que demuestran el aumento de la solubilización de complejos inmunitarios circulantes y de los depositados en tejidos.[8,9,12,13]

Modulación de apoptosis

La gammaglobulina intravenosa induce una activación o bloqueo funcional del receptor de muerte celular (Fas o CD95) e inhibe la promoción de la muerte celular mediada por la molécula Fas gammaglobulina intravenosa que contienen anticuerpos naturales epítopos de Fas. Algunos de estos anticuerpos son IgG y tienen función antagonista y bloquean la interacción de la molécula Fas con su ligando (FasL), que produce apoptosis.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA AUTOINMUNIDAD

Con base en lo descrito pueden establecerse algunas enfermedades susceptibles de ser tratadas con gammaglobulina intravenosa: púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal.

Modelo de púrpura trombocitopénica autoinmunitaria y otras citopenias autoinmunitarias

El tratamiento de estas enfermedades es con preparaciones de gammaglobulina intravenosa, que incluye pequeñas cantidades de IgG, que bloquean competitivamente, los receptores FcγRIII de las células fagocíticas del sistema retículoendotelial, y previenen la captación de las plaquetas previamente unidas por au-

toanticuerpos tipo IgG. La gammaglobulina intravenosa no reduce la producción de anticuerpos anti-plaquetas en la trombocitopenia autoinmune crónica; así, el efecto de la gammaglobulina intravenosa en la cantidad de plaquetas es transitorio.

En el tratamiento de las trombocitopenias, la gammaglobulina intravenosa es efectiva cuando existe un mecanismo inmunitario que participa en la destrucción de las plaquetas. Las trombocitopenias que no involucran la fagocitosis de plaquetas unidas por autoanticuerpos no reaccionan ante el bloqueo del sistema reticuloendotelial por la IgG administrada. La mayoría de los pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmunitaria aguda se recuperan espontáneamente y no requieren tratamiento. Las indicaciones para suministrar gammaglobulina intravenosa se basan en los recuentos de plaquetas y en el sangrado. El tratamiento de la PTI con gammaglobulina intravenosa se indica cuando la cantidad de plaquetas circulantes es menor de 20,000/μL y hay hemorragia moderada o severa. La cantidad de plaquetas menor de 10,000/μL se considera una indicación para suministrar gamma-globulina intravenosa aun si el sangrado es mínimo. El sangrado significativo por las membranas mucosas es una indicación de gammaglobulina intravenosa aun si la cantidad de plaquetas es de entre 10,000 y 50,000 por μL. También se indica el tratamiento con gamma-globulina intravenosa antes de los procedimientos quirúrgicos en los pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmunitaria aguda o crónica que tienen cifras de plaquetas menores de 30,000/μL. Al momento de la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria un conteo de plaquetas entre 50,000 y 30,000 por μL no es una indicación absoluta para el tratamiento con gammaglobulina intravenosa. Cada caso debe individualizarse y encontrar factores de riesgo concomitantes: infección o una enfermedad subyacente: lupus o incluso por mecanismos más complejos, como el síndrome Wiskott-Aldrich.[14-17]

El tratamiento de otras citopenias con gammaglobulina intravenosa está menos estandarizado. La gammaglobulina intravenosa incrementa la cantidad de neutrófilos en la neutropenia autoinmunitaria, especialmente cuando se suministra con esteroides; este tratamiento habitualmente se recomienda cuando existe una infección severa. Las anemias hemolíticas autoinmunitarias responden pobremente a la gammaglobulina intravenosa y se requieren dosis muy altas para lograr algún efecto positivo, por lo que no se recomienda su indicación rutinaria en estas enfermedades y nuevamente cada caso debe ser particularmente analizado.

Indicación de la gammaglobulina intravenosa en la enfermedad de Kawasaki

En esta enfermedad inflamatoria la gammaglobulina intravenosa reduce los aneurismas coronarios en un porcentaje de 25 a menos de 5% de los casos (nivel de evidencia 1a). La etiología de la enfermedad de Kawasaki está aún en debate, y por lo tanto el mecanismo de acción de la gammaglobulina intravenosa no está claro; sin embargo, el mecanismo más probable para este efecto es la reducción de las citocinas proinflamatorias, que se encuentran aumentadas en esta enfermedad. Las concentraciones séricas de TNF α e IL-6 están elevadas en sangre periférica, y las células mononucleares tienen una producción espontánea incrementada de IL-1 y TNF α; la secreción de estas citocinas es inhibida por la gammaglobulina intravenosa. Adicionalmente, en el suero humano normal hay pequeñas cantidades de anticuerpos anticitocinas y antirreceptores celulares; como sucede con los anticuerpos contra agentes infecciosos, estos autoanticuerpos normales se concentran en las preparaciones de gammaglobulina intravenosa, y tienen varios efectos agregados en la supervivencia, activación y función celular.[9,18,19]

Hasta ahora no se ha demostrado que la enfermedad de Kawasaki se origine por un virus; pero un superantígeno del *Staphylococcus aureus* ha sido implicado por algunos autores; la gammaglobulina intravenosa disminuye la activación de los linfocitos T mediada por los superantígenos.

Para una máxima efectividad, la gammaglobulina intravenosa debe iniciarse enseguida de establecer el diagnóstico. Actualmente el máximo beneficio se consigue cuando se administra en los primeros 10 días luego del inicio de los síntomas. Después de 10 días de iniciarse la enfermedad, la efectividad de la gammaglobulina intravenosa es discutible, aunque otros parámetros de actividad, como la fiebre, pueden indicar al clínico la pertinencia de la aplicación de gammaglobulina intravenosa. Las recomendaciones actuales respecto de la dosis son de 2 g por kg, una sola dosis, aunado a ácido acetil salicílico: 80-100 mg/kg/día (dosis antiinflamatoria) incluso se continúa con 5 mg/kg/día (dosis antiagregante plaquetario) por 8 semanas. Existen diversos protocolos para el posterior seguimiento ecocardiográfico.

Es importante considerar que posterior al término de la infusión de gammaglobulina intravenosa es pertinente esperar la desaparición de la fiebre 36-48 h después. Esta pauta es importante para que el clínico considere la

administración de una segunda dosis de gammaglobulina intravenosa a la misma dosis inmunomoduladora.

Gammaglobulina intravenosa en el síndrome de Guillain-Barré

De acuerdo con estudios doble ciego placebo controlados (nivel de evidencia 1a) el síndrome de Guillain-Barré con parálisis ascendente, es una de las indicaciones aceptadas para el tratamiento con gammaglobulina intravenosa; la dosis total es de 2 g/kg. En muchos centros se prefiere administrar esta dosis en cinco días, suministrando 400 mg IgG/kg/día, para evitar la meningitis aséptica y otros efectos colaterales asociados con las altas dosis. Sin embargo, es importante considerar que los efectos colaterales asociados con la gammaglobulina no solo dependen de la cantidad total infundida, sino también de la velocidad de infusión y de la osmolaridad del producto, incluso de la relación, monómeros-polímeros. Además, existen reacciones de tipo idiosincrásico, actualmente y siempre con uso de la bomba de infusión. Es viable administrar dosis de 2 g/kg sin periodos de interrupción del medicamento.[13,20,21]

Los estudios demuestran una superioridad con respecto a la plasmaféresis en lo que respecta a la incidencia de infecciones, por lo que el uso de gammaglobulina intravenosa en el sídrome de Guillain-Barré es un a opción eficaz y segura.

Miopatías autoinmunitarias

La prevención del daño endotelial por C3b se ha propuesto como el mecanismo de acción de la gamma-globulina intravenosa en el tratamiento de las miopatías autoinmunitarias, principalmente en dermatomiositis y polimiositis. También la disminución en la expresión de moléculas MHC clases I y II. Se dispone de estudios controlados que han demostrado la eficacia de las IGIV en esta enfermedad con una tasa de respuesta incluso de 92% (evidencia 1b). Es el tratamiento de elección en la dermatomiositis resistente al tratamiento convencional. Se observa su efecto terapéutico desde la primera dosis, pero este es mucho mayor con la segunda dosis mensual, y se mantiene durante 6-8 semanas. Se requieren dosis mensuales. Un inconveniente importante es el alto costo sobre todo en periodos prolongados de tratamiento. Las dosis sugeridas van desde 400 mg/kg/día hasta 1-2 g/kg/dosis.[22,23,24]

Miastenia gravis y síndromes miasténicos

La gammaglobulina intravenosa también se ha indicado en el tratamiento de pacientes con miastenia gravis, principalmente en quienes requieren asistencia mecánica ventilatoria; es decir, en la crisis miasténica. También durante la evolución de pacientes con afectación clínica severa en espera de timectomía (controversial), como tratamiento concomitante en pacientes con marcada fatiga y respuesta lenta o pobre a inmunosupresores. De manera general, en pacientes resistentes al tratamiento convencional. Existe un grupo especial denominado seronegativos, con positividad a anticuerpos MuSK (Tirocin cinasa músculo específica), en quienes se ha demostrado una respuesta clínica favorable.

La dosis habitual es de 400 mg/kg/día durante cinco días, pero pueden aplicarse las pautas consideradas en el síndrome de Guillain-Barré. Es importante considerar que no alentamos el uso de gammaglobulina intravenosa como monoterapia y sí como un elemento terapéutico con cualidades únicas en la crisis miasténica y a largo plazo en forma concomitante con inmunosupresores.[25-28]

Síndrome miasténico de Eaton Lambert

Diversos estudios han demostrado buenos resultados con el tratamiento de gammaglobulina intravenosa en pacientes con síndrome miasténico de Eaton Lambert. La mejoría clínica se acompaña de disminución de anticuerpos frente a los canales de calcio (evidencia 1b). Las dosis utilizadas en los estudios son de 400 mg/kg/día durante cinco días, con la posibilidad de indicar dosis mayores, lo que coincide con lo comentado en el síndrome de Guillain-Barré y miastenia gravis.[29]

Esclerosis múltiple

El tratamiento con gammaglobulina intravenosa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las fases agudas y en la prevención de nuevas recaídas. El efecto es comparable con el del interferón-beta y del acetato de glatiramer. Sin embargo, no se ha podido demostrar la regresión de las lesiones y síntomas establecidos. Las gammaglobulinas intravenosas se consideran una alternativa válida para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple, con brotes y remisiones cuando no se toleran o han fracasado otros intentos terapéuticos. En los pacientes afectados por esclerosis múltiple que requieren altas dosis de esteroides existe otra posible indicación.

Las dosis indicadas son de 200-400 mg/kg/día durante cinco días, más 200-400 mg/kg/día cada dos semanas, aunque tratándose de una enfermedad autoinmunitaria es posible indicar dosis mayores: 1-2 g/kg. Deben tomarse en cuenta las implicaciones de costo con estos regímenes.[29,30-38]

OTRAS AFECCIONES AUTOINMUNITARIAS CON ÓRGANO DE CHOQUE EN EL SISTEMA NERVIOSO

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Su presentación es más frecuente en el paciente adulto que en niños. La gammaglobulina intravenosa ha demostrado ser tan eficaz como la plasmaféresis y el tratamiento con corticoesteroides (prednisolona oral), con 70% de respuesta (evidencia 1a). Las dosis más frecuentemente indicadas corresponden a 400 mg/kg/día por espacio de cinco días; es viable la prescripción de dosis mayores con fines de inmunorregulación.[22,23,24]

Neuropatía motora multifocal

La gammaglobulina intravenosa ha demostrado ser un elemento muy importante en el tratamiento de esta enfermedad. En algunos pacientes la respuesta es eficaz y rápida (desde horas a 7 días), incluso en casos con debilidad y atrofia de años de evolución (evidencia 1b).

Dosis: 400 mg/kg/día durante cinco días o, bien, valorar esquema con dosis inmunomoduladora de 1-2 g/kg.[32-35]

Síndrome de Stevens Johnson y de Lyell

El síndrome de Stevens Johnson y el de Lyell son reacciones mucocutáneas graves que pueden poner en riesgo la vida y que son secundarias a diversos factores: infecciones, vacunas, y principalmente fármacos. Se ha descrito que 50% de los casos de síndrome de Stevens Johnson son secundarios a medicamentos e incluso 80% de los casos de síndrome de Lyell tienen el mismo origen.[3]

Desde el punto de vista de tratamiento es fundamental retirar el fármaco que funciona como un inmunógeno; sin embargo y una vez desencadenada la respuesta inmunitaria es posible atenuarla con gammaglobulina intravenosa. La hipótesis para lograr esto es, básicamente, inhibir la expresión de Fas (CD95) en los queratinocitos, al inhibir el fenómeno de apoptosis de esta célula.[36-43]

Se han indicado dosis desde 400 mg por kg en 5 dosis consecutivas, hasta 1-2 g/kg.

CONSIDERACIONES FINALES

Es evidente que el tiempo ha permitido conocer a fondo el comportamiento de la gammaglobulina intravenosa en diversos modelos de enfermedad. Su potencial como inmunomodulador se encuentra suficientemente probado y resulta interesante que algunas enfermedades autoinmunitarias se estén tratado con dosis “bajas”. El modelo de la enfermedad de Kawasaki permite, hasta cierto punto, hacer extrapolaciones cuando se decide indicar una dosis más conservadora o, bien una dosis elevada. Faltan estudios con metodología adecuada para poder emitir recomendaciones sólidas respecto de cuál dosis es la más adecuada. El concepto, hasta cierto punto obsoleto, acerca de que las dosis mayores se relacionan con mayores efectos colaterales, debe sustentarse en ensayos debidamente diseñados. Cuando sobreviene una meningitis aséptica, es excepcional en comparación con la cantidad de dosis utilizadas. Es evidente que, por razones de tiempo y de optimización de recursos, la mayoría de los clínicos se inclina por los productos en concentración al 10%. Los efectos en el volumen de infusión e, incluso, el tiempo invertido en el proceso de administración tienen repercusión en los efectos colaterales reportados.

Un aspecto importante de la gammaglobulina intravenosa sigue siendo su alto costo, circunstancia que disminuye su indicación y, desde luego, las ventajas de su aplicación.

De una manera sólida observamos cómo la difusión del conocimiento, la llegada de más y mejores productos a nuestro país, han tenido como sano resultado final de esta competencia, la disminución en el costo por gramo con la consiguiente mayor accesibilidad a la población a este producto, que de otra manera solo sería una utopía en el armamento terapéutico del médico y sus pacientes.

El momento de la intervención y los esquemas a seguir recaen de manera directa en la decisión del clínico. Algunos aspectos son dignos de discutirse; por ejemplo, es evidente el valor de la intervención con gammaglobulina intravenosa en un paciente afectado por miastenia gravis con asistencia ventilatoria, donde quizá la metilprednisolona o la ciclofosfamida, ambas en bolo, tienen implicaciones de riesgo en el tratamiento. Sería un error pretender ofrecer tratamiento a largo plazo a ese mismo paciente con dosis mensuales de gammaglobulina intravenosa, en lugar de indicar un inmunosupresor

del tipo del metotrexato o ácido micofenólico, que por razones de costo y eficacia y en este momento de la evolución del padecimiento tienen ventajas en relación con la gammaglobulina intravenosa.

Un aspecto relevante y que recae, directamente, en el ejercicio clínico cotidiano, es la cautela en la indicación de la gammaglobulina intravenosa. Debe tenerse responsabilidad ética y moral y no abusar de algunas indicaciones no establecidas. En algunos ámbitos de la Neurología Clínica, en atención a lo catastrófico de los cuadros, o bien, a la falta de una terapéutica estandarizada, han hecho evolucionar en el tiempo algunas de las indicaciones poco sólidas, transformándolas en indicaciones perfectamente justificadas. En otras áreas y en algunas enfermedades, como el asma o la dermatitis atópica, solo por mencionar algunas, no encuentra una justificación real, tomando en cuenta el costo elevado de la gammaglobulina intravenosa y las excelentes opciones terapéuticas disponibles para esos padecimientos.

Gammaglobulina subcutánea

En años recientes la gammaglobulina subcutánea ha emergido como una opción válida para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, los modelos patológicos en cuestión se traspolan a la dermatomiositis-polimiositis y al síndrome de Lewis Summer (neuropatía multifocal adquirida desmielinizante motora y sensitiva). La perspectiva histórica incluye la transición que experimentaron los pacientes con inmunodeficiencias primarias, en quienes se reconocieron diversas ventajas del tratamiento con gammaglobulina subcutánea con respecto a la forma intravenosa.

La gammaglobulina subcutánea posee los mismos efectos inmunomoduladores de la forma intravenosa y carece de los efectos secundarios más importantes. Es necesario evaluar modelos de enfermedades tradicionalmente tratados por vía intravenosa, donde por la gran cantidad de hemoderivado utilizada, se antoja preferible la forma subcutánea, sobre todo desde el punto de vista de fármaco-economía, en dicho concepto es posible visualizar, a futuro, tratamientos subcutáneos de enfermedades como Guillain Barré y Kawasaki; por supuesto que existe la necesidad de futuros estudios para evaluar esta conveniente estrategia.

REFERENCIAS

1. Shah S. Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy. Am J Health-Syst Pharm 2005;62(S3):S5-11.
2. Montoya C, Sorensen R. Lecciones sobre el uso de gamaglobulina humana endovenosa. Boletín LAGID 2001.
3. Prins Ch, Gelfand Erwin, French L. Intravenous Immunoglobulin: Properties, Mode of Action and Practical use in Dermatology. Acta Derm Venereol 2007;87:206-18.
4. Negi V, et al. Intravenous Immunoglobulin: An update on the clinical use and mechanisms of action. J Clin Immunol 2007;27(3):233-45.
5. Orange, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S525-553.
6. Ballow M. Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy. Am J Health-Syst Pharm 2005;62(S3):S12-18.
7. García JM, et al. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. Allergol Immunopathol 2007; 35(5):184-92.
8. Katz U, Achiron S, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of immunoglobulin (IGIV) therapy. Autoimmunity Reviews 2006;6:257-59.
9. Kazatchkine M, Kaveri S. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. N Engl J Med 2001;345(10):747-53.
10. Vo A, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:844-52.
11. Siberil S, et al. Intravenous Immunoglobulins in Autoimmune and Inflammatory Disease. Ann NY Acad Sci 2007;1110:497-506.
12. Simon HU, Spath PJ. IVIG mechanism of action. Allergy 2003;58:543-52.
13. Lemieux R, Bazin R, Néron S. Therapeutic intravenous immunoglobilins. Molecular Immunology 2005; 42: 839-848.
14. Clynes R. IVIG Therapy: Interfering with Interferon-gamma. Immunity 2007; 26: 4-7.
15. Yu Z, Lennon V. Mechanism of Intravenous Immune Globulin Therapy in Antibody-Mediated Autoimmune Diseases. N Engl J Med 1999; 340(3):227-228.
16. Constantine M, et al. Intravenous Immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. Transfusion 2007;47:2072-80.
17. Vesely SK et al. Self-reported initial management of childhood idiopathic trombocytopenic purpura: results of a survey of members of the American Society of Pediatric. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25(2):130-3.
18. Hahwaji IY, et al. A national survey on the pediatric cardiologist´s clinical approach for patient with Kawasaki disease. Padiatr Cardiol 2002;23 (6):639-46.
19. Khowsati P, et al. Treatment of Kawasaki disease with a moderate dose (1 g/kg) of intravenous immunoglobulin. J Med Assoc Thai 2002;84 Suppl 4:S1121-6.
20. Hughes RA et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2).
21. Van der Merche FGA et al. A randomizaed trial comparing intravenous immune globulin and plasma interchange in Guillain-barré syndrome. New Eng J Med 1993;326:1123-29.
22. Van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory desmyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Review 2002;(2).
23. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIG, and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic desmyelinizating neuropathies. Neurology 2002;59 (12 Suppl 6):S13-21.
24. Vermeulen M. Intravenous immune globulin in patients with chronic inflamatory desmyelinating polyneuropathy: a double-blind placebo study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;576:363-9.
25. Wegner B et al. Intravenous immunoglobulin monotherapyin long-term treatment of myasthenia gravis. Clin Neurol Neurosurg 2002;105(1):3-8.
26. Wolfe GI, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002;26(4):549-52.
27. Ponseti JM et al. Diagnóstico y tratamiento de la miastenia gravis. Med Clin (Barc) 2000;115:264-70.
28. Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 1998; 51(Suppl 5):S30-S36.

29. Sorensen PS. The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple slerosis. J Neurol Sci 2003;206(2):123-30.

30. Sorensen P, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for relapsing remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. Eur J Neurol 2002;9(6):557-63.

31. Ratko TA, et al. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. Consensus statement. JAMA 1995;273(23):1865-70.

32. Umapathi, et al. Immunosupressive treatment for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rec. 2002;(2).

33. Leger JM. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: A double blind, placebo-controlled study. Brain 2001;124(Pt1):145-53.

34. Federico P, et al. Multifocal moto neuropathy improved by IV Ig: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2000;14;55(9): 1256-62.

35. Nobile OE. High dose intravenous immune globulin therapy in multifocal motor Neuropathy. Neurology 1993;43:537-44.

36. Bird SJ. Clinical and electrophysiologic improvement in Lambert Eaton syndrome with intravenous immune globulin therapy. Neurology. 1992;42:1422-23.

37. Dalakas. Intravenous immune globulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease. Muscle and Nerve. 1999;22(11):1479-97.

38. Wiles CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. J Neurol Neurosurg Psichiatry. 2002;72:440-48.

39. Al Mayouf SM et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 2000; 27(10):2498-503.

40. Gottfried. High dose intravenous immune globulins in dermatomyositis: clinical response. Eur J Dermatol 2000;10(1):29-35.

41. Cherin P. Intravenous immune globulins in the treatment of dermatomyositis and polymiositis. Arthritis Rheumatism 2001;33(8):2024-29.

42. Viard I. Inhibition of toxic epiderma necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998;282:490-93.

43. Prins C, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high dose intravenous Immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. Arch Dermatol. 2003;139(1):26-32.

18

Crisis de asma o asma aguda

J. Joel Oyoqui Flores, Blanca del Río Navarro, Carlos León Ramírez

El asma aguda es la urgencia médica más frecuente en la alergia e inmunología clínica de pacientes pediátricos y suele ser también una de las primeras causas de urgencias entre todas las enfermedades de los niños.

No hay consenso acerca de la denominación ideal para las agudizaciones del asma; en la bibliografía se describen como: asma aguda, exacerbaciones, ataques o episodios de asma, crisis asmática, etc. En México lo común es referirse a la "crisis asmática o crisis de asma", como tal viene referida en la Guía Mexicana de Asma del 2017 y, si bien todas las denominaciones tienen cierto grado de inexactitud o ambigüedad, en la bibliografía médica internacional predomina el término de "asma aguda" y las más recientes guías GINA del 2018 optan por "exacerbaciones de asma".

Las definiciones también son múltiples y suelen incluir datos de interrogatorio, signos clínicos, respuesta al tratamiento y parámetros paraclínicos y, por ello, es que tampoco hay consenso al respecto. La variabilidad en la presentación clínica en cada paciente así como las diferencias en la disponibilidad de infraestructura de laboratorio y gabinete hacen difícil que una sola definición se adapte a todos los pacientes. Por tal motivo, en términos generales, por asma aguda se entiende a un periodo de inestabilidad clínica que puede progresar en minutos, horas o días, que se caracteriza por un deterioro agudo en el estado clínico habitual del paciente asmático y que se manifiesta por aumento progresivo en los síntomas de dificultad respiratoria, tos, sibilancias u opresión torácica y disminución de la función pulmonar. Al extremo de severidad se le denomina estado asmático, entendido como una agudización grave de asma, resistente al tratamiento convencional inicial y potencialmente mortal.

Con independencia de las causas o factores desencadenantes, en las agudizaciones del asma interviene la misma triada patogénica del asma en general (inflamación, contracción del músculo liso bronquial y vascular e hipersecreción) y, en consecuencia, el enfoque terapéutico está encaminado a revertir a la brevedad estos mismos factores, en especial los primeros dos.

En el tratamiento del asma aguda, al igual que para el del asma a largo plazo, es fundamental la evaluación de la severidad. Hoy día no existe un patrón de referencia, es decir: un instrumento clínico o paraclínico validado que permita enunciar directrices firmes, únicas, en todos los pacientes. En los **Cuadros 1 a 3** y en la **Figura 1** se describen los organigramas generales de diagnóstico de severidad y para el tratamiento, basados fundamentalmente en las guías GINA 2018 y en

Cuadro 1. Evaluación de la Severidad en Asma Aguda

	Leve	Moderada	Severa	Paro respiratorio inminente
Síntomas				
Disnea	Caminando puede acostarse	En reposo (niños llanto corto y débil y dificultad para alimentarse) Prefiere sentarse		
Habla en	Oraciones	Frases	Palabras	
Estado de alerta	Normal o agitado	Habitualmente agitado	Habitualmente agitado	Confusión o somnolencia
Signos				
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada a menudo > 30/minuto Frecuencia respiratoria normal en niños <2 meses <60/minuto 2-12 meses <50/minuto 1-5 años <40/minuto 6-8 años <30/minuto		
Uso de músculos accesorios. Retracciones supraesternales	Habitualmente no	Frecuente	Casi siempre	Disociación toracoabdominal
Sibilancias	Moderada hasta el final de la expiración	Intensas durante toda la espiración	Habitualmente intensas inspiratorias y espiratorias	Ausentes
Frecuencia cardiaca	< 100/minuto	100-120/minuto >120/minuto Frecuencia respiratoria normal en niños 2-12 meses <160/minuto 1-2 años <120/minuto 2-8 años <110/minuto		Bradicardia
Pulso paradójico	Ausente < 10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente Niños 20-40 mmHg Adultos > 25 mmHg	Ausente. Sugiere fatiga de músculos respiratorios
Valoración funcional				
PEF porcentaje predicho o mejor porcentaje personal	≥ 70%	40-69%	< 40%	
PaO_2 (aire ambiental) y/o PCO_2	Normal < 42 mmHg	≥ 60 mmHg < 42 mmHg	≥ 60 mmHg. Posible cianosis < 42 mmHg. Posible falta respiratoria	
SaO_2 (aire ambiente)	> 95%	90-95 %	< 90 %	

las del NHLBI. Las guías y lineamientos generales deben individualizarse para cada paciente, de acuerdo con su edad, estado clínico e infraestructura disponible. En el **Cuadro 4** se describen los factores de riesgo de asma fatal o casi fatal pues se trata de pacientes que requieren vigilancia estrecha y tratamiento intensivo lo más pronto posible. En los **Cuadros 5, 6 y 7** se describen las dosis y algunas características generales de los fármacos indicados en las exacerbaciones de asma. Es fundamental recalcar la importancia de la parte final del algoritmo de diagnóstico y tratamiento: al ser dado de alta, el paciene debe ser enviado a la consulta externa para valoración del tratamiento a largo plazo.

Cuadro 2. Valoración inicial del asma aguda en niños menores de 5 años

Síntomas	Leve	Grave
Conciencia alterada	No	Agitado, confuso o somnoliento
Oximetría (SaO_2)	>95%	>92%
Habla	Oraciones	Palabras
Frecuencia cardiaca	<100 x'	> 200 x' (0 a 3 años) >180 x' (4 a 5 años)
Cianosis central	Ausente	Probable
Sibilancias	Variable	Pueden disminuir el movimiento torácico

El diagnóstico de severidad de la agudización permite, al menos, tres grandes decisiones en nuestros pacientes: el tratamiento a seguir, el sitio en donde debe proporcionarse idealmente la atención médica (urgencias, hospitalización, cuidados intensivos) y la respuesta al tratamiento. Enseguida se describen los principales recursos terapéuticos que deben utilizarse, en la medida de su disponibilidad, en la atención del niño con exacerbación de asma.

CUIDADOS GENERALES

Es conveniente contar con monitoreo cardiopulmonar, un ambiente cómodo y tranquilo que ayude a disminuir la ansiedad e inquietud en los pacientes; no hay indicación de sedantes en el paciente no intubado. Puesto que la hipoxemia forma parte de la fisiopatogenia en todos los pacientes con agudización de asma, la administración de oxígeno es parte indispensable del tratamiento. No hay esquemas especiales de hidratación; si bien se debe considerar siempre la posibilidad de subhidratación o deshidratación como consecuencia de ingesta disminuida y aumento de pérdidas (vómito, aumento de frecuencia respiratoria, hipertermia, etc.), la administración de líquidos y electrolitos es similar a la de un niño sin asma, pues la sobrehidratación puede contribuir al desencadenamiento de edema pulmonar.

Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta

Los β_2-adrenérgicos de acción corta son la piedra angular del tratamiento pues a través de su efecto relajante del músculo liso bronquial son los fármacos que generan broncodilatación con mayor eficacia, potencia, rapidez y seguridad en cualquier grado de severidad del asma. Hay presentaciones farmacéuticas para administrarlos por vía inhalada, intravenosa, subcutánea y oral; la vía inhalada es la de primera elección; la vía oral no es eficaz y quizá tampoco la subcutánea. Por vía inhalada pueden administrarse con un inhalador de dosis medida acoplado a una aerocámara o, bien, con nebulizador en forma intermitente o continua; se han descrito niveles de eficacia similares con una discreta ventaja de la nebulización continua. El salbutamol es el único disponible en México y la adrenalina no debe considerarse medicamento de primera línea, por su falta de selectividad. La vía intravenosa se reserva para pacientes que no reaccionan favorablemente al tratamiento con la nebulización continua y para en quienes no es posible la vía inhalada (ventilación espontánea mínima o intubados sin un dispositivo adecuado para administración de medicamentos).

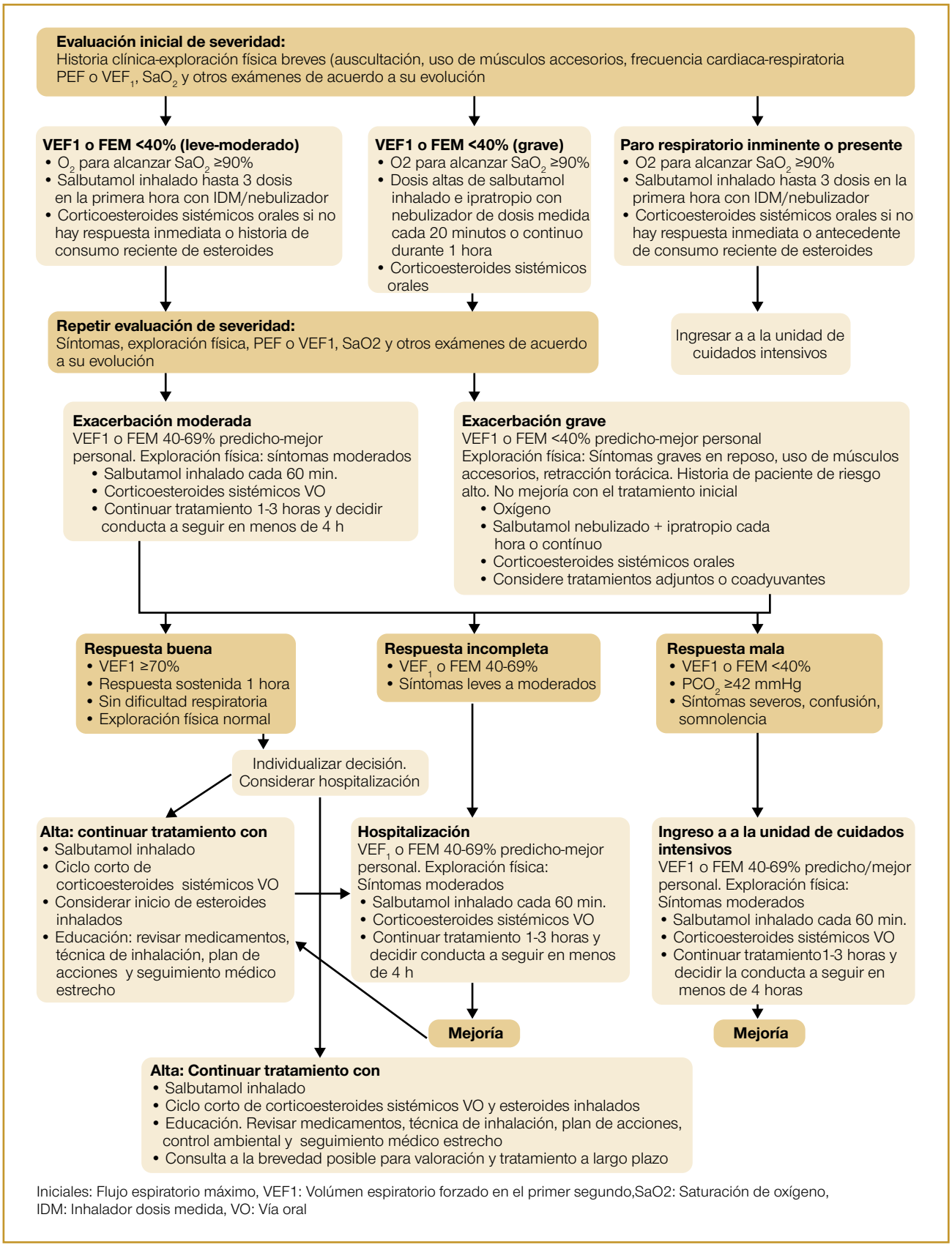
Glucocorticoides sistémicos

Representan otro pilar en el tratamiento farmacológico del asma aguda y son de primera elección, asociados

Cuadro 3. Tratamiento inicial en niños menores de 5 años con asma

Tratamiento	Dosis y Vía de Administración
Oxígeno	24% con máscara facial (habitualmente 1L/minuto para mantener la SaO_2 en 94-98%)
Agonistas beta 2 de acción corta	Salbutamol 2-6 inhalaciones con espaciador o 2.5 mg con nebulizador cada 20 minutos la primera hora y reevaluar severidad. Si los síntomas persisten o recurren dar 2-3 inhalaciones por hora. Hospitalizar si se requieren más de 10 inhalaciones en 3-4 horas
Corticoesteroides sistémicos	Prednisolona vía oral 1-2 mg/kg hasta un máximo de 20 mg en menores de 2 años y 30 mg en niños de 2-5 años o Metilprednisolona 1mg/kg cada 6 horas el primer día
Opciones adicionales en la primera hora de tratamiento	
Bromuro de ipratropio	Niños con exacerbaciones severas, 2 inhalaciones de 80 o 250 mcg con nebulizador cada 20 minutos únicamente una hora
Sulfato de magnesio	40-50mg/kg/dosis única I.V. en 20-60' ó 3 dosis nebulizadas de 150 mg en la primera hora sólo en niños mayores de 2 años con exacerbaciones graves

Figura 1. Organigrama general de diagnóstico y tratamiento de pacientes con asma aguda severa.



Iniciales: Flujo espiratorio máximo, VEF1: Volúmen espiratorio forzado en el primer segundo,SaO2: Saturación de oxígeno, IDM: Inhalador dosis medida, VO: Vía oral

Cuadro 4. Factores de riesgo de asma fatal o casi fatal

• Exacerbación previa grave (que requirió intubación o ingreso a la unidad de terapia intensiva) • 2 o más hospitalizaciones o menos de 3 visitas a urgencias en el último año • Consumo de 2 o más frascos de salbutamol en un mes	• Dificultad para percibir obstrucción de la vía aérea • Gravedad de los síntomas • Nivel socioeconómico bajo • Uso de drogas ilícitas • Enfermedad psiquiátrica • Comorbilidades

con los β_2-adrenérgicos, en todos los pacientes con exacerbaciones severas: controlan el proceso inflamatorio en las vías aéreas, potencian el efecto de los β_2-agonistas en el músculo liso bronquial, disminuyen la taquifilaxis a los β_2, la producción de moco y la permeabilidad microvascular. Su indicación temprana acelera la recuperación y disminuye la frecuencia de recaídas y hopitalizaciones; su eficacia por vía oral es similar a la parenteral, su administración en ciclos cortos (3 a 7 días con suspensión súbita) no se ha asociado con efectos colaterales significativos y tampoco hay diferencia significativa en la eficacia de los esteroides indicados con más frecuencia (prednisona, prednisolona, hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona). Al igual que en cualquier enfermedad aguda y especialmente en niños, se prefieren los de vida media más corta.

TRATAMIENTOS DE SEGUNDA ELECCIÓN

El oxígeno, los β_2-adrenérgicos inhalados y los glucocorticoides sistémicos se consideran el tratamiento de primera línea para pacientes con asma aguda. Las siguientes medidas terapéuticas pueden tener un efecto que se agrega al de los fármacos de primera elección, nunca los sustituyen, no han demostrado una superioridad significativa entre ellos y su indicación está en función de su disponibilidad (los más accesibles y eficaces son el ipratropio y el magnesio), la evolución del paciente y la experiencia personal del grupo o médico tratante.

Anticolinérgicos

El bromuro de ipratropio es útil en el tratamiento de pacientes con asma aguda porque relaja el músculo liso bronquial y disminuye las secreciones y el edema de la mucosa; su efecto se agrega al de los β_2-adrenérgicos y, aunque ha demostrado que mejora la función pulmonar, disminuye los índices de hospitalización y tiene un margen de seguridad amplio, se considera un medicamento de segunda línea. La broncodilatación que produce es menor y con mayor latencia que la de los β_2-adrenérgicos y su efecto se limita a pacientes con exacerbaciones graves; aun así, podemos considerar al ipratropio como el fármaco que ha sustituido a las metilxantinas como tratamiento que se añade al de primera línea. No se justifica su indicación en exacerbaciones

Cuadro 5. Dosis de medicamentos para tratamiento de las exacerbaciones de asma

Medicamento	Dosis pediátrica	Comentarios
Agonistas beta-2 inhalados de acción corta		
Salbutamol solución para nebulizar (5 mg/mL)	0.15 mg/kg (dosis máxima 2.5 mg) cada 20 min por 3 dosis, luego 0.15 a 0.3 mg/kg hasta 10 mg cada 1 a 4 h PRN, o 0.5 mg/kg/h para nebulización continua Continuo 10 mg/h en niños de 5 a 10 kg 15 mg/h en niños de 10 a 20 kg 20 mg/h en niños >20 kg[2]	Solo se recomienda indicar agonistas beta-2 selectivos. Para entrega óptima, diluir mínimo en 3 mL a un flujo de gas de 6 a 8 L/min. Usar nebulizadores de gran volumen para administración continua. Puede mezclarse con ipratropio
Salbutamol en IDM* (90 µg/disparo)	4 a 8 disparos cada 20 min por 3 dosis, luego cada 1 a 4 h PRN. Usar espaciador; poner máscara en niños menores de 4 años de edad	En exacerbación leve a moderada el IDM usado con espaciador es igual de efectivo que nebulizado

Cuadro 6. Dosis de medicamentos para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas

Medicamento	Dosis pediátrica	Dosis adulto	Comentarios
Anticolinérgicos			
Ipratropio solución para nebulizar (0.25 mg/mL)	0.25 a 0.5 mg cada 20 min por 3 dosis, luego PRN Atrovent 0.5 mg/2mL	0.5 mg cada 20 min por 3 dosis, luego PRN	No está indicado como fármaco de primera elección. Debe agregarse agonista beta-2 de acción corta para crisis grave
Ipratropio IDM (18 µg/disparo)	4 a 8 disparos cada 20 min PRN hasta por 3 h Atrovent 20 µg (200 dosis)	8 disparos cada 20 min PRN hasta por 3 h	En exacerbación leve a moderada el IDM usado con espaciador es igual de efectivo que nebulizado
Tratamiento combinado			
Ipratropio con salbutamol solución para nebulizar (cada 3 mL tienen 0.5 mg de ipratropio y 2.5 mg de salbutamol)	1.5 a 3 mL cada 20 min por 3 dosis, luego PRN	3 ml cada 20 min por 3 dosis, luego PRN	Puede usarse hasta por 3 h en el tratamiento inicial de crisis grave. Agregar ipratropio al salbutamol no ha mostrado más beneficio una vez que el paciente está hospitalizado
Ipratropio con salbutamol IDM (cada disparo tiene 18 µg de ipratropio y 90 µg de salbutamol)	4 a 8 disparos cada 20 min PRN hasta por 3 h (Combivent 20/100 µg)	8 disparos cada 20 min PRN hasta por 3 h	Debe usarse con cámara-válvula-mascarilla en niños menores de 4 años de edad

leves ni en pacientes hospitalizados, pues no ha demostrado mejorar su evolución.

Sulfato de magnesio

Tiene efecto broncodilatador, dependiente de la inhibición de la captación de calcio, inhibe la liberación de mediadores por células cebadas y la de acetilcolina por las terminales nerviosas parasimpáticas. Ha demostrado eficacia como tratamiento que puede añadirse al inicial de primera elección (β2-agonistas inhalados y esteroides sistémicos) pues disminuye los índices de síntomas clínicos, la función pulmonar y la frecuencia de hospitalizaciones. No se justifica su prescripción rutinaria como fármaco de primera elección; actualmente se prefiere la vía intravenosa en vez de la inhalada puesto que hay mayor seguridad de su biodisponibilidad en el paciente con mayor afectación respiratoria (que es en quien está indicado como tratamiento coadyuvante) y ha sido más inconstante la evidencia científica de la eficacia de la vía inhalada. Se han indicado dosis de 25 a 100 mg/kg y las guías GINA 2018 sugieren dosis única intravenosa de 40 a 50 mg/kg en 20 a 60 minutos con dosis máxima de 2 gramos (que es la dosis del adulto).

Metilxantinas (teofilina y aminofilina)

Si bien en un tiempo fueron parte fundamental del tratamiento de las agudizaciones de asma, su indicación ha disminuido considerablemente debido a que su eficacia es mucho menor que la de los β2-adrenérgicos, la latencia de su efecto es prolongada y su margen de seguridad limitado. A través de la inhibición no selectiva de fosfodiesterasas y del antagonismo de receptores de adenosina en el músculo liso y células proinflamatorias, las metilxantinas tienen efectos broncodilatador y antiinflamatorio y, si bien mejoran la función pulmonar, esto no se ha visto asociado con modificaciones sustanciales en los índices de evaluación de la respuesta terapéutica, por esto su prescripción se limita, también, a pacientes sin respuesta al tratamiento de primera elección.

Heliox

Es una mezcla de 60-80% de helio con 20 a 40% de oxígeno, alcanza con mayor facilidad las vías aéreas más distales u obstruidas porque ofrece un flujo de menor turbulencia y resistencia que incrementa la entrega del oxígeno; sin embargo, la proporción de oxígeno en la

Cuadro 7. Generalidades de Medicamentos Indicados en las Exacerbaciones de Asma

Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
Prednisona	1 a 2 mg/kg/día	Tabletas 50 mg Tabletas 20 mg Tabletas 5 mg	Por 7 días	Si se dan 10 mg/día por un año o 4 ciclos cortos al año (5 a 7 días) se puede presentar: catarata subcapsular, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, hiperglucemia, miopatía por esteroides, disminución de crecimiento intrauterino	Disminuye el efecto de: fenobarbital, fenitoína, efedrina. Aumenta el efecto de: estrógenos. Favorece la depleción de potasio por los diuréticos. Aumenta la probabilidad de úlceras gástricas por los analgésicos no esteroideos. Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol	
Prednisolona	1 a 2 mg/kg/día	Solución 3 mg/ml Solución 1 mg/ml				
Deflazacort	0.75 mg/kg/día	Tabletas 6 mg Tabletas 30 mg				
Betametasona	0.25 mg/kg/día	Tabletas 0.25 mg 0.5mg/1 mg loratadina/ml Disponibles solo en combinación con loratadina	Por 5 días			El efecto de estos dos medicamentos dura hasta 72 h posterior a la última toma, por lo que debe darlo solo por 5 días
Parametasona	0.2 a 0.5 mg/kg/día	Tabletas 2 mg Tabletas 6 mg				
Salbutamol (solución para nebulizar) Puede considerar la combinación con bromuro de ipratropio (basado en dosis de salbutamol)	0.15 a 0.3 mg/kg/dosis	1 ml = 5 mg	Cada 20 minutos por 3 dosis, después cada 4 h	Temblor, cefalea, taquicardia, palpitaciones, vasodilatación periférica	No usar con betabloqueadores no selectivos como el propranolol	
Salbutamol (IDM) Puede considerar la combinación con bromuro de ipratropio (basado en dosis de salbutamol)	100 µg/disparo	IDM con 200 disparos	Cada 20 minutos por 3 dosis, después cada 4 h			
Epinefrina	0.01 mg/kg	1 mg/ml (1:1000)	Repetir dosis cada 5 a 15 minutos de acuerdo a respuesta	Ansiedad, miedo, inquietud, mareo, temblor, palpitaciones, palidez	Observación: La inyección intramuscular está indicada para el tratamiento agudo de anafilaxia o angioedema. No está indicada rutinariamente durante la exacerbación de asma, pero puede ser utilizada en una situación de urgencia, solamente cuando no se disponga del tratamiento de elección	

mezcla es baja, lo que disminuye su utilidad en los pacientes con hipoxemia profunda. La tendencia actual es su utilización como medio de transporte para que las moléculas pequeñas, como los β_2-adrenérgicos, alcancen las vías aéreas distales.

Ventilación no invasiva con presión positiva

Implica la administración de respiraciones asistidas mecánicamente por medio de una interfase externa al paciente que puede ser una mascarilla facial o nasal, en vez del tubo endotraqueal invasivo. La intervención oportuna con ventilación no invasiva en pacientes con agudizaciones graves de asma puede mejorar su evolución y evitar la necesidad de intubación endotraqueal; está contraindicada en pacientes con insuficiencia respiratoria inminente, vómito o con depresión del estado de alerta. También se le conoce como BiPAP o ventilación con presión positiva binivel de la vía aérea y su función es ayudar a mantener la permeabilidad de las vías aéreas pequeñas y reducir los cambios en la presión alveolar necesarios para iniciar la inspiración al proporcionar una presión espiratoria constante. Además de la infraestructura correspondiente, requiere vigilancia estrecha; en las primeras dos horas debe observarse mejoría clínica y disminución de la frecuencia respiratoria, pH, $PaCO_2$ y oxigenación o, de lo contrario, debe considerarse pasar al siguiente nivel, que es la intubación endotraqueal. Las complicaciones por barotrauma, hemodinámicas e infecciosas, son considerablemente menores que con la ventilación mecánica invasiva.

Intubación endotraqueal y ventilación mecánica

Es el último recurso terapéutico, pues son múltiples las dificultades y complicaciones graves asociadas con su aplicación: hipotensión, aspiración, barotrauma, infección y miopatía; incluso, inicialmente la intubación puede agravar el broncoespasmo y empeorar el intercambio gaseoso. Se indica en pacientes con insuficiencia respiratoria, paro cardiorrespiratorio, hipoxia severa, deterioro rápido del estado de alerta y progresión de la afección respiratoria, a pesar de un tratamiento óptimo, incluida la ventilación no invasiva. En la decisión de intubar a un paciente siempre estarán primero los criterios clínicos. El método habitual es la secuencia de intubación rápida, intubación orotraqueal con el tubo de mayor diámetro posible, sedación para la que suele preferirse ketamina o propofol, pues tienen efecto broncodilatador adicional, relajantes musculares en algunos pacientes, hipercapnia permisiva, suficiente presión positiva al final de la espiración y medidas para minimizar la hiperinflación dinámica y la posibilidad de barotrauma.

Anestésicos

En pacientes con asma aguda grave se ha recurrido a dos clases de anestésicos: ketamina intravenosa, un anestésico disociativo de acción rápida con efecto broncodilatador directo e indirecto a través de la estimulación de la liberación de catecolaminas e inhibición del tono vagal. Aunque se reportan efectos benéficos como: disminución del broncoespasmo, mejoría en la oxigenación y disminución de la necesidad de intubación endotraqueal, no hay estudios controlados ni dosis estandarizadas y quizá tenga una aplicación más objetiva o racional como apoyo previo a la intubación o en el paciente ya intubado. Los anestésicos inhalados, como el halotano o el isofluorano, también se han indicado en pacientes con asma aguda grave; solo hay reportes anecdóticos y requieren, obviamente, intubación endotraqueal, ventilación mecánica e infraestructura especializada, no disponible en la mayor parte de las instalaciones médicas. Igual de anecdótica es la oxigenación con membrana extracorpórea, que requiere infraestructura habitualmente no disponible en nuestro medio.

TRATAMIENTOS NO VALIDADOS

La prescripción de antibióticos, mucolíticos, descongestionantes y vascoconstrictores no ha demostrado utilidad en el tratamiento del asma aguda y no hay evidencia firme de la eficacia de los antileucotrienos. En cuanto a los esteroides inhalados, cuyo uso se ha extendido en nuestro medio, tampoco hay suficientes estudios controlados que avalen su uso rutinario y, de ninguna manera, deben usarse en lugar de los esteroides sistémicos. Hasta ahora, ninguna de las guías internacionales que se actualizaron recientemente (GINA 2018, GEMA 2018, GUIMA 2017 y Británica 2016) apoya la prescripción de esteroides inhalados para el trataamiento de las agudizaciones de asma en niños y todas coinciden en que: *1)* No hay evidencia suficiente para sugerir o recomendar los esteroides inhalados como alternativa o tratamiento adicional a los esteroides sistémicos; *2)* No deben indicarse corticoesteroides inhalados en lugar de los sistémicos y *3)* Si un paciente está recibiendo esteroides inhalados, puede continuar su administración durante el tratamiento de

la crisis y, si no los está recibiendo, puede ser benéfico iniciarlos como parte del tratamiento a largo plazo, pero no como tratamiento de la crisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. Available from http://www.ginasthma.org/.
2. Guía Mexicana de Asma. Rev Alerg Méx. 2017; 64 Supl 1:s57-s74.
3. GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma 2018. Available from www.gemasma.com.
4. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Available from www.brit-thoracic.org.uk.
5. Indinnimeo L. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. Italian J Ped. 2018;44:1-10
6. Fergeson JE. Acute asthma, prognosis and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:438-47.
7. Stenson EK. Management of acute asthma exacerbations. Current Opin Pediatr. 2017;29:305-10.
8. Castillo JR. Asthma exacerbation, pathogenesis, prevention and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:918-27.
9. Pardue JB. Pediatric acute asthma exacerbation: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. J Asthma. 2016;53(6):607-17.
10. Castro RJA. Principal findings of systematic reviews of acute asthma treatment in childhood. J Asthma. 2015;52(10):1038-45.
11. Albertson TE. The acute management of asthma. Clin Rev Allerg Immunol. 2015;48:114-25.
12. Rodrigo GJ. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. Arch Bronconeumol. 2010;46 (Supl 7):2-20.
13. Expert Panel Report 3 (EPR-3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120 (5Suppl):S94-S138.
14. Kercsmar CM. Management of an acute episode. In Kendig and Chernicks. Disorders of the Respiratory Tract in Children. 8th ed. Elsevier, 2012:731-5.
15. Werner HA. Status asthmaticus in children. Chest 2001;119:1913-29.
16. Chips BE. Assessment and treatment of acute asthma in children. J Pediatr. 2005; 147: 288-94.
17. Mannix R. Status asthmaticus in children. Curr Opin Pediatr. 2007;19:281-7.
18. Kercsmar CM. Acute inpatient care of status asthmaticus. Respir Care Clin N Am. 2000; 6:155-70.
19. Smith SR. Acute asthma in the pediatric emergency department. Pediatr Clin North Am. 1999;46:1145-65.
20. Carol CL. Severe exacerbations in children with mil asthma. J Asthma. 2008;45:513-7.
21. Bhogal SK. Early administration of systemic corticosteroids reduces hospital admission rates for children with moderate and severe asthma exacerbation. Ann Emerg Med. 2012;60:84-91.
22. Wang XF. Management of severe asthma exacerbation in children. World J Pediatr. 2011;7:293-301.
23. Carroll CL. Pediatric status asthmaticus. Crit Care Clin. 2013;29:153-66.
24. Koninckx M. Management of status asthmaticus in children. Ped Resp Rev. 2013;14:78-85.
25. Adams JY. The patient with asthma in the emergency department. Clin Rev Allerg Immunol. 2012;43:14-29.

19

Educación del paciente con alergia y asma

Sandra N. González Díaz, Carlos Báez Loyola, Carlos Montiel Castillo

INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo más de 30% de la población padece alguna enfermedad alérgica mediada por la IgE, como: asma, rinitis, conjuntivitis alérgica, alergia a los alimentos, eccema atópico, dermatitis por contacto y anafilaxia. La tendencia de estas enfermedades está aumentando en los países industrializados y en los que están en vías de desarrollo.[1] La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que más de 300 millones de personas en el mundo tienen asma y algunos otros millones sufren rinitis alérgica y enfermedades respiratorias crónicas que son subdiagnosticadas.[2]

Según *The National Health Interview* (NHIS) en Estados Unidos siete millones de niños (9.4%) padecen asma, 7.1 millones (9.6%) rinitis alérgica y 4 de cada 10 niños tienen alergia alimentaria.[3] Las enfermedades alérgicas y el asma representan un gran problema de salud debido a la cronicidad y comorbilidades, con un impacto directo e indirecto en los costos de salud,[1] sobre todo por hospitalizaciones, visitas a urgencias médicas, requerimiento de atención médica y paramédica, consumo de medicamentos, ausentismo escolar y laboral, discapacidad, jubilación anticipada, deterioro de la calidad de vida y mortalidad.[4]

La estrategia de salud más efectiva que reduce las desigualdades sociales, económicas y de salud en el cuidado del asma y otras enfermedades alérgicas es la educación,[1] parte fundamental del tratamiento integral de los pacientes alérgicos que debe aplicarse en todas las edades. En pacientes con asma, la educación es uno de los tres pilares del tratamiento, junto con la eliminación de factores desencadenantes y con una medicación específica adecuada. El propósito principal se logra con la educación en el tratamiento adecuado.[5]

DEFINICIÓN

Educación

Es la información que se le da al paciente. Las actitudes correctas darán lugar a la adquisición de habilidades y

cambios de comportamiento de su parte. La información debe ser veraz, correcta y adecuada. Su objetivo es crear una actitud positiva y buena para el paciente en la educación de la enfermedad.[1] En el asma y alergia debe proporcionarse información de la enfermedad, sus características, causas, factores desencadenantes y el tratamiento adecuado pero, sobre todo, garantizar la participación activa del paciente y de la familia en el control de la enfermedad. Para mejorar la calidad de vida deben efectuarse cambios en el estilo de vida y el cuidado de la salud.[6]

El propósito principal de la educación se logra con la adecuada autogestión del paciente en el asma.[7] Debe cumplirse con el ideal ético de conseguir la autonomía del paciente como persona. El médico y el paciente son "socios" en la búsqueda de control de la enfermedad, pero el paciente es, en gran parte, responsable de su cuidado personal.

OBJETIVOS EN LA EDUCACIÓN DEL PACIENTE CON ASMA Y ALERGIA

- Establecer una buena relación médico-paciente en el tratamiento de la enfermedad.
- Conocer las características de la enfermedad.
- Participación activa del paciente en el control de la enfermedad.
- Conocer los factores de riesgo.
- Evitar los desencadenantes o disparadores.
- Conocer la importancia del cuidado ambiental y cómo hacerlo.
- Seguir un plan de acción por escrito para tratar o evitar la exacerbación.
- Identificar y controlar los síntomas.
- Incrementar el apego.
- Revisión periódica del control y tratamiento.
- Fomentar el autocontrol.
- Evitar la restricción a las actividades físicas.
- Reducir la morbilidad y mortalidad del asma.
- Reducir el ausentismo escolar y del trabajo.
- Menores costos de la atención médica, las visitas a urgencias y hospitalizaciones.
- Corregir el comportamiento familiar y la actitud hacia el niño con asma.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes y familiares.

¿Quién debe dirigir el plan de educación?

El reconocimiento de la necesidad de capacitación en la educación del asma puede ser universal para todos los profesionales de la salud.[1] El plan de salud debe comprender:

1. Los programas innovadores de educación médica continuada para médicos porque ayudan a mejorar las habilidades del médico con el asma y confianza en sí mismos.
2. Otros profesionales de la salud (farmacéuticos, enfermeras, profesores de educación física) que participan conjuntamente en el tratamiento del paciente alérgico. Además, los maestros con el fin de aumentar la detección de las enfermedades alérgicas en los niños de las escuelas donde hay una alta prevalencia de asma.[8,9,10]
3. Los pacientes y sus familias con el fin de determinar la naturaleza de la enfermedad crónica, debe de aceptarla, además de la necesidad de tratamiento prolongado y supervisión, y promover la autogestión de la enfermedad y conseguir una actitud positiva hacia el plan de tratamiento prescrito por su médico.
4. En la población general, a través de campañas en los medios de comunicación dirigidos al reconocimiento de las enfermedades alérgicas y el asma como problemas de salud pública y la creciente necesidad de implementar políticas de salud en materia de prevención, estrategias de enseñanza, diagnóstico temprano, atención y gestión por especialistas, alergólogos y neumólogos.

¿LOS PROGRAMAS SON EXITOSOS?

Las investigaciones muestran que, en la práctica individual, los programas de educación son efectivos, comparados con grupos de intervención en grupos, comunidades y sociedades donde a largo plazo hay mayor interés.[4] Para facilitar la educación puede recurrirse a folletos, libros, videos, instrucciones escritas y guías ilustradas. En la actualidad, teniendo en cuenta las cuestiones de costo descritas, programas educativos interactivos de programas multimedia, prestados a través de Internet o por CD-ROM, también pueden utilizarse para la educación del paciente asmático.[11] Estos nuevos métodos son de bajo costo, rápido y muy eficaz. Algunos ensayos controlados sugieren que la educación interactiva multimedia puede mejorar el conocimiento del asma, y disminuir los días con síntomas,

lo mismo que las visitas a urgencias.[12] Un estudio exhaustivo efectuado por Croft y Peterson de sitios Web para el asma, señala que la información es "muy variable en calidad y contenido".[13] Por lo tanto, no sustituye a la educación formal del paciente por parte del equipo médico multidisciplinario, por lo que puede considerarse un método complementario de la información.

PROGRAMA DE EDUCACIÓN EN ASMA

Se recomienda que todos los pacientes con asma tengan un programa de educación formal de su enfermedad.[6] Los pacientes deben tener un plan de acción por escrito, orientado a la detección temprana de empeoramiento de su enfermedad y establecer medidas para la referencia rápida.[5,6,7] El esquema de educación en los pacientes asmáticos y sus familias incluye información sencilla y clara de:

- Fisiopatología y anatomía de las vías respiratorias.
- Fisiopatología del asma.
- Causas del asma.
- Diagnóstico y diagnóstico diferencial.
- Naturaleza del concepto de enfermedad crónica.
- Complicaciones y cómo puede prevenirlas.
- Identificar y controlar los factores que provocan y agravan los síntomas de las exacerbaciones del asma.
- Supervisión de los síntomas y los valores de flujo máximo en medicamentos para el asma persistente para poder ajustarlos a cada necesidad.
- Tener un plan de acción por escrito.
- Opciones de tratamiento.
- Entender la importancia de la correcta indicación de los medicamentos, efectos secundarios e interacciones.
- Uso correcto de los inhaladores y espaciadores, para control a largo plazo.
- Inmunoterapia: mecanismo de acción, ventajas, limitaciones y contraindicaciones.
- Psicológica, terapia familiar, individual y de grupos deportivos.
- Régimen higiénico-dietético.
- Gestión integral.
- Mitos y realidades del asma.
- Control ambiental.
- Identificación y tratamiento del asma aguda.
- Identificar los signos de advertencia que requieren intervención quirúrgica de urgencia o primeros auxilios.

¿Cuáles son los componentes clave de los programas educativos destinados a la autogestión del asma?

El fin último en los pacientes con asma es: mejorar el control de su padecimiento, que puede conseguirse en la medida que dispongan de información cierta y comprensible. La Iniciativa Global de Tratamiento del Asma (GINA) tiene como objetivo en la educación del paciente lograr la autogestión de su propia enfermedad. Está demostrado que los programas de autocuidado son más eficaces si se incluye un plan de acción personalizado, por escrito, que el paciente pueda consultar cada que le sea necesario. La mayor parte de los planes incluye cuatro líneas de acción. Esos planes deben indicar las opciones para reducir o aumentar el tratamiento. El formato de los puntos de acción tiene un efecto muy similar al de incluir el monitoreo basado en el flujo espiratorio máximo, si se incluyen en la base de los síntomas del asma. La configuración basada en colores del semáforo (rojo, amarillo y verde) es menos clara que las instrucciones escritas. **Cuadro 1**

Es importante que el plan de acción por escrito incluya información de cómo ponerse en contacto con el centro médico o el médico. Además de las instrucciones para la gestión de las exacerbaciones con beta-2-agonistas y terapia de corto plazo de gestión de cambios, y cuándo debe comenzar el tratamiento con esteroides orales.

El propósito principal de la educación es asegurar el autocuidado adecuado de los pacientes con asma.

Planes de autogestión para pacientes con asma y rinitis alérgicas

Para mejorar y conseguir el cumplimiento del tratamiento lo primero es lograr una buena comunicación médico-paciente.

Cuadro 1. Indicaciones de los esteroides inhalados y orales, medida por el mejor PEF

PEF < 80%: incrementar esteroides inhalados
PEF < 60%: comenzar con esteroides orales
PEF < 40%: buscar atención médica inmediata

1. Comprender los hechos básicos, causas y factores desencadenantes del asma-rinitis alérgica.
2. Identificar y controlar los factores que agravan el asma y las exacerbaciones que provocan los síntomas de rinitis.
3. Seguir un plan de acción por escrito para evitar o tratar las exacerbaciones.
4. Comprender la importancia del consumo y aplicación de medicamentos y el uso correcto de los espaciadores e inhaladores, para control a largo plazo.
5. Seguimiento de los síntomas y los valores de flujo máximo en el asma persistente y ajustar la medicación.

¿Realmente funcionan los programas de autogestión del asma?

La evidencia de autogestión del asma es fuerte. Una revisión sistemática de Cochrane sugiere que la educación para el autocuidado redujo las hospitalizaciones en 40%, las visitas a urgencias en 20%, e igual porcentaje en las visitas no programadas; todo esto porque el autocuidado disminuye los síntomas nocturnos, y el ausentismo escolar. Además, mejora el cumplimiento del paciente, facilita la reducción segura de la dosis de la medicación hasta el mínimo necesario para controlar los síntomas. En los niños menores de cinco años no hay pruebas suficientes de reducción de la tasa de hospitalización por asma aguda como sí las hay para niños mayores. Desafortunadamente, los estudios de muchos países muestran porcentajes relativamente pequeños (solo 3%) de los pacientes que reciben, efectivamente, planes de acción escritos para control del asma.

Las posibles barreras para los médicos que prestan asesoramiento de gestión y planes de acción individual para control del asma incluyen:

- Pensar que los pacientes no tienen tiempo suficiente para su autocuidado.
- Creer que la eficacia del autocuidado solo se refleja en disminución de la necesidad de acudir a los servicios de urgencias.
- Ignorar qué debe escribirse en un plan de acción o no disponer del tiempo suficiente para diseñarlo.

Por lo que se refiere al tiempo de autocontrol del paciente asmático, la mayor parte de los estudios demuestra que el asma aguda es grave, pero no es tan aguda en la población adulta. Más de la mitad de los pacientes hospitalizados por asma grave despiertan en la noche de 3 a 5 veces en la semana previa a la hospitalización. La educación para el autocuidado puede proporcionarse con éxito por enfermeras, farmacéuticos, educadores de pacientes o expertos.

EVALUACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA

Una vez que el paciente comienza el tratamiento médico del asma es necesario llevar a cabo una revisión periódica del control con la evaluación que se señala en el **Cuadro 2.**

Con base en lo señalado, el paciente se clasifica de acuerdo con el nivel de control del asma, en asma parcialmente controlada y no controlada. Si la enfermedad está bajo control se decide mantener o bajar el tratamiento, de lo contrario, la evaluación del asma detallada y la terapia se sube al otro escalón, en caso de asma no controlada.

En el estudio de la epidemiología e historia natural del asma: *Outcomes and Treatment Regimens* (TENOR) efectuado en 987 adultos, mediante evaluación de la calidad de vida después de 12 meses de tratamiento, se mostró una relación inversa entre la gravedad, la cantidad de problemas con el control del asma y la calidad de vida.[14-19]

La autovigilancia y el control de la enfermedad pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de deterioro de la calidad de vida.

Objetivos del tratamiento de pacientes con asma

- Prevenir los síntomas crónicos y problemáticos.
- Mantener la función pulmonar normal o cerca de los valores normales.
- Mantener niveles normales de actividad.
- Prevenir las exacerbaciones recurrentes.
- Proporcionar el tratamiento farmacológico óptimo, con efectos adversos mínimos.
- Cumplir con las expectativas de las familias y los pacientes.
- Mejorar la calidad de vida.

En el Consenso de Latinoamérica, llevado a cabo en Puebla, México, en febrero de 1994, se plantearon las estrategias necesarias para la evaluación de los pacientes en la consulta inicial, en la que deben explicárseles las ventajas del uso del *peak flow* para el monitoreo objetivo de la función pulmonar. El plan de apego que debe implementarse en las consultas subsecuen-

Cuadro 2. Definición de buen control del asma

• Frecuencia de los síntomas.	Los síntomas de asma dos veces a la semana o menos.
• Frecuencia de aplicación del broncodilatador de rescate.	Usar broncodilatador de rescate dos veces a la semana o menos.
• Frecuencia de los síntomas matutinos o nocturnos.	Frecuencia de los síntomas en la noche o despertares tempranos.
• Limitaciones en actividades y la escuela.	No hay limitaciones en el ejercicio, el trabajo o la escuela.
• Valoración del paciente.	El asma bien controlada por el paciente y la evaluación del médico.
• Prueba de función pulmonar.	El PEF o FEV1 personal normal.

tes en las que deben resolverse los problemas con la aplicación de los inhaladores, advertir de los efectos secundarios, reales o imaginarios, la subestimación de la severidad del padecimiento, factores culturales, etc.[17]

Otros reportes de programas educativos para adultos con asma señalan mejoría de 7.8 a 9.3 y de apego al tratamiento de 79% con deserción de 21%. Con base en esos resultados concluyen que los programas educativos dirigidos a pacientes asmáticos adultos y el trabajo de un equipo multidisicplinario disminuyen el índice de morbillidad, hospitalizaciones y visitas a urgencias.[18]

Segura Méndez y su grupo demuestran algunos resultados del apego a las *Guías Internacionales en el Diagnostico y tratamiento del Asma* (GINA) por parte de médicos de primer contacto, antes y después de una estrategia educativa. Este estudio se realizó en Toluca, Estado de México, con 59 médicos de primer contacto antes y después del programa educativo; hubo mejoría de 41%. La realización de talleres educativos con médicos de primer contacto incrementó sus conocimientos de las guías GINA.[19]

Se concluye que la crisis asmática y la falta de educación física adecuada son factores que influyen en la limitación del desarrollo de actividades físicas en niños y adolescentes asmáticos.[20]

REFERENCIAS

1. Salmun N, González Díaz S. Educación en asma. Asma. México: Panamericana, 2005; 520-29.
2. Cabana D, et al. Challenges in asthma patient education. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115:1225-7.
3. Yawn BP, et al. An in-school CD-ROM asthma education program. J Sch Health. 2000; 70:153-9.
4. Krishna S, et al. Internet-enabled interactive multimedia asthma education program: a randomized trial. Pediatrics 2003; 111:503-10.
5. Croft DR, Peterson MW. An evaluation of the quality and contents of asthma education on the world wide web. Chest 2002; 121:1301-7.
6. Bruzzese JM, Evans D, Meyer K. School-based asthma programs. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124:195-200.
7. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). J Allergy Clin Immunol. 2005;116: S3-11.
8. Bacharier, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008; 63(1):5-34. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x
9. European Academy of Allergy and Clinical Immunology and AAAAI
10. National Health Interview Survey. 2008
11. Busse, et al. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007;120: S94-138.
12. British Guideline on the Management of Asthma. A National Clinical Guideline. June 2009.
13. GEMA 2009 www.gemasma.co. GINA Workshop Report, Up dated 2009. World Health Organization 2003 www.worldallergy.org
14. Guyatt GH, et al. Children and adult perceptions of childhood asthma. Pediatrics. In press.
15. González Díaz SN, Salas Fraire O. Evaluation of Sport Medicine in the Educational Program of Asthmatic Camp in Monterrey, N.L. México. J Aller Clin Immunol. 1991.
16. Galindo G, González-Díaz SN. Understanding and Perception of Asthma in a Selected Population". Syllabus Encuentro de Investigación Biomédica, Jun 1994.
17. Chen H, et al. Quantifying the effect of uncontrolled disease. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120:396-402.
18. Macías-Weinmann A, et al. Perfil psicológico del asmático en campamento de verano. Encuentro de Investigación Biomédica, 1995.
19. González Díaz SN, et al. Programa de Educación para el Asmático. Consenso Latinoamericano de Diagnóstico y Tratamiento del Asma. Rev Alergia Mex 1994; suppl 51(4).
20. Hernández Robles M, et al. Perfil psicológico del paciente pediátrico con asma. Rev Alergia Mex 2002; XLIX(1):11-14.

20

Vía aérea unida

José Santos Lozano Sáenz, Isabel Rojo Gutiérrez,
José Antonio Sacre Hazouri

Galeno (130 dC) fue el primero en identificar el efecto de la vía aérea superior en la inferior y en definir a la nariz como "un instrumento respiratorio". Este tema se ha revisado una y otra vez, de ahí que también se haya recurrido a una terminología muy variada para referirse al mismo concepto: vía aérea unida, "una vía aérea", "enfermedad de la vía aérea" e "hipersensibilidad de la vía aérea".

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades inflamatorias crónicas inducidas y reproducidas por reacciones alérgicas y no alérgicas de hipersensibilidad. La frecuencia y prevalencia de estas enfermedades y sus mecanismos fisiopatológicos explican, por sí mismos, la necesidad de tratarlos, precisamente, como una vía aérea unida.

En la década pasada, uno de los principales avances en la enfermedad de la vía aérea unida fue señalado en las guías ARIA, inicialmente, publicadas en 2002 y revisadas en 2010,[4,5] donde estas enfermedades se consideran unidas. Esta misma guía evalúa su asociación con: otitis media, rinosinusitis aguda y crónica, rinitis y asma. Esta consideración es relevante para poder implementar mejores estrategias de tratamiento.[4]

INTERACCIÓN NARIZ-PULMÓN

Evidencias y mecanismos de la interacción:

- Anatómica
- Epidemiológica
- Fisiopatológica
- Clínica
- Terapéutica[1]

Evidencia anatómica

En la vía aérea existe una funcionalidad, aportada por una vía aérea conductiva y otra por una región de intercambio de gases. Desde el punto de vista histológico tienen mucha similitud, al tener membrana basal, lámina propia, epitelio ciliar, glándulas y células goblet.[1]

Ambas vías, superior e inferior, actúan como un sistema de transporte que mueve aire dentro y fuera de los pulmones. Cuando en la rinitis alérgica se pierde la función, el aire frio provoca broncoconstricción.[1]

Ambas vías aportan defensas innatas y adaptativas contra sustancias extrañas, filtran el aire en la nariz y en la vía aérea inferior. Durante la enfermedad comparten

cambios macro y microscópicos comparables en la rinitis alérgica y el asma.[1] **Figuras 1 y 2**

Evidencia epidemiológica

La rinitis alérgica y el asma son problemas de salud pública, repercuten en la calidad de vida, en el rendimiento escolar, laboral y en la economía. La enfermedad alérgica es menos frecuente en el área rural y más alta en las zonas urbanas.[1]

Se calcula que 19-38% de los individuos con rinitis alérgica tienen asma y que 30-80% de los asmáticos tienen rinitis alérgica; éste, es un fenómeno mundial.[1]

La rinitis alérgica es más frecuente en niños y adultos jóvenes y puede tener enfermedades asociadas: dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, otitis media, asma y alteraciones psicológicas.[2]

Fenotipos del síndrome de hipersensibilidad de la vía aérea

- Rinitis alérgica (puede haber conjuntivitis alérgica)
- Rinitis con hiperreactividad bronquial
- Bronquitis eosinofílica
- Asma
- Rinitis alérgica y asma[2]

En los pacientes con asma coexisten comorbilidades como: rinitis alérgica, rinosinusitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, obesidad, depresión y ansiedad.[2]

En pacientes con asma severa se han identificado: rinitis alérgica en 91%, y enfermedad por reflujo gastroesofágico en 71%. En asmáticos, también rinosinusitis crónica en 24.4%. El 36% de los pacientes con rinosinusitis crónica tienen hiperreactividad bronquial. El 84% de los asmáticos tienen una tomografía axial con alteración sinusal y 24% tienen enfermedad sinusal extensa.[2]

En una serie que analiza pacientes con rinitis y asma, 78% de los asmáticos padecía rinitis alérgica y no alérgica; además, 38% de los riníticos tenía asma.[5,6]

Bronquiectasias y rinosinusitis. Se ha observado que 3 de cada 4 pacientes con bronquiectasias idiopáticas y postinfecciosas reúnen criterios clínicos y radiológicos de rinosinusitis crónica, mientras que 1 de cada 4 tiene pólipos nasales en la endoscopia nasal. Esto se atribuye a mecanismos aún desconocidos que apoyan el concepto de vía aérea unida, por lo que se recomienda en todos los pacientes con bronquiectasias una endoscopia o TAC rinosinusal.[7]

Evidencia patológica y fisiológica

Se han identificado los mismos mecanismos de respuesta tipo I en la vía aérea superior e inferior.[1]

La respuesta temprana se expresa con rinorrea, estornudos, broncoespasmo, edema, aumento de moco y tos recurrente.[1]

La respuesta tardía tiene una activación de eosinófilos, linfocitos T CD4, infiltrado celular, aumento de la inflamación crónica y daño tisular.[1]

Se ha comprobado inflamación de la vía área superior a la vía aérea inferior por goteo posnasal y también por circulación sistémica.[1]

ENFERMEDAD DE LA VÍA AÉREA UNIDA, FENOTIPOS

- Fenotipo alérgico (atópico o extrínseco)
- Fenotipo no alérgico (no atópico o intrínseco)[2]

El fenotipo alérgico es más común en niños y 50% en adultos, documentado por IgE alta, pruebas cutáneas positivas a polvo, ácaros, epitelio de animales, hongos, pólenes, cucarachas.[2]

INTERACCIÓN PATOLÓGICA ENTRE LA VÍA ÁREA SUPERIOR E INFERIOR

Explicada por tres mecanismos:

- Aire condicionado
- Inflamación
- Vía neural

Figura 1. Cambios microscópicos en pacientes con rinitis y asma.

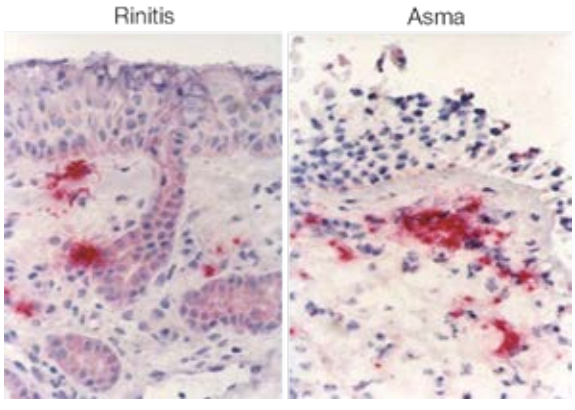
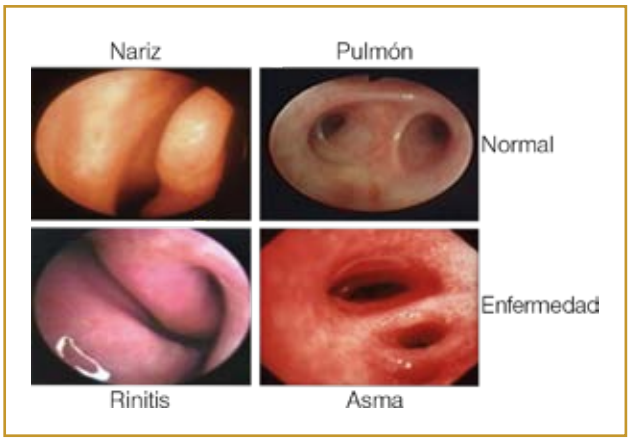


Figura 2. Cambios macroscópicos en pacientes con rinitis y asma.



El aire condicionado está representado por la función de la nariz que protege la vía aérea, pues filtra, limpia, calienta y humedece el aire. Además, tiene una defensa innata y adaptativa: libera proteínas antibacterianas, lisozimas, lactoferrina, defensas químicas, antioxidantes e IgA.[2]

En la rinitis alérgica la función se pierde por la congestión y obstrucción, la boca abierta, el aire frio o seco producen broncoconstricción. Así mismo, disminuye el VEF 25-75% en la vía aérea pequeña y aumenta la hiperreactividad bronquial.[2]

La inflamación se produce por goteo posnasal y por circulación sistémica, citocinas y eosinofilos. Las secreciones aspiradas de la rinitis alérgica y la rinosinustiis desencadenan síntomas de la vía aérea inferior con tos matutina. La inflamación de la vía aérea inferior atrae eosinófilos localmente y también por vía sanguínea.[2]

El mecanismo de reflejo neural está representado por el reflejo nasobronquial, explicado por la nariz y los nervios sensoriales del trigémino. Los estímulos sensoriales viajan vía refleja por el nervio vago se produce la contracción del músculo liso. La inhalación de aire frio y seco por la nariz produce resistencia de la vía aérea pequeña.[2]

Existen factores de riesgo que afectan a la vía aérea; la exposición a alergenos es el riesgo más alto, lo mismo que el factor de riesgo genético:

- Herencia 35-95% asma
- Herencia 33-91% rinitis alérgica[1]

La exposición al medio ambiente durante el embarazo es un factor de riesgo condicionado por la dieta, falta de ingesta de vitamina D, prebióticos y toxinas (tabaco, contaminación, microbios). Puesto que estos factores alteran el epigenoma, la prevención primaria es una medida que debe tomarse, incluso para el feto.[1]

El microbioma interviene en la promoción de la maduración del sistema inmunitario del huésped. Se reconoce la hipótesis de la higiene como determinante y la exposición temprana a microbios previene alergias al modular la respuesta a Th1, Th2 y T reguladores. Así, las alergias aumentan en las ciudades y disminuyen en el medio rural.

La evidencia clínica es clara en la relación entre rinitis alérgica severa e incremento del riesgo de asma. Al controlar debidamente con tratamiento la rinitis alérgica también se consigue hacerlo para el asma: disminuyen los síntomas, las visitas a urgencias, al hospital y la severidad de la hiperreactividad bronquial.[2,3]

La evidencia clínica y terapéutica

La interacción entre la nariz y el pulmón en la vía aérea alérgica es bidireccional, por esto el tratamiento de la rinitis alérgica disminuye los síntomas del asma. El tratamiento integral de la vía aérea unida radica en: evitar alergenos, irritantes y prescribir fármacos que mejoren las condiciones de las vías aéreas superiores e inferiores. En pacientes con asma y rinitis los corticoesteroides inhalados disminuyen los síntomas.[2,3]

La rinitis alérgica descontrolada aumenta el riesgo de asma e hiperreactividad bronquial, disminuye el PFR25-en 75%. Los antileucotrienos mejoran las condiciones de la vía aérea superior e inferior. Los anticuerpos monoclonales anti-IgE y omalizumab disminuyen los síntomas del asma y la rinitis alérgica.[1,2,3]

La inmunoterapia específica también disminuye los síntomas de la rinitis alérgica y del asma; además, previene complicaciones y la aparición de asma.[2,3]

CONCLUSIONES

La rinitis alérgica y el asma representan una vía aérea unida en la salud-enfermedad. Existen bases anatómicas, epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas que apoyan el concepto de vía aérea unida. La genética y el medio ambiente explican la expresión clínica de la alergia respiratoria: rinitis y asma.

REFERENCIAS

1. Castagnoli LR. The nose and the lung; united airway disease. Front. Pediatr., 03 March 2017 | https://doi.org/10.3389/fped.2017.00044

2. Giavina P, Bianchi J. Asthma and Allergy, United airway disease. Current perspectives 2016;9:93-100.
3. Feng Ch. The united airway; Conections between allergic. Ann J Rhinol Allergy 2012;26:187-19.
4. Brozek BJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines; 2010 review J Allergy Clin Immunol 2010; 3(126): 466-76.
5. Krouse J. The United Airway-Conceptual framework. Otolaryngol Clin N Am 2008;41:257-66.
6. Jani AHD. Current thinking on the relationship between rhinosinusitis and asthma. J Astma 2005;42:1-7.
7. Guilemany JM, et al. Una vía respiratoria unificada: las bronquiectasias también se asocian a rinosinustis crónica y pólipos nasales. Arch Bronconeumol 2009;40(10): 524-28.
8. Meltzer E, Szwacberg J. Allergic Rhinitis, Asthma and Rhinosinusitis: Diseases of the integrated airway. J Mag Care Pharm. 2004; 10(4):310-17.
9. Ciprandi G, et al. Recent Developments in Allergy, asthma, immunology, United airways disease. Res 2012; 4(4):171-77.
10. Compalati E. Ridolo E. Passalacqua G. The link between allergic rhinitis and asthma: The United airway disease. Expert Rev Clin immunol 2010;6(3):413-23

21

Tos crónica

José A. Sacre Hazouri, José S. Lozano Sáenz, Mario Bermejo Guevara

ANTECEDENTES

La tos es el síntoma por el que más comúnmente se busca atención médica;[1] en los niños se relaciona con infecciones de la vía respiratoria superior y es de alivio espontáneo. De 35 a 40% de los niños en edad escolar tosen, incluso, 10 días después de un resfriado común, y 10% de los preescolares lo hacen 25 días después de una infección de la vía respiratoria superior.[2]

La tos se vincula con factores ambientales, como los contaminantes intra y extramuros (materia particulada y gases irritantes), y la exposición al humo del tabaco y humedad en casa.[3] La tos reportada por los padres se correlaciona, escasamente, con la evolución objetiva de su frecuencia, duración e intensidad.[4,5] Este síntoma altera la dinámica familiar, disminuye la calidad de vida de los niños y ocasiona estrés a los padres.[5] Es frecuente que se trate con medicamentos adquiridos sin prescripción (OTC). Está reportado que cada semana 10% de los niños de Estados Unidos reciben algún medicamento sin prescripción para curar la tos. Si bien la FDA autoriza estos fármacos para adultos, su eficacia y seguridad en niños se cuestiona[1,6,7] debido a efectos adversos e, incluso, la muerte de algunos lactantes.

En enero de 2008 la FDA publicó su sugerencia de indicación de medicamentos sin prescripción para alivio de la tos y resfriados y puso en evidencia mayores riesgos que beneficios.[8] Recomienda evitar su administración a niños menores de cuatro años. La Academia Americana de Pediatría cuestiona su eficacia y seguridad en niños menores de seis años.

MECANISMOS DE LA TOS: REFLEJOS Y VÍAS NEURALES

La tos constituye un reflejo de protección de la fisiología normal respiratoria, que coadyuva en el aclaramiento de secreciones y detritus celulares, y mejora la función mucociliar; es un síntoma común de enfermedad respiratoria. Los receptores de tos se localizan en la vía respiratoria, desde la laringe hasta los bronquios segmentarios;[9] se estimulan por virus, aeroalergenos y químicos.

Existen dos tipos distintos de fibras aferentes. Las fibras Ad, conocidas como “fibras de tos”, poseen mielina, son fibras mecanorreceptoras con umbral bajo, reaccionan a estímulos mecánicos perturbadores, al tocar el epitelio de la vía respiratoria, a pesar de situarse debajo de la membrana basal. Reaccionan, también, a la materia particulada, al moco, a la disminución rápida en el pH de la vía respiratoria y a soluciones hipotónicas. Son insensibles a la estimulación con capsaicina y varios mediadores inflamatorios. Aún con anestesia,

la activación de estas fibras de tos evoca un reflejo tusígeno. Estas son fenotípicamente diferentes a los receptores vagales de estiramiento (fibras RAR y SAR) y a las fibras broncopulmonares (fibras C).[1-4]

Las fibras C son quimorreceptoras (nociceptoras), no poseen mielina, con velocidad de conducción lenta, incitadas por estímulos químicos, térmicos, exógenos, y moléculas inflamatorias endógenas. Son insensibles a la distensión pulmonar y se activan como reacción a la activación celular o inflamación. Los estudios clínicos demuestran que, al inhalar estímulos, como bradicinina y capsaicina, se producen sensaciones provocadoras de tos. A bajas concentraciones, estos estímulos son los que ocasionan la "urgencia de toser". Estas fibras no tienen especialización morfológica en sus terminales, por ello se denominan nervios polimodales (pueden activarse por muchos y diferentes estímulos): bradicinina, capsaicina, nicotina, ATP, adenosina, cambios extremos de temperatura y bajo pH. Muchos de estos estímulos emplean miembros de los receptores transitorios potenciales de canales iónicos (canales TRP) como elementos de transducción; en particular, TRPV1 y TRPA1. En los sitios de inflamación, la actividad de las fibras C se encuentra aumentada. Pero, no todas las fibras C provocan tos. Algunos estudios indican que algunas fibras C en la laringe pueden inhibir la tos.[1-4]

¿POR QUÉ TOSEMOS?

Podemos toser porque: *a)* tenemos que hacerlo (tos subconsciente) y *b)* pensamos que tenemos que hacerlo (tos consciente).

Tos subconsciente

Se tose cuando una sustancia extraña toca y estimula los nervios sensoriales de la laringe y las vías respiratorias altas. Esta tos es inmediata y fuerte, y puede provocarse de forma inconsciente.[10-16] Es un reflejo de defensa vital que previene que la sustancia penetre a los pulmones. Hace poco se identificó un fenotipo especial del nervio sensorial que se sitúa en la laringe, la tráquea y el bronquio principal. La "fibra de tos" es la que provoca tos cuando se activa, incluso en animales anestesiados. Esa fibra conduce potenciales de acción 3 a 5 veces más rápido que las fibras C, y 3 a 5 veces más lento que los receptores irritantes de rápida y lenta adaptación.[17] La fibra de tos traqueal (Ad "A delta") no es estimulada directamente por mediadores inflamatorios, distención traqueal o contracción de músculo liso. Es diferenta a los receptores tipo RAR o SAR. Es sumamente sensible a estímulos finos, delicados, y al incremento de concentraciones de iones de hidrógeno.[18] El reto con alergenos aumenta la exitabilidad de este nervio y disminuye cuatro veces su umbral de activación.[19]

Tos consciente

Existe una sensación consciente de irritación de la faringe que aminora, temporalmente, al toser. En estos casos no hay, necesariamente, alguna sustancia que irrite las fibras de tos. El ejemplo más obvio de este tipo es la tos seca, persistente, no productiva por infección respiratoria posviral; puede acompañar a enfermedades de la vía aérea, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En humanos conscientes, la inhalación de sustancias químicas activa las fibras C nociceptoras y el reflejo de tos. Está demostrada la interacción en las fibras C y las fibras de tos Ad (FT), concepto conocido como sensibilización central, por el que se produce una amplificación sináptica en el tallo cerebral que induce el reflejo de tos.

Las fibras C, capaces de sensibilizar esta vía, no requieren estar en las vías aéreas centrales. La activación de fibras C pulmonares y esofágicas puede provocar, centralmente, el reflejo de tos.[20]

Tos en niños

La tos en niños difiere de la de los adultos en términos de duración, presentación y causalidad, y su clasificación demuestra estas diferencias. Los "niños normales tosen"; de acuerdo con cuantificaciones objetivas, los niños en edad escolar (en promedio 10 años de edad, sin enfermedad respiratoria en las cuatro semanas previas al estudio) tienen 10 a 11 (incluso 34) episodios de tos por día.[21] Algunas veces estos episodios de "tos normal" son prolongados o nocturnos, lo que inquieta a los padres. En otoño e invierno son frecuentes las infecciones virales recurrentes que originan tos persistente con cortos periodos asintomáticos intermedios. La tos posinfecciosa puede tener múltiples causas, como aumento en la sensibilidad del reflejo de tos. Se piensa que menos de 5% de la tos que dura más de ocho semanas es posinfecciosa (además del síndrome pertusoide).[22]

Tos anormal

La tos es concomitante con enfermedades subyacentes e ineficaz por problemas neuromusculares o anormalidades estructurales de la vía aérea. Se clasifica según su duración (aguda o crónica); por su carácter, su calidad (seca o húmeda), hora de presentación (día o

noche), edad del niño y origen (específica o no específica). Las diferentes categorías se traslapan, por lo que puede haber confusiones. Para diagnosticarla, es importante averiguar lo siguiente:

Duración de la tos

En estudios y consensos la tos en adultos se define como aguda si dura menos de 3 semanas; subaguda, si dura de 3 a 8 semanas y que puede asociarse con una enfermedad prolongada, periodo posinfeccioso y, en ocasiones, es secundaria a *Mycoplasma* o *Bordetella pertussis*; o crónica si se prolonga más de 8 semanas, como sucede en 12-16% de las personas y afecta la calidad de vida.[23] Por lo general, la tos aguda y subaguda en adultos y niños es causada por una infección viral de la vía respiratoria y no requiere evaluación diagnóstica específica. La definición de tos crónica o persistente en niños varía en duración de 3 a 12 semanas, dependiendo del estudio o guía.[24,25]

Calidad de la tos

El carácter o calidad de la tos en niños es de ayuda diagnóstica, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, en quienes no es importante para predecir su origen.[23] **Cuadro 1**

Tos seca o húmeda

La tos "húmeda" o "productiva" en niños se asocia con secreciones detectadas por broncoscopia y puede ser reportada por los padres y clínicos.[26]

Los niños pequeños raramente expectoran, a pesar de tener exceso de secreciones. Un cuestionario aplicado recientemente a más de 2000 niños de 11 a 15 años mostró una prevalencia de tos crónica productiva de 7.2%.[27] Esta tos se relaciona, en forma importante, con reportes de asma sintomática y exposición ambiental al tabaco.[28] La tos crónica productiva es rara en niños con asma no complicada. La sinusitis con o sin asma también puede ser causa de tos productiva, y reacciona favorablemente al tratamiento con antibióticos. La tos crónica con esputo purulento en niños siempre es patológica y requiere evaluación inmediata, descartar fibrosis quística, bronquiectasias (sin fibrosis quística) y síndromes de disfunción mucociliar.

Tos nocturna

Es una característica del asma. En estudios objetivos no se ha demostrado esta afirmación, y la tos nocturna reportada por los padres no se relaciona con cuantificaciones objetivas,[4,29] por lo que deberán buscarse otras causas. La "tos habitual" característicamente cesa por la noche.[30]

Edad del niño

Este aspecto es muy importante. En lactantes y preescolares deberán considerarse anormalidades anatómicas de la vía aérea superior e inferior y del tubo gastrointestinal, así como la posible aspiración de un cuerpo extraño. **Cuadro 1**

En niños y adultos la tos es influida por aspectos psicológicos.[23] La tos habitual es más frecuente en niños y, de acuerdo con las estadísticas, las causas de la tos en adolescentes son similares a las de los adultos.[31,32,33]

Cuadro 1. Características de la tos en niños

Características de la tos	Origen posible
Recién nacidos y lactantes	Laringitis, traqueomalacia-anormalidades anatómicas de la vía respiratoria o digestiva
Perruna con metálica	
Seca	Clamidofilia
Húmeda, productiva	BBP, sinusitis
Preescolares-escolares	Laringitis
Perruna o metálica	Asma, síndrome coqueluchoide (pertussis)
Espasmódica-paroxística	BBP, sinusitis
Húmeda, productiva (con o sin esputo evidente)	
Adolescencia	Habitual-psicogénica
Perruna o metálica	Asma, síndrome coqueluchoide (pertussis)
Espasmódica-paroxística	Neumonía-bronquitis bacteriana
Húmeda, productiva (con o sin esputo evidente)	prolongada-sinusitis

Tos anormal en niños: origen

En las guías 2006 del Colegio Americano de Médicos Especialistas en Enfermedades del Tórax (ACCP) se publicó un algoritmo diagnóstico propuesto para tos específica y no específica en niños. La tos específica se relaciona con enfermedad subyacente respiratoria o sistemática; la necesidad de mayores investigaciones es evidente por los signos y síntomas, las radiografías y los reportes de laboratorio. **Cuadro 2**

La tos productiva frecuente (diaria) es el mejor indicador clínico de tos específica. La disnea crónica, la hemoptisis, los hallazgos anormales en las radiografías (telerradiografía de tórax) y en la auscultación son predictivos de tos específica.[34]

Este tipo de tos se define como tos en ausencia de otros signos y síntomas (**Cuadro 2**); es aislada, un síntoma único o predominante y típicamente seca. En muchos casos se relaciona con infecciones posvirales y con aumento de la sensibilidad de receptores de tos.[35] Por lo general, su alivio es espontáneo.[36]

La tos específica y la no específica pueden tener orígenes que se traslapen. En adultos, algunos estudios prospectivos han mostrado que más de 90% de los casos de tos crónica no específica (que dura más de ocho semanas) puede atribuirse a tres causas principales: *1)* síndrome de tos vinculado con la vía aérea superior, previamente conocido como síndrome de escurrimiento retronasal (debido a rinitis alérgica, no alérgica y sinusitis); *2)* asma o bronquitis eosinofílica y *3)* enfermedad por reflujo gastroesofágico.[23] Se han efectuado muy pocos estudios similares, prospectivos, en niños preescolares debidamente seleccionados (2.6 años en promedio), referidos a un centro pediátrico especializado en vías respiratorias. El síndrome de tos vinculado con la vía aérea superior, el asma y la enfermedad por reflujo gastroesofágico son concomitantes con menos de 10% de tos persistente, aunque a la mitad de los niños se le había diagnosticado asma antes de la referencia.[31] El 89% tenía tos húmeda, con duración media de seis meses. En 62% se había manifestado durante el primer año de vida y en 43% había sido por exposición al humo del tabaco. La causa primaria de la tos en esta cohorte fue la bronquitis bacteriana prolongada, diagnosticada en 40% de los casos;[31] la muestra de este estudio no es representativa de la población pediátrica en general.

Cuadro 2. Tos específica. Indicaciones (síntomas y signos) en niños. Requieren diagnóstico específico y tratamiento adecuado

- Tos diaria húmeda o productiva
- Sibilancias o estertores (auscultación)
- Disnea crónica
- Disnea por ejercicio
- Hemoptisis
- Duración de más de seis meses
- Neumonía recurrente
- Anormalidades cardiacas
- Inmunodeficiencia
- Detención en el crecimiento y desarrollo
- Hipocratismo digital
- Problemas de deglución

Un reporte observacional retrospectivo de tos crónica en preescolares (de 3.9 años en promedio) referidos a un centro respiratorio europeo, indicó que el diagnóstico predominante era bronquitis bacteriana prolongada.[37]

Chang (2016) menciona diversas cohortes en las que se incluyeron 1392 niños, con límites de edad entre 13 meses y 8.4 años, hasta 17 años, quienes cursaron con tos productiva. Comenta que los dos padecimientos más comúnmente asociados con tos crónica eran bronquitis bacteriana prolongada y bronquiectasias detectadas por tomografía computada de tórax.[18]

Chang hace mención a lo que se refiere en dos estudios en los que establecen que quienes no reaccionan al tratamiento con antibiótico por 2 a 4 semanas tienen la posibilidad de padecer una enfermedad pulmonar subyacente, como la bronquiectasia.[18]

Las pautas de la Sociedad Británica del Tórax sugieren 4 a 6 semanas de administración de antibióticos en niños con sospecha de bronquitis bacteriana prolongada; sin embargo, actualmente no hay evidencia que soporte esta recomendación.[77]

En un reciente estudio prospectivo efectuado en Estados Unidos en niños mayores (9.2 años en promedio) que habían sufrido tos crónica durante más de ocho semanas, sin exposición al humo del tabaco, se encontraron causas similares a las reportadas en adultos: síndrome de tos vinculado con la vía aérea superior (23%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (28%), asma (13%) y origen múltiple (20%).[32] En 90% de los casos se encontró una causa específica. En otro estudio de niños (8.4 años en promedio) referidos a un hospital pediátrico en Turquía, se determinó que las causas más comunes de tos que persistía más de ocho semanas fueron: asma (25%), bronquitis bacteriana prolongada (23%), síndrome de tos vinculado con la vía aérea superior (20%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (5%).[33] Estas diferencias en resultados reflejan variaciones en edad y en poblaciones estudiadas. **Cuadro 3**

Cuadro 3. Estudios prospectivos del origen de la tos en pacientes pediátricos

Población de pacientes	108, cohorte prospectiva referida a centro pediátrico respiratorio de tercer nivel	40, presentación consecutiva a clínica de Neurología pediátrica
Institución	Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia	West Jefferson Medical Center, Nueva Orleans, Estados Unidos Media, 9.3 años
Edad	< 18 años (media, 2.6 años)	más de 8 semanas
Definición de tos crónica	Menos de 3 semanas (duración media, 6 meses)	Sin exposición a humo de tabaco
Antecedentes personales	Tabaquismo en casa: 43%, 62% edad de inicio de tos menos de 1 año; 89% tos productiva	Todos: radiografía de tórax, PFT, broncoscopia, reto con metacolina, cloruros en sudor, pHmetría, impedanciometría, pruebas de alergia, IGs. Seleccionados: esofagogastroduodenoscopia, trago de bario, TC sinusal, TC tórax, evaluación inmunitaria, prueba de A1AT
Evaluación	Todos: radiografía de tórax, espirometría en mayores de 6 años, broncoscopía-BAL (n: 102) o esputo inducido (n: 4), evaluación de FQ, IGs, IgE, anticuerpos *vs* Mycoplasma y pertussis, Seleccionados: TCAR tórax, pHmetría	
Hallazgos	BBP 40%, alivio espontáneo 22%, bronquiectasias 6%, asma 4%. UACS 3%, ERGE 3%, habitual 1%, idiopática 5%, causas múltiples 55%	ERGE 28%, UACS 23% (alergia), asma 13%, idiopática 10%, infección 5%, aspiración 3%, causas múltiples 20%

BAL: lavado broncoalveolar; FQ: firosis quística; TCAR: TC de alta resolución; PFT: pruebas de función pulmonar; A1T1: alfa 1 antitripsina; BBP: bronquitis bacteriana prolongada; UACS: síndrome de tos asociado con vía respiratoria superior, rinitis alérgica, no alérgica, sinusitis; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Bronquitis bacteriana prolongada

Esta tos es crónica, productiva, con reporte positivo del lavado broncoalveolar, escasamente caracterizada, subdiagnosticada y, con frecuencia, confundida con asma;[37] su tratamiento es con antibióticos. La broncoscopia revela, típicamente, una respuesta inflamatoria neutrofílica de la vía aérea y función inmunitaria adaptativa normal.[38] Los organismos más comúnmente implicados son: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis.* Una alternativa razonable para evitar la broncoscopia invasora es la administración de antibióticos como prueba terapéutica (por ejemplo, amoxicilina con ácido clavulánico durante dos semanas);[31] sin embargo, esto no facilita el diagnóstico.

Los criterios utilizados para bronquitis bacteriana prolongada son: *1)* tos productiva crónica, *2)* desaparición de la tos con tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico durante dos semanas y *3)* infección de la vía aérea inferior definida como la coexistencia de patógenos respiratorios en una densidad mayor de 10 UFC/mL en ausencia de tos ferina, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia*.

Cuando la tos húmeda no se alivia en cuatro semanas de tratamiento con antibióticos, hay evidencia moderada de que estos niños deben ser referidos a una unidad médica de segundo o tercer nivel para su estudio.[77]

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Es común en recién nácidos, lactantes y niños; se vincula con síntomas respiratorios como la tos, al igual que las alteraciones en el mecanismo de la deglución con aspiración, sin enfermedad por reflujo gastroesofágico en lactantes.[39] Aunque un gran porcentaje de niños con síntomas respiratorios tiene enfermedad por reflujo gastroesofágico diagnosticada por pHmetría esofágica, los síntomas (pirosis, regurgitación) pueden ser sutiles, especialmente en los más pequeños.[40] Persiste la controversia entre la asociación específica de enfermedad por reflujo gastroesofágico y la tos.[41] La respuesta al espesamiento de la fórmula y los alimentos para lactantes y la supresión de ácido es un indicio de este padecimiento,[42] aunque puede no haber mejoría si la tos es concomitante con reflujo no ácido detectado por impedanciometría.[43]

En estudios comparativos se ha encontrado que el contenido ácido del reflujo no es el único mediador responsable de los síntomas, y que la pHmetría intraesofágica no detecta 90% del reflujo cuando es fisiológico o no ácido, por lo que los resultados normales de estas pruebas no descartan la enfermedad por reflujo gastroesofágico como causante de síntomas respiratorios. Hace poco, Bingol Boz y sus colaboradores[47] demostraron la utilidad y mayor sensibilidad de la gammagrafía (método no invasor) para detectar reflujo gastroesofágico en una prueba que incluyó a 72 niños con tos crónica de origen desconocido (una vez descartadas las causas estructurales, congénitas, hereditarias, neurológicas y respiratorias crónicas), con edad media de 10.3 años y enfermedad por reflujo gastroesofágico. La gammagrafía con tecnecio 99m reportó correlación positiva entre la cantidad de episodios de reflujo y tos, que disminuyó significativamente con tratamiento antirreflujo administrado durante dos meses: procinéticos, inhibidores de bomba de protones y alginato sódico.[44] La gammagrafía se realiza en una hora, es sencilla y tiene mayor sensibilidad que la pHmetría de 24 horas para detectar reflujo con pH normal o no ácido.[44] La impedanciometría intraluminal es más compleja, costosa y necesita valorarse durante 24 horas. Los diagnósticos de enfermedad por reflujo gastroesofágico o asma no son mutuamente excluyentes, sobre todo en niños mayores.[40,45] Los síntomas respiratorios pueden deberse al reflujo aspirado hacia las vías respiratorias o ser secundarios al reflejo vagal en el tercio inferior del esófago.[10,44]

Síndrome de tos habitual (tos psicogénica)

Es importante reconocer la tos habitual y otros problemas respiratorios, como la disfunción de cuerdas bucales,[46] la hiperventilación y la disnea asociada con problemas laríngeos.[46] La tos habitual puede confundirse con asma, síndrome de tos vinculado con la vía aérea superior o con alguna causa de tos crónica.[45,46] Por lo general, esta tos es seca, garraspeante, perruna, repetitiva, intermitente y muy frecuente durante el día. Su sonido es muy molesto; el niño parece no alterarse (*la belle indiference)*, pese a que inquieta a padres, maestros y cuidadores, y altera la dinámica escolar y social. De manera característica se aprecia mejoría significativa cuando el niño se distrae o se queda dormido. La tos suele ser reproducida al solicitarlo. Suele manifestarse después de una infección de la vía respiratoria superior, con un inicio corto de tos productiva seguido de tos característica. La frecuencia de problemas psicosomáticos o psicológicos reportados en estos pacientes varía ampliamente; aunque pocos sufren un padecimiento psicológico severo. La tos habitual puede ser difícil de diferenciar de los tics (si bien la vocalización característica del síndrome de Tourette no suele estar presente).

Evaluación de la tos crónica

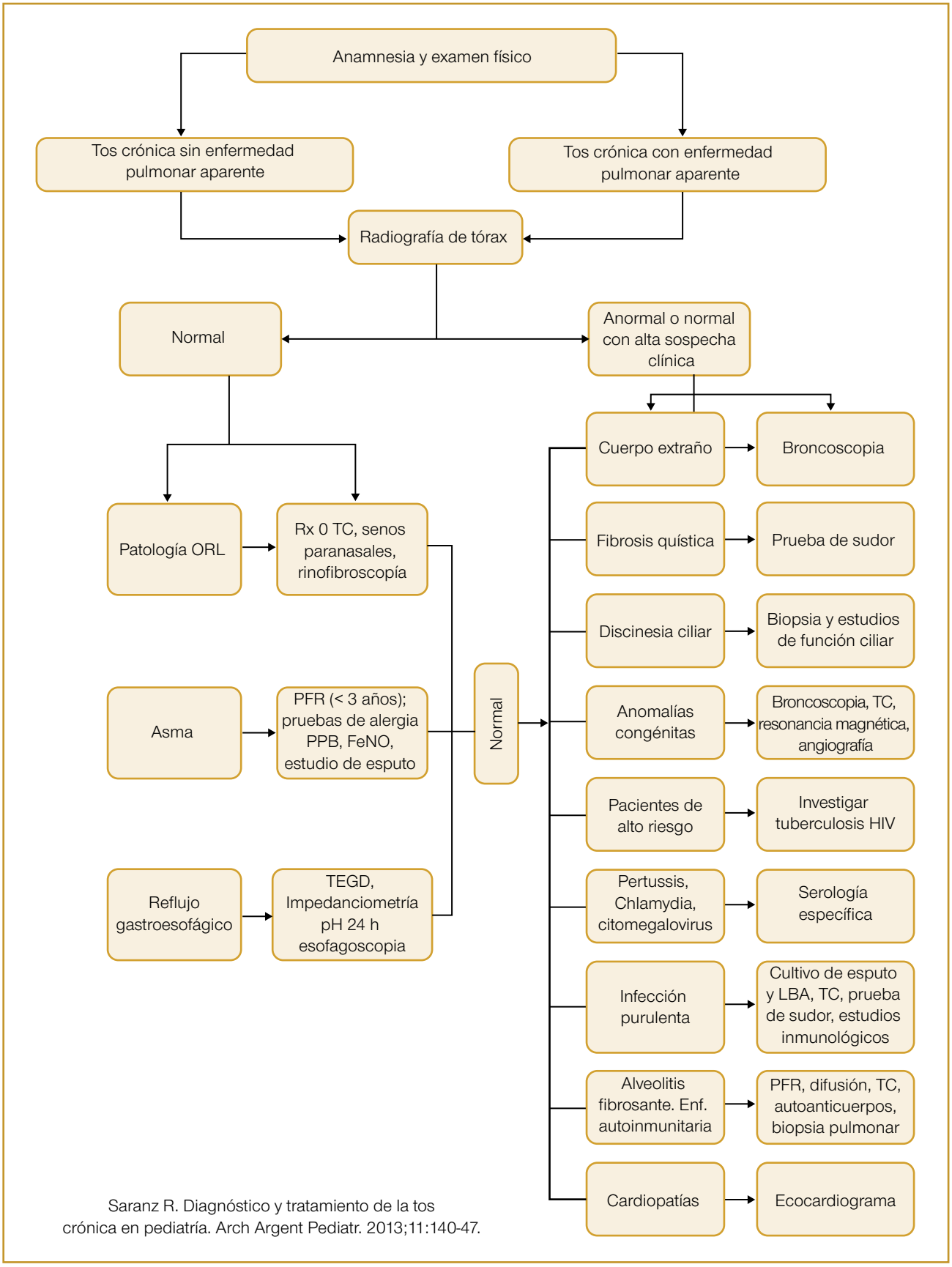
El tratamiento farmacológico de prueba se utiliza, frecuentemente, como modalidad diagnóstica, aunque pueden requerirse múltiples ensayos antes de encontrar el origen de la tos. Las recomendaciones se basan en la opinión de "expertos", debido a la carencia de estudios controlados en niños.[1,10] La duración del tratamiento farmacológico se determina de forma empírica, y el abandono temprano del mismo puede impedir el alivio de la tos. Los niños con tos productiva prolongada deberán tratarse, inicialmente, con antibióticos por la posibilidad de que se trate de bronquitis bacteriana prolongada o sinusitis crónica; con frecuencia se observa tos productiva recurrente en la sinusitis tratada de manera inadecuada.

En los niños con tos seca, una prueba terapéutica con corticoesteroides inhalados pone en evidencia la posible existencia de asma. Las pruebas diagnósticas son útiles en pacientes cuya historia clínica y examen físico no revelan claramente el diagnóstico, así como en sujetos con tos crónica específica (**Figura 2**).[1] También se recomienda referir al enfermo con el inmunoalergólogo o especialista en vías respiratorias (**Figura 2**).[1]

A todos los niños con tos crónica debe tomárseles una placa de tórax. La tomografía computada de tórax sin contraste es un requisito para confirmar el diagnóstico de bronquiectasias o enfermedad pulmonar intersticial.[1,10] En pacientes con síntomas concomitantes, persistentes de la vía aérea superior, la tomografía computada de senos paranasales permite descartar enfermedad sinusal;[47] sin embargo, hay que tener en cuenta que pueden observarse alteraciones en niños asintomáticos.[48] Mediante la rinofaringolaringoscopia flexible diagnóstica puede evaluarse la enfermedad rinosinusal u obstructiva, el crecimiento adenoideo o amigdalino, algún padecimiento en la orofaringe y la laringe (orgánica o funcional) y las alteraciones en la deglución.[46,49-52]

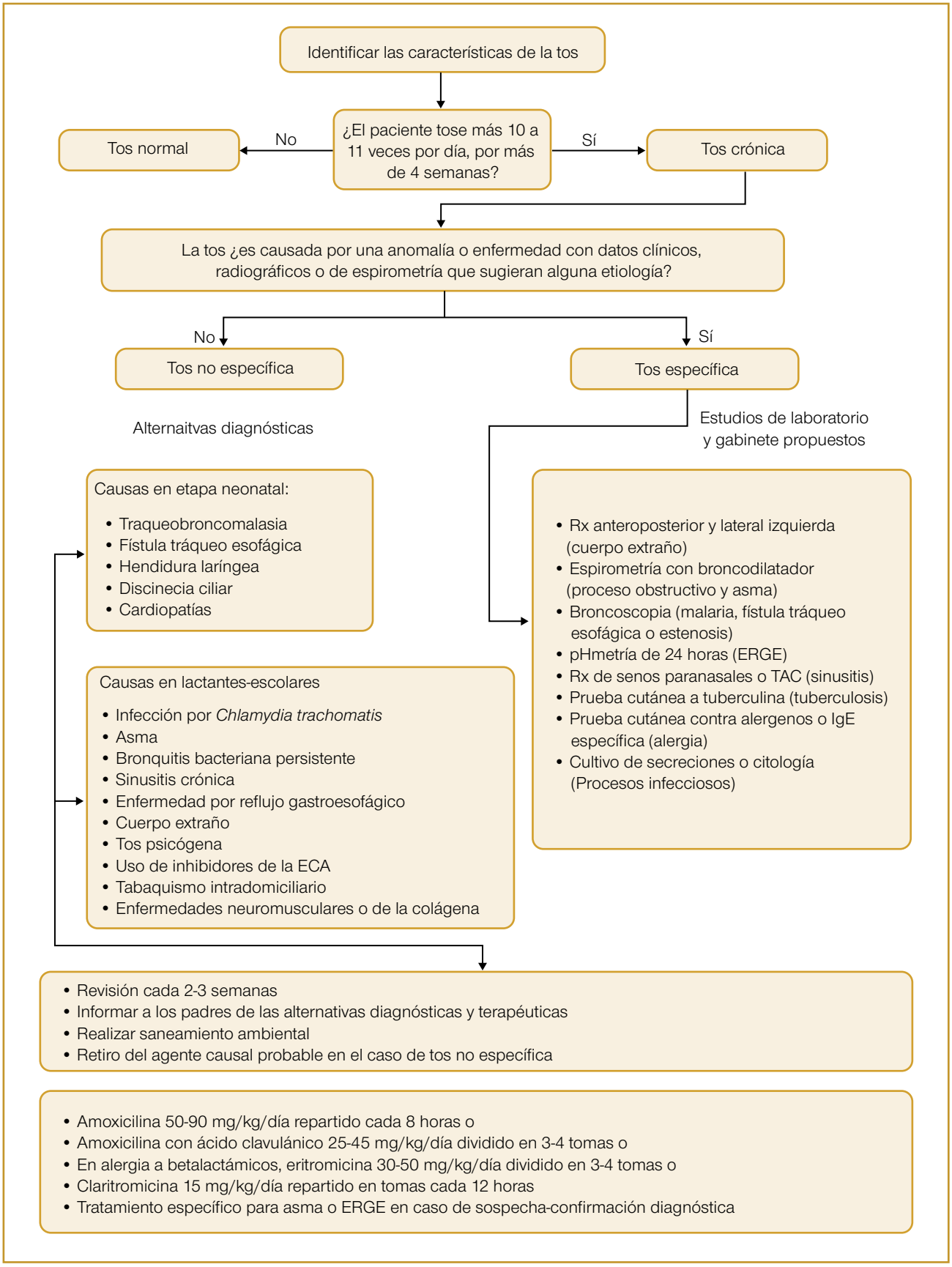
La espirometría puede realizarse en la mayoría de los niños mayores de seis años y en algunos mayores de tres años con previo adiestramiento.[23] La obstrucción reversible de la vía aérea (menor de 12% de mejoría en FEV1) mostrada por espirometría con administración de broncodilatador sugiere el diagnóstico de asma. Si los resultados de la espirometría son normales, habrá

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la tos crónica en el niño



Saranz R. Diagnóstico y tratamiento de la tos crónica en pediatría. Arch Argent Pediatr. 2013;11:140-47.

Figura 2. Evaluación de la tos crónica.



que realizar exámenes más avanzados para confirmar el diagnóstico. Se puede valorar la hiperreactividad bronquial con prueba de provocación con metacolina; no obstante, los resultados positivos no confirman, necesariamente, el diagnóstico de asma o la reacción al tratamiento. En los pacientes con función pulmonar anormal que no responden a broncodilatadores o corticoesteroides inhalados deberá descartarse la posibilidad de bronquiectasias, aspiración, enfermedad pulmonar intersticial, infección crónica, anormalidades estructurales de la vía aérea, padecimientos cardiacos y enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Es posible calificar el grado de inflamación de la vía aérea a través de la prueba de esputo inducido. El hallazgo de menos de 2% de eosinófilos permite diagnosticar asma y predecir una reacción favorable a los corticoesteroides inhalados.[53] La medición del óxido nítrico y exhalado (FeNO) es muy útil cuando es normal.

En adultos jóvenes los valores superiores a 19 ppb apoyan el diagnóstico de asma.[54] En niños se han reportado resultados similares. El óxido nítrico exhalado puede predecir la respuesta a los corticoesteroides inhalados en adultos con tos crónica.[55] En los niños, la tos crónica sin antecedentes de sibilancias, obstrucción reversible de la vía aérea o marcadores elevados de inflamación puede descartar el diagnóstico de asma.

Deben efectuarse estudios de laboratorio complementarios para descartar enfermedades infecciosas, fibrosis quística e inmunodeficiencias. La determinación cuantitativa de inmunoglobulinas y la valoración cuantitativa y funcional de subclases de inmunoglobulinas deberán considerarse en niños con tos crónica persistente secundaria a infecciones bacterianas recurrentes. Con la broncoscopia flexible pueden detectarse alteraciones de la vía aérea, infección crónica o aspiración con o sin cuerpo extraño; sin embargo, no se ha demostrado su utilidad en adultos con tos crónica.

TRATAMIENTO DE LA TOS

Medicamentos antitusivos sin prescripción (OTC)

Los informes de niños destacan que los medicamentos sin prescripción para contrarrestar la tos y los resfriados poseen poca o nula eficacia clínica.[56,57] En Estados Unidos se gastan, cada año, más de 7 mil millones de dólares en medicamentos de venta libre para la tos o el resfriado, casi todos contienen dextrometorfano, aunque la Academia Americana de Pediatría sugiere evitarlo (así como la codeína) para el tratamiento de cualquier tipo de tos.[58,78] Estos medicamentos se han vinculado con morbilidad significativa y raramente con mortalidad asociada con su ingestión accidental o intencional.[6,7]

TRATAMIENTO DE LA TOS ASMÁTICA

Para el tratamiento de la tos asmática se siguen las guías publicadas, basadas en la edad del paciente.[59] Es importante que se haya establecido claramente el diagnóstico de asma porque no hay estudios que apoyen la administración empírica de broncodilatadores β2 adrenérgicos, anticolinérgicos, teofilina o modificadores de leucotrienos para tratar la tos crónica no específica en niños.[23]

Se recomienda hacer una prueba terapéutica con corticoesteroides inhalados en niños con tos crónica seca y aislada, por la posibilidad de que se trate de asma, a dosis moderadas (200 a 400 mcg al día de fluticasona, 400 a 800 mcg al día de budesonida o equivalente); el uso de espaciadores o nebulizadores dependerá de la edad y habilidades de los pacientes. El tiempo sugerido de tratamiento varía de 2 a 12 semanas, si bien la mayoría de los enfermos reacciona en las primeras 4 semanas. La existencia de más de una causa de tos puede retardar la acción del tratamiento si no se indica apropiadamente. Es importante revalorar periódicamente el tratamiento y suspenderlo en caso de no haber una reacción favorable. Por sí misma, la reacción no confirma el diagnóstico de asma. Está demostrado que los broncodilatadores anticolinérgicos, con o sin β2 agonistas, ejercen un ligero efecto positivo en la tos posinfecciosa.[60]

TRATAMIENTO DE LA TOS CAUSADA POR ENFERMEDADES RESPIRATORIAS SUPERIORES

Los padecimientos de la vía aérea superior que pueden provocar tos son: rinitis alérgica, rinitis no alérgica y sinusitis, aunque también se ha vinculado con la hipertrofia adenoidea y amigdalina en niños.[45,50,51,52] A diferencia del efecto que ejerce en los adultos, en los niños los antihistamínicos (solos o combinados con descongestionantes, dextrometorfano o codeína) no afectan la duración ni la intensidad de la tos aguda, incluso parecen no aliviar la tos aguda nocturna ni los problemas del sueño relacionados.[61]

Las guías norteamericanas de tos en adultos (ACCP) recomiendan el tratamiento con un antihistamínico de primera generación, como la dexbromofenigramina, porque los de segunda generación no son eficaces.

Morice[65] reportó que la dexbromofenigramina, a diferencia de otros antihistamínicos, bloquea el receptor

de capsaicina llamado potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1), y es un receptor putativo de tos. Esto es, quizá, lo que induce sus efectos antitusivos, más que cualquier propiedad antihistamínica; por tal razón es erróneo suponer que la respuesta a la dexbromofenigramina fundamenta el diagnóstico de la enfermedad de la vía aérea superior. En realidad, este medicamento alivia varios tipos de tos a través de su efecto en TRPV1.[62] Algunos reportes destacan la disminución de los accesos de tos en niños con rinitis alérgica luego de la administración de cetirizina, terfenadina y corticoesteroides intranasales, como mometasona.[63,64,65]

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Si bien los metanálisis no demuestran que el tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la tos crónica no específica en niños y adultos sea eficaz,[41] varios estudios recientes revelan lo contrario.[1,8,44] Algunos tratamientos útiles para la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños incluyen inhibidores de la bomba de protones, agentes procinéticos, antagonistas H2 y alginato sódico.[1,8,44] En estudios en adultos la respuesta de la tos y otras manifestaciones extraesofágicas al tratamiento puede ocurrir en 8 a 12 semanas.[23] Cada vez con mayor frecuencia se reconoce la importancia del reflujo no ácido que no reacciona al tratamiento convencional supresor de ácido en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Antimicrobianos

Los antibióticos no tienen efecto en la tos aguda provocada por infecciones virales.[66] En caso de rinosinusitis purulenta persistente o infección rinosinusal con síntomas que se prolongan más de 10 días se ha demostrado que los antibióticos disminuyen la duración de la tos.[67] También se indican en lactantes y preescolares con bronquitis bacteriana prolongada.

En pacientes menores de 14 años, con tos productiva crónica, en quienes no se establece la existencia de una enfermedad pulmonar subyacente, la prescripción de antibióticos con acción en contra de bacterias patógenas comunes (*H influenzae*, *M catarrhalis* y *S pneumoniae*) se asocia con desaparición de la tos en tratamientos de 2 a 4 semanas. El antibiótico más común en los estudios es la amoxicilina con ácido clavulánico, que es eficaz para las tres bacterias identificadas en niños con tos crónica húmeda.[77]

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE TOS HABITUAL

Se recomiendan varias modalidades: autohipnosis, retroalimentación y terapia de sugestión, que ha inducido el cese de la tos en 15 minutos.[68,69,70] Estas modalidades deberán efectuarlas médicos calificados.

RECOMENDACIONES PARA NIÑOS MENORES DE 14 AÑOS, EXCEPTO PREMATUROS

En este grupo de edad las enfermedades respiratorias suelen manifestarse con taquipnea o disnea o hipoxemia (o ambas) y rara vez por tos crónica.

1. Las causas comunes de la tos crónica en adultos no deben considerarse causas comunes en niños (Nivel 1B).
2. En tos crónica se recomienda que la edad y el entorno clínico (por ejemplo, país y región) se tomen en consideración al evaluar y controlar la tos crónica (Nivel 1B).
3. Se sugiere que los estudios clínicos destinados a evaluar las causas de la tos utilicen resultados validados, definan la respuesta y el diagnóstico *a priori*, tomen en cuenta el efecto del periodo y realicen seguimiento.
4. Ante casos de tos crónica y sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño se sugiere tratarlos de acuerdo con las pautas de sueño (declaración basada en el consenso no calificado).

REFERENCIAS

1. Sacre-Hazouri JA. Tos crónica en pediatria. Revisión y analisis. Rev Alerg Mex 2010;57(5):135-45.
2. Song W, Morice A. Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(5):394-402.
3. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. J Voice 2011; 25:596-604.
4. Matsumoto H, Tabuena RP, Niimi A, Inoue H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Cough triggers and their pathophysiology in patients with prolonged or chronic cough. Allergol Int. 2012; 61:123-32.
5. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study. Fam Pract 2003; 20:696-705.
6. Fuentes-Leonarte V, Tenias JM, Ballester F. Levels of pollutants in indoor air and respiratory health in preschool children: a systematic review. Pediatr Pulmonol. 2009; 44:231-33.
7. Archer LNJ, Simpson H. Night cough counts and diary cough scores in asthma. Arch Dis Child. 1985; 60:473-74.
8. Marchant JM, Newcorribe PA, Juniper EF, Sheffield JK, et al. What is the burden of chronic cough for families? Chest 2008; 134:303-309.
9. Lokker N, Sanders L, Perrin EM, Kumar D, et al. Parental misinterpretations of over-the-counter pediatric cough and cold medication labels. Pediatrics 2009; 123:1464-71.
10. Shaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications in children. Pediatrics 2008; 121:783-87.

11. US Food and Drug Administration Nonprescription Drug Advisory Committee. Cold, cough, allergy, bronchodilator, antiasthmatic drug products for over-the-counter human use, October 18 and 19, 2007. www.fda. gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4323b1-02-FDA. pdf. Accessed September 21,2008.
12. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. Pediatr Pulmonol. 1999; 28:59-70.
13. Chow PY, Ng DKK. Chronic cough in children. Singapore Med J 2004; 45(10):462-469.
14. Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. Resp Physiol. 1998; 114:5-15.
15. Karlsson JA. The role of capsaicin sensitive C-fiber afferent nerves in the cough reflex. Pulm Pharmacol. 1996; 9:315-21.
16. Lee YL, Pisarri TE. Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers. Resp Physiol. 2001; 125:47-65.
17. O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, Pride NB, et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. Respir Med 1996; 90:279-86.
18. Chang AB, Widdicombe JG. Cough throughout life: children, adults and the senile. Pulm Pharmacol Ther. 2007; 20:371-382.
19. Addington WR, Stephens RE, Widdicombe JG, Ockey RR, et al. Electrophysiologic latency to the external obliques of the laryngeal cough expiration reflex in humans. Am J Phys Med Rehabil. 2003;82(5):370-73.
20. Canning BJ, Mazzone SB, Meeker SN, Mori N, et al. Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurons mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. J Physiol 2004; 557(Pt 2):543-58.
21. Kollarik M, Undem BJ. Mechanisms of acid-induced activation of airway afferent nerve fibers in guinea-pig. J Physiol. 2002; 1:543.
22. Canning BJ. Interactions between vagal afferent nerve subtypes mediating cough. Pulm Pharmacol Ther. 2002; 15:187-92.
23. Mazzone SB, Canning BJ. Plasticity of the cough reflex. Eur Resp Rev. 2002; 12 (85):236-42.
24. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? Arch Dis Child. 1996; 74:531-34.
25. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, Lee BJ, et al. Causes and clinical features of subacute cough. Chest 2006; 129:1142-47.
26. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(Suppl 1):1S-292S.
27. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie SA, et al. British Thoracic Society Guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax 2008;63(Suppl III):iii1-15.
28. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow MJ, et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Med J Aust. 2006; 184:398-403.
29. Chang AB, Eastburn MM, Gaffney J, Faoagali J, et al. Cough quality in children: a comparison of subjective vs bronchoscopic findings. Respir Res 2005; 6:1-8.
30. Carter E, Debley J, Redding G. Chronic productive cough in school children: prevalence and associations with asthma and environmental tobacco smoke exposure. Cough 2006; 2:11-8.
31. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. Pediatr Pulmonol. 2003; 36:73-75.
32. Li AM, Lex C, Zacharasiewicz A, Wong E, et al. Cough frequency in children with stable asthma: correlation with lung function, exhaled nitric oxide, and sputum eosinophil count. Thorax 2003; 58:974-78.
33. McGarvey L, Warke T, McNiff C, Heaney L, et al. Psychogenic cough in a schoolboy: evaluation using an ambulatory cough recorder. Pediatr Pulmonol 2003;36:73-75.
34. Marchant J, Marters IB, Taylor SM, Cox NC, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. Chest 2006;129(1 Suppl):1132S-41.
35. Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, Haydel R, et al. Associated factors in children with chronic cough. Chest 2009;136:811-815.
36. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, et al. Evaluation of chronic cough in children. Chest 2008;134:1122-1128.
37. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. Thorax 2006;61:694-698.
38. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, Robertson CF. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor 158 sensitivity in children with recurrent cough. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1935-1939.
39. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, et al. Recur- rent cough: natural history and significance in infancy and early childhood. Pediatr Pulmonol 1998;26:256-261.
40. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. Thorax 2007;62:80-84.
41. Marchant JM, Gibson PG, Grissell TV, Timmins NL, Masters IB, Chang AB. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. Pediatr Pulmonol 2008;43;1092-1099.
42. Sheikh S, Allen E, Shell R, Hruschak J, et al. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. Chest 2001; 120:1190-1195.
43. Eid NS. Gastroesophageal reflux is a major cause of lung disease: pro. Pediatr Pulmonol 2004;(Suppl 26):194-196.
44. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastroesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastroesophageal reflux. BMJ 2006; 332:11-17.
45. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, et al. Guide- lines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutri- tion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;(32 Suppl):S1-31.
46. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, Caponcelli E, et al. Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases. Dig Dis Sci2006;51:2341-2347.
47. Bingol Boz A, Aydin F, Celmeli F, Boz A, et al. Does gastroesophageal reflux scintigraphy correlate with clinical findings in children with chronic cough? Nuclear Medicine Communications 2009;30:802-806.
48. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. Pediatrics 2007;120:855-864.
49. Sacre Hazouri JA. Cuando la causa de la disnea se encuentra en la laringe. ¿Asma de difícil control, resistente al tratamiento? ¿Disfunción de las cuerdas vocales? ¿O ambas? Rev Alerg Mex 2006;53(4):150-161.
50. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. Pedia- trics 2001;108:798-808.
51. Diament MJ, Senac MO, Gilsanz V, Baker S, et al. Prevalence of incidental paranasal sinus opacification in pediatric patients: a CT study. J Comput Assist Tomogr 1987;11:426-31.
52. Sacre Hazouri JA. Rinofaringolaringoscopía flexible en la evaluación de pacientes con problemas alérgicos y de vías respiratorias altas. Rev Alerg Mex. 1996;43(6):157-64.
53. Sacre Hazouri JA. Rinitis alérgica. Enfermedades coexistentes y complicaciones. Revisión y análisis. Rev Alerg Mex 2006;53(1):9-29.
54. Hazouri JA. Estudio del niño con obstrucción recurrente de las vías respiratorias superiores. Rev Alerg Mex 1999; 46(6):161-65.
55. González DS, Sacre HJ, Escalante DA, Galindo RG, y col. Lineamientos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC, para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica. Rev Alerg Mex 2006;53:S19-S42.
56. Spahn JD. Asthma biomarkers in sputum. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:607-622.
57. Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, Koutsokera A, et al. Portable exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season. Chest 2008;133:906-913.
58. Hahn PY, Morgenthales TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response ton inhaled corticosteroids for chronic cough. Mayo Clin Proc 2007;82:1350-1355.
59. Barnes TW, Afessa B, Swanson KL, Lim KG. The clinical utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of chronic cough. Chest 2004;126:268-272.

60. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2008;1:CD001831.

61. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of codeine and dextromethorphan containing cough remedies in children. Pediatrics 1997;99:918-920.

62. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Available from: www.nhlbi.nih.gov/ guidelines/asthma/. Accessed. September 21, 2008.

63. Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. Respir Med 1992;86:425-429.

64. Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics 2004;114:e85-90.

65. Morice AH. Post-nasal drip syndrome. A symptom to be sniffed at? Pulm Pharmacol Ther 2004;17(6):343-345.

66. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, Passalaqua G, et al. Cetirizine treatment of allergic cough in children with pollen allergy. Allergy 1997;52:752-54.

67. Ciprandi G, Tosca M, Iudice A, Buscaglia S, et al. Terfenadine in allergic chronic cough in children. Allergy 1992;47:60-61.

68. Gawchick S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90:416-421.

69. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2002;3.

70. Dowell SR, Schwartz B, Phillips WR. Appropriate use of antibiotics for URI Consensus Team. Am Fam Physisian. 1998; 58:1113-1123.

22

Obstrucción nasal crónica

Dante D Hernández Colín, Ana Luisa López González,
José Lozano Sáenz, Martín Bedolla Barajas

El reconocimiento de la obstrucción nasal crónica es uno de los retos más importantes para los médicos porque sus síntomas en las vías respiratorias altas son importantes y molestos. La causa de que el paciente acuda a consulta es la obstrucción nasal; según la gravedad del problema será su repercusión en la salud. En la mayoría de pacientes no se satisfacen sus expectativas de respirar libremente por la nariz. En este capítulo se citan los artículos de investigación más importantes que, a juicio de los autores, sus aportaciones son de mayor utilidad para el clínico.[1]

La obstrucción nasal es cuando los pasajes nasales están bloqueados, o cuando hay dificultad para respirar por la nariz. Esto puede deberse a la rinorrea o, bien, a otras fuentes. La disminución del flujo de aire a través de la nariz puede ser un síntoma asociado con otras enfermedades donde la nariz tiene participación: rinitis, sinusitis, desviación septal, hipertrofia de adenoides, traumatismo nasal o existencia de un cuerpo extraño.[2]

En la actualidad existen varios métodos para establecer el diagnóstico preciso: nasoendoscopia, flujometría nasal, rinomanometría y estudios de imagen que evidencian la obstrucción nasal. La principal molestia de la obstrucción nasal es vascular e inflamatoria que afecta la mucosa, que es la que origina la sensación de obstrucción nasal. Por desgracia, el abuso de medicamentos alfa adrenérgicos conduce a la rinitis medicamentosa, pues al no desaparecer el síntoma obstructivo los medicamentos se consumen por largo tiempo, casi siempre por automedicación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La obstrucción nasal es un síntoma y, no precisamente, un diagnóstico; por lo tanto, debe evaluarse objetiva y subjetivamente, en tanto se puedan efectuar las mediciones de la cavidad anatómica, del flujo y la dinámica nasal.

Los síntomas subjetivos dependen de otros factores: presorreceptores, receptores de dolor y térmicos. Los factores que intervienen son diversos; por lo tanto, es importante identificarlos porque los síntomas son la consecuencia de la combinación de todos.[2,3]

La congestión y la obstrucción nasal se relacionan, directamente, con la respiración oral que, por consecuencia, ocasionan alteraciones respiratorias: ronquido habitual, apnea obstructiva del sueño, alteraciones neurológicas (irritabilidad), mal desempeño escolar por la

excesiva somnolencia diurna, síntomas que son comunes, pero que no siempre se diagnostican.[4,5]

En la consulta del especialista en alergia u otorrinolaringología debe establecerse el diagnóstico de esta enfermedad y darle solución de forma inmediata a la causa principal que está desencadenando los síntomas.[6,7]

CAUSAS ANATÓMICAS

La válvula nasal es un estrechamiento de la vía respiratoria superior, que cuando hay alguna alteración es la que origina los síntomas obstructivos. Mink, en 1903, fue el primero en describir el estrechamiento de este segmento, en un corte seccional de esta área, de aproximadamente 40 a 60 mm cuadrados.

Los límites de la válvula externa se denominan vestíbulo e incluyen a los cartílagos propios de estas estructuras.[6,7,8]

La obstrucción nasal tiene importantes repercusiones económicas porque afecta la calidad de vida del paciente en relación con su bienestar emocional y productividad. Desde el punto de vista neurológico puede desencadenar trastorno de hiperactividad. Pueden surgir complicaciones y comorbilidades: polinosis nasal, otitis media, apnea obstructiva del sueño. Existen múltiples estudios que demuestran la asociación entre rinitis alérgica y otitis media con derrame; concluyen que debe considerarse un factor potencial para sinusitis que afecta el desarrollo de los niños.[9]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

De acuerdo con sus síntomas, la rinitis se clasifica en: infecciosa, alérgica, medicamentosa, hormonal e idiopática. Por tanto, el tratamiento se establece con base en esa clasificación.[7,8,9]

La rinitis alérgica se clasifica y subclasifica según la periodicidad de síntomas, como intermitente si los síntomas permanecen por lo menos cuatro días a la semana, o persistente cuando los síntomas se mantienen por más de cuatro días a la semana. Así mismo, con el instrumento de medición de calidad de vida puede subclasificarse con suma precisión (QOL).

Los pacientes con rinitis experimentan problemas de obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, mala calidad de sueño, cansancio diurno, ansiedad, déficit en la atención y concentración, cefaleas, fastidio, síndrome de irritabilidad, alteraciones en la escuela o en las actividades diarias, frustración y trastornos de la conducta. Los niños de 6-12 años manifiestan un cuadro levemente diferente, con respecto a los adultos y adolescentes, con molestia real por sus síntomas, necesidad permanente de uso de paliativos y medicación, menor interferencia en las actividades diarias y notable ausencia de expresión de la disfunción emocional. Esto contribuye al subdiagnóstico y tratamiento subóptimo. Muchos pacientes, sobre todo quienes padecen rinitis persistente, refieren dificultades en sus actividades diarias, molestia por la necesidad de sonarse la nariz. El deterioro de la calidad de vida es, quizá, uno de los principales objetivos para tener en cuenta en los pacientes con obstrucción nasal.

La obstrucción nasal es, sin duda, la rinosinusitis que, a su vez, se categoriza en aguda o crónica. La naturaleza de este padecimiento va en relación con su etiología, que puede ser viral aguda, o no aguda y crónica. Existen dos tipos de pólipos nasales según las células que lo infiltran: neutrofílicos y eosinofílicos. Estos últimos están, más frecuentemente, relacionados con la enfermedad alérgica. La prevalencia de la poliposis nasal varía, según los reportes de la bibliografía, de 3-5%. El 66% de los pacientes con pólipos son alérgicos. La poliposis nasal es más frecuente en adultos que en niños. En niños con poliposis nasal es indispensable la investigación de fibrosis quística y disquinesia ciliar. En la actualidad se están desarrollando anticuerpos monoclonales que prometen disminuir la incidencia de poliposis nasal porque durante muchos años los pacientes se operaban, con limitados resultados exitosos.[15,20]

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Para el adecuado diagnóstico es importante conformar una cuidadosa historia clínica que permita caracterizar los síntomas y clasificar la obstrucción y, por lo tanto, la etiología. En el interrogatorio debe insistirse en el análisis de los síntomas, cuáles son los cardinales y cuáles los asociados con la rinitis.[9]

Es de gran utilidad investigar las características ambientales del lugar donde se vive. El conocimiento de los factores desencadenantes de los síntomas es decisivo en el diagnóstico de rinitis.

La historia debe contener con precisión las causas que se asocian con la obstrucción nasal, otros síntomas de rinosinusitis, como descarga postnasal.

Para entender los síntomas, de acuerdo con la perspectiva que el paciente pueda categorizar, puede recurrirse a la escala análoga visual que permite a los pacientes clasificar sus síntomas del 1 al 10 en donde el cero es la ausencia de problemas y el 10 la obstrucción importante.

También existe el cuestionario de la rinitis alérgica, que es una herramienta útil.[16,17]

Para clasificar los síntomas nasales se recurre a dos preguntas que diferencian a los pacientes que quizá no tengan rinitis alérgica de quienes sí la padecen. Esta herramienta, combinada con la historia clínica y exploración física, permite identificar los síntomas que sugieren estos problemas y que requieren inmediata atención, como: ojo rojo, globo ocular desplazado, diplopia oftamoplegia, disminución de la agudeza visual, grave dolor de cabeza frontal y signos meníngeos.

Otro método de evaluación del flujo nasal y congestión es la escala de 0 a 3 en donde en el 0 no existe obstrucción nasal y el 3 es casi o completa la obstrucción nasal. Esta opción de establecer el diagnóstico es útil en ensayos clínicos para determinar la concordancia entre síntomas y percepción del paciente.[18,19,20]

Los exámenes de sangre también son útiles, sobre todo si se busca PR3-ANCA de alta sensibilidad y especificidad de subpoblaciones de anticuerpos antineutrófilos para granulomatosis de Wegener, lo mismo que la tasa de sedimentación de eritrocitos. La biopsia es útil en casos de neoplasias.

En caso de sospecha de alergia las pruebas cutáneas con alergenos son útiles y prácticas por su costo. En casos seleccionados puede recurrirse al *Radioabsorbent Test Rast* con sensibilidad y especificidad altas.

La toma de una muestra nasal, auxiliada con técnica de cucharilla o citología nasal, encuentra bacterias incluso en 60% de los casos de rinosinusitis aguda, lo mismo que aerobios y anaerobios.

La tomografía axial computada de alta definición es importante para determinar con suma precisión las alteraciones estructurales anatomofuncionales que se encuentren alteradas, por poliposis nasal, o inflamación crónica.

Las alteraciones anatomofuncionales, como las deformidades óseas, pueden corregirse con cirugía y tratamiento con antiinflamatorios; la mayoría de los pacientes mejora notablemente.[18,19,21]

Los pacientes con rinosinusitis aguda y crónica requieren tratamiento conjunto del especialista en otorrinolaringología para corregir el proceso infeccioso. Existe evidencia en el mejoramiento del drenaje del complejo osteomeatal y esteroides tópicos, con los que se consigue la desaparición de los síntomas cardinales de la obstrucción nasal.[22-25]

La FDA aprobó, en 2017, el Dupixent (dupilumab) de aplicación subcutánea, para la dermatitis atópica; sin embargo, el fármaco mejora en una forma extraordinaria la medida de los pólipos y la calidad de vida de los pacientes. Se trata de un anticuerpo que se une a la interleucina (IL-4) subunidad del receptor alfa (IL-4R) que ocasiona la inflamación. Al unirse a esta proteína, el dupilumab es capaz de inhibir la respuesta inflamatoria, que desempeña una función importante en el tratamiento de la poliposis nasal.[26]

REFERENCIAS

1. Thai JM. The validity of peak nasal inspiratory flow as a screening tool for nasal obstrution. U.S.National Library of Medicine (NLM). 2012 Sep; 95(9): 1205-10.
2. Demoly P, Muraro A, et- al. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Published by European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Edit Board. 2015.
3. Bousquet J, et-al. MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. Published by European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2015;70:1372-92.
4. Malm JM. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. Allergy 1997;52(40 Suppl):3.
5. Skoner DP, Blaiss MS,Leatherman B, et al.Ocular and nasal allergy symptom burden in America: the Allergies,Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. Allergy Asthma Proc 2014;35(3):211-8
6. Ulusoy B, Arbag H, Sari O, et al. Evaluation of the effects of nasal septal deviation and its surgery on nasal mucociliar clearance in both nasal cavities. Am J Rhinol 2007;21(2):180-3.
7. DeConde AS, et al. Investigacion of change in cardinal symptoms of chronic rhonosinusitis afther surgical or ongoing medical management. Int Forum allergi Rhicol.2015 Jan; 5(1):36-45.
8. Muñoz R, Bartra J, Sanchez J, et al. Acoustic rhinometry and aspirin nasal challenge in the diagnosis of aspirin-intolerant asthma: clinical finding and safety aspects. Int Arch Allergy Immunol.2013;160(3):307-12.
9. Kjaergaard T., Cvancarova M. & Steinsvag S.K. (2008) Does nasal obstruction mean that the nose is obstructed? Laryngoscope 118, 1476-81.
10. Krose J. Valerie L, Fokkens W, et-al. Diagnostic Strategies in Nasal congestion.International Journal of General Medicine 2010:3 59-67.
11. Neskey D, Eloy JA, Casiano RR: Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. Otolarygngol Clin N Amer 2009, 42(2):193-205.
12. Meltzer E.O., Bachert C. & Staudinger H. (2005) Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo. J. Allerg. Clin. Immunol. 116, 1289-9
13. Fokkens WJ· Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, et-al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rev. Rhinology. 2012 Mar;50(1):1-12.
14. Cole P, Chaban R, Naito K, Oprysk D: The obstructive nasal septum: effect of simulated deviations on nasal airflow resistance. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988, 114(4):410–412.
15. Whiting P, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM: QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Inter Med 2011;155(8):529-36.
16. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2007;137(3 Suppl):S1-31.
17. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A, et al. Relationship between rhinitis duration and worsening of nasal function. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138(6):725-9.
18. Smith MM, Ishman SL. Pediatric Nasal Obstruction. Otolaryngol Clin N Am 2018;51(5):971-85. DOI**:** 10.1016/j.otc.2018.05.005
19. Tiwari R, Goyal R. Study of Anatomical Variations on CT in Chronic Sinusitis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2015;67(1):18-20.

20. Wittkopf M, Wittkopf J, Ries RW. The diagnosis and treatment of nasal valve collapse. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008;16(1):10-13.
21. Berkiten G, et al. Nasal eosinophilia in nasal smears of patients with persistent and intermittent allergic rhinitis. J Laryngol Otol 2018;1-4.
22. Schumacher MJ. Nasal congestion and airway obstruction: the validity of available objective and subjective measures. Curr Allergy Asthma Rep 2002;2(3):245-51.
23. Farhadi M, et al. Role of spirometry in detection of nasal obstruction. J Laryngol Otol 2013; 127:271-73.
24. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis. A controlled paired analysis. Amer J Rhinol 2009;19:544-48.
25. Jessen M, Malm L. Nasal airway resistance and symptoms after functional septoplasty: comparison of findings at 9 months and 9 years. Clin Otolaryngol Allied Sci 1989;14:231-34.
26. Bachert C, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis a randomized clinical trial. JAMA 2016;315(5):469-79.

23

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Ana Ivette Mondragón Pineda, Andrés Benincore Robledo,
Álvaro Pedroza Meléndez

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis es una enfermedad de la vía respiratoria causada por la colonización e infección del hongo *Aspergillus.* El asma y la aspergilosis las asoció, por primera vez, Rénon en 1897. En 1925 van Leeuwen, Good, Kremer y Varekamp volvieron a poner atención a la asociación de las dos enfermedades.[1] Posteriormente, Hansen (1928), Bernton (1930), Flood (1931), Brown (1932 y 1936) y Feinberg (1936) mostraron que entre 1 y 20% de los asmáticos dieron pruebas cutáneas positivas a *Aspergillus*.[2]

El primer reporte de aspergilosis broncopulmonar alérgica se publicó en 1952 por Hinson y su grupo, quienes describieron tres pacientes con episodios recurrentes de sibilancias, eosinofilia, producción de esputo, fiebre e infiltrados en la radiografía de tórax.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de aspergilosis broncopulmonar alérgica se desconoce pero existen reportes epidemiológicos, especialmente en pacientes con asma y fibrosis quística. El 66% de los pacientes con asma grave están sensibilizados a hongos y a *Aspergillus fumigatus* en 45%. De este subgrupo, 1 a 2% padece aspergilosis broncopulmonar alérgica. Se manifiesta desde la segunda década de la vida sin predilección por sexo.[1]

En 20% de los pacientes con fibrosis quística se ha documentado *Aspergillus fumigatus* en el árbol respiratorio.[3] La prevalencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica en fibrosis quística es de 7 a 9%. En el Instituto Nacional de Pediatría sólo hay 30 casos documentados de pacientes con edad promedio de 11 años con aspergilosis broncopulmonar alérgica de 2008 a 2018, de los que 20 tenían fibrosis quística como enfermedad de base.

ETIOLOGÍA

La palabra *aspergillus* proviene del latín y significa “asperjar”, “rociar” o “esparcir”, “hisopo”, de ahí que fuese empleada por Micheli en 1729 para denominar este género de hongos que cuenta, en la actualidad, con unas 150 especies. Fue Virchow, en 1856, quien relacionó a los aspergilos con enfermedad en el hombre.[4]

La aspergilosis constituye la infección micótica oportunista más frecuente del pulmón. Los conidios miden de 2.5 a 3 micras de diámetro y secretan enzimas pro-

teolíticas. La estructura microscópica de *Aspergillus* es única. Tiene hifas trabiculares y conidióforos, su cabeza se localiza en el extremo de una hifa, compuesta por una vesícula rodeada por una corona de fiálides en forma de botella, directamente insertadas en la vesícula. De las fiálides se desprenden las esporas (conidios). **Figura 1**

ESPECIES DE *ASPERGILLUS* CAUSANTES DE ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Aspergillus fumigatus

Aspergillus flavus

Aspergillus niger

Aspergillus terreus

Aspergillus nidulans

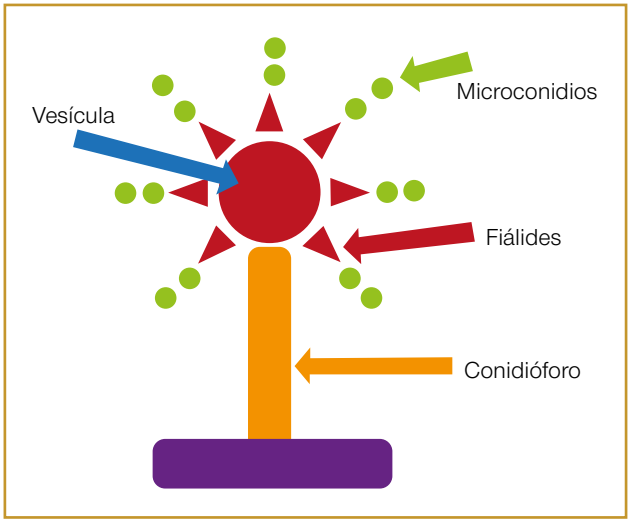
UBICACIÓN DEL *ASPERGILLUS*

Los aspergilos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza: tierra, plantas, materia orgánica en descomposición. Contaminan alimentos, sobre todo los que contienen carbohidratos y fibras (pan, dulces, alimento de aves, granos). Las esporas se diseminan por el aire (conidios) y son inhaladas.[4]

FISIOPATOLOGÍA

Las conidias se inhalan y, gracias a su tamaño, logran llegar a la vía aérea inferior y alvéolos, donde pueden crecer. *Aspergillus* crece a través de la producción de hifas, de las que brotan los conidióforos que secretan enzimas proteolíticas. La adherencia de las conidias a las células epiteliales respiratorias provoca disfunción celular, inicialmente con alteraciones en los cilios de la vía respiratoria, posteriormente el hongo crece y produce hifas que invaden todo el epitelio.[2]

Figura 1. Estructura de Aspergillus



La inhalación de las esporas de hongos es ubicua, pero la colonización y la infección por *Aspergillus* sólo ocurren en algunos individuos. Existen factores predisponentes que permiten la proliferación de *Aspergillus*, primero, la inmunidad innata con mecanismos de eliminación mucociliar que, en caso de tener alguna alteración, el individuo sea más susceptible a la adherencia de las esporas al epitelio de la vía aérea. Las enfermedades preexistentes con bronquiectasias, como ocurre en la fibrosis quística, también pueden proporcionar un ambiente para la colonización de la vía aérea y la excesiva producción de moco secundaria a la inflamación.

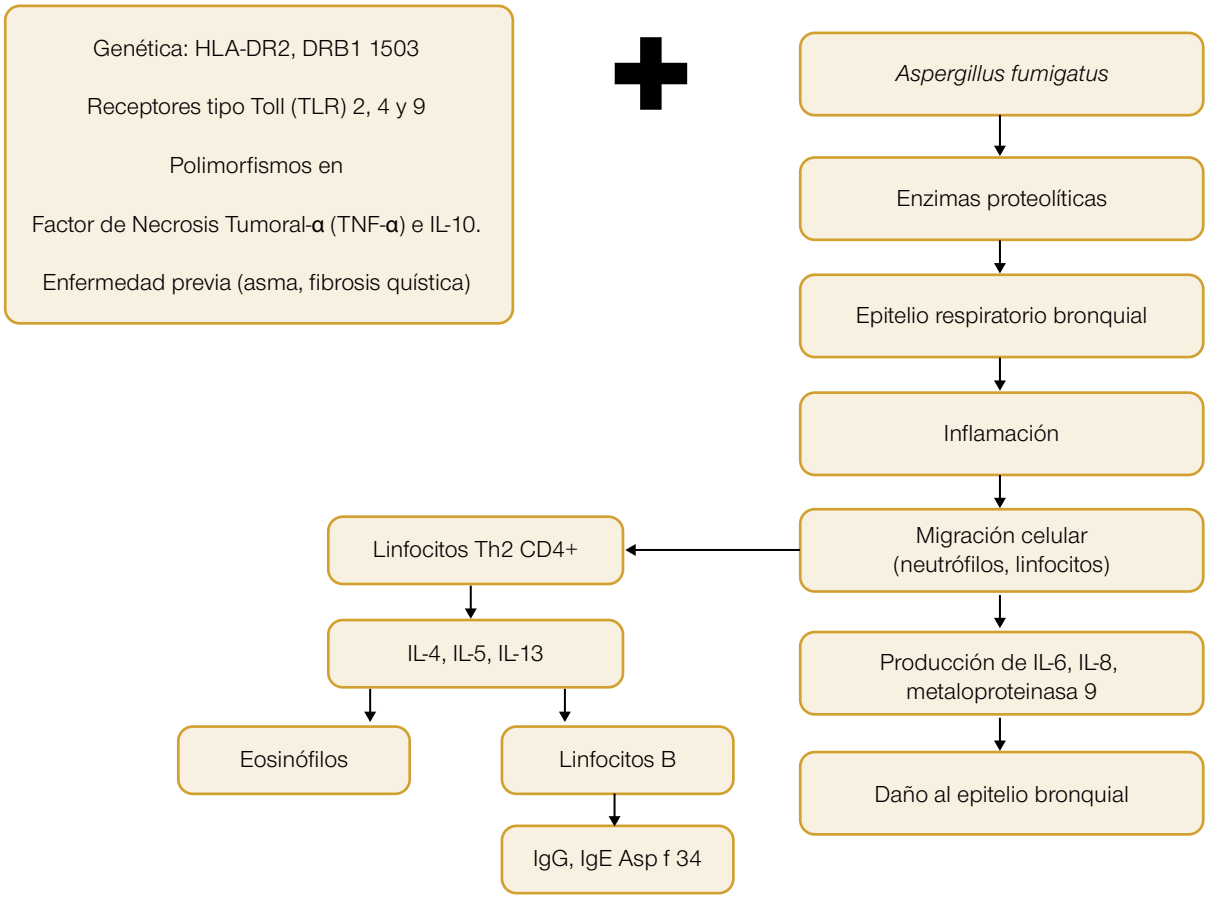
La proliferación de *Aspergillus* en la vía aérea conduce al reclutamiento de células inflamatorias. En el huésped alérgico predomina la respuesta tipo Th2 sobre la respuesta Th1, con liberación de citocinas específicas (IL-4, IL5 e IL13) que propagan la inflamación, incrementan la IgE total, producen específicamente IgE contra *A. fumigatus,* desgranulación de mastocitos y respuesta eosinofílica exacerbada que daña los tejidos.[1]

Las enzimas proteolíticas y toxinas secretadas por el hongo, así como la inflamación generada por la respuesta inmunitaria, destruyen las fibras elásticas y de colágeno en las paredes bronquiales, ocasionan dilataciones anormales (bronquiectasias). En estas se acumula moco que no puede drenarse adecuadamente, por lo que se convierte en un sitio idóneo para la proliferación del *Aspergillus* e infección por bacterias (*P. aeruginosa* entre otras) que propagan la inflamación y destrucción pulmonar.[2]

Luego que el hongo se adhiere al epitelio respiratorio se inician las respuestas inmunitarias específicas, y varias propiedades heredadas hacen a un individuo más susceptible a la proliferación de *Aspergillus* en la vía aérea. **Cuadro 1**

Las características inmunitarias específicas se relacionan con el sistema inmunitario innato, la respuesta inmunitaria celular, respuestas de anticuerpos y genética. En el sistema inmunitario innato los receptores tipo Toll (TLR) 2, 4 y 9 se consideran importantes en la inmunidad contra las especies de *Aspergillus*. En un modelo de sensibilización fúngica crónica los ratones deficientes de TLR2 mostraron un retraso e hiperreactividad bronquial de la vía aérea y periodos más largos de colonización con *Aspergillus*, lo que sugiere un papel de TLR2 en la susceptibilidad a aspergilosis broncopulmonar alérgica.[1,5,6,7]

Cuadro 1. Fisiopatología de la aspergilosis broncopulmonar alérgica



En la aspergilosis broncopulmonar alérgica los anticuerpos IgE específicos al antígeno *Aspergillus* Asp f 34, se encuentran incluso en 94% de los casos y en 46% de los individuos sensibilizados con *A. fumigatus*.

En ratones transgénicos se ha encontrado el genotipo HLA-DR2, particularmente DRB1 1503, que parece trasmitir mayor susceptibilidad pulmonar a *Aspergillus*. Se han encontrado polimorfismos de citocinas asociadas con inflamación eosinofílica en aspergilosis broncopulmonar alérgica, como en el receptor de IL-4, IL-13, factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), e IL-10.[2]

La evidencia microbiológica y patológica ha demostrado que la hipersensibilidad en la aspergilosis broncopulmonar alérgica no es solo de tipo I (mediado por IgE).[1,3] Algunos estudios han encontrado, también, complejos inmunitarios que circulan en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica (hipersensibilidad tipo III).

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico característico es el de episodios recurrentes de asma, eosinofilia en sangre y esputo, infiltrados pulmonares fijos o cambiantes y pruebas cutáneas positivas para *Aspergillus.* Puede haber fiebre, astenia y pérdida de peso. A veces hay dolor torácico por reacción pleural. Los pacientes tienen un marcado empeoramiento de los síntomas de asma.[1,3] También puede haber tos, disnea y expectoración de tapones mucosos en forma de moldes bronquiales de los que pueden aislarse: el hongo, micelios, cristales de Charcot-Leyden (fibrillas de mucina en espiral), espirales de Curschmann (detritos de eosinófilos), bacterias o virus en el lavado broncoalveolar y esputo.

En el paciente con fibrosis quística el diagnóstico puede ser difícil debido a que el cuadro clínico descrito es indistinguible de una exacerbación infecciosa. En estos casos la sospecha de aspergilosis broncopulmonar alérgica se hará cuando el paciente no reaccione al tratamiento antibiótico y la terapia inhalada habitual, o cuando tenga deterioro de la función pulmonar, inexplicada por otras causas.

Se describen cinco etapas en la aspergilosis broncopulmonar alérgica. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Etapas de la aspergilosis broncopulmonar alérgica[3]

Etapa	Características clínicas	Laboratorio	Radiología
I. Aguda	Fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis, esputo.	IgE elevada +++ Eosinofilia	Infiltrado pulmonar
II. Remisión	Asintomático-asma estable.	IgE normal o elevada +	Sin infiltrados, en ausencia de esteroide sistémico por más de 6 semanas.
III. Exacerbación	Síntomas que simulan etapa aguda o sintomática.	IgE elevada +++ Eosinofilia	Infiltrados pulmonares
IV. Asma corticodependiente	Asma severa persistente	IgE normal o elevada +	Con o sin infiltrados pulmonares
V. Fibrosis (etapa final)	Cianosis, disnea severa	IgE normal o elevada +	Lesiones cavitarias, bronquiectasias, fibrosis.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de esta enfermedad se requiere la coexistencia de los siguientes criterios de la Sociedad Internacional de Micología para Humanos y Animales (ISHAM), que se encuentran en alrededor de 90% de los pacientes:[3,4]

Enfermedades predisponentes (al menos una): asma y fibrosis quística.

Criterios obligatorios (todos deben coexistir):

- Prueba cutánea positiva para *Aspergillus* o IgE elevada contra *Aspergillus fumigatus*
- IgE total elevada (más de 1000 UI/mL), pero si el paciente cumple otros criterios puede estar la IgE total menor a 1000 UI/mL

Otros criterios (al menos dos deben coexistir):

- IgG elevada contra *Aspergillus*
- Opacidades radiográficas pulmonares consistentes con APBA
- Eosinofilia más de 500 c/mm^3 previo al tratamiento con esteroides

Según la European Academy of Allergy and Clinical Immunology , 2016, se describen los siguientes criterios:

- Asma o fibrosis quística con deterioro de la función pulmonar
- Reactividad cutánea inmediata a extractos de *A. fumigatus*
- IgE total sérica elevada mayor de 416 IU/mL o IgE e IgG específicas a *A. fumigatus* elevadas en suero
- Infiltrados radiográficos
- Anticuerpos precipitantes contra *A. fumigatus*
- Bronquiectasias centrales en la TAC-AR
- Eosinofilia periférica en sangre
- *A. fumigatus* en tapones de moco

Estudios de gabinete

La repetida ocurrencia de episodios termina dañando la estructura bronquial y produce bronquiectasias. Las lesiones predominan en los lóbulos superiores, en regiones parahiliares: bronquiectasias centrales.

Cuando los casos son crónicos pueden aparecer, de manera ocasional, niveles hidroaéreos y aspergilomas en las bronquiectasias. En la radiografía de tórax los infiltrados recurrentes e imágenes “en riel de tranvía” corresponden a bronquiolos dilatados.[3,4] **Figura 2**

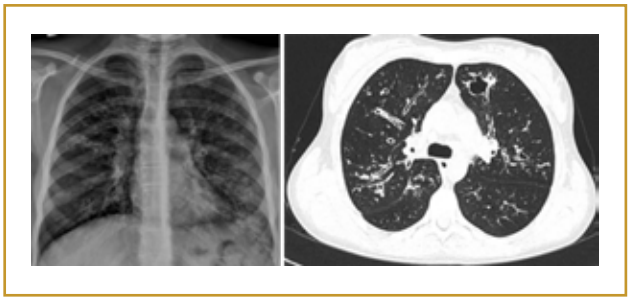
En la tomografía de tórax se aprecian imágenes quísticas saculares y tubulares difusas, de distinto tamaño en ambos pulmones, con paredes gruesas bien definidas, sin contenido líquido en su interior. El engrosamiento bronquial y algunos micronódulos que originan el patrón de árbol en brotes, revelan la existencia de múltiples bronquiectasias cilíndricas, varicosas y saculares, y algunas con tapones mucosos con predominio central. **Figura 3**

Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas contra antígenos de *Aspergillus* mediante prueba cutánea con 1-10 mg/mL de *Aspergillus* muchas veces resultan negativas.[1] Por esto también se ha recurrido a la prueba intradérmica que provoca una pápula de 2 a 3 mm de aparición inmediata en más de 95% de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica y en algunos casos hasta 3 horas después; esto es indicativo de respuesta de hipersensibilidad tardía, mediada por complejos inmunitarios.[7]

Asp f2 es el alergeno mayor de *Aspergillus fumigatus* en la aspergilosis broncopulmonar alérgica[1] y su

Figura 2. Atrapamiento de aire, imágenes areolares y en "riel de tranvía", correspondientes a bronquiolos dilatados. En la TAC se aprecian mejor las imágenes "en riel de tranvía".



Cuadro 2. Tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Etapa I y III	Esteroide 0.5 mg-kg-día durante 2 semanas con reducción progresiva
Etapa II	En remisión. Paciente con más de 6 semanas asintomático. No se recomiendan los esteroides
Etapa IV	Asma corticodependiente. Indicar la dosis mínima efectiva para control de los síntomas.
Etapa V	Fibrosis. Mal pronóstico. Indicar la dosis mínima efectiva para control de los síntomas.

determinación se recomienda para el diagnóstico y las pruebas cutáneas. No se recomienda la inmunoterapia específica, por la posibilidad de formación de inmunocomplejos y empeoramiento de los síntomas respiratorios.[1]

TRATAMIENTO

En caso de infección bacteriana agregada se recomienda el tratamiento con antibióticos y broncodilatadores, para mejor control de los síntomas del asma.[1,3] Puesto que el fondo de esta enfermedad es la colonización de la vía aérea inferior por *Aspergillus* están indicados los antifúngicos, como itraconazol durante al menos 16 semanas. Esta opción permite erradicar el hongo y, de forma conjunta con el esteroide, acortar el tiempo de recuperación. El voriconazol es adecuadamente tolerado.

Con el tratamiento con esteroides se espera controlar los síntomas en 2 a 4 semanas, aunque la duración total del tratamiento puede ser de seis meses. **Cuadro 2**

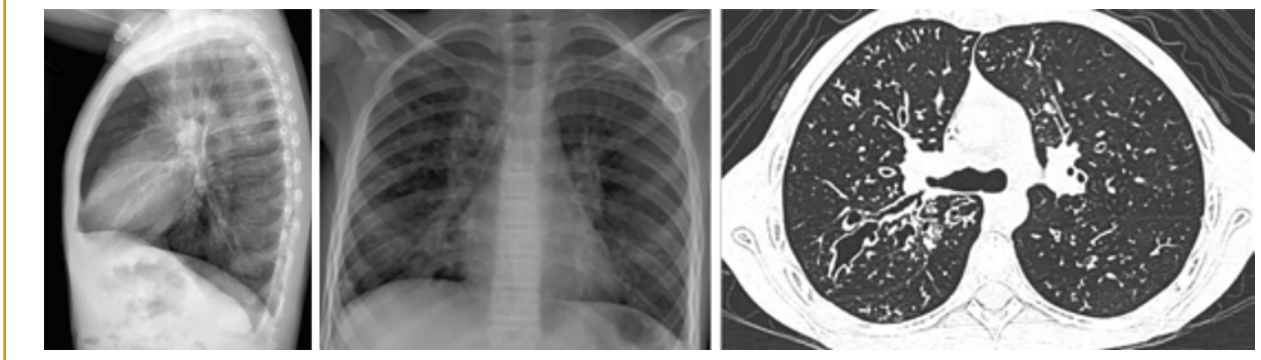
Los infiltrados radiográficos pueden aparecer y desaparecer en ausencia síntomas.[3,4]

Se han descrito casos de tratamiento con omalizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE) y mepolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-5) con la ventaja de disminuir la dosis de esteroide.[6,7] En el Instituto Nacional de Pediatría, de los 30 casos reportados, solo 3 se encuentran en tratamiento con omalizumab, el resto en control con dosis baja de esteroide sistémico e inhalado.

Seguimiento

Se recomienda dar seguimiento con concentraciones séricas de IgE porque se ha observado que estas disminuyen en los primeros dos meses de tratamiento. La monitorización debe efectuarse cada 6 a 8 semanas en el primer año para determinar las concentraciones séricas de base. El incremento en las concentraciones séricas de IgE en más de 100% sugiere alto riesgo de exacerbación mientras que la reducción de 35% hace vislumbrar la remisión.[3,4]

Figura 3. En las radiografías se aprecia importante atrapamiento de aire, imágenes areolares y reforzamiento bronquial difuso con predominio en zonas perihiliares y basales. En la TAC se aprecian múltiples bronquiectasias cilíndricas, varicosas y saculares y algunos tapones mucosos.



Los pacientes sin tratamiento continuarán con la inflamación y destrucción pulmonar, circunstancia que los llevará a la formación de bronquiectasias irreversibles, fibrosis pulmonar, neumonías de repetición y, eventualmente, insuficiencia respiratoria.

El tratamiento con esteroides se asocia con menores recurrencias y menos daño bronquial.[3,4]

CONCLUSIONES

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad poco frecuente en niños pero a pesar de ello debe descartarse en los casos de asma de difícil control y fibrosis quística como enfermedad de base.

Desde el momento en que se integra la historia clínica debe sospecharse si el paciente tiene o no aspergilosis broncopulmonar alérgica; posteriormente, con apoyo de estudios de gabitene iniciales, como la radiografía de tórax y envío a hospitales especializados para complementar con pruebas cutáneas y tomografía de pulmón, necesarios para el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que no reciban tratamiento continuarán con la inflamación y destrucción pulmonar, circunstancia que los llevará a la formación de bronquiectasias irreversibles, fibrosis pulmonar, neumonías de repetición y, eventualmente, insuficiencia respiratoria.[4]

REFERENCIAS

1. Hinson KFW, et al. Broncho-pulmonary aspergillosis. A review and a report of eight new cases. Thorax 1952;7(4):317-33
2. Middleton's allergy. Principles and practice. Eighth edition. Elsevier
3. Fernández de Córdova, et al. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Revista Alergia México 2014;61(2):121-26.
4. Rivas LFE, Brito DH. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Alerg Asma Inmunol Pediatr 2017;16(3):69-72.
5. van der Ent C. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. Thorax 2007;62(3). http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.035519
6. Altman MC, et al. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(4):1137-39. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.013
7. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI. 2016

24

Neumonitis por hipersensibilidad

Luis Carlos Cruz Sánchez, Gerardo T. López Pérez

Las neumonitis por hipersensibilidad son un grupo de trastornos causados por una respuesta inmunológica no alérgica a un agente inhalado. La manifestación aguda o subaguda de neumonitis por hipersensibilidad es recurrente; los casos fatales en niños son realmente excepcionales. En la forma crónica coexiste fibrosis pulmonar, y es una fase terminal de la misma.[1,2,3]

ENFERMEDADES Y CAUSAS ASOCIADAS

- Pulmón del trabajador agrícola: actinomicetos termófilos y otros patógenos
- Pulmón: botritis cinerea del enólogo
- Pulmón del trabajador de café: polvo del café
- Pulmón del vigilante: aerosol de endotoxina
- Pulmón del trabajador con aves: antígenos aviares
- Pulmón del trabajador de laboratorio: antígenos de roedores
- Pulmón de Miller: gorgojo del trigo
- Pulmón del carpintero: *Penicillium chrysogenum*
- Pulmón del trabajador de detergentes: *Subtilis, Bacillus*
- Pulmón de instrumento de viento: las bacterias o la contaminación del molde de instrumentos de viento.[4-7]
- Pulmón de edredón de plumas: el polvo orgánico debido a plumas de ganso o pato en edredones o almohadas.[8,9]

FISIOPATOLOGÍA

Para provocar neumonitis, el antígeno debe penetrar en las vías respiratorias pequeñas; por lo tanto, su tamaño debe estar dentro del rango respirable (menores de 5 mm), como es el caso de los antígenos aviares, proteínas de mamíferos, hongos y esporas de hongos, antígenos bacterianos, y productos químicos de bajo peso molecular.[10]

RESPUESTA INMUNITARIA

Con frecuencia se identifica una producción exacerbada de anticuerpos (sobre todo inmunoglobulina G) contra el antígeno causal. Muchos pacientes con precipitación de anticuerpos contra antígenos asociados con neumonitis por hipersensibilidad no tienen la enfermedad, lo que sugiere que, por sí mismos, no son la causa del padecimiento.[11,12]

Aunque el lavado broncoalveolar de los adultos con neumonitis por hipersensibilidad revela disminución de linfocitos T e incremento de células NK, este hallazgo no se ha demostrado de forma consistente en los estudios efectuados en niños. Los niños sanos tienen predominio de CD8, y esto no parece estar alterado significativamente en niños con neumonitis por hipersensibilidad. Sin embargo, en todas las edades parece haber linfocitosis.[12,13,14] En esos pacientes la respuesta inmunitaria Th1 se evidencia por la producción y liberación de factor de necrosis tumoral (TNF), interferón-gamma, interleucina (IL) -12 e IL-18.[15,16,17]

Las respuestas inflamatorias difieren en las formas agudas y crónicas. Los pacientes con neumonitis crónica tienen aumento de la relación CD4+ y CD8 y no linfocitosis.

Los sobrenadantes de las células estimuladas con el antígeno específico producen concentraciones más altas de IL-4 y menores de IFN-gamma en comparación con las que se encuentran en sujetos con neumonitis subaguda.[18]

Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad aguda liberan altas concentraciones de IL-8 de los macrófagos alveolares.[19,20] Esto corresponde a la neutrofilia en el lavado broncoalveolar observado inmediatamente después de la exposición al antígeno.[21-26]

GENÉTICA

Una agrupación familiar de los casos sugiere una predisposición genética, aunque aún no se identifica un *locus* genético claro. Se ha sugerido la asociación con diferente antígeno leucocitario humano (HLA).[27-30] Un estudio de lavado broncoalveolar de niños con neumonitis por hipersensibilidad lo comparó con el de individuos sin enfermedad pulmonar y demostró aumento de los linfocitos que expresan HLA-DR en los primeros.[14]

INFECCIONES VIRALES

Los modelos animales sugieren que las infecciones virales pueden jugar un papel en el desencadenamiento o aumentar los casos de neumonitis por hipersensibilidad en sujetos genéticamente susceptibles.[31] El examen del lavado broncoalveolar de personas con cáncer pulmonar de granjero mostró virus respiratorios durante las exacerbaciones agudas de pulmón de granjeros.[22]

EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia de casos de neumonitis por hipersensibilidad en niños se desconoce. Lo que sí se sabe es que la neumonitis por hipersensibilidad aguda en niños es más común en áreas donde las carreras de palomas y la cría de palomas son populares. La enfermedad crónica es más común en áreas donde las aves enjauladas son mascotas típicas de las casas.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

En contraste con la enfermedad en adultos, la mortalidad debida a neumonitis por hipersensibilidad en niños es poco común.[3] La morbilidad puede ser significativa si el niño no se retira del medio ambiente que le ocasiona la enfermedad, porque las neumonitis pueden ser graves y potencialmente mortales.

La evolución de la enfermedad crónica puede conducir a fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar en fase terminal. La fibrosis pulmonar severa, con patrón de panal de abeja y neumotórax espontáneo, como consecuencia de la neumonitis, está descrito en un adolescente.[2] Tal cuadro clínico se asocia con altas tasas de mortalidad.[32-37]

HISTORIA CLÍNICA

La historia ambiental integral y el alto índice de sospecha son piedra angular para el diagnóstico. En pacientes con tos crónica o recurrente, falta de aire, o antecedente de síntomas respiratorios agudos recurrentes, sin desencadenantes infecciosos definidos, debe sospecharse neumonitis por hipersensibilidad.

Durante el interrogatorio debe indagarse si el paciente ha tenido exposiciones específicas, advertidas o inadvertidas, con aves. El contacto no necesariamente puede ser en casa y quizá no tan obvio. Las exposiciones pueden estar en o cerca de la casa, en la escuela, en los lugares de juego, como parte de las aficiones, o en cualquier otro lugar que el niño pasa el tiempo. Para identificar el antígeno causal se requieren interrogatorios repetidos, la inspección de la casa y de los sitios donde el niño pasa el tiempo.

Los datos que sugieren el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad son:

- Antecedentes de neumonías recurrentes, sobre todo con cierta regularidad o un patrón.

- Otras personas en el hogar o en la escuela con síntomas similares.
- Aparición de síntomas respiratorios luego del traslado a una nueva casa o escuela.
- Disminución de los síntomas cuando el paciente está fuera de casa o de la escuela por un periodo prolongado.
- El contacto con aves.
- Daños causados por el agua a las instalaciones de la casa o la escuela del paciente.
- Recurrir con frecuencia al baño en tina, sauna o alberca caliente.

La clave para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad radica en la historia clínica detallada. El médico tiene que mantener un alto índice de sospecha. Establecer el diagnóstico puede ser difícil porque los síntomas suelen ser inespecíficos y las pruebas de diagnóstico disponibles tienen limitaciones.

Para que la neumonitis por hipersensibilidad fuera el diagnóstico diferencial, se diseñó un estudio multicéntrico para obtener y validar una regla de predicción clínica en pacientes adultos con afección pulmonar. El estudio observó seis predictores significativos para un diagnóstico definitivo, de la siguiente manera:

- Episodios recurrentes de síntomas.
- Crepitaciones inspiratorias en el examen físico.
- Síntomas 4-8 horas después de la exposición.
- Pérdida de peso.
- Anticuerpos precipitantes positivos al antígeno causal.
- Exposición a un antígeno causal conocido.

Si bien las probabilidades asociadas de neumonitis por hipersensibilidad de estos predictores no pueden generalizarse a los niños con un espectro de diferentes enfermedades, sí son preguntas útiles para incorporar a la historia clínica. Las manifestaciones de la neumonitis por hipersensibilidad se clasifican en agudas, subagudas o crónicas. Esta clasificación debe considerarse como referencia a lo largo del espectro de la enfermedad. Esta clasificación se basa en la presentación clínica, no en la histopatología. En los pacientes con enfermedad aguda puede identificarse una relación temporal entre los síntomas respiratorios y la exposición antigénica. En caso de exposición subaguda o crónica, la asociación entre exposición antigénica y la aparición de la enfermedad no puede ser tan obvia.

SÍNTOMAS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La neumonitis por hipersensibilidad aguda se caracteriza por la aparición brusca (4-6 h después de la exposición) de fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, tos seca, opresión en el pecho y disnea. El examen físico puede revelar taquipnea y estertores crepitantes finos, localizados en las bases pulmonares; las sibilancias son excepcionales. La presentación fácilmente puede confundirse con neumonía infecciosa. Por lo general, la eliminación de la exposición resulta en la desaparición de los síntomas en cuestión de horas o días.

La neumonitis por hipersensibilidad subaguda se caracteriza por la aparición gradual de tos productiva, disnea, fatiga, anorexia, pérdida de peso y fiebre de bajo grado. La exploración física y la auscultación del tórax pueden revelar taquipnea y estertores crepitantes difusos. Los pacientes con enfermedad muy severa pueden tener cianosis.[1] La desaparición de la enfermedad puede llevar semanas o meses después de la eliminación de la exposición.

La neumonitis por hipersensibilidad crónica puede ser difícil de diagnosticar en sus primeras etapas. La tos crónica con reporte de normalidad en el examen físico puede ser la primera manifestación. Con el tiempo, la enfermedad puede evolucionar a disnea, fatiga, pérdida de peso e intolerancia al ejercicio.

CAUSAS

Tipos y causas de neumonitis por hipersensibilidad en los niños

La neumonitis por hipersensibilidad puede desencadenarse por un amplio espectro de antígenos respirables: antígenos aviares y de roedores, hongos, bacterias y productos químicos de bajo peso molecular. Puede haber esporas de hongos en sitios con humedad suficiente; por ejemplo, en los montones de heno mohoso (pulmón de granjero), en los sistemas de ventilación contaminados por moho (pulmón humidificador), o en casas antiguas contaminadas estacionalmente.[10]

El tipo más común de neumonitis por hipersensibilidad es el pulmón del cuidador de aves. Muy a menudo, el ave es un animal doméstico, pero, en muchos casos, el contacto puede ser menos obvio. La neumonitis por hipersensibilidad se ha reportado después de la exposición a aves de pasatiempos u ocupacionales, incluida la cría de palomas, faisanes o pavos.

Las aves vivas no son necesarias para causar el pulmón del cuidador de aves. La exposición a antígenos aviares de un edredón de plumas se ha relacionado con la neumonitis por hipersensibilidad.

La exposición a material orgánico húmedo, contaminado, es una causa frecuente de neumonitis por hipersensibilidad. El pulmón del granjero se ha reportado entre los niños que viven en granjas, sobre todo en los expuestos a heno o grano húmedo o mohoso.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los siguientes son los diagnósticos diferenciales:

- Coccidioidomicosis
- Toxicidad pulmonar inducida por medicamentos
- Histoplasmosis
- Neumonía bacteriana
- Psitacosis
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Sarcoidosis
- Tuberculosis

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La precipitación de anticuerpos contra el antígeno agresor es común en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad pero no es un hallazgo específico, existen personas expuestas sin enfermedad y además pueden tener anticuerpos precipitantes al antígeno. Los informes han atribuido diagnósticos fallidos, con falsos resultados negativos de los estudios de precipitina, aunque al repetir la prueba puede haber resultados positivos verdaderos de precipitación en muchos casos.

ESTUDIOS DE IMAGEN

La radiografía de tórax es el primer paso útil porque está ampliamente disponible, de bajo costo, y es útil para detectar otros trastornos cardiopulmonares. No es útil para excluir neumonitis por hipersensibilidad, porque los hallazgos normales de una radiografía de tórax se observan en sujetos que cumplen con otros criterios de diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad.

La tomografía computada de tórax es más sensible que la radiografía de tórax, y alrededor de 40% de los casos de neumonitis por hipersensibilidad con resultados normales en la radiografía de tórax muestran alteraciones pulmonares en la tomografía. Los hallazgos de imagen dependen de la fase de la enfermedad, y los resultados de más de una fase pueden observarse si la exposición al antígeno causal está en curso.

Neumonitis por hipersensibilidad aguda

Sus imágenes nodulares, en vidrio esmerilado, o consolidación de opacidades se asemejan a un edema agudo pulmonar o neumonía infecciosa que pueden verse en la radiografía de tórax o tomografía computada de tórax en la fase aguda, sobre todo después de una fuerte exposición a antígenos causantes. Estas opacidades pueden ser fugaces.

Neumonitis por hipersensibilidad subaguda

Hallazgos radiológicos similares a los observados en la enfermedad aguda, con los hallazgos de la tomografía torácica adicionales de nódulos centrilobulares mal definidos que corresponden a granulomas mal formados en la biopsia de pulmón, y focos de atrapamiento aéreo.

Neumonitis por hipersensibilidad crónica

La tomografía computada de tórax muestra nódulos mal definidos centrolobulillares y opacidades lineales irregulares, distorsión de la arquitectura, y panalización relacionada con la fibrosis pulmonar.

Los hallazgos de imagen de la neumonitis por hipersensibilidad aguda y subaguda pueden tardar varias semanas en desaparecer con el tratamiento. Los hallazgos de la tomografía torácica en la fibrosis pulmonar persisten a pesar de la eliminación de la exposición al antígeno causal.

En niños con neumonitis severa por hipersensibilidad crónica la hipertensión pulmonar se valora mediante una ecocardiografía Doppler.

OTROS ESTUDIOS

Estudios de la función pulmonar

Neumonitis por hipersensibilidad aguda

La función pulmonar puede ser normal entre los episodios agudos de la neumonitis por hipersensibilidad. La capacidad de función normal observada entre las exacerbaciones de la neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda no excluye el diagnóstico. Las pruebas durante los episodios agudos de neumonitis por hipersensibilidad revelan cambios predominantemente restrictivos; sin embargo, también puede haber obstrucción e hiperreactividad bronquial, o

hipoxemia, si el paciente permanece en reposo o ejercicio.

En la neumonitis por hipersensibilidad subaguda las pruebas de función pulmonar pueden demostrar hipoxemia leve, restricción u obstrucción y menor capacidad de difusión de monóxido de carbono.

En neumonitis por hipersensibilidad crónica la capacidad de difusión del pulmón puede reducirse debido al monóxido de carbono; incluso, puede ser la primera anomalía que se observe. La restricción pulmonar, la hipoxemia en reposo, o la desaturación durante la prueba de marcha durante seis minutos indican que la enfermedad está en etapa más avanzada.

Prueba de provocación

El papel de provocación por inhalación es controvertido. Debido al riesgo de las reacciones tardías graves, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por al menos 24 horas después de administrar la provocación por inhalación.

Prueba de reto natural

La aparición de signos y síntomas después de la exposición al ambiente antigénico apoya el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda.

Pruebas cutáneas

Estas pruebas no son útiles en la evaluación de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

Procedimiento invasivo

El análisis del lavado broncoalveolar es la herramienta más sensible para la detección de alveolitis en pacientes con sospecha de neumonitis por hipersensibilidad. Este análisis suele revelar:[14]

- Linfocitosis (más de 20% de los glóbulos blancos).
- Proporción elevada de neutrófilos (mayor de 5%), sobre todo después de la exposición antigénica reciente o en la enfermedad avanzada.
- Proporción elevada de eosinófilos (mayor de 5%), sobre todo en la enfermedad avanzada.

El análisis del líquido de lavado broncoalveolar en adultos con neumonitis por hipersensibilidad revela, frecuentemente una relación CD4-CD8 de menos de 1. Los niños, naturalmente, tienen una baja relación CD4-CD8 debido a la elevada cantidad de células CD8. Por lo tanto, este hallazgo no es sensible ni específico para la neumonitis por hipersensibilidad en los niños.

El esputo inducido se ha propuesto como una alternativa no invasiva al lavado broncoalveolar. En los adultos con neumonitis por hipersensibilidad la distribución de las subpoblaciones de células T es similar en el esputo inducido y el lavado broncoalveolar; sin embargo, el porcentaje de linfocitos es sustancialmente menor en el esputo inducido. A pesar de la linfocitosis y el porcentaje elevado de células CD8 + en el esputo inducido es consistente con neumonitis por hipersensibilidad. El esputo inducido no debe considerarse en la exclusión del diagnóstico.

Para el diagnóstico también puede considerarse la biopsia del pulmón cuando no pueden utilizarse otros métodos menos invasivos. El papel de la biopsia transbronquial es polémico, con algunos autores que defienden como una prueba menos invasiva; otros son mucho menos entusiastas porque el rendimiento diagnóstico es pobre y la interpretación no es coherente.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

En la neumonitis por hipersensibilidad predomina la inflamación, donde intervienen las células mononucleares de las pequeñas vías aéreas y el parénquima pulmonar. La inflamación se asocia, a menudo, con formación de granulomas no necrotizantes. Existe una distribución bronquiolocéntrica de la inflamación intersticial, que es la puerta de entrada a la vía aérea para el agente agresor. Los hallazgos histológicos pueden incluir:

- Inflamación intersticial bronquilocéntrica crónica en la que predominan linfocitos, macrófagos, que conducen a fibrosis densa, en panal de abeja y focos fibroblásticos en la enfermedad crónica.
- En la enfermedad no clásica y no específica se han descrito casos de pacientes que cumplían los criterios de otra modalidad de neumonitis por hipersensibilidad.
- Los casos de neumonitis por hipersensibilidad clínica se han documentado con reportes de la biopsia que demuestran solo neumonitis intersticial no específica o bronquiolitis obliterante.[14]

TRATAMIENTO MÉDICO

La clave del tratamiento eficaz para pacientes con neumonitis por hipersensibilidad radica en identificar el antígeno causal y retirarlo de la exposición que le desencadena los síntomas. Esto no siempre es fácil de-

bido a que el antígeno causal puede no ser tan obvio y puede soportarse mucho después de retirarse la fuente antigénica; es decir, los antígenos aviares.

El hecho de apartarse de la exposición al antígeno se refleja en la desaparición completa de los síntomas, aunque se requiere más tiempo en la clase subaguda que en la enfermedad aguda. En muchos pacientes la desaparición completa se consigue en semanas a meses. El daño pulmonar permanente, la evolución continua, o ambos, pueden advertirse en casos avanzados de neumonitis por hipersensibilidad crónica.

Los corticoesteroides pueden acelerar el alivio de la neumonitis; sin embargo, el tratamiento con corticoesteroides no elimina o reduce la necesidad de identificar el antígeno causal y la eliminación de la exposición a la misma, ni cambia el pronóstico a largo plazo. Si el tratamiento es con corticoesteroides sistémicos, el régimen de dosificación debe continuar hasta que haya mejoría clínica de la función pulmonar. La dosis debe, entonces, disminuirse gradualmente. En la enfermedad crónica avanzada la evolución de la fibrosis pulmonar y la muerte pueden suceder, a pesar del tratamiento con corticoesteroides. Si el paciente tiene factores de riesgo para tuberculosis, la infección latente de ésta debe excluirse antes de iniciar el tratamiento con corticoesteroides.

El tratamiento con antibióticos no está indicado en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad. Sin embargo, en muchos casos, los antibióticos se administran hasta que se descarta el diagnóstico de neumonía infecciosa.

RECOMENDACIONES

Lo primero es confirmar el diagnóstico, después, evaluar las complicaciones, insistir en la educación del paciente y su familia, y dar seguimiento a largo plazo. La interconsulta con el alergólogo o neumólogo es importante porque ambos son especialistas con experiencia en el tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad.

Dieta

No se requieren restricciones dietéticas.

Actividades

El buceo o tocar instrumentos de aire puede aumentar la presión intratorácica; por eso están contraindicadas debido al riesgo de neumotórax. De lo contrario, las actividades deben ajustarse a la comodidad del paciente. La disnea es la causa para reducir de forma espontánea la actividad física. Si es necesario, la tolerancia de la actividad física puede evaluarse objetivamente con la prueba de marcha de seis minutos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Los corticoesteroides sistémicos reducen la inflamación, suprimen la migración de leucocitos, revierten el aumento de la permeabilidad capilar y amortiguan el sistema inmunológico.

La prednisona disminuye la inflamación mediante la inversión del aumento de la permeabilidad capilar y la supresión de la actividad de los neutrófilos.

ATENCIÓN PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS

- Monitorizar las dosis de corticoesteroides y sus efectos adversos.
- Disminuir paulatinamente la dosis después de la respuesta clínica.
- Buscar la mejoría de la función pulmonar.

ATENCIÓN AMBULATORIA ADICIONAL

Las pruebas de función pulmonar son útiles para evaluar el volumen pulmonar, la capacidad de difusión y el retorno a la normalidad. Es importante que el médico supervise el cumplimiento de las recomendaciones para eliminar la exposición al antígeno agresor.

En algunos casos, evitar los antígenos puede alterar la dinámica personal y familiar, sobre todo cuando es necesario no convivir con mascotas o cuando se requiere el cambio de actividades laborales dentro de casa (talleres caseros, etc.).

Los marcadores de la respuesta clínica consisten en: desaparición de las anomalías en la exploración física y radiológica, mejoría en las pruebas de función pulmonar, incluidas la capacidad vital y de difusión, y la saturación de oxígeno.

PREVENCIÓN

Todos los miembros de la familia cercana de los niños con neumonitis por hipersensibilidad crónica debieran ser revisados por el médico debido a la posibilidad de tener enfermedad subclínica porque la exposición y predisposición genética pueden compartirse.

COMPLICACIONES

- Neumotórax espontáneo
- Fibrosis pulmonar
- Enfisema
- Insuficiencia respiratoria
- Cor pulmonale
- Muerte

PRONÓSTICO

En general, el pronóstico es bueno si se identifica el antígeno y se elimina la exposición antigénica. En pacientes con neumonitis por hipersensibilidad aguda la eliminación de la exposición generalmente resulta en disminución de los síntomas en las siguientes 12 horas, o varios días después. La desaparición completa de los hallazgos clínicos y radiográficos puede tomar varias semanas. La enfermedad subaguda lleva más tiempo hasta desaparecer.

El hipocratismo digital, la fibrosis pulmonar, y la exposición prolongada son indicios de daño pulmonar permanente y riesgo de avance de la enfermedad. La neumonitis por hipersensibilidad crónica puede evolucionar a pesar de la reducción o eliminación de los ambientes antigénicos.

REFERENCIAS

1. Schullian DM. Farmer's Lung Disease: A new historical perspective from Iceland. J Hist Med. 1982.
2. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(4):314-24
3. Blatman KH, Grammer LC. Chapter 19: Hypersensitivity pneumonitis. Allergy Asthma Proc. 2012;33 Suppl 1:S64-6.
4. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. Chest. 2012;142(1):208-17.
5. Basis of Disease. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. Robbins and Cotran Pathologic. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2010.
6. Adkinson NF. Hypersensitivity Pneumonitis. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice. 8th Ed. Saunders; 2013.
7. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(5):440-54.
8. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. Hum Pathol. 2008;39(9):1275-94.
9. Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis. Immunol Allergy Clin N Am. 2012;32:537-556.
10. Gruchow HW, Hoffmann RG, Marx JJ Jr, Emanuel DA, Rimm AA. Precipitating antibodies to farmer's lung antigens in a Wisconsin farming population. Am Rev Respir Dis. 1981;124(4):411-5.
11. Gerke AK, Hunninghake GW. Hypersensitivity Pneumonitis and Pulmonary Infiltrates with Eosinophilia. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Global Education Holdings.
12. Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. Br J Ind Med. 1993;50(10):941-4.
13. Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, Dubiez A, Faucompre C, Breton JL. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. Thorax. Jun 1988;43(6):429-35.
14. Terho EO. Work-related respiratory disorders among Finnish farmers. Am J Ind Med. 1990;18(3):269-72.
15. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004;21(1):64-70.
16. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, Cosgrove GP, Janssen WJ, Schwarz MI. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. Chest. 2008;134(4):844-50.
17. Hanley A, Hubbard RB, Navaratnam V. Mortality trends in asbestosis, extrinsic allergic alveolitis and sarcoidosis in England and Wales. Respir Med. 2011;105(9):1373-9.
18. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Thorax. 2005;60(8):665-71.
19. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. Mayo Clin Proc. 2007;82(7):812-6.
20. Ganier M, Lieberman P, Fink J, Lockwood DG. Humidifier lung. An outbreak in office workers. Chest. 1980;77(2):183-7.
21. Kane GC, Marx JJ, Prince DS. Hypersensitivity pneumonitis secondary to Klebsiella oxytoca. A new cause of humidifier lung. Chest. 1993;104(2):627-9.
22. Rose CS, Martyny JW, Newman LS, et al. "Lifeguard lung": endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool. Am J Public Health. 1998;88(12):1795-800.
23. Gamboa PM, de las Marinas MD, Antepara I, Jauregui I, Sanz MM. Extrinsic allergic alveolitis caused by esparto (Stipa tenacissima). Allergol Immunopathol (Madr). 1990;18(6):331-4.
24. Zamarron C, del Campo F, Paredes C. Extrinsic allergic alveolitis due to exposure to esparto dust. J Intern Med. Aug 1992;232(2):177-9.
25. Rosenman KD. Asthma, hypersensitivity pneumonitis and other respiratory diseases caused by metalworking fluids. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(2):97-102.
26. Roussel S, Reboux G, Dalphin JC, Pernet D, Laplante JJ, Millon L. Farmer's lung disease and microbiological composition of hay: a case-control study. Mycopathologia. 2005;160(4):273-9.
27. Cappelluti E, Fraire AE, Schaefer OP. A case of "hot tub lung" due to Mycobacterium avium complex in an immunocompetent host. Arch Intern Med. 2003;163(7):845-8. .
28. Embil J, Warren P, Yakrus M, et al. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? Chest. 1997;111(3):813-6.
29. Jacobs RL, Thorner RE, Holcomb JR, Schwietz LA, Jacobs FO. Hypersensitivity pneumonitis caused by Cladosporium in an enclosed hot-tub area. Ann Intern Med. 1986;105(2):204-6.
30. Kahana LM, Kay JM, Yakrus MA, Waserman S. Mycobacterium avium complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. Chest. 1997;111(1):242-5.
31. Khoor A, Leslie KO, Tazelaar HD, Helmers RA, Colby TV. Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). Am J Clin Pathol. 2001;115(5):755-62.
32. Travaline JM, Kelsen SG. Hypersensitivity pneumonitis associated with hot tub use. Arch Intern Med. 2003;163(18):2250; author reply 2250-1.
33. Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL, Stulbarg MS, Cowl CT, Daley CL. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. Chest. Feb 2005;127(2):664-71.
34. Lee DK. Nicotine and hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(2):199-200.
35. Terho EO, Husman K, Vohlonen I. Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy, and smoking. Eur J Respir Dis Suppl. 1987;152:19-28.
36. Malmberg P. Health effects of organic dust exposure in dairy farmers. Am J Ind Med. 1990;17(1):7-15.

37. Jacobsen G, Schlunssen V, Schaumburg I, Sigsgaard T. Increased incidence of respiratory symptoms among female woodworkers exposed to dry wood. Eur Respir J. 2009;33(6):1268-76.

38. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(2):334-44.

25

Conjuntivitis alérgica

Rafael Díaz Maraboto, Roberto Alfonso González Galván

INTRODUCCIÓN

La superficie del ojo es la membrana mucosa con mayor exposición del cuerpo humano. La conjuntiva es una membrana delgada, traslúcida, que delinea la parte anterior de la esclera y la interior de los párpados, proporciona una barrera fisiológica y mecánica en contra de los alergenos, agentes químicos, físicos, e infecciones medioambientales. La inflamación, o infección, de la conjuntiva se denomina conjuntivitis. Se caracteriza por dilatación de los vasos conjuntivales que origina hiperemia y edema de la conjuntiva, típicamente con descarga asociada. La superficie conjuntival es accesible a los alergenos y es el sitio en donde se dan las reacciones alérgicas porque la conjuntiva, junto con el área periorbital, es una de las partes del cuerpo con mayor densidad de mastocitos.[1]

MICROBIOMA OCULAR

El cuerpo humano contiene trillones de microorganismos que habitan en prácticamente todas las superficies mucosas. Los efectos de estos microorganismos pueden extenderse desde la superficie hasta los órganos internos.

Muchas bacterias comensales juegan un papel importante en la modulación de la inmunidad y la enfermedad, tanto a nivel sistémico como en la superficie del globo ocular.

En la actualidad sigue siendo incierto cómo influye la microbiota de la superficie ocular o la microbiota intestinal en la conjuntivitis alérgica y otras enfermedades oculares alérgicas.

Un estudio reciente describe cómo las células dendríticas CD11b+, que reconocen y procesan los comensales oculares, pueden mediar la fibrosis en un modelo de alergia ocular. Se sugiere que el reconocimiento comensal por las células CD11b+ puede jugar un papel importante en la alergia ocular. También se han descrito organismos que viven en la superficie del globo ocular, como *Corynebacterium mastitidis,* que es una bacteria que coloniza de forma hábil la superficie ocular y favorece la producción de IL-17 de las células T γδ. Esto permite la activación de los mecanismos de protección de la superficie ocular de infecciones por bacterias y hongos.

La disbiosis de las bacterias comensales se correlaciona con varias enfermedades. La naturaleza del efecto de la pérdida de masa bacteriana benéfica (disbiosis) en la superficie del ojo apenas comienza a estudiarse.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año, la conjuntivitis aguda afecta, en general, a seis millones de personas en Estados Unidos.[1] La mayoría de esos individuos recibe atención de médicos de primer contacto, sean niños o adultos.[3] La prevalencia varía según su etiología, influida por la edad del paciente y la estación del año. La conjuntivitis viral es mucho más frecuente en verano, sobre todo en el adulto. La conjuntivitis bacteriana es la segunda causa más común y es responsable de la mayoría de los casos en niños (50 a 75%). Es más frecuente en los meses de diciembre a abril. La conjuntivitis alérgica es la causa más frecuente que afecta de 15 a 40% de la población en general y se observa, sobre todo, en primavera y verano.[1,3]

En México se desconoce su incidencia, pero 80% de los pacientes con conjuntivitis alérgica también tienen rinitis, que tiene una frecuencia de 15 a 19%; es decir, rinoconjuntivitis alérgica. También puede coexistir con asma y dermatitis atópica.[2]

CLASIFICACIÓN

La conjuntivitis se divide en infecciosa y no infecciosa. Los virus y las bacterias son las causas infecciosas más frecuentes. La conjuntivitis no infecciosa incluye la alérgica, tóxica y cicatrizal, lo mismo que las debidas a inflamación secundaria a enfermedades mediadas de forma autoinmunitaria o neoplásicas.[1,3]

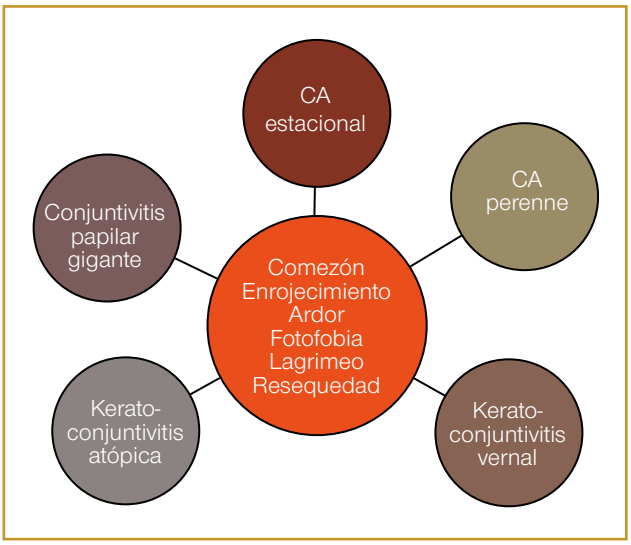
La conjuntivitis alérgica se caracteriza, principalmente, por la inflamación de la conjuntiva en respuesta a aeroalergenos, como los pólenes y epitelio de animales. La alergia ocular incluye distintos padecimientos: conjuntivitis alérgica estacional o perenne, queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis atópica. Otra forma de conjuntivitis alérgica es la papilar gigante, que la padecen personas que usan lentes de contacto. Estos diferentes tipos de conjuntivitis tienen, en común, algunos síntomas (**Figura 1**). Los datos clínicos, como las papilas conjuntivales o folículos, el tipo de secreción de la conjuntiva, la afectación de la córnea, y la prevalencia de síntomas específicos (comezón, enrojecimiento, ardor, fotofobia, lagrimeo o resequedad) pueden ayudar al diagnóstico diferencial entre estas distintas formas de alergia ocular.[2,4]

En los **Cuadros 1 y 2** se describen las generalidades más relevantes de la conjuntivitis alérgica y no alérgica.[4]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de alergia ocular es, principalmente, clínico, aunque existen exámenes de laboratorio que ayudan a sustentar el diagnóstico. Los datos clínicos son los que orientan a establecer el tipo de conjuntivitis.

Figura 1. Principales padecimientos en la alergia ocular.



Algoritmo 1

Si se sospecha conjuntivitis alérgica debe considerarse la interconsulta con el alergólogo. Este especialista puede realizar pruebas cutáneas o intradérmicas para buscar el alergeno desencadenante. Existen pruebas in vitro que aún resultan costosas, como la IgE específica. Estas pruebas ayudan a diferenciar entre las formas intrínsecas y extrínsecas de la enfermedad, por lo que son útiles para el tratamiento.

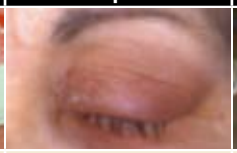
Diagnóstico diferencial

Existen varios padecimientos que comparten algunas de las manifestaciones clínicas características de la alergia ocular, de las que el ojo rojo es el punto de partida. El **Algoritmo 2** engloba de manera general cada uno de estos padecimientos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la alergia ocular es integral porque deben participar el médico de primer contacto y los especialistas en alergia y oftalmología. El alergólogo es quien lleva a cabo la valoración sistémica de atopia (eccema, rinitis, sinusitis, asma), efectúa las pruebas in vivo o in vitro, y es quien considera o indica una inmunomodulación (inmunoterapia), y valora si hay un proceso autoinmunitario. El oftalmólogo complementa el tratamiento y vigila los posibles efectos adversos de los tratamientos, como el aumento de la presión intraocular, o la aparición de cataratas.[4,5]

Cuadro 1. Tipos de conjuntivitis alérgica

	Conjuntivitis alérgica estacional	Conjuntivitis alérgica perenne	Querato-conjuntivitis vernal	Querato-conjuntivitis atópica	Conjuntivitis papilar gigante
Imagen					
Generalidades	Común 15 a 20% de la población Causada por pólenes Estaciones: primavera y verano	Común 15 a 20% de la población Causada por alergenos perennes (ácaros, epitelios de animales, etc.) Estación: todo el año	Común en climas y meses templados (primavera, verano) Afecta principalmente a jóvenes (hombres) Causa desencadenante no específica	Coexiste con dermatitis atópica Hay afección bilateral ocular y de párpados Parpado con lesiones eccematosas Afecta más a varones	Hipertrofia de la conjuntiva tarsal superior Causada por lentes de contacto, prótesis o suturas a nivel ocular
Síntomas y signos	Enrojecimiento conjuntival leve a moderado Edema conjuntival moderado Prurito	Enrojecimiento conjuntival leve a moderado Edema conjuntival moderado Prurito	Prurito intenso Enrojecimiento Edema Descarga mucosa Fotofobia Signo característico: papilas gigantes en la conjuntiva tarsal	Prurito intenso Piel de párpados con edema Lesiones de dermatitis atópica	Visión borrosa Secreción mucosa Inyección conjuntival
Afección corneal	Raro	Raro	Sí (riesgo de queratitis o úlceras)	Sí (riesgo de cataratas atópicas)	Sí pero muy poca
Reactividad a pruebas de alergia	Sí	Sí	No	Sí	No

La meta principal es el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes; esto implica: reduccion del prurito, lagrimeo, enrojecimiento y edema de las conjuntivas y párpados.

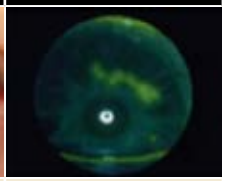
Existen diferentes modalidades de tratamiento pero lo que se señala en el **Algoritmo** es una guía de tratamiento para el paciente pediátrico.[7]

Tratamiento farmacológico

Está indicado cuando las medidas para evitar los alegrenos y las modificaciones del estilo de vida no consiguen el control adecuado de los síntomas. El objetivo primario del tratamiento del paciente con conjuntivitis alérgica siempre será la prevención o aliviar los síntomas lo más rápido posible con la menor cantidad de fármacos y con el régimen que afecte menos la calidad de vida del paciente. El objetivo secundario será: identificar el alergeno específico y formular las recomendaciones para evitarlo o inmunoterapia para los pacientes con enfermedad atópica severa.

Se dispone de numerosas clases de fármacos, con indicación para niños, incluidos: los descongestionantes tópicos (no aprobados para menores de 2 años), antihistamínicos sistémicos, antihistamínicos tópicos (no

Cuadro 2. Tipos de conjuntivitis no alérgica

	Conjuntivitis bacteriana aguda	Conjuntivitis bacteriana hiperaguda	Conjuntivitis bacteriana crónica	Conjuntivitis viral adenoviral	Conjuntivitis viral Herpes simple
Imagen					
Síntomas	Irritación Inflamación palpebral Párpados pegados en las mañanas	Irritación Enrojecimiento Edema de párpados y de conjuntiva	Comezón leve Ardor Sensación de cuerpo extraño	Ardor Irritación Lagrimeo Párpados inflamados y enrojecidos	Dolor moderado Irritación Fotofobia
Descarga	Purulenta o mucopurulenta	Purulenta profusa o mucopurulenta	Mucopurulenta	Acuosa clara	Mucoide
Signos	Conjuntiva muy hiperémica Papilas en la conjuntiva palpebral	Conjuntiva hiperémica Queratitis	Hiperemia conjuntival leve Inflamación de los márgenes palpebrales Pestañas irregulares Escamas en la base de las pestañas	Inyección conjuntival (rosa púrpura) Conjuntivitis folicular	Úlceras dendríticas Vesículas en el párpado Inyección conjuntival
Ganglios Preauriculares	No	Sí	No	Casi siempre	Ocasional

aprobados para niños menores de 2 años), estabilizadores de los mastocitos, combinación de antihistamínicos y descongestionantes, combinaciones de estabilizadores de mastocitos y antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroides y esteroides.

Fármacos de primera línea

Los fármacos de primera línea son la combinación de antihistamínicos y estabilizadores de los mastocitos. Estos fármacos confieren una dosificación cómoda (una o dos veces al día), beneficio del tratamiento de rescate (rápido alivio de la comezón) y como tratamiento profiláctico (estabilización de los mastocitos para prevenir crisis alérgicas).

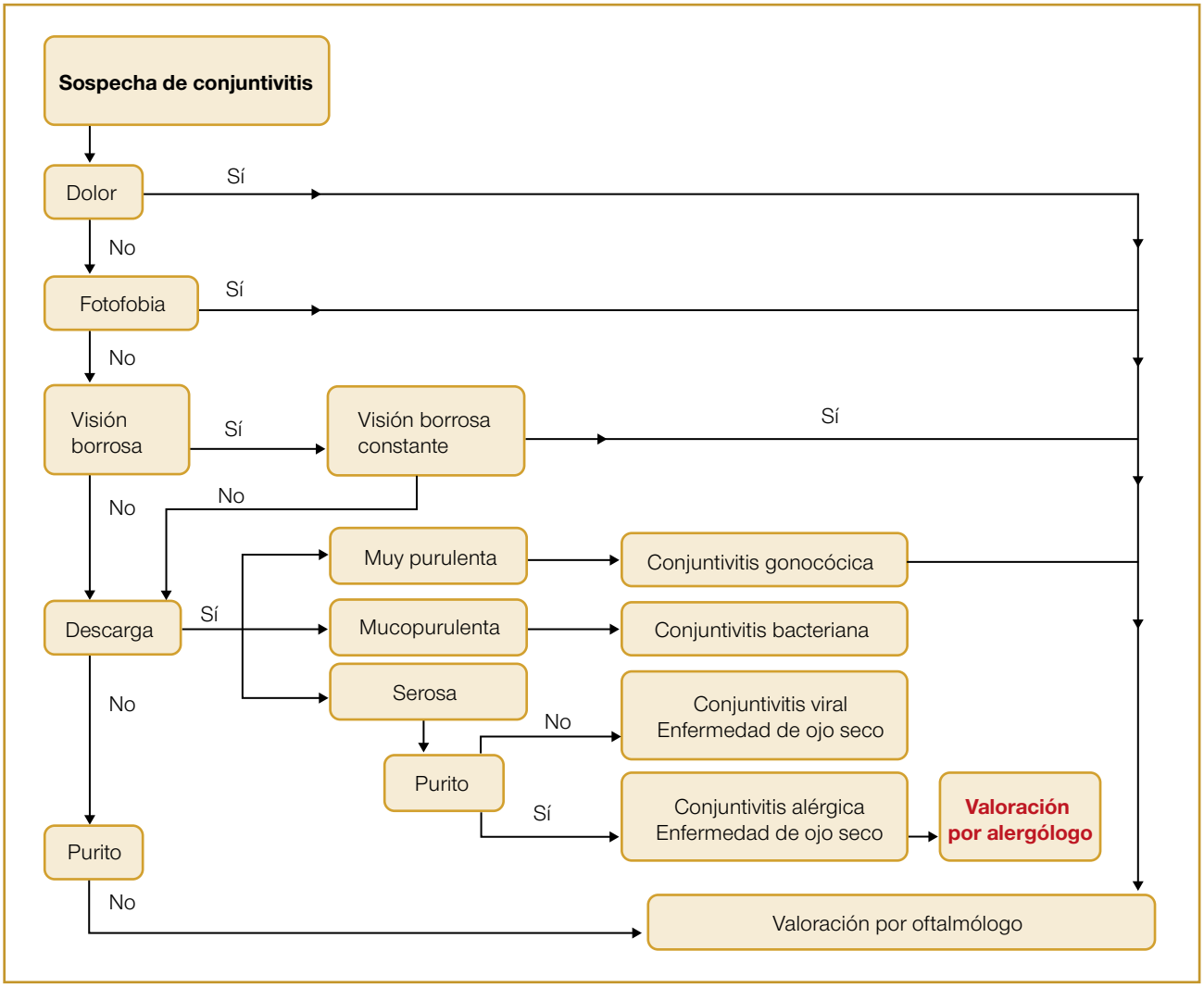
Fármacos de segunda línea

Los corticoesteroides solo deben prescribirse después de la revisión del oftalmólogo para tratar los casos severos o cuando el tratamiento convencional ha fallado. Los esteroides solo debieran indicarlos médicos con experiencia en la identificación de complicaciones: herpes, *Pseudomonas*, cataratas y elevación de la presión intraocular. En este contexto el paciente pediátrico es muy susceptible a cambios abruptos de la presión intraocular con los esteroides tópicos.

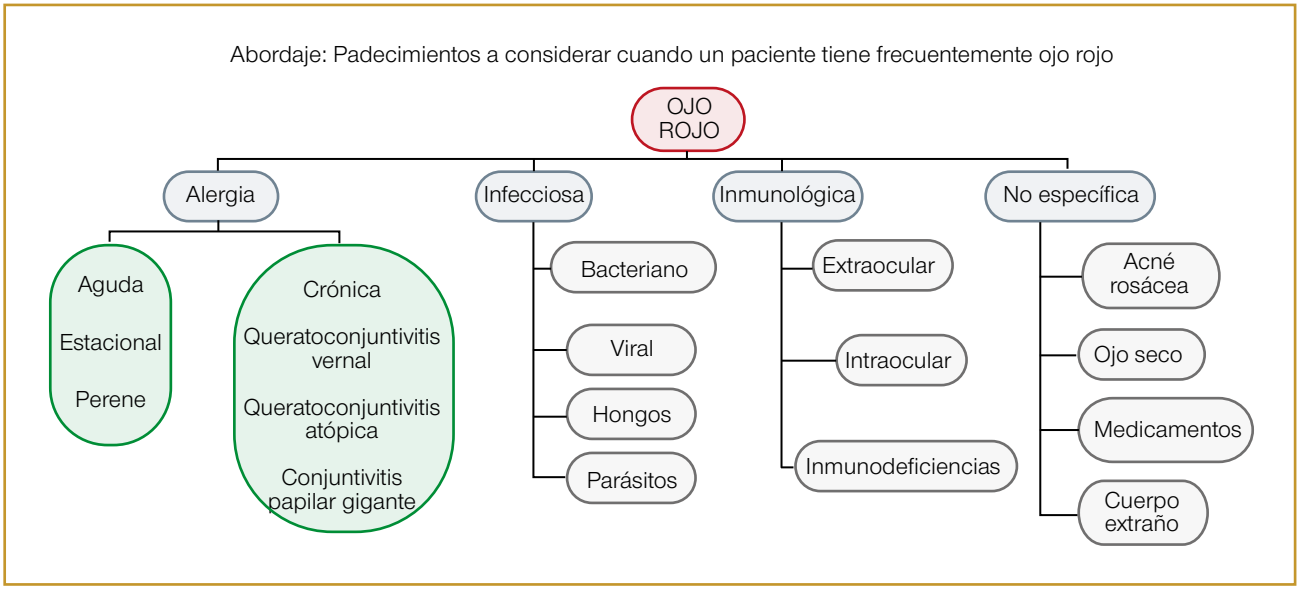
Fármacos de tercera línea

Incluye a los antihistamínicos orales y agentes inmunomoduladores. Es importante considerar que los

Algoritmo 1. Abordaje general



Algoritmo 2. Diagnóstico diferencial



antihistamínicos orales no consiguen la adecuada disminución de los síntomas debido a que no alcanzan las concentraciones terapéuticas ideales en el globo ocular. Por lo tanto, se prefieren los tratamientos tópicos, aunque muchas veces no es tan fácil, debido a la dificultad que tienen los padres para la aplicación de las gotas. Por esto es importante valorar el tratamiento tópico o sistémico que otorgue una prevención efectiva con la mínima dosis diaria.

Los antihistamínicos orales se han indicado como primera línea de tratamiento durante muchos años; sin embargo, los antihistamínicos tópicos han demostrado tener un rápido inicio de acción. Los antihistamínicos de primera generación tienen propiedades anticolinérgicas que pueden exacerbar los síntomas del ojo seco en los pacientes con conjuntivitis alérgica.[4,5]

Los inmunomoduladores, en especial la inmunoterapia, está indicada en pacientes pediátricos en quienes no se consigue el control de los síntomas con los fármacos o que no toleran la medicación. Tradicionalmente se indica la vía subcutánea aunque la sublingual ha adquirido mucha importancia en el paciente pediátrico porque no es invasiva y solo la primera dosis requiere la supervición del alergólogo. Sin embargo, a pesar de que la inmunoterapia sublingual ha demostrado controlar la alergia ocular, no es igual la disminución de los síntomas oculares comparados con la mejoría de síntomas nasales; por tal motivo se requieren futuras evaluaciones.

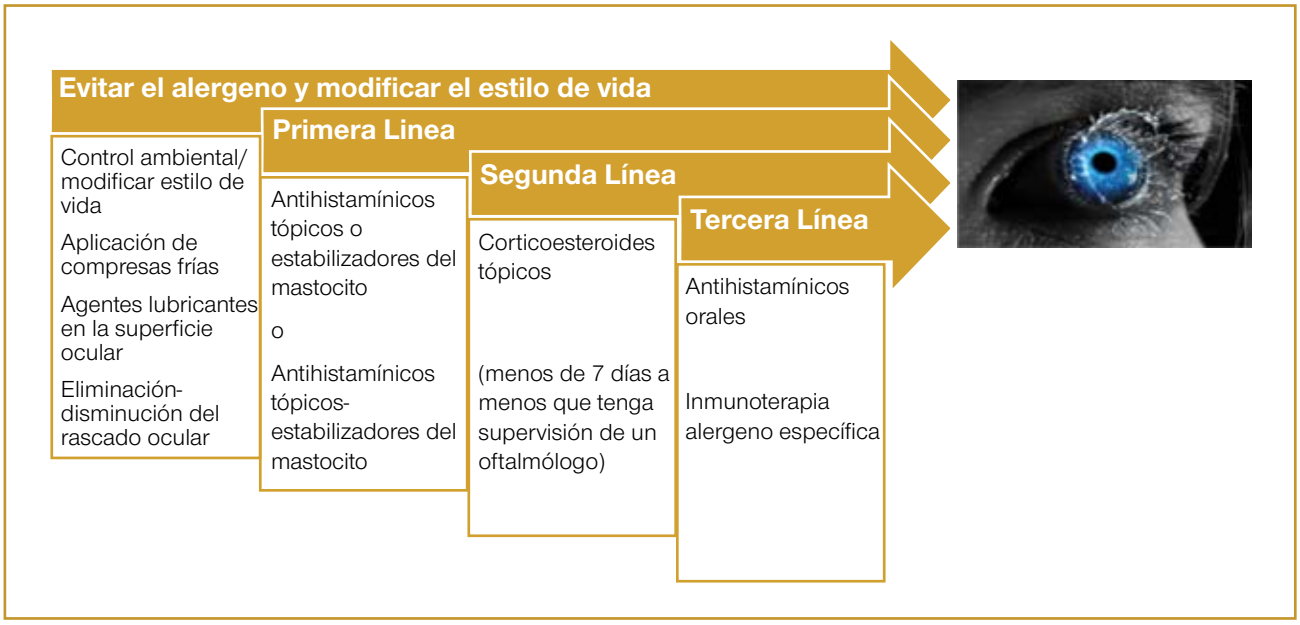
Actualmente existe una gran variedad de medicamentos para los pacientes con conjuntivitis alérgica, con diferentes mecanismos de acción. **Algoritmo 3**

La ciclosporina oftálmica es una buena alternativa para los pacientes con queratoconjuntivitis vernal con resistencia a los esteroides. Existen varios medicamentos en desarrollo, como el montelukast tópico, resolvinas, N acetil-aspartil-glutamato, y plasminógeno humano que se enfocan en bloquear distintas fases del proceso inflamatorio, sin ocasionar efectos adversos.[4,5]

Tratamiento no farmacologico

Comprende medidas generales para disminuir el contacto del alergeno desencadenante con el ojo. En cualquier tratamiento esta parte debe considerarse la primera medida. En términos generales se recomienda el control ambiental: eliminación de peluches, alfombras, polvo casero, humedad, humos, contaminantes, epitelios de mascotas, agentes químicos o físicos. Procurar los protectores antialérgicos de la ropa de cama. Usar compresas frías, evitar la exposición al sol de forma directa, usar lentes oscuros con protección UV, usar gorra y evitar corrientes de aire de forma directa a los ojos. Las lágrimas artificiales actúan como función de barrera para mejorar la primera línea de defensa de la mucosa conjuntival, libre de preservadores, con supervisión médica. Los cuidadores de los pacientes pediátricos deben frenar, lo más posible, el rascado del globo ocular porque esta acción mecánica exacerba la

Algoritmo 3. Tratamiento de la conjuntivitis alérgica.



irritación ocular y puede ocasionar la autoinoculación de alergenos. No estará por demás recomendar el lavado del cabello antes de que los niños se vayan a la cama, para prevenir el contacto con los alergenos ahí depositados durante el día.

Es obligación del personal médico educar a los pacientes y a la familia acerca de todas estas medidas de prevención de una forma práctica.

CONCLUSIONES

- La conjuntivitis alérgica en niños es un padecimiento muy común que afecta la calidad de vida.
- El diagnóstico es clínico y es importante reconocer los principales síntomas de los diferentes tipos de conjuntivitis alérgica y no alérgica.
- Las pruebas cutáneas y las concentraciones de IgE específica ayudan a determinar la causa del proceso alérgico y deben realizarlas los alergólogos pediatras certificados.
- La participación del oftalmólogo es importante para vigilar, de forma conjunta, la afección ocular por el proceso inflamatorio crónico, efectos secundarios del rascado del ojo y los medicamentos prescritos.
- En la actualidad se está tratando de establecer guías terapéuticas para pacientes pediátricos. El tratamiento escalonado es decisivo para conseguir la adecuada remisión del proceso inflamatorio crónico ocular.
- Existen guías de referencias de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología que recomiendan que cuando los pacientes tengan las siguientes características se refieran al alergólogo:[7]
    - Manifestaciones prolongadas o recurrentes de conjuntivitis alérgica.
    - Comorbilidades: asma, rinitis o sinusitis recurrente.
    - Síntomas que afecten la calidad de vida o la capacidad funcional.
    - Cuando los medicamentos no sean eficaces u originen reacciones adversas.

REFERENCIAS

1. Azari et al. Conjunctivitis. A Systematic Review of Diagnosis and Treatment. JAMA 2013;310(16): 1721-29.
2. La Rosa, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of literature. Italian Journal of Pediatrics 2013;39:18.
3. Mantelli, et al. Clinical trials in allergic conjunctivitis: a systematic review. Allergy 2011;66:919-24.
4. Nye, et al. Emerging therapies in allergic conjunctivitis and dye eye syndrome. Expert Opin Pharmacother 2013;14(11):1449-1465.
5. Bonini, et al. Practical approach to diagnosis and treatment of ocular allergy: a 1 year systematic review. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7:446-49.
6. Anthony J. St. Leger and Rachel R. Caspi. Vision of Eye Commensals: The Known and the Unknown About How The Mocrobiome Affects Eye Disease. BioEssays 2018;1800046.
7. Berger WE, et al. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis in pediatric patients. Allergy Asthma Proc 38: 16-27;doi: 10.2500/aap.2017.38.4003.

26

Urticaria aguda

Désirée Larenas-Linnemann, Miguel Medina-Ávalos, Juan Salgado-Gama

DEFINICIÓN

La urticaria aguda ha sido menos estudiada que la urticaria crónica, aunque este es un padecimiento frecuente que requiere evaluación médica oportuna y ocasionalmente hospitalización. Según las más recientes guías nacionales[1] e internacionales,[2,3,4] la definición de urticaria es: "padecimiento en el que pueden aparecer habones-ronchas, angioedema o ambos".

Las ronchas (habones) son lesiones eritematosas, polimorfas, migratorias, habitualmente indoloras, que provocan prurito intenso. Pueden ser confluentes y manifestarse como urticaria papular gigante o pueden ser muy pequeñas, de 5 mm de diámetro. Las lesiones dérmicas son causadas por la liberación de abundantes cantidades de histamina en capas superficiales de la piel, que ocasionan edema local y vasodilatación transitorios; como consecuencia, las lesiones individuales duran de minutos a horas. Pueden afectar todo el cuerpo; sin embargo, la cabeza y el cuello tienen un número incrementado de mastocitos por unidad de área y algunas veces la urticaria y el prurito son más intensos en tales regiones. Cuando la liberación de histamina ocurre a mayor profundidad en el tejido subcutáneo es concomitante con edema y se denomina angioedema. Éste predomina en la cara, las orejas, los labios, manos o zonas genitales; cuando afecta las mucosas, sobre todo las respiratorias, puede ocasionar edema de la lengua, la laringe, la tráquea o los bronquios y en consecuencia disnea. En muy raras ocasiones puede devenir en asfixia, y entonces se considera un cuadro de anafilaxia, que es una urgencia y debe tratarse como tal con adrenalina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La urticaria aguda se clasifica en leve, moderada o grave con base en la cantidad de ronchas y el grado de prurito.[2] La urticaria leve se define como la presencia de pocas ronchas y prurito muy leve. La urticaria moderada –que sólo requiere observación– se define como la la coexistencia de una cantidad moderada de ronchas (21 a 50 ronchas en las primeras 24 horas) o prurito moderado. La urticaria grave –que requiere hospitalización– es la aparición de ronchas extensas (más de 50 ronchas en 24 horas, o grandes áreas confluentes de ronchas) o prurito intenso. Para valorar la gravedad de la urticaria se ha desarrollado un instrumento: el puntaje de actividad de la urticaria. **Cuadro 1**

En una revisión de casos, la duración promedio de la urticaria fue de 6.6 ± 4.4 días. Para la mayoría de los niños (54.8%), la duración total promedio de la urtica-

Cuadro 1. Puntaje de actividad de la urticaria

Puntaje	Ronchas				Prurito			
0	**No**				**No**			
1	**Leve** (menos de 20 ronchas en 24 h)				**Leve** (sin originar molestias)			
2	**Moderadas** (20-50 ronchas en 24 h)				**Moderado** (molesta, pero no interfiere con actividades normales diarias o sueño)			
3	**Intensas** (másа de 50 ronchas en 24 h o zonas grandes con ronchas que confluyen)				**Intensas** (prurito grave, que molesta suficientemente para interferir con actividades normales diarias o sueño)			
	Dom	Lun	Mar	Mier	Jue	Vier	Sab	**TOTAL***
Ronchas								
Prurito								

* Se suma el total de roncha + prurito de cada día. Puntaje máximo 6 x 7 = 42 puntos.

Reproducido con permiso desde: Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2):S117-193.

ria varió de 4 a 7 días. Sólo 5.4% de los niños tuvieron síntomas que se prolongaron más de 15 días. La edad mostró una asociación significativa con la gravedad de la urticaria aguda. El porcentaje de niños con urticaria moderada o grave fue mayor en adolescentes y preescolares que en los infantes y grupos de edad escolar ($p < 0.001$). Los medicamentos y las infecciones de origen diverso fueron las causas más comunes de la urticaria moderada y grave ($p < 0.001$).

Los niños que sufrieron síntomas gastrointestinales tuvieron urticaria de mayor gravedad ($p < 0.001$). Además, la coexistencia de fiebre ($p < 0.001$) o angioedema ($p < 0.001$) fue un predictor significativo de urticaria grave. Finalmente, en esta revisión la urticaria aguda fue de mayor gravedad en niños sin antecedentes de alergia ($p < 0.001$).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE URTICARIA AGUDA

La urticaria en niños frecuentemente se confunde con dermatitis atópica y viceversa porque ambas enfermedades causan prurito. Además, algunas de las lesiones de urticaria pueden durar más de 24 horas, cuando el intenso prurito resulta en erosiones superficiales de la piel por el rascado del paciente; sin embargo, en urticaria la mayor parte de las lesiones tendrán carácter evanescente. En dermatitis atópica las lesiones son causadas por un padecimiento que tiene su origen dentro de la piel: la piel está enferma, está reseca, alterada, y se generan lesiones en ciertas regiones específicas. El origen de la urticaria es sistémico y sólo se expresa en la piel, por ende, las lesiones, en principio, son evanescentes y duran menos de 24 horas cada una. Las lesiones únicamente aparecen en la piel, en la capa superficial (ronchas, habones) o en las capas más profundas de la dermis (angioedema), pero nunca en órganos internos. Éstas son las dos características principales que distinguen las ronchas de la urticaria de otras enfermedades, que el médico debe considerar en el diagnóstico diferencial, como son:

I. En la piel:

- Prurigo por insectos
- Escabiasis (sarna)
- Dermatitis atópica
- Urticaria por contacto

II. Sistémicas

- Enfermedades autoinflamatorias: van acompañadas de síntomas constitucionales: fiebre, malestar general, artralgias, etc. Esto se aborda en el siguiente capítulo.
- Anafilaxia

EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria aguda es una enfermedad común en el departamento de urgencias médicas. Muchos padres buscan el tratamiento médico de urgencia para sus niños cuando experimentan un episodio inicial de urticaria aguda, especialmente si es grave e incluye prurito recurrente, ronchas generalizadas, edema de labios o párpados o incluso dificultad para respirar.

La urticaria se ha incrementado en las últimas décadas. La forma aguda es relativamente común en niños y adultos. Se ha calculado que la prevalencia en alguna época de la vida es de por lo menos un episodio de urticaria aguda en 15 a 25% de la población general.[1] Se reporta que los niños son los más afectados.[9] Diversos estudios muestran un claro predominio en el sexo femenino y en el grupo de mediana edad. Hasta la fecha, pocos estudios han tratado de identificar cualquier variación estacional en la prevalencia e incidencia de urticaria aguda. Influencias ambientales relacionadas, así como características geográficas, étnicas e incluso genéticas pueden contribuir a su inicio. Un incremento estacional no significativo en la incidencia de la urticaria aguda se observó en un estudio en Norwich durante octubre y la segunda mitad de la primavera (abril-mayo). Por el contrario, se encontró en Heraklion una marcada tendencia estacional estadísticamente significativa en la incidencia de urticaria aguda, con picos en diciembre y de febrero a mayo.

La temperatura y la humedad relativa estuvieron significativamente asociadas con la incidencia de urticaria aguda, aunque la velocidad del viento no lo estuvo.

La fluctuación de patrones estacionales de la urticaria aguda y las infecciones virales respiratorias y la asociación con parámetros meteorológicos refuerza su relación potencial causa-causalidad; sin embargo, esto necesita ser dilucidado en grandes estudios epidemiológicos con ejemplos sustanciales y en un análisis a fondo de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.[11]

CAUSAS Y DESENCADENANTES

A diferencia de la urticaria crónica, en la aguda es más frecuente encontrar una causa, mediante una historia clínica estructurada y detallada (**Cuadro 2**). Por ser de desaparición espontánea sólo en muy raras ocasiones habrá necesidad de practicar estudios extensos de laboratorio. Una excepción puede ser la alergia a alimentos, que se sospecha si existe una repetitiva y estrecha relación entre la ingestión de cierto alimento y la aparición de los síntomas (máximo 8 horas). Exclusivamente en estos casos se indica la búsqueda de IgE específica contra alimentos en una prueba cutánea realizada por el especialista luego de la desaparición de la urticaria o, en caso de que persista dermografismo marcado, con IgE específica en suero.

Las causas de urticaria aguda en niños de mayor a menor frecuencia son: infecciones agudas (especialmente virales o parasitarias), medicamentos y consumo de ciertos alimentos; muy rara vez es por alergia a varios alergenos inhalables (**Figura 1**). En ocasiones la aparición de urticaria se asocia con la ingestión de sustancias histamino-liberadoras, como colorantes y saborizantes artificiales, tartrazina, chocolate, fruta reseca, quesos fuertes, etc.[10] En cuanto a aditivos y conservadores, aún no se ha podido encontrar una relación clara causa-efecto entre la aparición de urticaria y su ingestión.

La mayoría de los casos de urticaria aguda están vinculados con enfermedades infecciosas, especialmente infecciones virales de las vías respiratorias superiores.[4,5,7,8,16-19] Esto se confirmó, nuevamente, en un estudio acerca de las causas identificables de potenciales disparadores: el primer lugar fue para las infecciones virales (74.7%), seguido por la ingestión de antibióticos y alergenos alimentarios. Aunque la creencia común con respecto a la urticaria aguda es

Cuadro 2. Interrogatorio dirigido a buscar la causa o el factor desencadenante de urticaria aguda

Áreas para explorar en búsqueda de factores causales o desencadenantes	
Medicamentos	Antibióticos, AINES*, opioides
Infecciones	Sobre todo en niños las infecciones virales agudas de las vías respiratorias altas son la primera causa de urticaria aguda Infecciones virales con un curso más prolongado, como la hepatitis A, B o C, al igual que las parasitosis se relacionan más con urticaria crónica
Alimentos	Síntomas generalmente agudos-recurrentes. *Alergia alimentaria*: la reacción generalmente se da minutos a una hora después de la ingestión. En casos aislados se ha corroborado una reacción hasta 8 horas después. Sólo en este grupo de pacientes está indicada una prueba cutánea con alimentos. *Hiperreactividad a alimentos*: pseudoalergia, por una reacción no IgE mediada por alimentos ricos en histamina o liberadores de histamina
Factores emocionales	Positivos y negativos

* Existe alergia a todos los antiinflamatorios no esteroides, en cuyo caso el paciente tiene que evitarlos todos, pero también existe alergia específica sólo a uno de éstos.

Reproducida con permiso de: Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61;(Supl. 2):S117-193.

Figura 1. Causas y desencadenes de urticaria aguda.

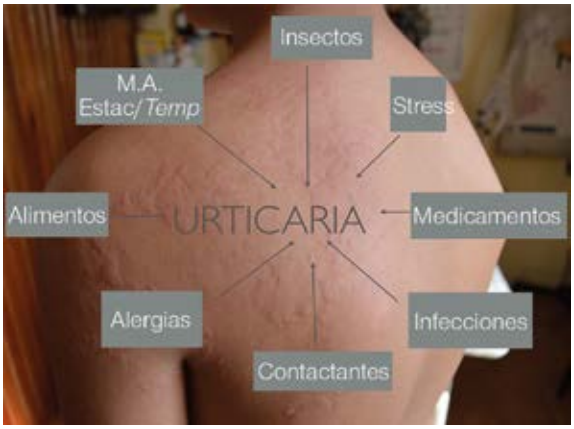
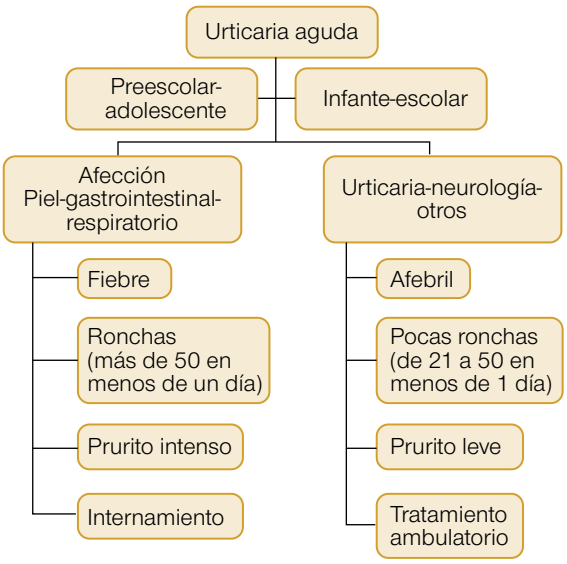


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para urticaria aguda.



que está relacionada con alergenos comunes incluidos alergenos alimentarios[13] y medicamentos,[6,14,15] en los niños con urticaria aguda las infecciones ocupan el primer lugar. Los reportes citados también mencionan como causa a las picaduras de insectos, incluidos los himenópteros, y contacto de la piel con contactantes. Con ello se demuestra que aún entre los investigadores existe confusión acerca del diagnóstico correcto de urticaria: prurigo por insectos es un diagnóstico diferencial; las ronchas generalizadas después de una picadura por himenópteros frecuentemente serán parte de un síndrome más complejo que involucra a otros órganos. Aquí el diagnóstico adecuado de anafilaxia es primordial, ya que esto obliga la aplicación inmediata de adrenalina. Finalmente, a la aparición de ronchas posterior al contacto con ciertas sustancias es una urticaria por contacto que sólo se encuentra en el lugar del contacto.

Una forma práctica de abordar la urticaria aguda por alimentos es teniendo en cuenta la edad. En los preescolares es más frecuente que la ingestión de huevo, leche, soya o trigo ocasione acción alérgica; en los escolares, los alimentos predominantemente alergénicos son mariscos, nueces, cacahuates, pescado (**Figuras 2 y 3**).

En adultos se han investigado factores de riesgo vinculados con la gravedad de la urticaria, pero rara vez se han estudiado en niños,[1-3] especialmente con un episodio inicial de urticaria aguda. La temperatura puede comprender un marcador sustituto de probable mejoría para la infección respiratoria viral aguda en niños, la que subsecuentemente puede ser concomitante con urticaria aguda, pero esta hipótesis necesita ser investigada. Un tercio de los niños con urticaria aguda tuvieron otras enfermedades alérgicas: rinitis (21.9%), asma (8.6%) y dermatitis atópica (3.8%).

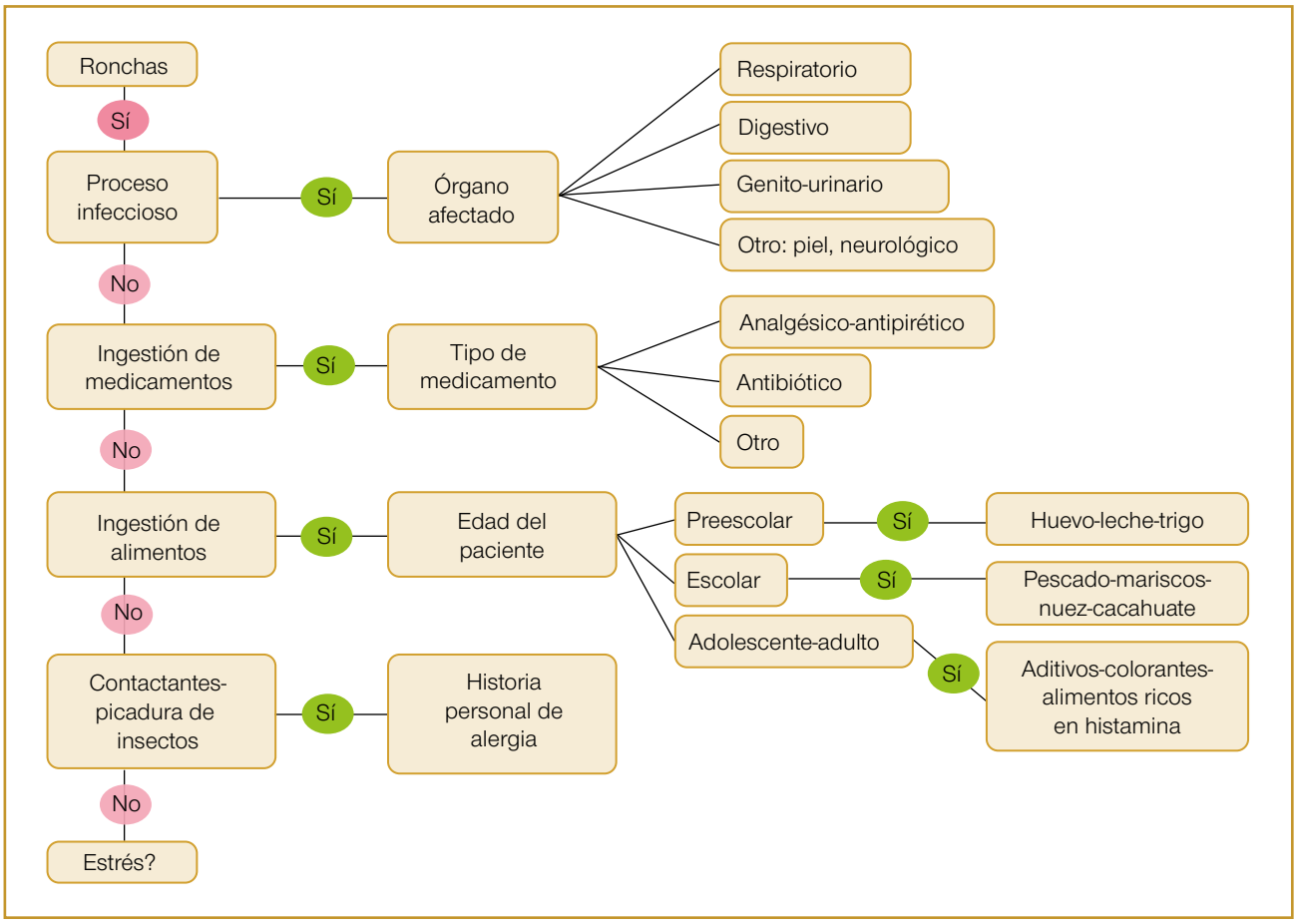
FISIOPATOLOGÍA: EL MEDIADOR PRINCIPAL ES HISTAMINA

Desde el punto de vista inmunopatológico, la urticaria y el angioedema son consecuencia de la liberación masiva de abundantes cantidades de histamina. Las principales células involucradas son las células cebadas y los basófilos. Al activarse, liberan los mediadores preformados almacenados en sus gránulos; la histamina es la más importante de ellos. La histamina es la responsable principal de la expresión cutánea. Otros mediadores también son liberados a partir de los mastocitos, por ejemplo, el factor activador de plaquetas (PAF); su acción directa sobre las plaquetas hace que éstas liberen serotonina que podría ser uno de los responsables de la urticaria crónica.

Un segundo grupo de mediadores son los sintetizados por las células o tejidos circundantes, por acción directa de los mediadores primarios; estos mediadores secundarios son de aparición más tardía y de acción prolongada, por ejemplo, los metabolitos del ácido araquidónico: los leucotrienos C4 y D4.

Los mecanismos fisiopatológicos de activación de las células cebadas propuestos son diversos, como la actividad inmunológica con liberación de factores de

Figura 3. Algoritmo diagnóstico.



complemento que pueden activar su receptor en la membrana de la célula cebada (por ejemplo, durante las infecciones), la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, hipersensibilidad mediada por linfocitos T, y en la urticaria crónica incluso se han detectado autoanticuerpos antirreceptores de IgE (FceRI) o anti-IgE.

La activación del complemento da lugar a la producción de anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a) y su acción directa sobre la superficie celular es capaz de liberar histamina. Además, el factor C5a tiene acción directa sobre la permeabilidad vascular, y dado que su inhibición por parte del factor inhibidor de anafilotoxinas se produce más tardíamente, le hace actuar no sólo como favorecedor de la permeabilidad, sino también como factor quimiotáctico de las células (eosinófilos, neutrófilos) que aparecen en el foco inflamatorio.

MEDICAMENTOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON URTICARIA AGUDA

La urticaria es una enfermedad sistémica que se expresa en una piel sana, por ende, el tratamiento es sistémico. Se puede indicar baño tibio o fomentos refrescantes en lugares muy afectados por las lesiones para calmar el prurito intenso, pero no hay lugar para medicamentos tópicos.

Existen varios grupos de medicamentos que se han usado en el tratamiento de la urticaria, pero para el tratamiento de la urticaria aguda únicamente se recomiendan los antihistamínicos en primer lugar, eventualmente aunados con corticoesteroides sistémicos. No hay evidencia de la efectividad de los antileucotrienos en estos casos. Para la urticaria crónica se pueden administrar en pacientes con exacerbación de síntomas con la ingestión de AINES. Los antileucotrienos y los tratamientos de segunda línea para urticaria (inmunosupresores, etc.) se abordan en el capítulo de urticaria crónica.

Antihistamínicos

En la urticaria existe una liberación excesiva y repetitiva de grandes cantidades de histamina; por ello, la base del tratamiento son los antihistamínicos sistémicos.

Antaño se ocupaban los antihistamínicos sedantes de primera generación intramusculares como primera línea, pero su alto grado de sedación afecta el rendimiento escolar y en adultos prohíbe la conducción de automóviles o el manejo maquinaria. Se ha comentado que el efecto sedante es un beneficio en la noche; sin embargo, afectan la calidad del sueño REM, quitando así el efecto reparador del sueño. Además, muestran poca selectividad, lo que resulta en reacciones cruzadas con otros receptores (muscarínicos, serotoninérgicos). Por ello, hoy en día el tratamiento de recomendación son los antihistamínicos de segunda generación en dosis habituales o hasta el cuádruple de la dosis en casos extremos. Este aumento de dosis únicamente se puede practicar con los antihistamínicos con alto grado de seguridad: aquellos con nula o mínima penetración hacia el sistema nervioso central y con nulo o muy reducido metabolismo hepático. Los antihistamínicos cuya eficacia en urticaria crónica es mayor con doble o hasta cuádruple dosis, sin perder su seguridad, son la bilastina, la desloratadina, la levocetirizina y, en ensayos con diseño experimental: la rupatadina. La seguridad con cuádruple dosis se ha demostrado además para ebastina y fexofenadina. La recomendación para aumento de dosis (*updosing*) es extrapolada de resultados con aumento de dosis en urticaria crónica, dada la carencia de estudios en urticaria aguda.

Corticoesteroides sistémicos

Dado que la urticaria es una enfermedad concomitante con alteraciones sistémicas que se expresan en la piel, no hay lugar para los esteroides tópicos.

En la urticaria aguda grave o resistente al tratamiento inicial con antihistamínicos, aun en dosis mayores, se pueden agregar corticoesteroides sistémicos. La administración de corticoesteroides siempre será aunada al tratamiento básico con antihistamínicos, y de preferencia por vía oral, en un ciclo corto de 5 a 7 días a razón de 1 mg/kg/día. No se recomiendan los esteroides de depósito.

TRATAMIENTO INTEGRAL

El tratamiento integral de la urticaria aguda consiste en encontrar la causa y –en lo posible– eliminarla, y tratar las manifestaciones hasta que desaparezcan. En la urticaria aguda grave, el tratamiento suele prolongarse, mínimo, un mes, reduciendo paulatinamente la dosis del antihistamínico. Con tratamientos más cortos la probabilidad de reactivación de la urticaria es inminente. En el **Cuadro 3** se encuentra la evidencia clínica y su grado de recomendación para grupos de medicamentos indicados en el tratamiento de la urticaria aguda.

Con base en la evidencia clínica y la opinión de los expertos en urticaria se construyó un algoritmo de tratamiento de la urticaria aguda. **Figura 4**

En todos los pacientes con urticaria se prescribieron antihistamínicos (antagonistas H1 o H2 y corticosesteroides). La epinefrina se indicó sólo en niños con angioedema o dificultad respiratoria.

El método de administración de los medicamentos influyó en la duración de los síntomas en niños con urticaria. En quienes no recibieron antihistamínicos la urticaria duró más (7.7 ± 7.1 días) y en los que recibieron antihistamínicos orales y endovenosos fue la más corta (5.2 ± 4.1 días) ($p < 0.001$) (**Figura 2**). Además, en los niños que recibieron tratamiento con corticoesteroides intravenosos la duración de la urticaria fue menor que en quienes recibieron corticoesteroides orales (6.4 ± 2.7 días).

El tratamiento con corticoesteroides intravenosos más vía oral disminuyó la duración de los síntomas (5.0 ± 2.6 días).

PRONÓSTICO

Existen muy pocos estudios para valorar el pronóstico de la urticaria aguda en niños. La urticaria espontánea aguda generalmente se manifiesta como un solo episodio aislado sin avanzar hacia urticaria crónica, aunque históricamente se había dicho que una tercera parte de los pacientes puede padecer un segundo brote.

La revisión más amplia de niños con urticaria aguda que acudieron a consulta particular fue publicada por Haas y colaboradores.[8] De 56 niños de 0 a 3 años sólo 2 (3.5%) experimentaron un segundo ataque 9 y 26 meses después del primer episodio, con una duración de 9 y 22 días; 6 de 94 niños de 4 a 15 años (5%) sufrieron un nuevo episodio 6 a 56 meses después. Sólo uno de ellos tuvo dos nuevos episodios.

CONCLUSIONES

Los episodios de urticaria aguda duran menos de seis semanas y las lesiones individuales duran menos de 24 horas. Es más frecuente en niños en concomitancia con atopia. Se reporta que entre 3 y 20% de los niños con urticaria aguda pueden manifestar un segundo brote semanas después, pero muy pocos avanzan a

Cuadro 3. Evidencia clínica y su grado de recomendación para grupos de medicamentos para tratamiento de la urticaria aguda

	Calidad de la evidencia*	Seguridad	Costo	Preferencia del paciente	1ª elección	2ª elección	Alternativo	NO usar
Antihistamínico H_1 primera generación (**sedante)** diario	●○○○	Mala	Bajo	Regular	□	□	□	■
Antihistamínico H_1 primera generación (**sedante)** PRN	○○○○	Regular	Bajo	Buena	□	■	□	□
Antihistamínico H_1 de segunda generación diario	○○○○	Buena	Intermedio	Buena	□	■	□	□
Antihistamínico H_1 de segunda generación PRN	○○○○	Buena	Intermedio	Buena	□	□	□	■
Antihistamínico H_1 de nueva generación diario, dosis aumentadas	○○○○	Regular-buena	Intermedio	Buena	□	■	□	□
Doxepina	○○○○	Regular	Intermedio	Buena	□	□	□	■
Cortcoesteroide por vía oral, solo en ciclo corto	○○●●[5,6] (5, 6)	Regular	Intermedio	Buena	□	■	□	□
Corticosteroide de depósito IM	○○○○	Mala	Bajo/ intermedio	Regular	□	□	□	■
Antihistamínico H_2	●○○○ ADULOS[7] (7)	Buena	Bajo	Buena	□	□	■	□
Antileucotrieno	○○○○	Buena	Intermedio/ elevado	Regular	□	□	■	□

*En las guías base no se menciona la urticaria aguda, con excepción de Sánchez-Borges, que la menciona brevemente. No se especifican niveles de evidencia para el tratamiento de urticaria aguda en esta guía. Los niveles aquí reflejados refieren resultados de una búsqueda breve en la bibliografía.

NE = No evidencia, PRN = *pro re nata* ("por razón necesaria")

Reproducida con permiso de: Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2):S117-193.]

urticaria crónica o urticaria recurrente. De 10 a 20% de la población ha padecido en algún momento de su vida urticaria aguda. Ésta afecta a 4.5 a 15% de los niños en Inglaterra y sólo 0.1 a 0.3% de ellos son casos de urticaria crónica.[9]

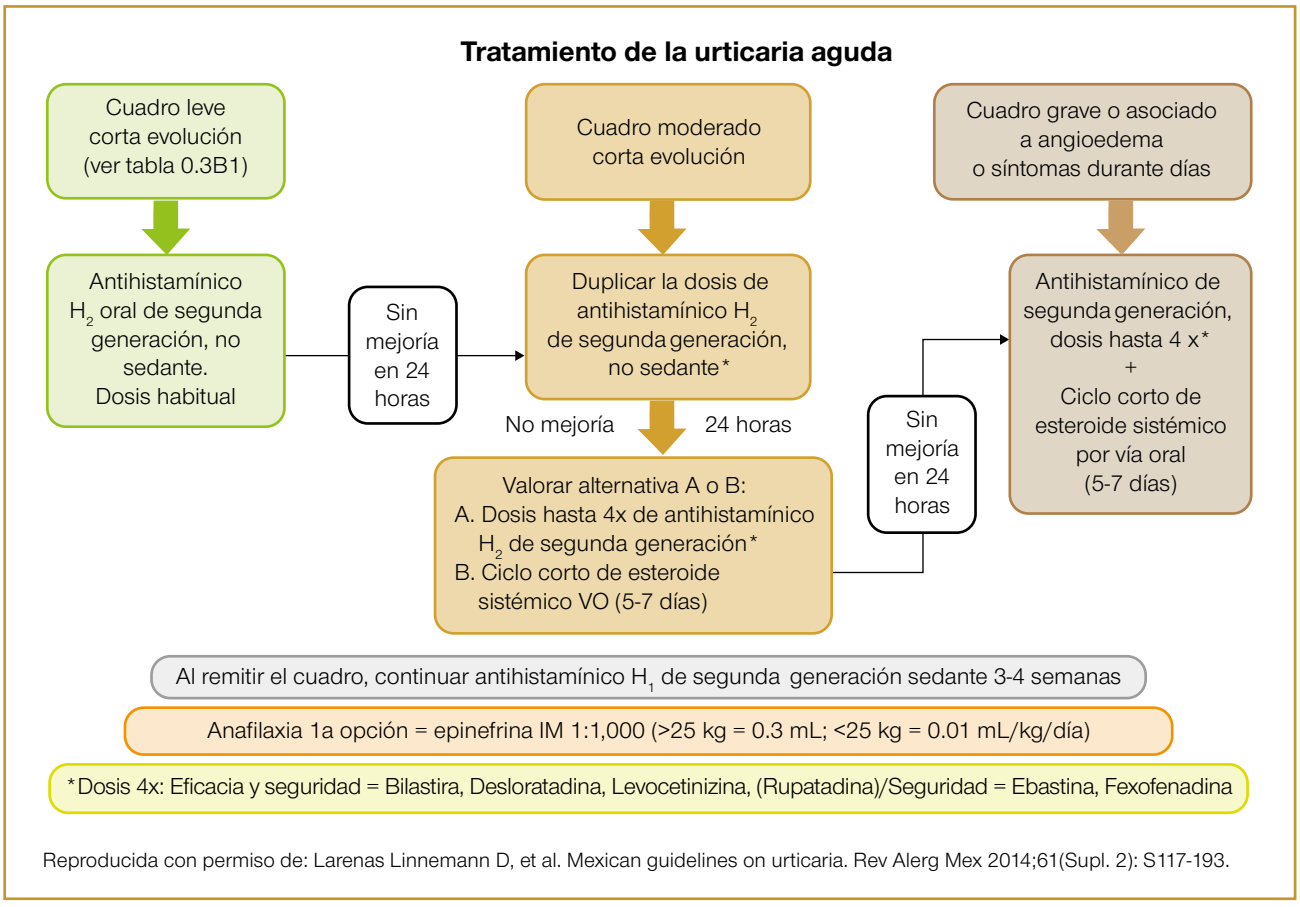
En la mayoría de los casos la urticaria aguda es mediada por IgE, con desgranulación de células cebadas y liberación de mediadores proinflamatorios.

La historia clínica detallada es esencial para establecer el diagnóstico de urticaria aguda y detectar posibles factores desencadenantes. Se recomienda corroborar infecciones recientes, la administración de medicamentos, si existe alguna relación estrecha y repetitiva con la ingestión de cierto alimento y la presencia-ausencia de síntomas constitucionales con fiebre, malestar, pérdida de peso.

Recomendamos no efectuar estudios diagnósticos rutinarios para establecer el diagnóstico de urticaria aguda. Excepto si los síntomas aparecen desde minutos hasta ocho horas posteriores a la ingestión de cierto alimento; entonces se sugiere hacer pruebas para determinar la IgE específica contra alimentos.[2,9]

Se recomienda eliminar o evitar la causa o el desencadenante-estímulo, así como la prescripción de antihistamínicos H1 orales de segunda generación, y para el tratamiento de pacientes que no mejoran con las

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con urticaria aguda.



Reproducida con permiso de: Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2): S117-193.

dosis aconsejadas o que tienen síntomas moderados se sugiere duplicar o cuadruplicar la dosis habitual de algunos antihistamínicos H1 orales de segunda generación. No se administran corticoesteroides tópicos en urticaria. Para casos graves desde el inicio o rebeldes, después de días de tratamiento, se aconseja agregar a los antihistamínicos corticoesteroides orales en ciclos cortos.

REFERENCIAS

1. Larenas Linnemann D, Medina Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia A, Rojo-Gutierrez M. [Mexican guidelines on urticaria] Spanish. Revista Alergia Mex 2014;61(Supl.2):S117-93.
2. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. World Allergy OrganJ 2012;5(11):125-47.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69(7):868-87.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol 2014;133(5):1270-7.
5. Pollack CV, Jr., Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. Ann Emerg Med 1995;26(5):547-51.
6. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol 1996;76(4):295-7.
7. Watson NT, Weiss EL, Harter PM. Famotidine in the treatment of acute urticaria. Clin Exp Dermatol 2000;25(3):186-9.
8. Haas N, Birkle-Berlinger W, Henz BM. Prognosis of acute urticaria in children. Acta Derm Venereol 2005;85(1):74-5.
9. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. Acta Derm Venereol 2013;93(5):500-8.

27

Urticaria crónica en niños

Désirée Larenas-Linnemann, Amyra Ali Azamar-Jácome, María Isabel Rojo-Ramírez, Fernando Iduñate-Palacios

INTRODUCCIÓN

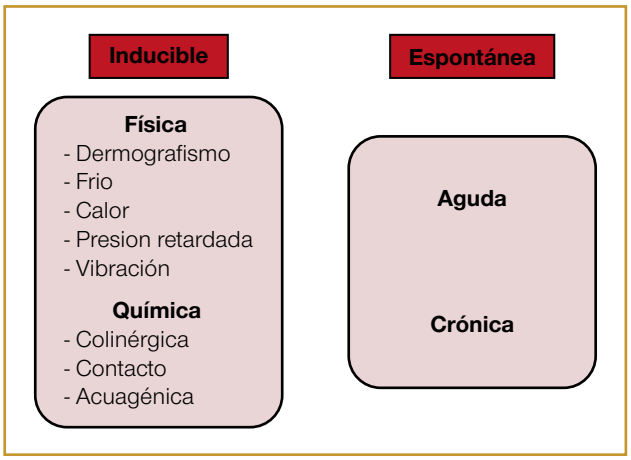
La urticaria crónica se define como la existencia de ronchas con o sin angioedema durante al menos seis semanas.[1-7] Si bien se considera un padecimiento poco frecuente, cerca de 3% de los pacientes que acuden a los servicios de Alergia en centros de referencia en México lo hacen a causa de la urticaria crónica.[8,9] En niños, la urticaria crónica es aún más rara, sin embargo, existen estudios que reportan una prevalencia que va de 0.1 a 1.8%, siendo en su mayoría de tipo crónico recurrente y física.[10,11] La causa generalmente sólo se encuentra en 30% de los casos, y puede estar relacionada con infecciones crónicas ocultas, fármacos, enfermedades autoinmunitarias, esporádicamente consumo de alimentos o aditivos y, en casos incluso más raros, neoplasias; estas enfermedades sólo deben buscarse cuando los síntomas clínicos son sugerentes, el cuadro de urticaria es muy persistente o ambas situaciones.[2,12]

La clasificación más actualizada, recomendada por expertos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, por sus siglas en inglés) y posteriormente también adoptada por la Organización Mundial de Alergia (WAO, por sus siglas en inglés), está ligada a la forma en cómo aparecen las lesiones. La EAACI divide a la urticaria en: inducible (cuando el paciente puede provocar la aparición de lesiones con el rascado de la piel, exposición al calor, entre otras), y espontánea (aparición de habones sin causa aparente). La Guía Mexicana de Urticaria propone dividir la urticaria inducible en: física o química, y la urticaria espontánea en aguda y crónica (**Figura 1**).[2] La importancia de esta clasificación es que sólo en las urticarias espontáneas están indicados algunos estudios de laboratorio, ya que pueden encontrarse causas subyacentes como infecciones crónicas o alergias medicamentosas. Al contrario, en las urticarias inducibles, los factores físicos o químicos son la causa, por lo que no es necesario buscar otras causas subyacentes y no está indicado realizar estudios de extensión.[7]

URTICARIA CRÓNICA

Aunque las urticarias crónicas son poco frecuentes en la población pediátrica, pueden ocurrir y provocar serias manifestaciones que afectan la calidad de vida del niño y su familia, más aún cuando se asocia al angioedema. Pueden convertirse así en un serio problema de salud.[6] Cuando se comparan con niños sanos, los

Figura 1. Clasificación de la urticaria crónica.



niños con urticaria crónica muestran de manera más frecuente "mal desempeño escolar".[13] Según algunos autores, incluso 50% de los casos de urticaria crónica en la infancia son concomitantes con angioedema; sin embargo, no hay estadísticas muy claras en esta población.

DIAGNÓSTICO

En más de 80% de los casos de urticaria espontánea crónica en niños no se encuentra ninguna causa en particular. Más o menos la mitad de estos niños tendrán urticaria autoinmunitaria (con autoanticuerpos contra el receptor de alta afinidad de IgE (FceRI) o contra el dominio constante del anticuerpo IgE). Por eso no se recomienda efectuar estudios extensos de laboratorio y gabinete en búsqueda de la causa. En general, se sugiere la realización de biometría hemática completa, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular para descartar enfermedades autoinflamatorias. Los pasos a seguir para el diagnóstico de la urticaria crónica se reflejan en la **Figura 2**.

En primera instancia es importante cerciorarse del diagnóstico de urticaria y descartar otros diagnósticos diferenciales (**Figura 3**).

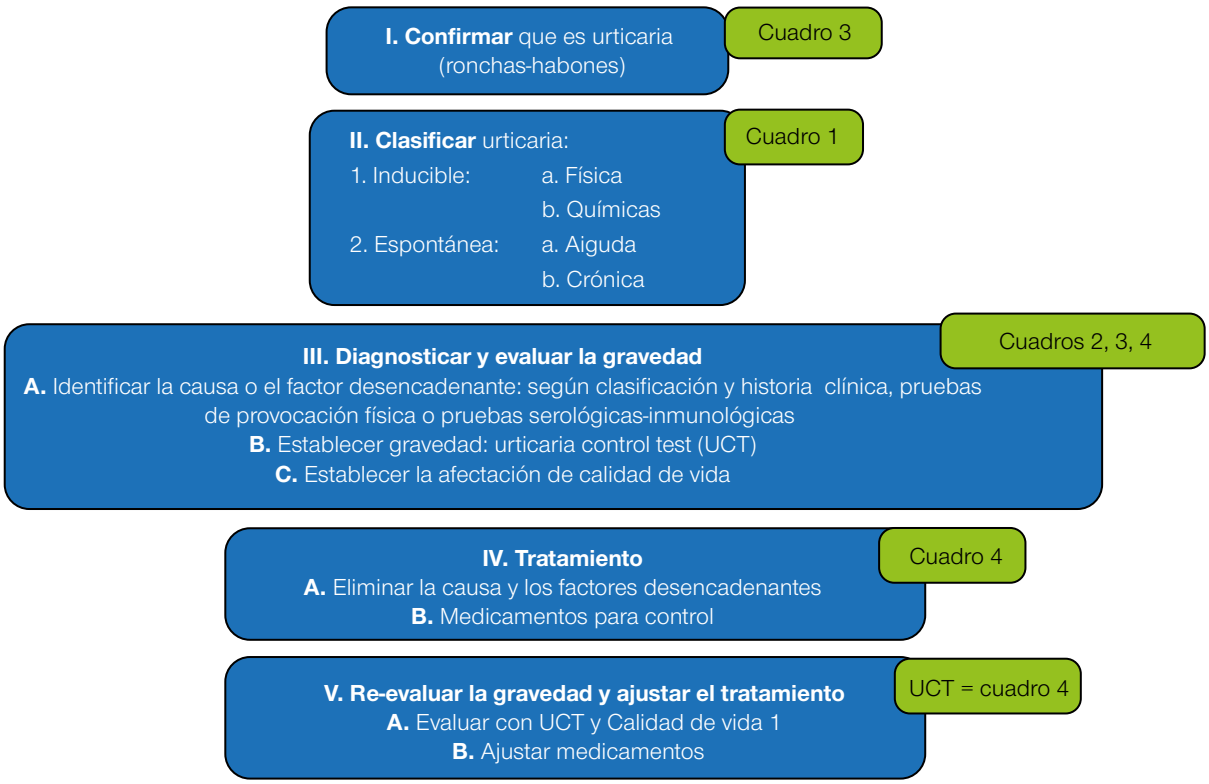
Diagnósticos diferenciales

En primera instancia recomendamos confirmar si verdaderamente se trata de lesiones típicas de urticaria: habones, ronchas o angioedema, cuyas lesiones individuales típicamente desaparecen en 24 horas. Lesiones que duran más de 24 horas, que en vez de prurito se acompañan de una sensación dolorosa o que tengan una coloración más bien violácea pueden ser causadas por vasculitis o púrpura. En caso de sospechar vasculitis, la biopsia de la lesión está justificada para llegar al diagnóstico adecuado. Lesiones con prurito, pero que duran más de 24 horas y con coloración rojizo-marrón pueden sugerir mastocitosis (**Cuadro 1**). En estos pacientes el signo de Darier es positivo, consiste en eritema y edema (urticación) producidos por el rascado en las lesiones cutáneas, lo cual refleja la desgranulación de los mastocitos.

Sin embargo, también en las lesiones típicas de urticaria debe hacerse diagnóstico diferencial. En la consulta pediátrica una causa importante la constituyen las enfermedades autoinflamatorias (**Cuadro 1**). Éstas son padecimientos raros y poco conocidos, causados por sobreproducción de interleucinas y casi todas se inician en la infancia. Se deben sospechar en pacientes con lesiones sugerentes de urticaria que refieren además síntomas constitucionales, como fiebre recurrente sin causa aparente, artralgias, malestar general, entre otros, y con marcadores de inflamación sistémica elevados (VSG y PCR). Estos pacientes no mejoran con el tratamiento básico de urticaria, los antihistamínicos, porque la causa no es una sobreproducción de histamina. En el otro extremo se encuentran los pacientes con angioedema como única manifestación de la urticaria, que son aproximadamente 10% de los casos.[14] Cuando el angioedema es la única manifestación, el angioedema hereditario es parte fundamental del diagnóstico diferencial (**Figura 3**). El angioedema hereditario se caracteriza por cuadros de repetición, acompañados o no de prurito, pero que también afectan la mucosa respiratoria y gastrointestinal. No responde al tratamiento con antihistamínicos porque su causa es una sobreproducción de bradicinina, no histamina. Los pacientes con angioedema hereditario o adquirido tienen bajas concentraciones de C4; empero, el diagnóstico definitivo se establece con la determinación de las concentraciones o función del inhibidor de C1.

Una vez confirmado el diagnóstico de urticaria crónica espontánea, se procede a realizar una historia clínica y exploración física detalladas en búsqueda de signos y síntomas que puedan sugerir el origen, aunque esto no es una norma.[15] En el **Cuadro 2** se resumen los estudios a seguir en cada paciente, tomando en cuenta los síntomas encontrados. En caso contrario, no deberían hacerse estudios exhaustivos.[2,7] Esto sólo aplica para la urticaria crónica espontánea con síntomas sugerentes; en urticaria inducible no están indicados los estudios de extensión o búsqueda de alergias.

Figura 2. Ruta crítica de acciones en niños con urticaria.



Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2):S117-193.

CAUSA

La causa de la urticaria crónica suele implicar medicamentos, infecciones persistentes (virales, bacterianas o parasitarias), contacto con látex o alimentos-aditivos e incluso en 40% de los casos enfermedades autoinmunitarias-autoalérgicas-autorreactivas. De ahí la importancia de una historia clínica detallada (**Cuadro 3**) que incluya la relación entre la aparición de las lesiones y factores potencialmente desencadenantes, como ingestión de alimentos o medicamentos. Esto es posible detectarlo por la asociación repetitiva de dicho factor con los síntomas, que ocurren en el tiempo máximo de 8 horas posteriores a la exposición y desaparecen 24 a 48 horas después; sin embargo, cuando esto sucede, los pacientes suelen acudir a los servicios de urgencias, donde únicamente se les indica tratamiento sintomático y evitar la reexposición.

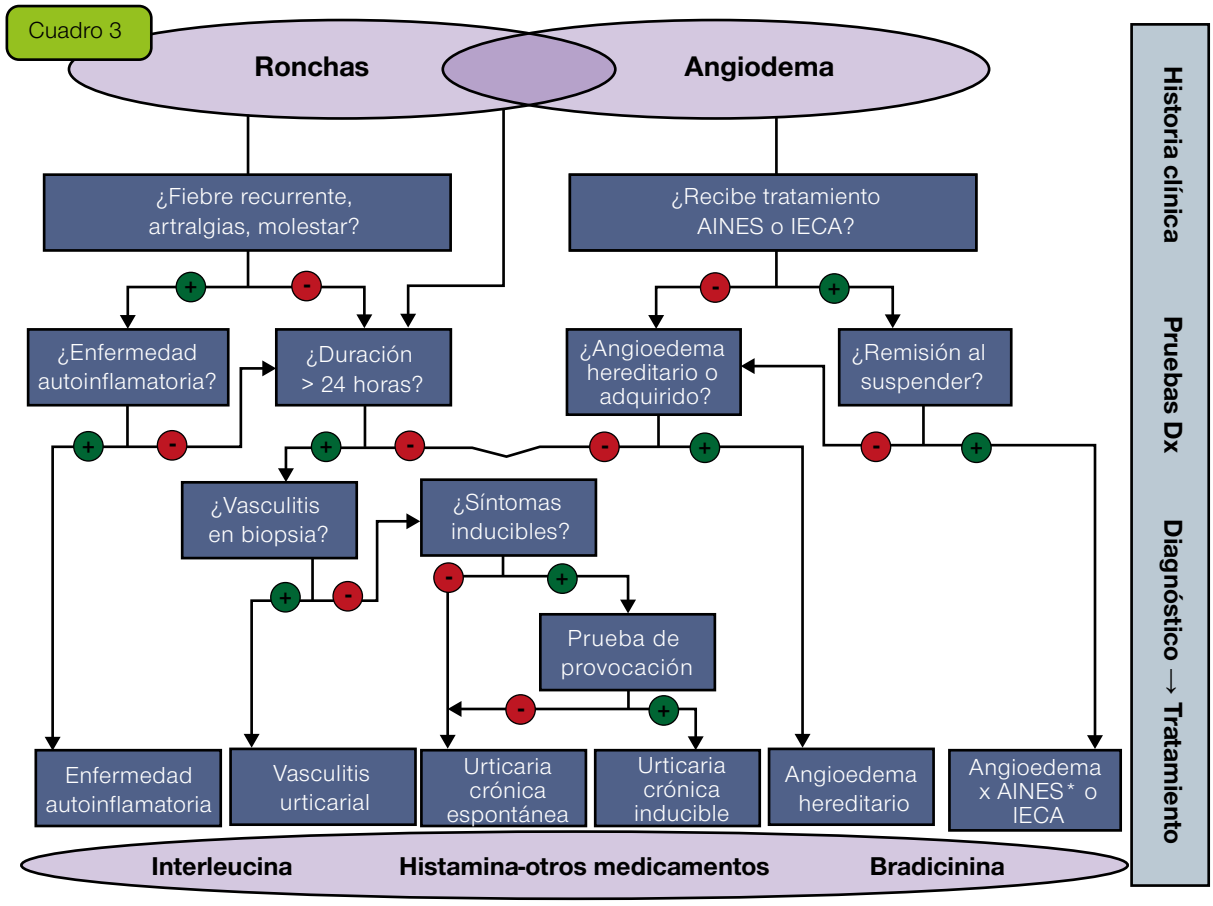
Aunque las revisiones en pacientes adultos con urticaria crónica enseñan la poca importancia de causas alérgicas, en los niños las alergias alimentarias pueden ser causa de gran valor. Si bien la información es escasa, algunos estudios reportan frecuencia de 8 a 10%.[16]

Un papel más importante pueden llegar a tener los alimentos ricos en histamina (pescados, quesos amarillos, salami, salchichas, tomate, vino, cerveza, entre otros), o medicamentos que suprimen la acción de la diaminooxidada (imipenem, dobutamina, pancuronio, verapamil, isoniacida, ácido clavulánico, metoclopramida, cefuroxima).[17] Otros medicamentos que pueden exacerbar los síntomas de urticaria son los antiinflamatorios no esteroides y antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, quinolonas). Los aditivos (benzoato de sodio, glutamato monosódico, nitrato de sodio, tartrazina, ácido sórbido, entre otros) suelen tener un papel en 1 a 3% de los casos.[18]

En la mayoría de los casos la clínica da la pauta y los estudios de alergia se realizan como confirmación. La recomendación es no hacer estudios rutinarios en urticaria crónica, sólo los que sugieran la historia clínica y la exploración física completa.

En una revisión sistemática de la bibliografía efectuada por investigadores italianos se logró determinar una causa exógena en 29% de las urticarias crónicas en niños.[19] Después de evaluar 3362 artículos, los in-

Figura 3. Urticaria y sus diagnósticos diferenciales. El camino central lleva al diagnóstico de urticaria (habones, angioedema o ambos) causada por liberación de histamina, pero los caminos laterales son padecimientos distintos, dependientes de otras sustancias que ameritan un tratamiento completamente diferente.



Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl.2):S117-193.

vestigadores lograron considerar 565 niños: el origen referido en estos casos fue urticaria autoinmunitaria en 28.4%, atribuida a aditivos (pseudoalergenos) en 18.9%, de origen físico en 15%, alérgica en 9% (alergia a alimentos en 2.3%), inhalantes 1.8 y sólo 1% por infección. En otra revisión, la causa más común de la urticaria crónica espontánea fue la autoinmunidad.[20] Ésta se puede detectar con la prueba de suero autólogo (del inglés *autologous serum skin test*, ASST) realizada por un experto en alergias. Aunque se sabe hoy en día que esta prueba no es muy específica, puede orientar hacia una posible causa autoinmunitaria o autorreactiva.[20,21]

La urticaria autoinmunitaria se puede relacionar con otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis autoinmunitaria,[22] con elevaciones de anticuerpos antiperoxidasa (por sus siglas en inglés: anti-TPO).[23] En caso de que se sospeche la existencia de un padecimiento autoinmunitario se recomienda referir con el especialista para hacer los estudios específicos.

FISIOPATOLOGÍA

La urticaria puede ser desencadenada por activación directa de células cebadas mediada por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.

Las células cebadas (mastocitos y basófilos) son capaces de liberar histamina y otros mediadores químicos preformados (factor activador de plaquetas y citocinas), inductores de activación sensorial nerviosa, vasodilatación y extravasación de plasma, así como de reclutamiento celular. En las formas físicas de urticaria también influyen en la desgranulación las anafilotoxinas

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de lesiones dérmicas tipo habones que no son urticaria

Enfermedad	Características
Mastocitosis cutánea máculo-papular	Lesiones pigmentadas, signo de Darier *
Vasculitis urticariana	Ronchas atípicas con lesiones purpúricas
Angioedema hereditario	Angioedema mediado por bradicinina
Síndromes autoinflamatorios (CAPS)* • Síndrome autoinflamatorio familiar por frío • Síndrome de Muckle-Wells • Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal	Exantema urticarial, fiebre recurrente, artralgias, artritis, conjuntivitis, fatiga, cefalea, nefritis.
Síndrome de Schnitzler	Hiper-IgM, fiebre, artritis, adenomegalias
Síndrome de Gleich	Angioedema recurrente, eosinofilia
Síndrome de Well	Dermatitis granulomatosa, eosinofilia

*El signo de Darier consiste en eritema y edema (urticación) producidos por el rascado en las lesiones cutáneas de pacientes con mastocitosis y refleja desgranulación de los mastocitos. Roncha atípica: ronchas de más de 72 h de duración, con lesiones purpúricas.

Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2):S117-193.

Cuadro 2. Estudios sugeridos en la búsqueda del origen de la urticaria crónica espontánea

Sistema orgánico afectado	Estudio sugerido
Fiebre de origen desconocido, pérdida de peso, debilidad, malestar general	BHC PCR VSG
Gastrointestinales	CPS *Helicobacter pylori* en heces, aliento o biopsia Anticuerpos antitransglutaminasa
Respiratorio	Radiografía de tórax Tomografía de senos paranasales Cultivos
Genitourinario	EGO Urocultivo Cultivo vaginal
Alérgicos (rinitis, asma, dermatitis atópica o ambas)	Rara vez tienen relación y las pruebas *in vitro* se sugieren solo en casos especiales y de acuerdo con el criterio del alergólogo
Alteraciones relacionadas con alimentos	Referir al médico alergólogo para la realización de pruebas de reto o estudios de alergia específicos
Alteraciones hormonales	Anticuerpos antitiroideos y perfil tiroideo
Sin alteración específica	Prueba de suero autólogo Pruebas de desgranulación de basófilos

Larenas Linnemann D, et al Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2):S117-193.

del complemento (C5a), infecciones en las que existen patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPS), anticuerpos contra la IgE, anticuerpos contra el receptor de alta afinidad de la IgE, moléculas de adhesión, hormonas y neuropéptidos que participan en la liberación de los mediadores que originan o perpetúan las lesiones (**Figura 2**).[21]

Los mediadores liberados inmediatamente son los preformados: histamina, serotonina, heparina, etc. Pero pocos minutos después los lípidos de la membrana celular se degradan por el ácido araquidónico, produciendo así leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos, sustancias con capacidad inflamatoria superior a la histamina. Junto con la histamina estas sustancias causan vasodilatación, responsable de las ronchas, el angioedema o ambos. También permiten la migración de algunas células que se infiltrarán en el tejido crónicamente activado, dando los datos típicos de las biopsias de piel de pacientes con urticaria crónica.[24] En términos histológicos, las lesiones se caracterizan por edema de la dermis superior y media, con dilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, así como de los vasos linfáticos, lo que lleva a la extravasación del suero. La piel afectada por ronchas muestra, además, expresión aumentada de moléculas de adhesión en las células del endotelio, neuropéptidos y factores de crecimiento, así como infiltrado perivascular caracterizado por neutrófilos, con o sin eosinófilos, basófilos, macrófagos y células T; sin embargo, todos estos hallazgos son inespecíficos y no tienen valor diagnóstico.[25,26,27]

El estrés también puede desencadenar o agravar la urticaria por medio de la unión de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) a sus receptores CRH-R1 en las células cebadas. Los neuropéptidos, como la sustancia P, son liberados por el estrés y participan también en la fisiopatología (**Figura 2**). En realidad, sin importar la causa de la desgranulación, el común denominador de todos estos factores es la liberación de mediadores so-

Cuadro 3. Conducta médica inicial orientada a la detección de causas y factores desencadenantes de urticaria

Urticaria espontánea	**Aguda:** interrogatorio exhaustivo. Ningún estudio de laboratorio, excepto si se sospecha alergia alimentaria*
	Crónica (**Cuadro 1**): 1. Administración de medicamentos (en las últimas 2 a 3 semanas) 2. Infecciones subclínicas 3. Alimentos • Pseudoalergenos • Alergenos* 4. Factores emocionales 5. Otros
Urticaria inducible	Según historia clínica dirigida para buscar causas físicas y químicas Para pruebas físicas específicas En urticaria por contacto: prueba serológica o cutánea para demostrar IgE específica (látex, pasto)

*En alergia alimentaria los síntomas generalmente inician desde minutos hasta 8 horas después de la ingestión del alimento causal.

Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2):S117-193.

bre todo de histamina. Por eso la piedra angular del tratamiento la constituyen los antihistamínicos.[3,28,29]

En general se proponen para las urticarias inmunológicas los cuatro mecanismos de hipersensibilidad: IgE que sensibiliza a la célula cebada contra un antígeno específico (tipo I), IgG autoanticuerpos contra la IgE o contra el receptor de IgE en los mastocitos (tipo II), activación de los mastocitos por factores del complemento asociados a enfermedades por depósito de complejos como la vasculitis (tipo III), y células T que producen sustancias que activan los mastocitos o liberan histamina (tipo IV).

La relación de urticaria con autoinmunidad se describió por primera vez en 1946, con la prueba de suero autólogo, y en 1983 se reportó que 12 a 14% de los pacientes con urticaria crónica tienen tiroiditis de Hashimoto con anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, siendo eutiroideos. Hide y colaboradores sospechan la existencia de una inmunoglobulina dirigida contra el receptor de IgE, que provoca la activación de los basófilos. Hallazgos confirmados por Sting en Viena, quien demuestra por *immunoblotting* que 37% de los pacientes con urticaria crónica tienen anticuerpos contra el receptor de IgE. Finalmente, otros autores reconocen a la subunidad alfa como el blanco específico de estas reacciones.[30]

Las urticarias no inmunológicas son el resultado de la activación de los mastocitos a través de receptores de membrana implicadas en la inmunidad innata (por ejemplo, el complemento, Toll-like, citocinas-quimiocinas, opiáceos) o por toxicidad directa de xenobióticos (haptenos, drogas), etc. Se han propuesto mecanismos relacionados con la fosforilación de receptores de superficie de la célula cebada y donde la IgE regula la expresión del receptor de alta afinidad para la IgE (es por eso que, en cuadros como la urticaria al frío, en la que no hay un mecanismo alérgico conocido, el tratamiento con anticuerpos anti-IgE ha funcionado).[31]

En conclusión, la urticaria puede ser el resultado de diferentes mecanismos fisiopatológicos que explican la gran heterogeneidad de los síntomas clínicos concomitantes y las respuestas variables al tratamiento. Es claro que los mecanismos moleculares son aún inciertos; sin embargo, cada vez más frecuentemente se ve involucrado el receptor de la IgE que parece tener un papel mayor del que hemos comprobado hasta este momento.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es curar la enfermedad. Para ello, el primer paso siempre debe ser tratar de identificar y evitar el factor desencadenante. En urticaria crónica espontánea esto no siempre es posible, dado que no se logra identificar la causa específica. En algunos casos, las dietas reducidas en "pseudoalergenos" o bajas en histamina pueden seguirse por un periodo de 3 semanas y valorar la respuesta; en caso de no observar mejoría, deben suspenderse.[32,33,34] Esto deriva de un trabajo en adultos, en el cual se observó mejoría en una tercera parte de los pacientes. Existe un estudio en población pediátrica en el que se demostró beneficio de la dieta reducida en "pseudoalergenos" en dos terceras partes de los pacientes;[35] no hay datos con respecto a las dietas bajas en histamina; sin embargo, podrían intentarse. En pacientes seleccionados puede ser necesario el consumo de antiinflamatorios no esteroides; el paracetamol, la nimesulida y los inhibidores selectivos de COX-2 sí están permitidos.[19] Siempre que se logre identificar una enfermedad de base, como en las urticarias inducibles, o bien se asocien las lesiones a procesos infecciosos crónicos o de autoinmunidad, el tratamiento específico del padecimiento será indispensable para lograr el control.

El segundo objetivo del tratamiento es mantener los habones y el angioedema bajo control con medicamentos. La primera línea de tratamiento la constituyen los antihistamínicos a dosis estándar; cuando éstos no logran el control sintomático en un periodo de dos semanas, la segunda línea de tratamiento consiste en subir la dosis 2 a 4 veces la dosis habitual. Si después de 4 semanas, el control de las lesiones sigue siendo insuficiente, se requiere de una tercera línea de tratamiento a cargo del médico especialista, con base en la terapia anti-IgE.

Medicamentos de primera línea: antihistamínicos H1 orales

La piedra angular del tratamiento la constituyen los antihistamínicos H1. En el tratamiento a largo plazo es importante elegir un antihistamínico que no cause sedación y que no afecte el metabolismo hepático, como varios antihistamínicos de segunda generación. Los antihistamínicos H1 de primera generación deben evitarse, ya que hasta en dosis normales son causa de sedación importante y en niños, además, afectan el rendimiento escolar.[36] Los antihistamínicos H1 de primera generación no son selectivos, estimulan también otros receptores causando un gran número de efectos adversos como aumento de apetito, sequedad de boca, entre otros. En el capítulo de urticaria aguda se encuentra un cuadro con las dosis oficialmente recomendadas para los antihistamínicos H1 de segunda generación y sus presentaciones en México.

Medicamentos de segunda línea: aumento de la dosis de antihistamínicos H1 orales

En aproximadamente la mitad de los pacientes pediátricos se pueden controlar los habones con dosis regulares; sin embargo, el resto necesitará un aumento de la dosis para lograr obtener control de las lesiones (**Figura 4**). Para el tratamiento de la urticaria crónica en niños generalmente se extrapolan los datos de pacientes adultos, ya que prácticamente no existe evidencia de eficacia publicada en población pediátrica. Aunque la mayoría de los antihistamínicos H1 de segunda generación son seguros, principalmente los más nuevos (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebinastina, fexofenadina, levocetirizina y rupatadina), se deben evitar la terfenadina y el astemizol, especialmente a 2 a 4 veces la dosis, ya que por sus efectos en hígado y corazón pueden poner en peligro la vida del paciente.

Medicamentos de tercera línea y el especialista

En raras ocasiones, a pesar de la administración de antihistamínicos H1 de segunda generación a 2 a 4 veces la dosis, no se obtiene un adecuado control de las lesiones. En estos casos está indicado referir al paciente con un especialista en alergia e inmunología para la búsqueda de diagnósticos diferenciales y de ser necesario, indicar medicamentos de tercera línea.

El omalizumab ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea y en algunas formas de urticaria inducible. Por ello es el único biológico con aprobación para tratamiento en urticaria. En las guías mundiales de urticaria, actualmente constituye el tratamiento de tercera línea, incluso por encima de productos conocidos como la ciclosporina, y esto debido a la eficacia y los mínimos efectos adversos de este monoclonal.[7]

La plasmaféresis es un procedimiento que consiste en eliminar los anticuerpos funcionales. Gratan lo reportó en 1992; sin embargo, el mejoramiento de las técnicas y la reducción de costos de la plasmaféresis hacen cada vez más factible este procedimiento, con la limitante de que sólo es útil cuando se demuestra anticipadamente que hay autoanticuerpos positivos.[7]

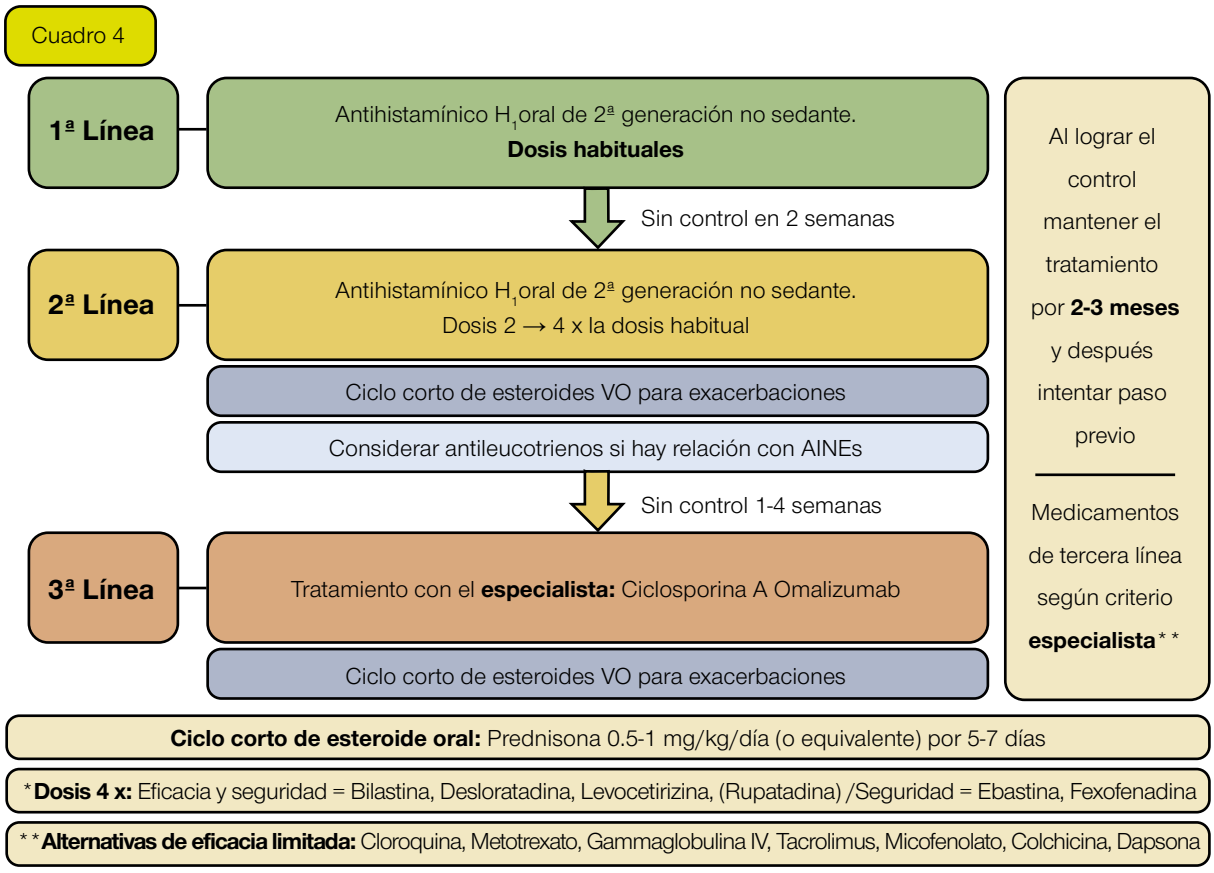
La inducción de tolerancia es útil en el caso de la urticaria al frío o urticaria solar. No obstante, la tolerancia no es permanente y la necesidad de mantener el estímulo ha provocado que sea un procedimiento complicado.[7] Además, el concepto de tolerancia se aplica a la modificación del umbral al que se desencadenan los síntomas de urticaria inducible y éste ha sido útil para evaluar la eficacia de los antihistamínicos de segunda generación.[7,37,38]

Antidepresivos y ansiolíticos, dado que la bibliografía ha vinculado muchos factores predisponentes y psicológicos de la depresión con la urticaria crónica, por lo que los antidepresivos, junto con la doxepina, han sido de gran utilidad al igual que las terapias psicológicas encaminadas a reducir la ansiedad.[39]

La ciclosporina se recomienda sólo en pacientes con enfermedad grave y resistente a la combinación de antihistamínicos y omalizumab, por la mayor tasa de efectos adversos.

La administración de estos medicamentos requiere seguimiento y vigilancia especial, principalmente por sus efectos adversos, por ello, solo debe indicarlos y supervisarlos el médico especialista en alergia.

Figura 4. Flujograma del tratamiento de la urticaria crónica.



* El aumento de dosis de los antihistamínicos H1 de segunda generación se sugiere sólo de los que tienen seguridad confirmada: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina. Además, se recomienda tener cautela con interacciones medicamentosas al aumentar la dosis, sobre todo en pacientes mayores con otra medicación de base.

Larenas Linnemann D, et al. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Supl. 2):S117-193.

ANTILEUCOTRIENOS Y CORTICOESTEROIDES SISTÉMICOS

Si bien los antileucotrienos y corticoesteroides sistémicos se recomiendan como segunda línea de tratamiento agregada a los antihistamínicos H1 de segunda generación 2 a 4 veces la dosis hay poca evidencia de su eficacia.[7] Los antileucotrienos han mostrado ser efectivos en los pacientes con exacerbación de los síntomas al ingerir antiinflamatorios no esteroides, por lo que en ese escenario puede considerarse agregarlos a los antihistamínicos. Cuando no se observa mejoría tras tres semanas de tratamiento, se recomienda suspenderlos y evaluar la necesidad de tratamiento alternativo.

Los corticoesteroides orales se indican en ciclos cortos en exacerbación aguda de los síntomas, ya que reducen la duración y gravedad de los cuadros, pero siempre debe tenerse en cuenta que su administración habitual no es recomendable.[40] Los corticoesteroides tópicos nunca están indicados en urticaria.

CONCLUSIONES

La urticaria crónica en los niños es un padecimiento mucho más raro que la urticaria aguda; afecta aproximadamente a 0.1 a 1.8% de los niños.[41] Se trata de una enfermedad importante que menoscaba la calidad de vida de los pacientes y de sus padres. Además de la car-

Cuadro 4. Parámetros de GRADE para calificar el tratamiento de la urticaria crónica en niños: calidad de la evidencia científica (según: Pavic 2012, Pite 2009, Leech 2011), seguridad, costo y preferencia del paciente

	Calidad de la evidencia	Seguridad	Costo	Preferencia del paciente	Tratamiento			
					1ª elección	2ª elección	Alternativo	No indicar
Antihistamínico H1 de 2ª generación diario*	●●●● alta	Buena	Inter-medio	Buena	■	○	○	○
Anti-H1 de 2ª generación, dosis mayores que las habituales	●●○○ baja	Buena	Inter-medio	Buena	○	■	○	○
Antihistamínico H1 de 2ª generación PRN	○○○○ No hay evidencia	Buena	Inter-medio	Buena	○	■	○	○
Antihistamínico H1 1ª generación (sedante) diario	●○○○ muy baja	Mala	Bajo	Regular	○	○	○	■
Antihistamínico H1 1ª generación (sedante) PRN	○○○○	Regula	Bajo	Buena	○	○	○	■
Corticoesteroide oral, sólo ciclo corto	●●○○ baja	Regular	Inter-medio	Regular	○	○	■	○
Antileucotrieno	○○○○ No hay evidencia	Buena	Intermedio	Inter-medio	○	○	■	○
Anti-IgE (omalizumab)	●●●○ moderada	Buena	Muy elevado	Buena	○	○■	○■	○
Ciclospirina A (inhibidor de calcineurina)	●●●○ moderada	Regular	Elevado	Buena	○	○	■	○
Antihistamínico H_2 como tratamiento agregado	○○○○ No hay evidencia	Buena	Bajo	Buena	○	○	○	■
Corticoesteroide depósito IM	○○○○ No hay evidencia	Mala	Bajo/ intermedio	Regular	○	○	○	■
Para otros medicamentos alternativos existe poca evidencia de eficacia (dapsona, sulfasalazina, hidroxicloroquina, colchicina, etc.), otro inhibidor de calcineurina (tacrolimus) e inmunosupresores (metotrexato), por lo que en general no se recomienda su uso en urticaria crónica.								

*Estudios para niños de 12 años en adelante; un solo estudio de niños de 2 a 6 años (cetirizina 5 mg).

ga emocional, también conlleva una carga económica: es muy frecuente que antes de establecer un tratamiento correcto los niños sean llevados repetidamente a consultas con médicos de diferentes especialidades que les practican múltiples exámenes de laboratorio que no llevan a ningún diagnóstico. Así mismo, muchos niños con urticaria crónica reciben todo tipo de tratamiento, incluidos varios ciclos de corticoesteroides sistémicos.

En niños, el origen de la urticaria crónica sólo puede identificarse en 25% de los casos; las causas principales son las infecciones crónicas, autoinmunidad,[20] hipersensibilidad a medicamentos, factores físicos y en el menor número de casos, alergia.

Está uniformemente aceptado que los pilares del diagnóstico son la historia clínica con un interrogatorio amplio y exhaustivo, y un buen examen físico, con el fin de identificar a los agentes causales o factores desencadenantes.

Para el éxito del tratamiento es muy útil explicar a los pacientes qué es la urticaria y que en la mayoría de los casos no hay una enfermedad subyacente grave, pero que requiere tratamiento prolongado, con los medicamentos indicados, con adecuada dosificación y tiempo de administración.

La primera línea de tratamiento son los antihistamínicos H1 de segunda generación, insistiendo en el hecho de

que en urticaria crónica el tratamiento diario es mucho más efectivo que por razón necesaria.

El pronóstico de los niños con urticaria crónica en general es bueno en cuanto al control sintomático cuando se da un tratamiento adecuado; sin embargo, a veces el padecimiento puede durar años.

¿CUÁNDO ENVIAR AL ALERGÓLOGO PEDIATRA?

1. Cuando el niño no mejora a pesar del tratamiento con antihistamínico de segunda generación a dosis habitual durante dos semanas. Y durante dos semanas más al doble de la dosis.
2. Cuando se sospeche una alergia como el factor causante o desencadenante.
3. Si se sospecha un problema de autoinmunidad.

REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006;61(3):316-20.
2. Larenas Linnemann D, Medina Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia A, Rojo-Gutierrez M. Mexican guidelines on urticaria. Rev Alergia Méx 2014;61(Supl. 2):S117-93.
3. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy 2006;61(3):321-31.
4. Escalón JG, Vargas R, Mendoza Magaña E, Zepeda Ortega B, Sienra Monge JJL, Del Río Navarro BE. Urticaria y Angioedema. Rev Alergia Méx 2007;54(2):54-65.
5. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. Allergy: Principles and Practice. Mosby; 2008.
6. Torsten Zuberbier M. A Summary of the New International EAACI/GA-2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. WAO Journal. 2012;symposium report supplement:S1-S5.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2018;73:1393-1414.
8. Rodríguez Medina R, Becerril Ángeles M, Gasca Bauza MR. Incidencia de enfermedades alérgicas y marcadores atópicos en un hospital de tercer nivel. Rev Alergia Méx 1997;6(44):146-9.
9. Rojo Gutiérrez MI BGM, Aguilar Angeles D. Epidemiological panorama of allergic diseases (a three-year review). J Allergy Clin Immunol 2002;SL-1(109).
10. Gulamabbas Khakoo AS-Kea. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. Pediatr Allergy Immunol 2008:363-6.
11. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. Allergy Asthma Immunol Res 2017;9(3):212-219.
12. Church MK, Weller R, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:1-8.
13. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:21-6.
14. Leech S, Grattan C, Lloyd K, Deacock S, Williams L, Langford A, et al. The RCPCH care pathway for children with urticaria, angio-oedema or mastocytosis: an evidence and consensus based national approach. Arch Dis Child 2011;96(Suppl 2):i34-7.
15. William L, Weston JTB. Urticaria. Pediatr Rev 1998;19(7):240-44.
16. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:508-14.
17. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007;85:1185-96.
18. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, Lo Bianco C. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 2005;138:235-42.
19. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. Acta Dermato-venereologica 2013;93(3):268-72.
20. Brunetti L FR, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004;114(4):922-27.
21. Shira Wieder MM, Lebwohl M. Treatment of Severely Recalcitrant Chronic Spontaneous Urticaria: A Discussion of Relevant Issues. Am J Clin Dermatol 2015;(16):19-26.
22. Verneuil LC, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. Dermatology 2004;208(2):98-103.
23. Ryhal BDR, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? J Investig Allerg Clin Immunol 2001;11:16-20.
24. Nabotny SF. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1983;(71):177-83.
25. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. Int Arch Allergy Immunol 1998;115:210-214.
26. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy 2014;44:1053-1060.
27. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. Br J Dermatol 2014;171:505-511.
28. Kaplan. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2004;114:465-7.
29. Sánchez-Borges IA, Montero Jiménez J, Rojo Gutiérrez I, Serrano C. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine updosing in patients with chronic urticaria. WAO journal 2014;4(1):1-5.
30. Ferrer M. Nuevos avances en la etiopatogenia de la urticaria crónica. Alergol Inmunol Clin 2002;12(2):164-7.
31. Nosbaum A, Nicolas JF, Bernard F. Pathophysiology of urticaria. Ann Dermatol Venereol 2014:141-7.
32. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomised controlled trial of H1-antihistamine up-dosing. Br J Dermatol 2012;166(5):1095-9.
33. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. Allergy 2010;65:78-83.
34. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, Staubach P. A Popular myth-low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;13. doi: 10.1111/jdv.13966.
35. Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. Allergy 1998;53;1074-1077.
36. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. J Allergy Clin Immunol 2007;120(2):381-7.
37. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, GuillenGrima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and metaanalysis. Br J Dermatol 2016;175:1153-1165.
38. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-anti-

histamine-refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2011;128:567-U195.

39. Bozo Ö, Demirtepe-Saygılı D, Güne S, Zeynep Çenesiz G, Baysan A. Does Problem Focused Coping Buffer the Effects of Trait Anxiety on Depressive Symptoms of Chronic Urticaria Patients? J Gen Psychol 2018:1-15.

40. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:386-390.

41. Maspero J, Cabrera H, Ardusso L, De Gennaro M, Fernandez Bussy R, Galimany J, et al. Argentine guidelines for urticaria and angioedema. Medicina 2014;74(Suppl 1):1-53.

28

Dermatitis atópica

Jaime Mariano Del Río Chivardi, Juan José Luis Sienra Monge,
Alberto José Escalante Domínguez, Zita Jimena Montiel Mendoza

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad multifacética que implica una interacción compleja entre la piel y el sistema inmunitario, que debe ser reconocida por pediatras y médicos de primer contacto, identificando sus síntomas. Este padecimiento de origen alérgico puede ser el primer paso de la marcha atópica.

La frecuencia de las enfermedades alérgicas ha tenido un incremento muy importante, especialmente a partir de la década de 1980. Es la enfermedad inflamatoria de la piel, de curso crónico y recidivante, más frecuente en los niños y su prevalencia se ha triplicado o cuadruplicado en muchos países en vías de desarrollo. En la última década se ha acumulado una gran cantidad de datos epidemiológicos gracias al Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC).[1]

La dermatitis atópica se caracteriza por descamación y piel seca (xerosis), eritema y exudación (eccema), fisuras, costras y excoriaciones. Su origen es multifactorial con intervención de factores ambientales y del hospedero. La edad de presentación es principalmente en los lactantes, antes de los dos años, para posteriormente disminuir en intensidad y frecuencia. El diagnóstico es clínico y para ello se han utilizado por más de tres décadas los criterios de Hanifin y Rajka.[3] Para poder establecer la gravedad de la enfermedad existen múltiples escalas de evaluación; sin embargo, entre las más empleadas en el ámbito médico y de investigación se encuentra el SCORAD (por las siglas de *Severity scoring of atopic dermatitis*) desarrollado por la European Task Force on Atopic Dermatitis en 1993.

Uno de los aspectos poco mencionados de este problema y de gran importancia es el grado de afectación de la calidad de vida, principalmente en el ámbito social y familiar. El prurito constante, que puede conducir a la privación del sueño, así como los estigmas asociados con la enfermedad cutánea visible, pueden tener un efecto importante en la calidad de vida de tales individuos.[2]

Es una enfermedad conocida desde hace varios siglos, pero sólo a partir del XIX se comienza a delinear con más claridad. A principio del siglo XIX se describe como un padecimiento compatible con el prurigo y se considera que existen algunos factores predisponentes; es por ello que Biett, Rayer y Bazin la denominan "diátesis". A mediados de ese siglo, Hebra describió los "brotes" de las lesiones cutáneas pruriginosas, distribuidas en pliegues de flexión mientras que para fines del siglo se destaca la presencia del factor neuroemo-

cional, y Brock y Jaquet la denominan en 1891 como "neurodermitis diseminada".

Besnier, para terminar el siglo, describe detalladamente un trastorno cutáneo pruriginoso crónico con remisiones y exacerbaciones, con lesiones de pápulas, vesículas y liquenificación concomitante con otras enfermedades alérgicas (fiebre del heno y asma bronquial), llamándolo "prúrigo diatésico, eccematoide liquenoide", el que finalmente se conoció como prurigo de Besnier.

Ya en el siglo XX, con el conocimiento de los mecanismos básicos de la respuesta inmunitaria y los trabajos de Richet y Portier se introduce el término anafilaxia. Von Pirquet, en 1906, describió parte de los mecanismos atribuidos a esta respuesta y acuñó la palabra "alergia".

En 1921, Prautnitz y Küstner propusieron la existencia de factores séricos capaces de ocasionar hipersensibilidad inmediata, a los que denominaron reaginas.

Dos años después, Coca y Cooke introdujeron el término atopia o atopia reagínica (atopia: "respuesta fuera de lugar") para designar la predisposición familiar a padecer asma, rinitis y eccema.

En 1933 Wise y Sulzberger propusieron el nombre de dermatitis atópica porque se consideró que expresaba con mayor exactitud la relación entre manifestaciones cutáneas, asma y rinitis alérgica, permitiendo al mismo tiempo su diferenciación de otras lesiones eccematosas.

Cuatro décadas después de la descripción de las reaginas, los esposos Ishizaka en Estados Unidos y Bennich Johanson en Suecia, descubren que estas "reaginas" correspondían a una clase de inmunoglobulina hasta entonces desconocida, que se denomina IgE.

La dermatitis atópica puede ser una enfermedad difícil de tratar, especialmente en sus formas más graves; sin embargo, en los últimos años han surgido varias terapias novedosas. Especialmente relevantes son los productos biológicos dirigidos al sistema inmunitario y, en particular, a las interleucinas relevantes para las enfermedades atópicas. Estos fármacos son prometedores para los pacientes adultos con formas moderadas o graves de la enfermedad.[28]

EPIDEMIOLOGÍA

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea multifactorial, crónica, inflamatoria e intensamente pruriginosa.[26,27] Es la más común en los niños. Es un padecimiento de distribución mundial sin predilección de grupos étnicos ni de género, frecuente en zonas urbanas, con variaciones estacionales especialmente durante verano e invierno cuando se agravan las lesiones.

En la última década se ha acumulado una gran cantidad de datos epidemiológicos gracias al Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC), formado en 1991 con el fin de describir y comparar la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en diferentes áreas geográficas con tres fases de recopilación de datos, incluyó a 306 centros en 105 países con casi 2 millones de niños. Éste es el único instrumento validado internacionalmente para detectar individuos con enfermedades alérgicas en estudios de gran magnitud de carácter epidemiológico.[29]

La dermatitis atópica, según lo reportado por ISAAC, ha variado en prevalencia desde 0.3 a 20.5% en todo el mundo. En cuanto a la variabilidad por región, los valores más altos de prevalencia de dermatitis atópica se encontraron en América Latina y Oceanía. De acuerdo con lo reportado en México (10 centros), la prevalencia de síntomas de dermatitis atópica es de 10.3% en niños de 6 a 7 años y 8.6% en adolescentes de 13 a 14 años.[29]

Predomina en el primer año de vida (45% sufrirá lesiones antes de 6 meses y 60% antes del primer año y 85% antes de los 5 años).

Para la mayoría de los pacientes infantiles esta enfermedad de origen alérgico desaparece en la adolescencia. Las estimaciones recientes muestran que 80% de la dermatitis atópica infantil no persiste 8 años y menos de 5% persiste 20 años después del diagnóstico; sin embargo, algunos pacientes continúan con los síntomas después de los 20 años. En general, la tasa de persistencia en la edad adulta se correlaciona con inicio tardío y persistencia y gravedad en la infancia.[25] La prevalencia estimada en adultos es de 1 a 3%,[1] y predomina en hombres en una proporción 2:1, pero es probable que la prevalencia de dermatitis atópica grave sea sustancialmente menor.[25]

ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción de factores predisponentes (susceptibilidad genética), factores inmunológicos y el medio ambiente.

Genética

Las personas que padecen dermatitis atópica suelen tener historia familiar de la enfermedad. Un niño con un padre atópico tiene 25% de riesgo de atopia; un niño con dos padres atópicos tiene 50% de riesgo de atopia. Los estudios genéticos han descubierto múltiples genes con un posible papel en el inicio de enfermedades atópicas, y la expresión clínica de estas enfermedades

es el resultado de una compleja interacción entre estos muchos genes y factores ambientales y de desarrollo.[23]

Trasmisión y genes involucrados

El mecanismo de trasmisión parece ser autosómico dominante, con heterogeneidad genética y expresión variable manifestada por factores ambientales. En la última década, los procedimientos avanzados similares a la asociación de genoma completo (GWA) y el polimorfismo de nucleótido único (SNP) se han aplicado en diferentes poblaciones y ahora se ha aclarado que la dermatitis atópica está asociada significativamente con los genes de los sistemas inmunitarios innatos-adaptativos, los antígenos de leucocitos humanos (HLA), citocinas, quimiocinas, genes involucrados en el metabolismo de fármacos u otros genes.

Pérdida de la función de barrera

La piel en el paciente atópico, y especialmente en la dermatitis atópica, es seca, pruriginosa, irritable, con una marcada tendencia a la parasitación por virus, bacterias y hongos.[1] Estas características son consecuencia de la pérdida de la función de barrera y hay diversas anomalías:

a) En la sudoración, la respuesta generada por la estimulación colinérgica favorece la aparición del prurito.
b) Aumento de la pérdida transepidérmica de agua.
c) Disminución en la producción de lípidos cutáneos (ceramidas, ácidos grasos y colesterol), por actividad de fosfolipasa A2 con disminución de la concentración de acetilceramidas, especialmente de ceramida-1 necesaria para el transporte de ácido linoleico en la epidermis.
d) Aumento en la actividad de la fosfodiesterasa del AMPc leucocitario, lo que determina un efecto anormal en la respuesta inflamatoria e inmunitaria y mayor tendencia a la liberación de histamina por los basófilos y producción de IgE (*in vitro*).
e) Respuesta vascular paradójica. Se observa dermografismo blanco en la piel inflamada del atópico y lo mismo ocurre al consumir sustancias vasodilatadoras como nicotina. Se cree que estas respuestas constituyen un epifenómeno posinflamatorio más que una alteración propia de la atopia.[2,3]

Alteraciones inmunológicas

La piel del paciente con dermatitis atópica muestra una respuesta inflamatoria mediada por células T activadas con capacidad de liberar una serie de productos capaces de producir daño tisular, secundario a un estímulo que generalmente es un alergeno o un agente infeccioso.

En la fase aguda se liberan interleucinas e interferón gamma, mientras que en la fase crónica existe una alta concentración de productos celulares liberados por eosinófilos y macrófagos.[4]

DESENCADENANTES

Los factores que desencadenan dermatitis atópica con mayor frecuencia son: calor y transpiración, lana, estrés, algunos alimentos, liberadores directos de histamina como alcohol y especies, afecciones respiratorias altas y polvo ambiental.[5]

El papel de los alimentos es controversial, hay numerosos estudios que implican de una u otra forma la acción de alergenos alimentarios. La alergia alimentaria afecta sólo a un grupo muy reducido de pacientes con dermatitis atópica (los más graves). La supresión de estos alimentos puede resultar en un principio benéfica, pero estos beneficios no se mantienen a largo plazo y la lactancia materna prolongada y el retraso de la ablactación tienen escasos efectos y sus beneficios se limitarían sólo al primer año de vida.[6]

La relación de aeroalergenos y procesos atópicos es especialmente notoria en las vías respiratorias, aunque se ha sugerido su participación en la dermatitis atópica, principalmente *Dermatophagoides pteronyssimus*, epitelio de gato y pólenes de abedul y artemisa.[7]

En los últimos diez años, el microbioma humano se ha enfocado intensamente como un componente etiológico crítico de un número diverso de enfermedades. Los enfermos con dermatitis atópica tienen una colonización cutánea por *S. aureus* muy superior a la población normal. Se ha propuesto que estos microorganismos actúan básicamente mediante dos mecanismos:

- Inducción de hipersensibilidad mediada por IgE, por la misma bacteria o por sus exotoxinas.
- Mediación de reacciones de superantígenos.

Otro patógeno es la *Malassezia*, que principalmente afecta la cabeza y el cuello en adultos jóvenes. En estos pacientes se ha demostrado la existencia de anticuerpos IgE frente a *Malassezia*, y responden en forma rápida a los antimicóticos.[8,9]

El prurito en estos pacientes es el síntoma más significativo del cuadro y uno de los signos de reactivación del eccema; se ha sugerido la participación de varios mecanismos que inician en la barrera cutánea alterada,

generando el ciclo "prurito-rascado", generado más por la histamina que por proteasas, cinasas, prostaglandinas, neuropéptidos, acetilcolina y opioides.[10]

FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO

Las variaciones significativas en la prevalencia entre y dentro de los países (por ejemplo, el gradiente urbano-rural de la enfermedad) sugieren factores ambientales y genéticos como los principales impulsores del cambio en la carga de la enfermedad.[24] Los intentos de correlacionar la prevalencia geográfica infantil de dermatitis atópica muestran un efecto importante del medio ambiente, pero no han producido un factor causal específico.

CUADRO CLÍNICO

Es una dermatosis que causa prurito debido a inflamación cutánea, con morfología, topografía y evolución bien definidas. Las lesiones primarias son: eritema, pápulas y vesículas, y alteraciones secundarias como erosiones, costras, cambios pigmentarios y liquenificación. La sequedad de la piel (xerosis) y el prurito son manifestaciones características de esta enfermedad.

Hay algunos signos clínicos que se consideran estigmas de la enfermedad, no son específicos, pero sí muy frecuentes, como hiperlinearidad palmo-plantar, pliegue infraorbitario (Dennie-Morgan), dermografismo blanco, palidez centro facial, hiperpigmentación periorbitaria, disminución o ausencia del borde lateral de las cejas, línea de implantación baja del pelo e hiperqueratosis folicular.

Las lesiones se clasifican en:

Agudas: pápulas y pápulo-vesículas pruriginosas con exudación serosa sobre una base eritematosa.

Subagudas: pápulas, placas o ambas con eritema y engrosamiento.

Crónicas: pápulas excoriadas, erosionadas o placas liquenificadas, lesiones residuales hipo o hiperpigmentadas.

La distribución de las lesiones varía según la edad de los pacientes. Se distinguen tres etapas, las que pueden superponerse y tener periodos de remisión variable: etapa del lactante y primera infancia, etapa infantil y etapa del adolescente o adulto. El diagnóstico se sospecha básicamente por el prurito como manifestación esencial, la dermatitis crónicamente recidivante con patrones de localización característicos según la edad e historia personal o familiar de atopia (asma, rinoconjuntivitis alérgica, dermatitis atópica o ambas).

No existen en la actualidad estudios complementarios que permitan certificar el diagnóstico de dermatitis atópica, que se establece con base en criterios clínicos.[11]

En 1980 Hanifin y Rajka enumeraron los criterios diagnósticos separándolos en mayores y menores.[12,13] Posteriormente, varios grupos han realizado diversos intentos de simplificarlos (**Cuadro 1**).

Se han descrito tres patrones de comportamiento de la enfermedad y dependen exclusivamente de la edad de presentación.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de dermatitis atópica

Criterios mayores para dermatitis atópica (al menos 3)
• Prurito
• Morfología y distribución características de las lesiones
• Dermatitis crónica o crónicamente recidivante
• Historia personal o familiar de atopia
Criterios menores para dermatitis atópica (al menos 3)
• Xerosis
• Ictiosis-hiperlinearidad palmar-queratosis pilaris
• Reactividad inmediata (tipo 1) a tests cutáneos
• IgE elevada
• Edad temprana de comienzo
• Tendencia a infecciones cutáneas-defectos de inmunidad mediada por células
• Dermatitis inespecífica de manos y pies
• Eccema del pezón
• Queilitis
• Conjuntivitis recurrente
• Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
• Queratocono
• Catarata subcapsular anterior
• Oscurecimiento orbitario
• Eritema/palidez facial
• Pitiriasis alba
• Pliegues anteriores del cuello
• Prurito al transpirar
• Intolerancia a la lana y a solventes de lípidos
• Acentuación perifolicular
• Intolerancia a alimentos
• Curso influenciado por factores ambientales-emocionales
• Dermografismo blanco/blanqueo retardado

LACTANTES

Puede iniciar en las primeras semanas, predomina en las mejillas sin afectar el triángulo central de la cara; hay eritema, pápulas y dermatitis aguda (eccema del lactante) con costras hemáticas. Puede extenderse a la piel cabelluda, pliegues retroauriculares y de flexión, tronco y nalgas o ser generalizada. Aparece por brotes; en general las lesiones desaparecen a los 2 años de edad sin dejar huella. Las lesiones no son siempre húmedas, pueden ser planas y escamosas, y en ocasiones muestran áreas irregulares de eritema con tendencia a la formación de pápulas. Pueden encontrarse lesiones anulares o numulares en un patrón seco liquenificado. En los casos extremos puede generalizarse dando un cuadro de eritrodermia y exudación, y signos de impétigo ampliamente distribuidos.

ESCOLAR O INFANTIL

Se manifiesta entre los 4 y los 14 años; afecta diferentes áreas topográficas, como pliegues de flexión en: codos, huecos poplíteos, cuello, muñecas, párpados o región peribucal. Algunos pacientes tienen afectación en el tercio distal de los pies en las caras plantar y dorsal. A esta variedad se le llama dermatosis plantar juvenil. La dermatitis periorbital puede ir desde sequedad y descamación leve hasta liquenificación intensa de los párpados; generalmente hay placas eccematosas o liquenificadas.[14]

COMPLICACIONES

La más frecuente es la infección sobreagregada (impétigo secundario). Las placas costrosas exudativas señalan un diagnóstico de infección secundaria. Aunque en estas áreas se encuentra a menudo estreptococo betahemolítico del grupo A, los investigadores señalan que *Staphylococcus aureus*, el virus que causa molusco contagioso, y dermatofitos como el *Trichophyton rubrum,* pueden provocar infecciones crónicas recalcitrantes en pacientes atópicos.[13,15]

La compleja fisiopatología y las diferentes formas de presentación de la enfermedad hacen imprescindible descartar otros padecimientos que comparten patrones clínicos similares. **Cuadro 2**

TRATAMIENTO

Las bases del tratamiento de la dermatitis atópica son: secar la piel húmeda, lubricar la piel seca, controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria, por lo que debemos planear una estrategia que brinde información y educación al paciente y a la familia, que identifique los factores desencadenantes y se eviten, que se mantenga la integridad cutánea con adecuada hidratación y limpieza; finalmente, que se prescriban los medicamentos necesarios para controlar las exacerbaciones.[16]

Cuadro 2. Diagnósticos diferenciales en dermatitis atópica

Diagnósticos diferenciales en dermatitis atópica

Dermatosis crónicas:	-Dermatitis seborreica
	-Dermatitis por contacto
	-Psoriasis
	-Pitiriasis rubra pilaris
Dermatosis infecciosas:	-Escabiasis
	-Tiña del cuerpo
Trastornos genéticos:	-Síndrome de Netherton
	-Ictiosis
	-Queratosis pilar
Inmunodeficiencias:	-Síndrome de Wiscott-Aldrich
	-Síndrome de hiper IgE
Trastornos metabólicos:	-Acrodermatitis enterohepática
	-Fenilcetonuria
	-Pelagra
Otros:	-Dermatitis herpetiforme
	-Pénfigo foliáceo
	-Dermatomiositis

MEDIDAS GENERALES Y ESTRATEGIAS DE EVITACIÓN

Educación

Es fundamental la educación de los pacientes y familiares con el objetivo de disminuir el estrés y la angustia provocada por esta enfermedad. El éxito en el buen tratamiento de esta afección radica en una estrecha relación médico-paciente para conseguir que éste último y su familia adquieran información adecuada de la enfermedad, evolución y tratamiento. Identificar los alergenos o desencadenantes químicos o naturales del medio que exacerban las lesiones en el paciente y evitarlos refleja su conocimiento de la enfermedad.

Evitar agravantes o desencadenantes

Existe cierta relación entre los pacientes con dermatitis atópica y alergia a los ácaros. Se ha logrado establecer una relación con exacerbaciones y mal control, por lo

que se recomienda tener una limpieza adecuada de la casa y el ambiente donde se encuentra el paciente. Hay poca evidencia de que las estrategias para disminuir el número de ácaros de polvo funcionen realmente, aunque el uso de cubre colchón antiácaros podría reducir la cantidad de este alergeno dentro del hogar, lo que sería benéfico para los pacientes con dermatitis atópica.

Alimentos

La alergia alimentaria ha sido documentada en aproximadamente un tercio de los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave.[19]

Entre los alimentos más alergénicos están: leche, huevo de gallina, cacahuate, soya, nueces y pescados, causantes algunas veces de las exacerbaciones que pueden padecer los pacientes con dermatitis atópica, principalmente niños. En adolescentes se debe tener en cuenta la alergia asociada a pólenes.[20,21] La alergia alimentaria se manifiesta cutáneamente incluso en 74% de los pacientes. Los niños pueden tener exantema morbiliforme en las primeras 6 a 10 horas después de la ingestión, que desaparece horas después, esto se conoce como fase tardía.[22]

El médico debe tener cuidado de restringir alimentos, ya que los lactantes pueden caer en un estado de malnutrición.[17]

Cuidados diarios de la piel

Se recomienda bañarse con agua templada, evitar el jabón cuando está inflamada la piel y en su defecto usar un dermolimpiador y aplicar emolientes inmediatamente después del baño. Los textiles sintéticos deben evitarse, así como las prendas ajustadas que causen calor, prefiriendo el uso de ropa de algodón sin lavar con suavizantes o detergentes aromáticos: este material es esencial para evitar la irritación de la piel.

Vacunación

No hay evidencia que indique que las vacunas tengan influencia en la dermatitis atópica o en otras alteraciones alérgicas, por lo que todos los niños con esta enfermedad deben tener completo el esquema de vacunación y evitar la aplicación de vacunas durante las exacerbaciones de las lesiones hasta después de dos semanas de corticoesteroides tópicos con control de la exacerbación.[30]

Los pacientes con dermatitis atópica que estén en tratamiento con ciclosporina deberán consultar antes de aplicarse alguna vacuna. La única vacuna contraindicada para ellos es la de viruela, por el riesgo de eccema vaccinatum.[31]

TERAPIA EMOLIENTE Y BÁSICA DE LA FUNCIÓN DE BARRERA ALTERADA EN LA PIEL

Como se ha descrito, la penetración de alergenos es favorecida por la deficiencia de filagrina y provoca una disminución en los lípidos intercelulares del estrato córneo y un equilibrio inadecuado entre colesterol, ácidos grasos y ceramidas, por lo que los baños cortos (menos de 5 minutos) y el uso de aceites corporales (en los primeros dos minutos después del baño) podrían ayudar a combatir la deshidratación de la piel. Se deben evitar aceites de cacahuate o de otras semillas en pacientes menores de dos años, con vulnerabilidad y con atopia por el alto riesgo de sensibilización.[32]

Los emolientes son las sustancias que se utilizan como vehículo que carece de ingrediente activo, para la aplicación de algún humectante que promueva la hidratación del estrato córneo, como la urea o glicerol. También se recomienda el uso de ungüentos, aceites de baño, gel de ducha, emulsiones o soluciones micelares que mejoran el efecto de barrera.[33]

La cantidad de tópicos a aplicar puede seguir la regla de la unidad del dedo: una unidad de dedo (FTU), que es la cantidad de ungüento expresado desde un tubo con una boquilla de 5 mm de diámetro y medido desde el pliegue distal de la piel hasta la punta del dedo índice (~ 0.5 g). Ésta es una cantidad adecuada para aplicar sobre la piel en dos áreas de la palma de un adulto, que es aproximadamente 2% de la superficie corporal de un adulto.[34]

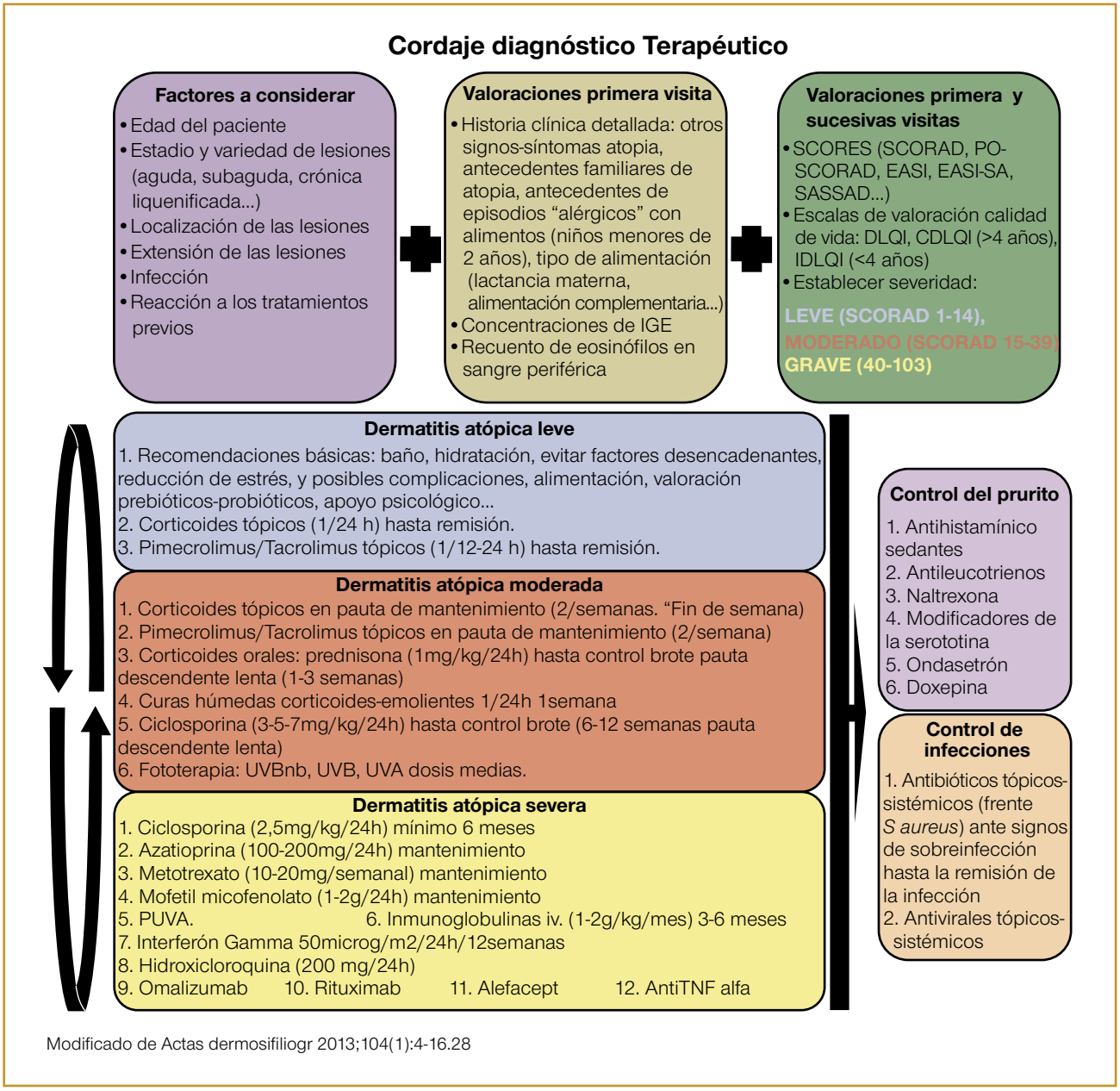
TRATAMIENTO TÓPICO ANTINFLAMATORIO (Figuras 1 y 2)

Corticoesteroides tópicos

Pueden clasificarse en cuatro grandes grupos según su potencia (**Cuadro 3**). Para las lesiones exudativas se eligen cremas, mientras que para lesiones liquenificadas se opta por pomadas o ungüentos. También debe tenerse en cuenta la zona a tratar, de manera que en la piel fina se aplican corticoides suaves y en la piel gruesa se usan corticoides más potentes.

Debe advertirse al paciente y a los padres los efectos adversos de éstos, ya que dependen de la potencia del

Figura 1. Procedimientos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con dermatitis atópica.



Modificado de Actas dermosifiliogr 2013;104(1):4-16.28

corticoide, la edad del paciente, la zona de aplicación y el modo de empleo.

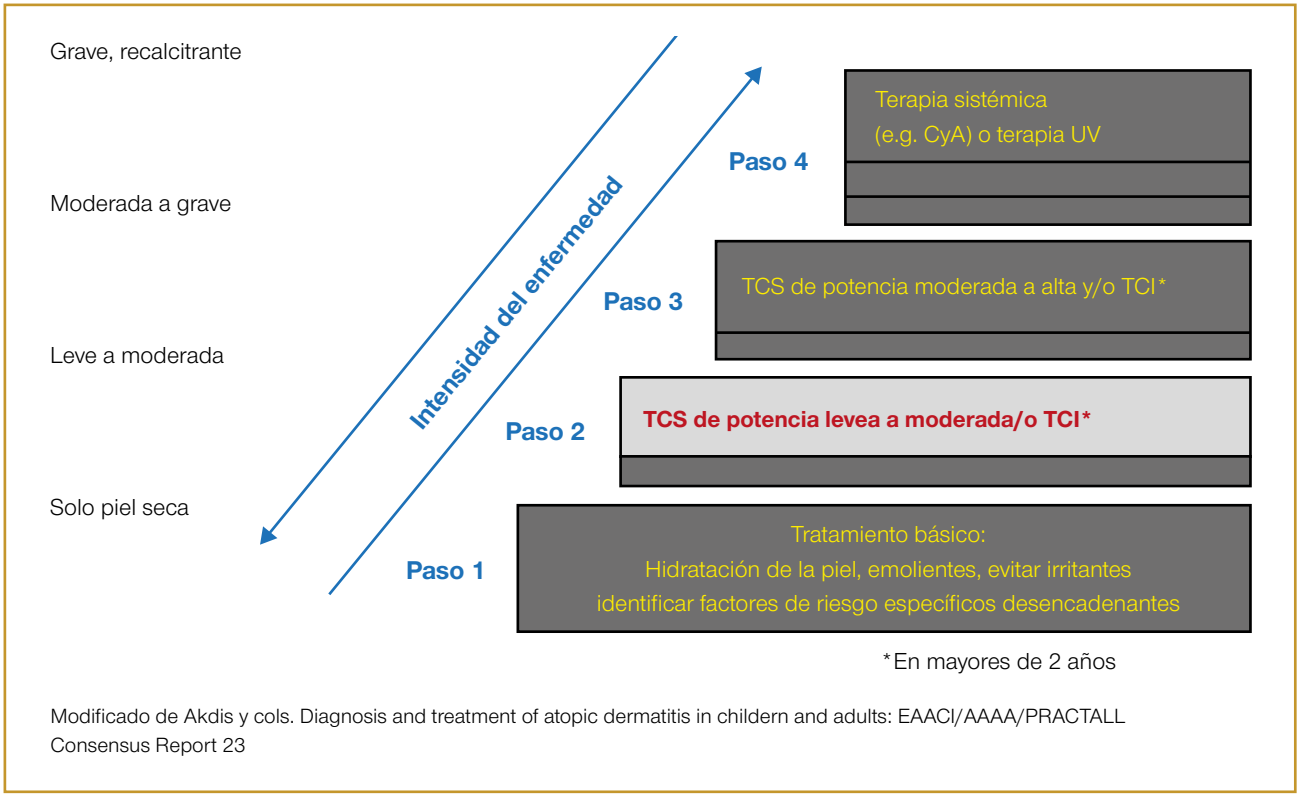
Inhibidores tópicos de la calcineurina

Son una alternativa reciente. El pimecrolimus y el tacrolimus comparten el mismo mecanismo de acción, poseen propiedades inflamatorias e inmunosupresoras y una actividad parecida a la ciclosporina. El tacrolimus ha demostrado ser eficaz en adultos y niños mayores de 2 años al reducir el prurito en los 3 días de haber iniciado el tratamiento. En Estados Unidos y Europa el tacrolimus y el pimecrolimus están aprobados para su uso en dermatitis atópica en mayores de 2 años. Debe evitarse su indicación en pacientes inmunodeprimidos y en otras situaciones de riesgo, como dermatosis que puedan predisponer a neoplasias, alergia a macrólidos o infección viral activa.

Terapia proactiva

La terapia proactiva es un tratamiento de largo plazo para la piel sana donde habitualmente hay lesiones; se aplica un esteroide de baja o mediana potencia o tacrolimus dos veces diarias por 2 a 3 días de la semana. El

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica, por pasos.



Modificado de Akdis y cols. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in childern and adults: EAACI/AAAA/PRACTALL Consensus Report 23

Cuadro 3. Potencia de esteroides tópicos

Baja	Potente
Desonide	Valerato de betametasona 0.1%
Hidrocortisona 0.5%	Acetonide de fluocinolona 0.25%
Acetato de hidrocortisona 0.5%	Fluocinolona 0.5%
Moderada	Propionato de fluticasona
Valerato de betametasona 0.05%	Furoato de mometasona 0.1%
Butirato de clobetasona 0.05%	Desoximetasona 0.25%
Acetato de hidrocortisona 1%	**Muy potente**
Acetato de triamcinolona 0.1%	Dipropionato de betametasona
	Propionato de halobetasol
	Halcinonida 0.1%

Modificado de Akdis, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: EAACI/AAAAI/PRACTALL Consensus Report 23.

esteroide puede indicarse hasta por 3 meses y el inhibidor de calcineurina hasta por un año.[35]

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado y comparativo que incluyó a 267 niños europeos de 2 a 5 años, a quienes se les aplicó tacrolimus tópico a 0.03% dos veces por semana por un año, y al término del estudio se observó que esta terapia redujo las exacerbaciones de dermatitis atópica, espaciando el tiempo para la primera recaída.[36]

Otras terapias tópicas en progreso de estudio

Están en desarrollo de investigación otras opciones de terapia tópica con blancos proteínicos específicos, como el crisoborol, que es un inhibidor tópico de la fosfodiesterasa 4 y que ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica leve a moderada en pacientes mayores de 2 años de edad. Su eficacia es superior al placebo; sin embargo, es difícil compararlo con TCI o TCS.[65]

En la actualidad se encuentran en primera fase de estudio II otros inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa 4, como el OPA-15406 y E6005.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El microambiente inflamatorio en la piel lo inician las interleucinas de inflamación; las principales son linfopoyetina tímica estromal (TSLP), interleucina 4 e interleucina 13. Estas interleucinas disminuyen la secreción de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y la defensina, lo que favorece las infecciones bacterianas, virales o fúngicas.

Antibacterianos

Incluso 90% de los pacientes con dermatitis atópica tienen colonización por *S. aureus*; este patógeno es el mayor desencadenante de exacerbaciones en este padecimiento alérgico. Su contribución en este medio inflamatorio es a través de toxinas, activación de células T por superantígenos específicos, células T específicas a alergenos, expresión de anticuerpos IgE antiestafilocócicos y aumento de la expresión de IL-31.[37]

Las nuevas investigaciones describen que la alteración en el microbioma causada por *S. aureus* en pacientes con dermatitis atópica podría jugar un papel importante en la fisiopatología.[38,39]

Una revisión reciente publicó que la disbiosis en la piel con dermatitis atópica no sólo implica a *Staphylococcus* spp, sino también a microbios como *Propionibacterium* y *Malassezia*.[40]

Por este motivo están en desarrollo nuevos emolientes con incorporación de compuestos activos cuya función es reparar la barrera o influir en el microbioma con lisados bacterianos no patógenos como la *Vitreoscilla filiformis*, que alivió significativamente las lesiones reduciendo la cantidad de *S. aureus* mediante un efecto inmunomodulador.[41]

Una revisión sistemática de 26 estudios con 1229 participantes no mostró evidencia clara del beneficio de indicar aditivos antisépticos para el baño o jabones, o de agentes antimicrobianos añadidos a terapias tópicas en dermatitis atópica no infectada. Su uso debe ser cuestionado en tales situaciones, hasta que estudios mejores y a más largo plazo muestren pruebas claras de beneficio clínico; sin embargo, si no hay respuesta a los glucocorticoesteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina, o hay infección agregada, se indicarán antisépticos tópicos.[42]

El hipoclorito de sodio al 0.005% aplicado intermitentemente es el único antiséptico que ha inducido disminución significativa en la intensidad de la dermatitis atópica. Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 31 pacientes de 6 meses a 17 años de edad con dermatitis atópica y signos clínicos de infección sobreagregada, a todos se les indicó cefalexina por 14 días y se asignó de forma aleatoria mupirocina nasal y baños con hipoclorito de sodio o petrolato nasal y baños sin cloro como placebo durante 3 meses. Se observó disminución del eccema en los que recibieron los baños con hipoclorito de sodio y mupirocina nasal.[43,44]

Los antibióticos sistémicos sólo deben indicarse en caso de infección extensa, por lo que se recomienda cefalexina u otra cefalosporina de primera generación.[45]

No se aconsejan los antimicrobianos tópicos por el riesgo de resistencia y sensibilizaciones.

Textiles antimicrobianos

El uso de textiles impregnados de cítrico para asegurar un pH entre 5.5 y 6.5 en pacientes con dermatitis atópica no infectados disminuyó el eccema y la colonización en la piel por microorganismos, y mejoró la función de barrera de la piel.[46]

En una revisión sistemática, el uso de textiles de seda se asoció con una mejoría en el SCORAD y disminución de los síntomas pero sin diferencia en la calidad de vida, por lo que la evidencia para su recomendación es débil.[47]

Antivirales

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel complicada por infecciones virales y bacterianas recurrentes que, cuando no se tratan, pueden llevar a grandes afectaciones. La infecciones virales más comunes en pacientes con dermatitis atópica son herpes simple, varicela zoster, molusco contagioso y coxsackie.

El eccema herpeticum es una infección diseminada causada por el virus herpes simple y se considera una complicación potencialmente grave asociada a queratoconjuntivits, meningitis y encefalitis. La terapia sistémica indicada es aciclovir o valanciclovir por via intavenosa.[48]

La infección por molusco contagioso es benigna y de alivio espontáneo, frecuente en niños con dermatitis atópica, por lo que la crioterapia y el curetaje son efectivos pero poco tolerados.[49]

Antifúngicos

A pesar de ser un patógeno común en la piel humana, *Malassezia* spp tiene un papel importante en la patogenia de la dermatitis atópica, aunque aún no está bien entendido. En pacientes jóvenes con dermatitis atópica

en la cabeza y el cuello se ha observado hipersensibilidad a este antígeno, que podría ser patogénicamente significativo.

Varios estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo han demostrado la efectividad de los antifúngicos tópicos y sistémicos en pacientes con dermatitis atópica. Los antifúngicos prescritos para estos pacientes son los azoles, que también tienen propiedades antiinflamatorias; sin embargo, dados los efectos adversos de los azoles, en el tratamiento sistémico deberían indicarse derivados de imidazoles (fluconazol e itraconazol).[50,51]

TRATAMIENTO SISTÉMICO

La dermatitis atópica puede tratarse en la mayoría de los casos con medicación tópica, utilizando simultáneamente antihistamínicos y, en caso de infección secundaria, antibióticos por vía oral. Los pacientes con enfermedad diseminada y recalcitrante que interfiere gravemente en su calidad de vida y no responden al tratamiento tópico deberán ser tratados con medicamentos sistémicos.

Antihistamínicos

El control del prurito es uno de los aspectos más problemáticos en el tratamiento de la dermatitis atópica. Muchas veces se logran controlar las lesiones eccematosas, pero el prurito persiste. En estas situaciones se suelen prescribir antihistamínicos, pero son más eficaces los inhibidores de la secreción de IL-2. En casos individuales, los antihistamínicos más sedantes ayudan a conciliar el sueño. El prurito en la dermatitis atópica no depende de la producción de histamina, se debe al incremento en la producción de interleucina 31 (IL31), por lo que estos medicamentos generalmente son de poca utilidad.

Ciclosporina

Inhibe la transcripción de citocinas proinflamatorias por la vía de la calcineurina. Se ha demostrado su eficacia en niños y adultos. Puede indicarse en casos crónicos y graves de dermatitis atópica en adultos. La duración del tratamiento depende de la eficacia clínica y la tolerancia; no debe exceder de 2 años continuos. La dosis recomendada es de 5 mg/kg al día dividida en dos tomas, con reducción de 0.5 a 1 mg/kg al día cada dos semanas, una vez que se logre la eficacia clínica.[33]

Es indispensable medir la presión arterial, la función renal y hepática previamente a su administración, así como los electrolitos séricos. Se sugiere iniciar con dosis ascendentes por semana para evitar efectos gastrointestinales como náuseas y dolor abdominal. Otros efectos adversos menos frecuentes son: parestesias, temblor, hiperplasia gingival e inmunosupresión. Los efectos nefrotóxicos son más comunes con dosis mayores de 5 mg/kg por superficie corporal. Durante el tratamiento se recomienda evitar las vacunas de virus vivos 2 semanas antes de iniciar la terapia y 4 a 6 semanas después de terminar.[33]

El Hospital Infantil de México Federico Gómez recibe diario a pacientes nuevos con múltiples padecimientos de origen alérgico, uno de los más comunes es la dermatitis atópica; de estos pacientes, un pequeño número son atendidos en la Clínica de Dermatitis Atópica Grave desde enero de 2014. En esta clínica se brinda al paciente atención integral del servicio de alergia en conjunto con dermatología, nutrición, psicología y trabajo social. En esta clínica se atienden niños de 3 a 17 años con dermatitis atópica grave sin respuesta al tratamiento convencional (con SCORAD >40 objetivo). El 53.3% de los pacientes atendidos son hombres. El 75% de los pacientes reciben tratamiento con inmumoduladores, la ciclosporina fue el más recetado (62% del total) y al término de la semana 12 se observó disminución en general a SCORAD de 30 puntos, con mejoría de 43% con respecto al SCORAD inicial.

Azatioprina

Es un análogo sintético de las purinas que tiene acciones inmunosupresoras. Es una alternativa terapéutica para los casos resistentes de dermatitis atópica en adultos, en quienes la ciclosporina no haya sido efectiva o esté contraindicada; también podría estar indicada en niños.

Antes de iniciar el tratamiento con azatioprina debe medirse la actividad de la enzima TPMT (tiopurina S-metiltransferasa) con el fin de disminuir los riesgos de toxicidad ósea. La dosis recomendada es de 1 a 3 mg/kg/día, y en adultos 50 mg/día con incremento gradual de acuerdo con las pruebas de función hepática.

El inconveniente es su mielotoxicidad y que incrementa el riesgo de neoplasia (linfomas), además de que el inicio de acción es más lento que con la ciclosporina.

En la clínica de dermatitis atópica grave 75% de los pacientes reciben tratamiento con inmumoduladores, la azatioprina es el segundo medicamento más prescrito en los pacientes (9% del total) y al término de la semana 12 se observó una disminución en general a SCORAD de 30 puntos.[33]

FOTOTERAPIA

Induce la apoptosis de linfocitos y disminuye la producción de citocinas y la presentación de antígenos; su efecto antimicrobiano reduce la colonización por *S. aureus*,[18] así como la respuesta Th2 asociada con IL5, IL13 e IL31.

Las modalidades de tratamiento UV (ultravioleta) indicadas en dermatitis atópica son: UVB (principalmente banda estrecha como la NB-UVB y banda ancha como la BB-UVB) en sesiones de tratamiento 3 a 5 veces por semana por 6 a 12 semanas. La UVB de banda estrecha tiene mayor seguridad y eficacia comparada con la banda ancha. La dosis más efectiva para dermatitis atópica grave es la UVA1. La terapia PUVA no es la primera terapia de elección por cuestiones de seguridad. Aunque se usa raramente en la pubertad, no está contraindicada.[66]

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Desde hace más de 10 años se han utilizado agentes biológicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, como la psoriasis. Este grupo de fármacos contiene proteínas recombinantes como anticuerpos o proteínas de fusión dirigidos contra blancos celulares o mediadores de inflamación, respectivamente. Reducen la inflamación en la dermatitis atópica modulando el número, activación y función de las células inmunitarias o de citocinas. Se han publicado muchos estudios de los efectos de estos biológicos en la dermatitis atópica moderada a grave resistente, y algunos otros están en proceso de evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos biológicos.

Dupilumab. Es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la cadena alfa de los receptores de IL4 e IL13. Se aprobó en Estados Unidos en marzo de 2017 y en Europa en septiembre del mismo año como terapia de primera línea en el tratamiento de dermatitis atópica moderada a grave en adultos. Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó adultos con dermatitis atópica moderada a grave; en el grupo de tratamiento se indicó dupilumab como monoterapia durante 4 semanas dando como resultado mejoría significativa en el Eczema Area and Severity Index (EASI score) y disminución del prurito y del uso de esteroides tópicos. Los efectos secundarios observados fueron leves, como nasofaringitis y cefalea.[52]

Hace poco los dos estudios idénticos SOLO en fase III en adultos confirmaron la eficacia de dupilumab como monoterapia, ya que demostró aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida desde las dos primeras semanas de tratamiento.[53]

Nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL31 que ha mostrado eficacia en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en adultos con dermatitis atópica moderada a grave a quienes se aplicó nemolizumab subcutáneo durante 12 semanas y experimentaron disminución significativa del prurito.[54]

Rituximab es un anticuerpo anti CD20 que ha mostrado una reducción rápida en la inflamación de la piel en pacientes con dermatitis atópica. Se llevó a cabo un estudio prospectivo en seis pacientes a los que se aplicó rituximab, observando alivio de los síntomas en 4 a 8 semanas, con disminución significativa del EASI score, por lo que esto sugiere un rol de las células CD20 en la patogenia.[55]

Mepolizumab es un anticuerpo anti IL5 usado en terapia corta en pacientes con dermatitis atópica, en quienes produjo alivio de los síntomas clínicos y disminución de la eosinofilia periférica. La terapia con este biológico en pacientes con dermatitis atópica deberá aplicarse a casos seleccionados que no han respondido a la terapia estándar.[56]

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti IgE; el papel patogénico de la IgE en la dermatitis atópica aún es descocido. En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se aplicó omalizumab en 20 pacientes durante 16 semanas; no se observó mejoría en los parámetros clínicos, pero sí disminución de la reactividad de la piel en pruebas de parche a alergenos, lo que podría implicar un beneficio terapéutico en pacientes con formas agudas en lugar de crónicas.[57]

En contraste, un estudio pequeño, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó a ocho niños con dermatitis atópica grave resistente al tratamiento que durante 24 semanas recibieron omalizumab o placebo, que no mostró diferencias clínicas entre los dos grupos.[58]

Ustekinumab es un anticuerpo que bloquea IL12 e IL23, por lo que puede regular respuestas Th1, Th17 y Th22, que son vías activas en la patogenia de la dermatitis atópica; sin embargo, hay pocos reportes de la administración de ustekinumab en dermatitis atópica grave, algunos sobre alivio del padecimiento y otros que no han tenido estos resultados.

INMUNOTERAPIA ALERGENO ESPECÍFICA

Se ha investigado la inmunoterapia alergeno específica (ASIT) como tratamiento en la dermatitis atópica,

especialmente en forma de terapia subcutánea (SCIT) y sublingual (SLIT).

Varios estudios han tratado de mostrar su eficacia en la dermatitis atópica, y es recientemente que grandes estudios de cohorte multicéntricos de inmunoterapia para ácaros del polvo han encontrado mejores evidencias.

Estos estudios han comprobado que la inmunoterapia alergeno específica puede indicarse como tratamiento para rinitis alérgica y asma leve en pacientes con dermatitis atópica. A pesar de que los resultados de estos estudios deben tomarse con cautela, es evidente que esta terapia fue bien tolerada y los pacientes no sufrieron exacerbaciones.

Una revisión sistemática y metanálisis de estudios aleatorizados y controlados, publicados hasta diciembre de 2012 sobre la eficacia de la inmunoterapia alergeno específica en la dermatitis atópica incluyó 8 estudios con 385 pacientes y arrojó que en pacientes con dermatitis atópica ha sido efectiva a largo plazo cuando se administró de forma subcutánea. Este metanálisis proviene de un nivel de evidencia leve para eficacia de la inmunoterapia alergeno específica en dermatitis atópica.

Aunque todavía no es posible recomendar la aplicación de esta terapia en dermatitis atópica debido a la falta de ensayos clínicos grandes, controlados y aleatorizados con alergenos modernos, podría considerarse para pacientes selectos con evidencia de sensibilización mediada por IgE a ácaros del polvo, polen de arbustos o pastos, que tengan dermatitis atópica grave con antecedentes de exacerbación después de la exposición a estos alergenos.

CONCLUSIONES

La dermatitis atópica puede representar todo un reto terapéutico que exige la combinación de recursos científicos y humanos. No solo debemos tener el mejor tratamiento y conocimiento actualizado de todas las opciones terapéuticas disponibles, sino también la adecuada capacidad para individualizar cada caso y la habilidad para mantener una estrecha relación médico-paciente que otorgue confianza a nuestros pacientes aumentando así su implicación en el proceso y apego al tratamiento, lo que optimizará los resultados. Es muy importante la creación de algoritmos terapéuticos que permitan actuar de una manera consensuada y coordinada para beneficio de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. Nat Genet 2006;38:399-400.
2. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006;38:441-446.
3. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. J Allergy Clin Immunol 2008;121:725-730.
4. Hani A, Ahmed A, et al. Molecular Genetic of Atopic dermatitis: An Update. Int J Health Sci (Qassim) 2016 Jan;10(1):96-120.
5. Brown S, Reynolds NJ. Atopic and non-atopic eczema. BMJ 2006;332:584-8.
6. Bergmann M, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1(1):22-28.
7. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol 2006;118(6):1292-1298.
8. Howell MD. The role of human beta defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:413-417.
9. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol 2007;33(3):167-77.
10. Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? Curr Allergy Asthma Rep 2008;8(4):306-311.
11. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006;61:969-987.
12. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. Allergy Asthma Immunol Res 2015;7(2):101-105.
13. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejoa, Moreno-Giméneza JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. Actas Dermosifiliogr 2013;104(1):4-16.
14. Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases. Hautarzt 2010;61:985-993.
15. Eigenmann P, Sicherer S, Borkowski T, Cohen B, Sampson H. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998;101:E8.
16. Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. Allergy 2004;59:988-994.
17. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. J Allergy Clin Immunol 1999;104(2 Pt 1):466-472.
18. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2004;34:817-24.
19. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong GK, Odhiambo JA, Clayton TO, Group IPTS. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. Int J Epidemiol 2012;41(3):753-61.
20. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab 2015;66(Suppl 1):8-16.
21. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2016;75(4):681-7e11.
22. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30(5):729-47.
23. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis:

section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2014;71(1):116-32.

24. Werfel T, Biedermann T. Current novel approaches in systemic therapy of atopic dermatitis: specific inhibition of cutaneous Th2 polarized inflammation and itch. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015;15(5):446-52.
25. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. Allergol Immunopathol 2013;41(2):73-85.
26. Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases. Hautarzt 2010;61:985-993. ES IGUAL A LA REF. 18
27. Wollenberg A, Engler R. Smallpox, vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:271-275.
28. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:729-747.
29. Wollenberg A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(5):657-682.
30. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. Br J Dermatol 2014;170(Suppl 1):19-24.
31. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:142-51.
32. Thaci D, Retamo S, Moss C. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: Results of a randomized, multicentre, comparative study. Br J Dermatol 2008:159:1348-56.
33. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. J Allergy Clin Immunol 2012;129:426-433,433.e1-8.
34. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:65.
35. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. J Invest Dermatol 2012;132(3 Pt 2):933-939.
36. Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. Br J Dermatol 2017;177(5):1272-1278.
37. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Br J Dermatol 2008;159:1357-1363.
38. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. Br J Dermatol 2011;164:12-26.
39. Leung TH, Zhang LF, Wang J, Ning S, Knox SJ, Kim SK. Topical hypochlorite ameliorates NF-kappaB-mediated skin diseases in mice. J Clin Invest 2013;123:5361-5370.
40. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. Pediatrics 2009;123:e808-e814.
41. Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, Pong A, Friedlander SF. Children with atopic dermatitis appears less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the San Diego experience. Pediatr Dermatol 2011;28:6-11.
42. Jaeger T, Rothmaier M, Zander H, Ring J, Gutermuth J, Anliker MD. Acid-coated textiles (pH 5.5–6.5) – a new therapeutic strategy for atopic eczema? Acta Derm Venereol 2015;95:659-663.
43. Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:603-613.
44. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2016;51:329-337.
45. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. J Allergy Clin Immunol 2003;112:667-674.
46. Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014;71:480-483.
47. Svejgaard E, Larsen PO, Deleuran M, Ternowitz T, Roed-Petersen J, Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:445-449.
48. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014;371:130-139.
49. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016;375:2335-2348.
50. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M ,et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. N Engl J Med 2017;376:826-835.
51. Simon D, Hosli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 2008;121:122-128.
52. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. Int Arch Allergy Immunol 2006;141:290-294.
53. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. J Dtsch Dermatol Ges 2010;8:990-998.
54. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Int Arch Allergy Immunol 2013;162:89-93.
55. Fernández-Antón MC, Alfageme-Roldán F, Ciudad-Blanco C, Suárez-Fernández R. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients. Actas Dermosifiliogr 2014;105:312-323.
56. Samorano LP, Hanifin JM, Simpson EL, Leshem YA. Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis - a report of two patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:522-523.
57. Werfel T, Breuer K, Rueff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. Allergy 2006;61:202-205.
58. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;132:110-117.

29

Dermatitis por contacto

María de la Luz García-Cruz, Alejandrina Martínez-Vázquez, Diana Gómez-Aguilar, Nadezhda Camacho-Ordóñez, Daniela Rivero-Yeverino

INTRODUCCIÓN

La dermatitis por contacto alérgica es una enfermedad compleja y uno de los mayores desafíos para la salud pública y la inmunología.

PREVALENCIA

Se estima que 15 a 20% de la población general sufre este padecimiento. La exposición en el lugar de trabajo, la edad, el sexo, el uso de productos de limpieza y las predisposiciones genéticas se han identificado como los factores de riesgo más importantes. La dermatitis por contacto alérgica es dos veces más frecuente en mujeres. A menudo comienza a edad temprana, con prevalencia de 15% en niños de 12 a 16 años. La aparición de la enfermedad disminuye con la edad (debido a la reducción de las funciones inmunitarias), mientras que la frecuencia de sensibilización aumenta.

La dermatitis por contacto ocupacional ocupa el primer lugar entre las enfermedades profesionales en muchos países. La tasa anual de incidentes reportados en Europa es de 0.5 a 1.9%. Los individuos más afectados son los trabajadores de la industria del metal y de la construcción, peluqueros, trabajadores de la salud, empleados de la industria alimentaria, limpiadores y pintores.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de dermatitis alérgica por contacto se dividen en:

Adquiridos (enfermedades inflamatorias de la piel)

- Dermatitis por contacto irritativa (DCI): falla en la función de barrera de la piel después de la exposición a irritantes. Aproximadamente 10% de la población la padece y por tanto puede padecer dermatitis por contacto alérgica. Estudios recientes de los polimorfismos en el gen FLG que codifica para filagrina reportaron resultados contradictorios con respecto a si sólo es adquirido o inherente a la enfermedad.
- Dermatitis de estasis: es causada por insuficiencia venosa, lo que puede aumentar significativamente el riesgo de dermatitis por contacto alérgica.
- Dermatitis atópica: un factor de riesgo potencial es el eccema atópico, que a menudo ocasiona

reducción de la función de barrera cutánea y en consecuencia, facilita la penetración de toxinas y alergenos; sin embargo, las diferencias en la respuesta inmunológica de pacientes con eccema atópico frecuentemente parecen mitigar algunos de los efectos observados.

- Inherentes: son las variaciones genéticas que dan lugar a mayor susceptibilidad.
- El metabolismo y la posible activación de antígenos por las N-acetiltransferasas epidérmicas (NAT). Los estudios encontraron una relación entre el polimorfismo genético para las enzimas fase II y el riesgo de dermatitis por contacto alérgica. Los pacientes con este padecimiento tienden a tener N-acetiltranferasas epidérmicas con una actividad enzimática superior a la media. Los alelos con NAT de acetilación rápida cuentan con una baja sensibilización para PPD.

La eliminación homogénea del glutatión S-transferasa (GST) M1 y T1 mostró relación con mayor sensibilización a timerosal. Asimismo, se confirmó en otro estudio que el papel de GST tiene riesgo elevado de sensibilización al cromato en trabajadores de la industria del cemento con un fenotipo nulo GST-T1.

- La mutación en TNF (factor de necrosis tumoral, por sus siglas en inglés) en la posición 308 se asocia con mayor susceptibilidad a la sensibilización por cromato en trabajadores del cemento.
- Los pacientes homocigotos a IL16-295C se encuentran con mayor frecuencia entre personas polisensibilizadas con dermatitis por contacto alérgica.
- En el entorno laboral
- Diátesis cutánea atópica
- Antecedente de eccema de manos
- Más de 3 horas de trabajo húmedo por día
- Lavado de manos muy frecuente (personal de la salud, ya que se ha visto un incremento incluso de 60 veces al día de 4 años a la fecha)

FISIOPATOLOGÍA

Fase de sensibilización

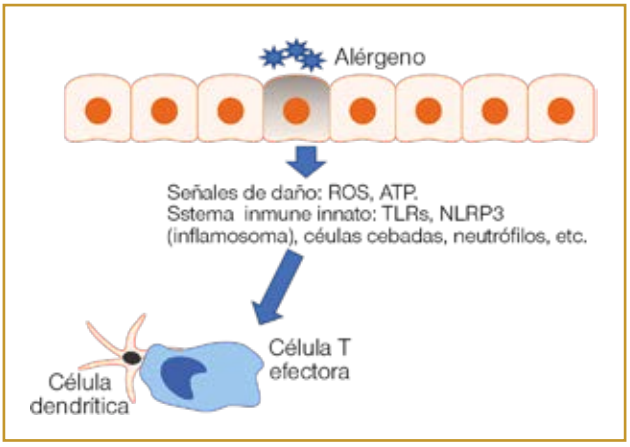
Los alergenos de contacto penetran la piel, causan estrés y daños en los tejidos; desencadenan la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), ATP de las células estresadas y se expresan patrones moleculares asociados al daño (DAMP). Estos forman parte del sistema inmunitario innato y envían señalización a través de los receptores tipo Toll (Toll Like Receptors, TLRs, por sus siglas en inglés) y la pirina del receptor tipo NOD3 (NLRP3). Esto desencadena la cascada inflamatoria, y en consecuencia la activación de las células dendríticas (CDs), que migra a los ganglios linfáticos que drenan la piel. Las células dendríticas se encargan de presentar los alergenos a las células T vírgenes, lo que lleva a su activación y diferenciación a células T efectoras. Con esto concluye la fase de sensibilización.

Fase de provocación

El contacto repetido de la piel con el mismo alergeno induce la activación de la cascada inflamatoria, las células T se reclutan en la piel en el sitio de contacto y ejercen sus funciones efectoras, lo que conduce a síntomas clínicos de dermatitis por contacto alérgica (**Figura 1**).

Con respecto al reconocimiento del antígeno como alergeno se han realizado varios ensayos *in vitro* basados en la reactividad de las proteínas. El ensayo de reactividad peptídica directa detecta el agotamiento de los péptidos modelo que contienen residuos de lisina o cisteína modificables. Los productos químicos electrófilos que se unen covalentemente al grupo ε-amino de la lisina o al grupo tiol (SH) de la cisteína se clasifican como posibles alergenos de contacto. De manera similar, la modificación covalente de los residuos de cisteína en la proteína citosólica Keap1 y la liberación subsiguiente y unión al ADN del factor de transcripción Nrf2 conducen a la activación de la lu-

Figura 1. Fase de provocación en dermatitis de contacto alérgica. El alergeno al contacto repetido con la piel provoca la liberación de sustancias reactivas de oxígeno y ATP, marcadores de daño celular; esto activa el sistema inmunitario innato y adquirido. Las células T efectoras migran al sitio de contacto y ejercen sus funciones, lo que se manifiesta en síntomas clínicos.



ciferasa en los queratinocitos HaCaT en el método de prueba de luciferasa ARE-Nrf2.

PRUEBAS DE PARCHE

Son un método bien establecido para diagnosticar dermatitis por contacto alérgica[1] mediante la respuesta de inmunidad celular retardada (tipo IV) y la estandarización de alergenos.

Existe un número determinado de alergenos cuyo índice de sensibilización es alto en la población normal, con ellos se ha confeccionado una lista denominada "serie estándar".[2]

La prueba de parche es el patrón de referencia en el diagnóstico de la dermatitis de contacto alérgica y se debe realizar cuando exista sospecha clínica y antecedentes sugerentes.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas de parche son de 60 a 80%, según el alergeno.[1]

No existe ninguna serie estándar de alergenos universalmente aceptada para aplicación en adultos o niños; sin embargo, las series estándares sirven como base primaria para la selección. La elección cuidadosa e individualizada de los alergenos que se sospechan causantes de la dermatitis debe basarse en el cuadro y en la historia clínica de la exposición de cada individuo que padece dermatitis de contacto alérgica (**Figura 2**).

MATERIAL NECESARIO

- Rotulador marcador hipoalergénico permanente
- Maquinilla para rasurar, desechable
- Diferentes baterías de contactantes que reúnen alergenos de un mismo grupo o de una misma profesión
- Batería estándar GEIDC (Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto) que contiene las principales sustancias que se encuentran en maquillajes, perfumes, cremas, fármacos, metales, etc.
- Baterías ocupacionales que se utilizan para peluquería, panaderos, calzado, etc., también hay baterías de fármacos específicos para anestésicos, AINES, corticoides, fotoprotectores, etc.
- Baterías específicas para mercuriales, caucho, dentales. En el caso de fármacos que no están estandarizados se puede preparar la prueba de parche con el fármaco implicado; en el caso de los comprimidos se pueden hacer diluciones con suero fisiológico o vaselina según sea el vehículo más apropiado (**Figura 3**).
- Banda adhesiva hipoalergénica para cubrir los contactantes (Menfix 20 cm x 10 m)
- Parches dispuestos en dos tiras de cinco cámaras adheridas a una tela adhesiva hipoalergénica (en el mercado existen varios)

No todas las cámaras de prueba de parche son iguales. Están hechas de diferentes materiales, formas, tamaños y profundidades, incluso la cinta con la que se aplican a la parte posterior es diferente.

Hay una variedad de cámaras de prueba de parche comercialmente disponibles. Las marcas que más se utilizan son: Finn Chambers®, allergEAZE®, True test (www.smartpractice.com).

Las tres características básicas que cada cámara debe tener son:

a) Una buena oclusión a la piel que evite que el alergeno se "derrame" más allá de la zona de prueba.

b) La cinta debe adherirse bien a la piel y no debe ser irritante.

c) Todos los componentes del panel deben estar hechos de materiales inertes que no causen reacciones de la piel.

Sin embargo, el mayor avance en las cámaras de prueba de parche ocurrió a principios de 2013 con la

Figura 2. Equipos de alergenos.

Figura 3. Baterías para mercuriales.

introducción de Finn Chambers AQUA® y allergEAZE-clear® (www.smartpractice.com). Estas nuevas cámaras son resistentes al agua y permiten que los pacientes practiquen ejercicio moderado o tomen una ducha mientras prueban el parche. La cinta utilizada para estas dos cámaras es una película de poliuretano transparente recubierta por una cara con adhesivo acrílico de calidad médica.

CÁMARA DE FINN

Es una cámara para pruebas epicutáneas que ofrece, debido a su diseño, una oclusión completa de la prueba. Es de aluminio, con un diámetro interior de 8 mm que cubre una superficie de 50 mm^2 y tiene capacidad de 20 microlitros.

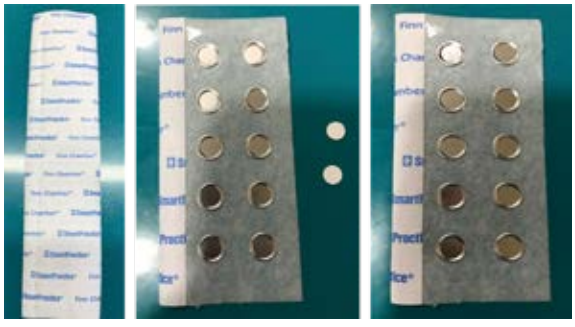
Las cámaras vienen montadas en cinta adhesiva Scanpor con protección, papel que se desprende fácilmente, y en tiras de 10 (2 x 5) y 5 (1 x 5), y llevan un papel protector que puede quitarse fácilmente.

La cámara de Finn no debe utilizarse para soluciones acuosas con compuestos de mercurio debido a la incompatibilidad de éstos con el aluminio de la cámara. Para estos casos existen cámaras recubiertas con una capa de polipropileno.

El aluminio puede potenciar la polimerización de acrilato; se han observado falsas reacciones negativas con soluciones de acetona de cola de cianoacrilato de etilo (**Figura 4**).

Se determinó que el volumen de la cámara de Finn era de 25 microlitros. Estos estudios sugieren que el volumen óptimo de la sustancia de ensayo semisólida es de 12 a 15 microlitros; 18 a 21 microlitros causaron extrusión significativa de la sustancia de ensayo y adhesión inadecuada del adhesivo. Los discos de papel de cámara de Finn utilizados con soluciones absorben un máximo de prueba de 17.5 microlitros y mantienen 15 microlitros dentro de la cámara. La velocidad de evaporación de las soluciones de ensayo acuosas de las cámaras Finn fue de 1 mg/3 min; por lo tanto, las cámaras deben aplicarse rápidamente para evitar el secado.

Figura 4. Cámara de Finn.



Preparación de cámaras de FINN

Los semisólidos se aplican directamente en la cámara, a más de la mitad de ésta.

El volumen es de una barra de 5 a 6 mm si el diámetro es de 2 mm. No utilice papel de filtro. Los discos deben contener semisólidos.

En el caso de los líquidos se coloca un disco de papel en la cámara; humedezca bien el disco sin excederse, de ser así, elimine el exceso con papel poroso.

Coloque la prueba en la piel a pocos minutos de montar la cámara de Finn; no deje que el disco de papel filtro se seque.

Colocación de pruebas sobre la piel

La piel debe estar limpia, sana y libre de ungüentos, lociones, polvos, acné, dermatitis, cicatrices, cabello u otra condición que pueda interferir.

Se recomienda que el paciente tome un baño en la mañana antes de realizar las pruebas; si es necesario, la piel puede asearse con agua tibia.

El paciente debe permanecer de pie o en posición relajada, con la espalda doblada ligeramente hacia adelante.

Aplique parches preparados en la parte superior de la espalda adyacente a las vértebras. Un sitio de aplicación alternativo es la superficie exterior del brazo.

Pegue la cinta en la piel desde el extremo inferior y ruede lentamente en la espalda empujando el aire; presione suavemente las cámaras en la piel para asegurar una distribución de alergenos adecuada.

Frote la cinta Scanpor suave, pero firmemente, para asegurar una buena adherencia.

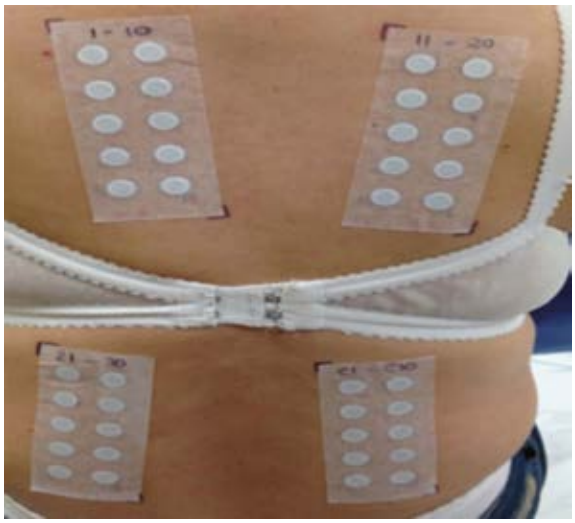
Marque la tira o cámara para ubicarla antes de retirarlas. Retire la cámara de Finn de la piel, verifique la oclusión (en forma de depresión en anillo alrededor de cada prueba).

Lea las pruebas a los 30 minutos de haberlas retirado (**Figura 5**).

TRUE TEST

Es una prueba diagnóstica lisa que consta de 36 sustancias en tres paneles ya preparados.

Figura 5. Las pruebas se leen a los 30 minutos del retiro.



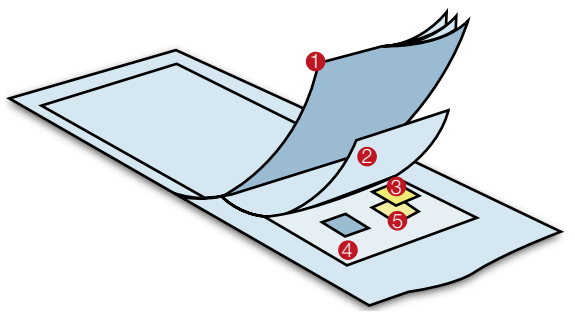
Es fiable porque garantiza la estabilidad de los alergenos durante todo su ciclo de vida.

Asegura la exactitud en el diagnóstico proporcionando la concentración alergénica óptima en cada uno de sus parches.

Diseño único de true test (Figura 6)

- Lámina exterior de embalaje: hermético y opaco, para proteger la prueba de luz y humedad.
- Fina cubierta de plástico de protección: protege los parches de daños físicos durante el almacenamiento y la apertura de la lámina exterior.
- Allergen-impregnadas de vehículo: cada alergeno se incorpora en un gel hidrófilo que se seca en una película fina. Esta película se hidrata con la humedad de la piel y el alergeno se libera.

Figura 6. True test.



- Cinta adhesiva: cada parche está unido a una cinta no tejida, oclusiva e hipoalergénica.
- Plástico de refuerzo oclusivo: soporte impermeable, flexible, asegura el contacto óptimo entre la piel y el alergeno (s) y promueve la penetración máxima (**Figura 7**).

1. Abra el paquete y retire el panel de prueba.

2. Retire el plástico de protección que cubre la superficie de ensayo del panel.

3. Coloque la prueba en la espalda del paciente.

4. Con un marcador médico indique la ubicación de las dos muescas en los paneles.

AllergEAZE

Los allergEAZE son cámaras de ensayo de parches diseñadas para suministrar alergenos y proporcionar un medio para colocar alergenos o mezclas de éstos en contacto con la superficie de la piel.

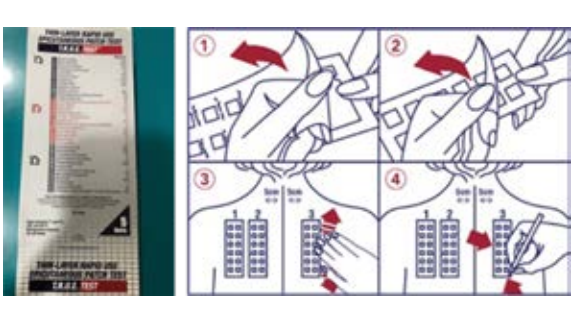
Las cámaras de prueba de parche de piel allergEAZE son: abiertas y fáciles de precargar, ideales para alergenos líquidos y semisólidos, cómodas para los pacientes debido a las esquinas redondeadas (paneles y cámaras) y material flexible.

Los allergEAZE están diseñados para una excelente oclusión, con una cámara pequeña, profundidad ideal, mayor separación y bordes elevados; son fáciles de usar, con muescas de registro precortadas y papel de filtro prefijado.

Son económicos: el volumen de la cámara pequeña requiere sólo mínimas cantidades de alergenos de prueba para un contacto óptimo con la piel, y funcionales: las pequeñas dimensiones del panel dejan espacio en la parte posterior para varios parches.

Cada cámara contiene papel filtro prefijado para su uso con alergenos líquidos o base de vaselina. La mayoría de las sustancias de ensayo comerciales son

Figura 7. Características de la True test.



adecuadas para las cámaras de prueba de parche de allergEAZE. **Figura 8**

Los paneles deben estar a temperatura ambiente para un rendimiento óptimo. No retire la línea de papel de protección. La adherencia es óptima cuando el revestimiento se retira justo antes de la aplicación del paciente. Utilice alergenos químicos estandarizados de alta calidad en una base acuosa o de vaselina. En casos especiales, los propios productos del paciente también pueden utilizarse con cuidado.

Ponga en la cámara 40 microlitros de la sustancia de ensayo. Para sustancias semisólidas se requiere generalmente una cinta de material de 4 mm (**Figura 9**).

Figura 8. Cámaras de prueba de parche.

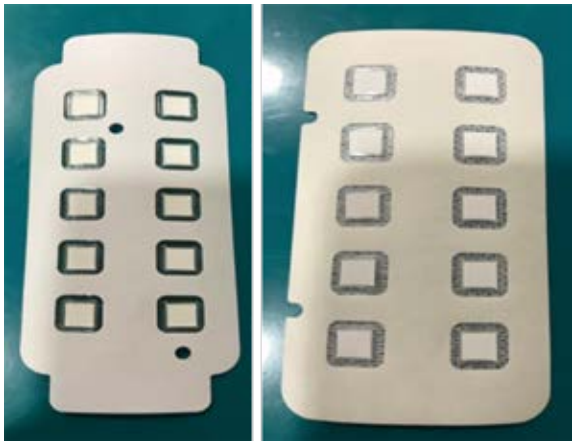


Figura 9. Tipos de prueba de parche.

Cámaras de prueba de parches resistentes al agua allergEAZE®

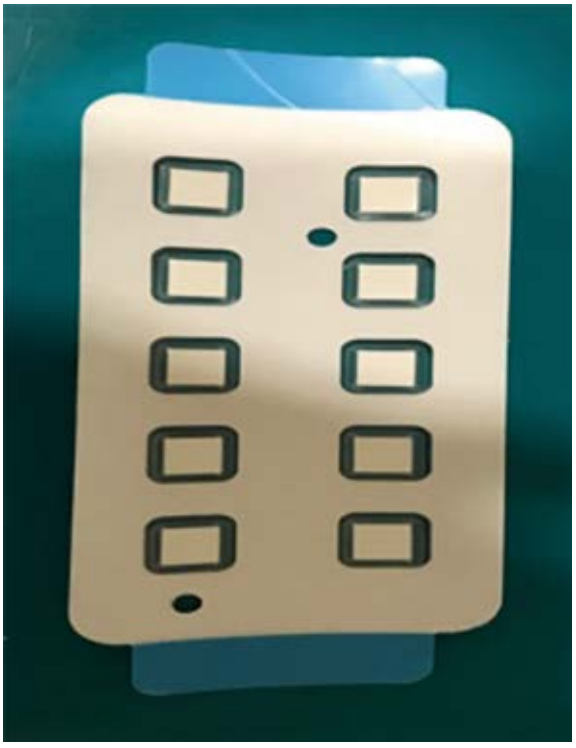
Las cámaras de prueba de parches transparentes allergEAZE cuentan con un panel de poliuretano transparente para pruebas de parches cutáneos que proporciona excelente resistencia a la humedad, adhesión fiable, óptima oclusión cutánea y comodidad para el paciente a medida que el material del panel se flexiona para permitir una mayor libertad de movimiento (**Figura 10**).

Aplicación de allergEAZE

El paciente debe estar en una posición relajada, con la espalda doblada ligeramente hacia delante. Aplique los paneles preparados en la parte superior de la espalda. Evite colocar los paneles demasiado cerca de las vértebras u otras áreas óseas. Una vez lleno y listo para aplicar, retire el soporte de papel.

Aplique el panel sobre la piel en el extremo inferior, y lentamente haga rodar el panel hacia arriba y sobre la piel, empujando hacia fuera el aire. Presione firmemente el espacio entre y alrededor de las cámaras para asegurar una óptima adhesión y oclusión. Presione suavemente

Figura 10. Prueba de parche resistente al agua.



las cámaras para lograr una distribución uniforme de los alergenos en cada sitio. **Figura 11**

LECTURA DE PRUEBAS DE PARCHE

Información al paciente

Debe informarse al paciente en qué consiste la prueba, qué es lo que se pretende y cómo se va a realizar, además de las normas a seguir en las 48 horas que deberá llevar las pruebas de parche en la espalda y en las siguientes 48 horas que son de lectura retardada. **Figuras 12,13 y 14**

Hay que comunicarle que deberá acudir con ropa cómoda que no sea demasiado abrigadora para evitar sudar, no mojarse la zona de las pruebas de parche en las 96 horas siguientes, no efectuar actividades físicas; en el caso de los niños, que a la hora del recreo permanezcan tranquilos.

No debe tomar antihistamínicos mientras dure la prueba aunque sienta molestias o prurito, ni aplicarse cremas en la zona hasta que se haya realizado la última lectura. El médico debe responder a todas las preguntas y dudas que le puedan surgir al paciente en relación con la prueba.

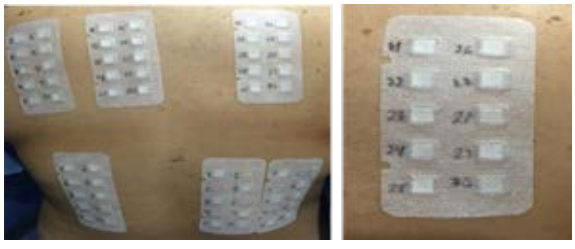
Los corticoesteroides orales deben suspenderse una semana antes, al igual que los corticoesteroides tópicos y la ciclosporina.[6]

Actividades de intervención

Las pruebas de parche se aplican en zonas de piel sana, sobre todo en la espalda, dejando la zona central libre. En caso de que la zona de la espalda resultara insuficiente, se pueden colocar en la cara externa de los antebrazos y en la zona anterior de los brazos (el antebrazo se elige en personas que sudan mucho).

La piel no debe haber recibido tratamiento cuatro semanas antes.

Figura 11. Colocación de los parches.



Se limpia la zona para retirar restos de cremas y si hay exceso de vello se rasura; entonces se colocan los extractos en las cámaras de las cintas adhesivas de material hipoalergénico (AllergEAZE o cámara de Finn), o las tiras de True Test con las sustancias ya preparadas en la espalda y se rotula con un marcador permanente.

Se cubren las cámaras con una banda adhesiva hipoalergénica[5] (Mefix de 20 cm). A las 48 horas se retira la cinta adhesiva y después los parches; haciendo una lectura a los 30 o 60 minutos, ya que en el momento de retirarlos la zona se pone eritematosa y hay que esperar a que recupere su aspecto.

Se vuelve a marcar la zona donde estaban los parches y se deja sin ocluir. Se le recuerda al paciente que tiene que actuar durante las 48 horas siguientes de la misma forma que si llevara los parches. Pasadas 72 a 96 horas se realiza la lectura definitiva.

Observaciones

En algunas pruebas de parche de fármacos es necesario hacer otra lectura más retardada. Se recomienda aplicar las pruebas de parche los lunes y hacer la primera lectura los miércoles y la segunda lectura los viernes.

Efectos adversos

Síndrome de piel irritable, reactividad de la piel en esos momentos, por lo que no son valorables las pruebas de parche y hay que repetirlas en otro momento para evaluar la positividad de la prueba. La reacción también puede aparecer en zonas diferentes al lugar donde se aplicaron las pruebas de parche. Falsos positivos por reacciones irritativas producidas por el propio apósito adhesivo o bien reacciones debidas a efectos tóxicos por concentración excesiva de la sustancia a testar. Falsos negativos debido a mala oclusión, tiempo de aplicación o baja concentración del alergeno.

ALERGENOS FRECUENTES

Los desencadenantes de la dermatitis por contacto comúnmente se encuentran en objetos de uso diario por trabajo o entretenimiento: cosméticos, joyería, solventes, plantas, medicamentos, agentes de limpieza, polvos, resinas naturales o sintéticas, conservadores, productos para aseo y cuidado personal, como jabones, aceites, champús, detergentes, desinfectantes. Las reacciones fotoalérgicas pueden ser causadas por una amplia variedad de medicamentos, entre ellos: AINES, antibióticos, neurolépticos, antineoplásicos e hipoglucemiantes.[1]

Figura 12. Lectura de pruebas de parche.

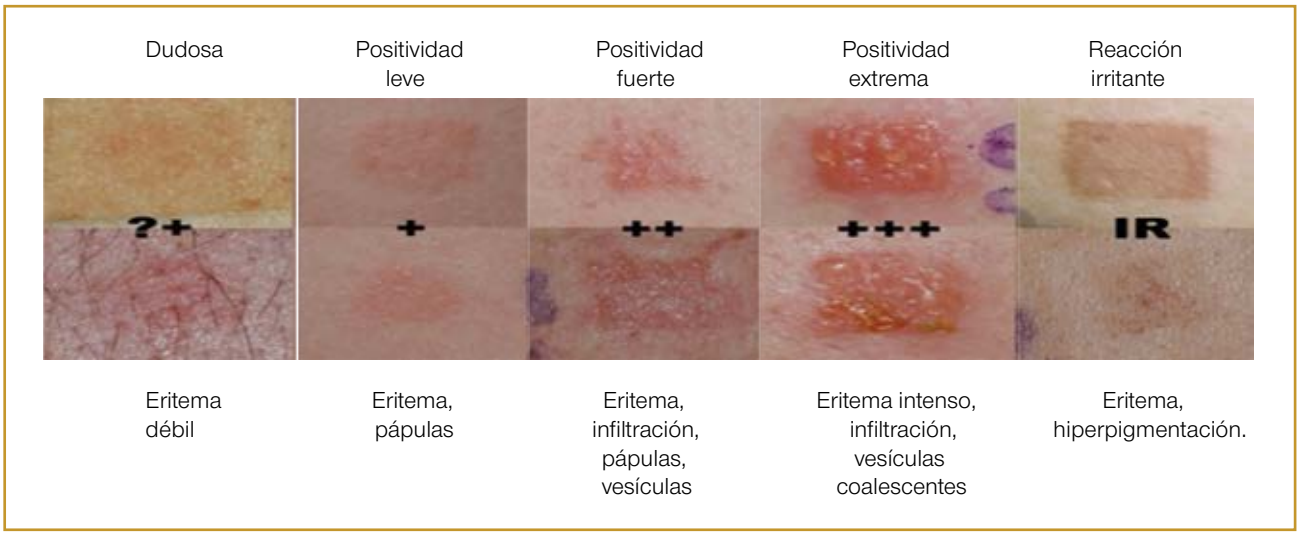


Figura 13. Cotejo de la lectura.

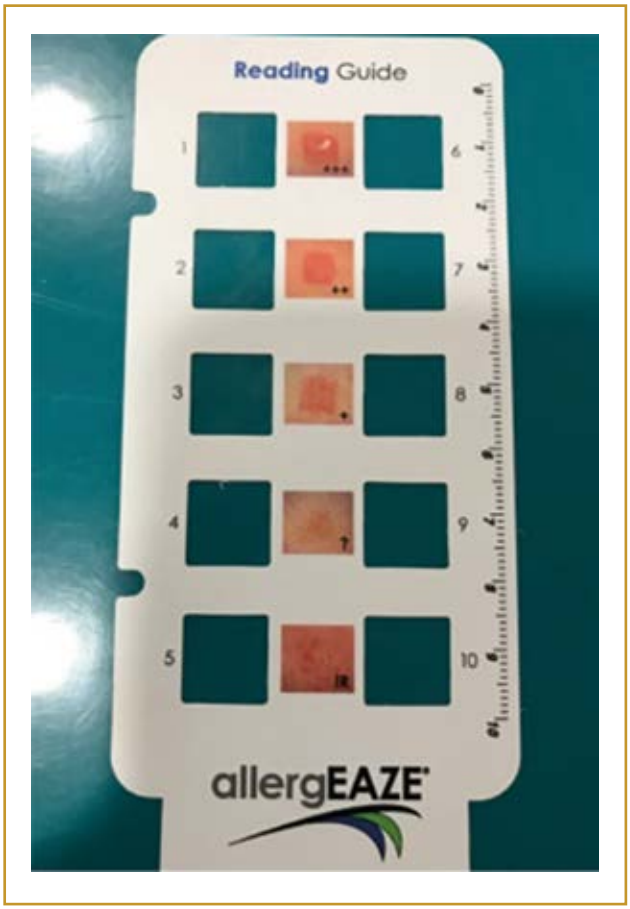


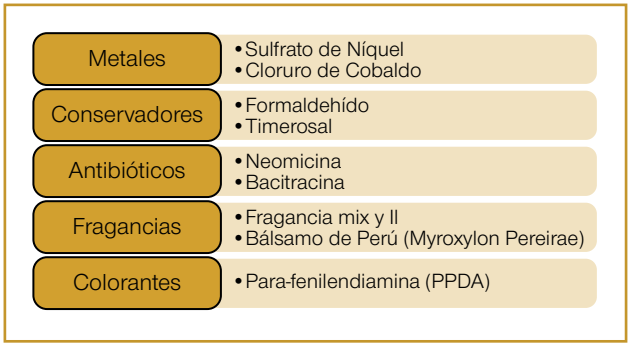
Figura 14. Reacción cutánea de la prueba.

En las series mundiales los alergenos mayormente implicados en el origen de este padecimiento son sulfato de níquel, cloruro de cobalto, formaldehído, timerosal, neomicina, bacitracina, fragancia mix I y II, bálsamo de Perú (*Myroxylon pereirae*), parafenilendiamina (PPD), que se agrupan para su tratamiento.[2] Estudios realizados en población pediátrica evidencian que los alergenos más comunes en este grupo etario son, por orden de frecuencia: níquel, timerosal, tolueno-2,5-diamina, sales de oro, neomicina, bálsamo de Perú, mezcla de fragancias, lanolina, formaldehído, corticoesteroides, propilenglicol, cloruro de benzalconio, Khaton CG.[3,4] **Figura 15**

Níquel

Este metal es la primera causa de dermatitis por contacto alérgica en la población en general; afecta a niños y adultos, con mayor incidencia en mujeres. Es un material ubicuo que se encuentra en diferentes instrumentos industriales y de consumo, como cierres, manijas, mo-

Figura 15. Series de alergenos.



nedas, baterías, teléfonos móviles, joyería, cubiertos, cuerdas de instrumentos musicales, *stents*, clips, llaves, armazones de lentes, herramientas, hojas de afeitar y artefactos de cocina, entre otros. También puede encontrarse en: chocolate, bebidas de cacao, nueces, mariscos, dátiles, higo, piña, ciruelas, frambuesas, lentejas, chícharos, soya, espinacas, germinado, arroz, trigo, avena y semillas de girasol, entre otros, aunque una dieta de reducción en su consumo no ha mostrado efecto en los síntomas cutáneos.

En artículos que se sospeche puedan contener níquel se utiliza el equipo diagnóstico compuesto dimetilglioxima a 1% e hidróxido de amonio al 10% que mediante gravimetría al contacto revelan el contenido del metal con un cambio de color.[1,2,5]

Otros nombres son: sulfato de níquel, Ni+, acero inoxidable.

Cobalto

Metal de color azul característico; se encuentra en diferentes elementos de la naturaleza y puede hallarse en aleaciones con otros metales. Una cuarta parte de los pacientes sensibilizados al níquel reaccionan al cobalto, lo que causa mayor severidad en la expresión clínica.[1,5] Se puede encontrar en porcelana, vidrio, cerámica, barnices, pinturas, crayones, objetos metálicos, botones, cierres, joyería, herramientas, tintes para cabello, antitranspirantes, sombras para ojos, cemento, ladrillos, materiales de construcción, como catalizador de resinas de poliéster, manufactura de llantas y para uso médico en prótesis dentales, metálicas y preparaciones de vitamina B_{12}.

Otros nombres: azul cobalto, dicloruro de cobalto hexidratado, cloruro de cobalto hexidratado.

Formaldehído

Gas incoloro e inoloro que se usa principalmente como conservador debido a sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas. Se libera en el humo de la quema de madera, carbón, cigarros, gas natural y queroseno. Se encuentra en resinas, cosméticos, jabones, champús, maquillaje, barniz de uñas, burbujas de baño, cremas, desodorantes, pastas dentales, productos de limpieza del hogar, adhesivo en artículos de madera y melamina, pinturas, removedores y bases, líquido embalsamador o preservante de tejidos; aumenta la resistencia del papel y el plástico al contacto con agua o grasa.

En la actualidad su naturaleza alergénica y carcinogénica ha generado su desuso en muchos productos; sin embargo, se ha sustituido por los liberadores de formaldehído como quaternium 15, imidazolidinil urea, diazolinidil urea, DMDM hidantoína y bronopol, que si bien no se trata en realidad del gas sí lo liberan progresivamente y tienen baja capacidad irritante.

Otros nombres: formalina, óxido de metileno, metanal, metilaldehído, oximetileno, óxido morbicida.[1,2,6]

Neomicina y bacitracina

Agentes antimicrobianos que se utilizan ampliamente en preparaciones farmacológicas como cremas, ungüentos, lociones, soluciones oftalmológicas y óticas. Los individuos con dermatitis atópica conforman un grupo de riesgo para la sensibilización por su uso y la alteración de la barrera cutánea.[6]

Bálsamo de Perú

Es una resina que se obtiene del árbol *Myroxylon pereirae*. Sus componentes son geraniol, eugenol, isoeugenol, hidroxicitronelal, alcohol cinámico, aldehído cinámico, aldehído α-amilcinámico, ácido ferúlico, coniferina, ácido benzoico y vainilla. Se utiliza como fragancia y saborizante, por lo que se puede encontrar en muchos productos de uso personal, cosméticos, perfumes, lociones, champús, acondicionadores, productos de higiene bucal, aromatizantes, velas aromáticas, productos para mascotas, también en alimentos como canela, clavo, cítricos, vainilla, tomate, curry, paprika, jengibre y bebidas saborizadas y de cola.[6]

Otros nombres son: bálsamo negro, quina, tolú, bálsamo indio.

Mezcla de fragancias I y II

Las fragancias son mezclas complejas que contienen cientos de sustancias químicas; actualmente existen más de 5,000 en uso. Se pueden encontrar en cosméticos y productos de cuidado personal, productos de aseo y medicamentos.

Para su estudio y diagnóstico se han agrupado según su frecuencia y capacidad alergénica en mezcla de fragancias I y de fragancias II. **Cuadros 1 y 2**

Parafenilendiamina

Es un compuesto orgánico azoico incoloro; se utiliza ampliamente en colorantes porque al mezclarse con oxígeno adquiere su color negro característico. Se encuentra en tintes para cabello, cosméticos de color oscuro, reveladores fotográficos, placas de litografía, tintas para fotocopiadoras o impresoras, plásticos negros, aceites, gasolina o engrasantes, tintes para cuero y en tatuajes temporales mezclado con henna natural.

Pertenece al grupo de sustancias químicas derivadas del ácido paraaminobenzoico (PABA), por lo que puede ocasionar reacción cruzada con anestésicos locales como procaína o novocaína, antibióticos tópicos como sulfonamidas y cosméticos, principalmente bloqueadores con derivados PABA.

Otros nombres con los que se le conoce son 1,4-fenilendiamina, 1,4-bencenodiamina y 1,4-diaminobenceno.

Cuadro 1. Mezcla de fragancias[8]

Alcohol cinámico
Aldehído amilcinámico
Aldehído cinámico
Hidroxicitronela
Geraniol
Eugenol
Isoeugenol
Musgo de encina absoluto

Cuadro 2. Mezcla de fragancias II

Lyral
Citral
Farnesol
Citronela
Cumarina
Aldehído hexilcinámico

TRATAMIENTO

La clave está en identificar la causa de la dermatitis de contacto y evitar el posible agente desencadenante, así como medidas generales (**Anexo 1**) que ayuden a proteger contra la reexposición al agente que lo provoca. Se deberán investigar de acuerdo con la causa los productos que contengan el desencadenante de dermatitis.

Preferentemente se deberá proporcionar a los pacientes información escrita de todos los alergenos identificados: nombre, sinónimos, utilización común y ejemplos de los tipos de productos que pueden contenerlo.

Hay que asesorar a los pacientes para leer listas de ingredientes de todos sus productos para el cuidado de la piel antes de la aplicación y en la compra de productos nuevos. Los ingredientes de un producto suelen figurar en la etiqueta o en el embalaje.

La piedra angular de la dermatitis de contacto será la hidratación de la piel, evaluando el estado general de la misma, siempre y cuando no haya soluciones de continuidad.

Hidratantes: los hidratantes enriquecidos con lípidos inducen mejor respuesta a corto plazo en las lesiones de dermatitis por contacto (como los petrolatos y *cold cream*), además de servir como bases protectoras o de barrera que evitarán la agresión de agentes químicos causantes; sin embargo, las cremas que sirven de protección o barrera sólo pueden utilizarse cuando la piel está intacta, pues podrían agravar la inflamación preexistente en una piel lesionada. Cuando la inflamación de la piel es mínima y existe predominantemente xerosis, los emolientes son de gran utilidad, pero deberá tenerse en cuenta el grado de resequedad para la utilización de cremas (piel ligeramente reseca o al inicio de su dermatitis) o ungüentos (piel extremadamente seca) y la dosis deberá ser tolerada por el paciente, así como su periodicidad, destacando la frecuencia continua para mantener la hidratación de la piel.

Agentes secantes: cuando las condiciones de la piel ameritan un agente secante se deberá utilizar óxido de cinc, harina de soya o acetato de aluminio, considerando la historia clínica para evitar exacerbaciones, y posteriormente se utilizarán emolientes.

Esteroides: los esteroides tópicos disminuyen la inflamación, pero hay que tomar en cuenta su potencia, topografía del paciente y grado de inflamación. Para calcular de forma práctica la dosis se toma con base en la unidad del pulpejo índice (*FTU finger tip unit)*; la dosis calculada de un tubo con orificio de 5 mm de diámetro y de la articulación interfalángica distal a la punta del dedo es 1 FTU = 0.50 g. La aplicación semanal de acuerdo con la superficie corporal total según la edad es: hasta 6 meses = 35 g, hasta 1 año = 45 g, hasta 4 años = 60 g y de 18 años o más = 155 g. Se puede administrar una a dos veces al día en sitios afectados, inicialmente 4 a 6 semanas y reevaluar. Si hay mejoría, reducir gradualmente la frecuencia, pero puede necesitar terapia 2 veces por semana, en mantenimiento si es grave.

Antihistamínicos: pueden ayudar a aliviar el prurito.

Esteroides sistémicos: es posible que los corticoesteroides sistémicos se requieran por periodos cortos durante la fase aguda de una dermatitis de contacto grave; solo se indican en casos muy específicos en los que está afectada más de 20% de la superficie corporal, en zonas faciales extensas o cuando hay bulas. El esteroide recomendado es prednisona a dosis de 0.5 mg/kg/día, sin exceder los 60 gramos al día.

Tacrolimus: los inhibidores de la calcineurina tópicos deben considerarse especialmente para los sitios propensos a la atrofia inducida por el tratamiento prolongado con esteroides, tales como la cara y el cuello. En un estudio comparativo aleatorizado de pacientes con dermatitis por contacto alérgica de las manos se halló que la eficacia del tacrolimus a 0.1% es similar a la de la pomada de furoato de mometasona al 0.1%. También se evaluó la eficacia en pacientes con dermatitis por contacto con níquel en concentración a 0.1%, y se apreció mejoría clínica de 80% en comparación con 30% en el que se utilizó sólo con vehículo. Se aplica cada 12 horas hasta la mejoría clínica del paciente.

Alitretinoína tiene indicación en el tratamiento crónico del eccema grave.

Azatioprina**:** los inmunosupresores son opciones de segunda línea para los pacientes con dermatitis crónica que no responden a la terapia tópica convencional. Se observó en un estudio clínico controlado, doble ciego, aleatorizado, que la azatioprina a dosis de 100 mg al día durante 6 meses tuvo eficacia clínica de 90% en comparación con la betametasona a dosis de 2 mg al día, con eficacia de 100%; sin embargo, este último grupo sufrió mayores efectos adversos. Se recomienda sólo en casos estrictamente seleccionados en los que exista contraindicación de glucocorticoides por los efectos adversos. Los tratamientos inmunosupresores también tienen sus propios efectos adversos relacionados.

REFERENCIAS

1. Cher-Han T. Contact dermatitis: Allergic and irritant. Clin Dermatol 2014;32:116-124.
2. Bernstein. Contact Dermatitis for the Practicing Allergist. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3(5):652-8.
3. Warshaw EM, Malbach HI. North America contact dermatitis gropup patch test. Dermatitis 2015;26(1):2011-212.
4. Castanedo-Tardan MP, et al. Dermatitis por contacto en Pediatría: revisión de opiniones actuales. Actas Dermosifiliogr 2011;102(1):8-18.
5. De Waard-van der Spek, et al .EAACI position paper for practical patch esting in allergic contact dermatitis in children. Pediatric Allergy and Immunology 2015;26:598-606.
6. Thyssen JP, White JM. Epidemiological data on consumer allergy to *p*-phenylenediamine. Contact Dermatitis 2008;59:327-43.

ANEXO

ANEXO 1. MEDIDAS GENERALES

1. Lavar las manos con agua tibia y sustitutos de jabón.
2. No usar joyas de metal, bisutería, anillos, pulseras y/o cualquier otro adorno que pueda ser causal de dermatitis irritativa o de contacto.
3. Secar perfectamente con papel o toalla y evitar el uso de secadoras a base de calor que podrían resecar más la piel o inflamarla. Si la afectación es en manos o pies deberá tener especial cuidado en pliegues interdigitales (entre los dedos) y alguna otra zona que pueda permanecer húmeda (pliegues axilares, ombligo, entrepierna).
4. Evitar contacto directo con shampoo, jabón en polvo, limpiapisos o algún otro solvente de cocina.
5. Utilizar compresas frías y húmedas para suavizar y aliviar la inflamación si se rompen las ampollas.
6. Usar guantes de tela y sobre ellos guantes de látex para evitar el contacto directo y por no más de 20 minutos, transcurrido ese tiempo, sustituirlos por guantes secos para evitar la humedad causada por el látex.

7. Usar ropa de protección. Las máscaras faciales, los lentes y otros elementos de protección pueden proteger de las sustancias irritantes, entre ellas, los productos de limpieza del hogar.
8. Aplicar un parche termoadherente para cubrir los cierres metálicos que están cerca de la piel. Esto puede ayudar a evitar una reacción a los botones a presión de los jeans, hebillas de cinturón o broches de ropa interior y exterior.
9. Evitar contacto directo con mascarillas de cabello, exfoliantes, tintes o algún otro agente acondicionador o de brillo (aceites).
10. Evitar la exposición directa a frutas cítricas para pelar o cortar (naranja, limón, mandarina, piña, toronja, etc.).
11. Si se desea comprar un producto nuevo para el cuidado de la piel, previo a usarlo se podrá realizar una prueba no oclusiva repetida. Aplicar una pequeña cantidad del producto en la cara anterior del antebrazo 2 veces al día, durante 1 a 2 semanas. Si se produce alguna reacción eccematosa, el producto debe evitarse.
12. Aplicar cremas lubricantes o de barrera el mayor número de veces posible.
13. El mecanismo de barrera de la piel se encuentra disminuido, por lo que habrá de proseguirse de manera continua con medidas generales, aunque la piel se encuentre aparentemente sana.

30

Angioedema hereditario

Sandra Agustina Nieto Martínez

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario debido a la deficiencia del inhibidor de C1 (C1-INH) es una enfermedad genética autosómica dominante rara. Se caracteriza por episodios recurrentes de edemas transitorios localizados en el tejido mucoso y submucoso, que aparecen en cualquier parte del cuerpo,[1] como consecuencia de la disminución de las concentraciones de antígenos C1-INH (angioedema hereditario tipo I) o C1-INH disfuncional (angioedema hereditario tipo II).[2] Se estima que el angioedema hereditario tipo I ocurre en 85% de los casos y, en 15% restante, en el angioedema hereditario tipo II. Las concentraciones de C4 se encuentran disminuidas en ambos tipos.[3] El angioedema hereditario tipo III (C1-INH normal) es irrelevante en niños y adolescentes; por eso solo se describirá el angioedema hereditario tipo I y II.[1-4]

GENÉTICA

La enfermedad es causada por mutaciones en el gen C1-INH (SERPING1).[5] Las mutaciones de novo suceden, aproximadamente, en 25% de las familias.[6] El gen que codifica el C1-INH se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 en la subregión q11.2-q13, y está compuesto de 8 exones y 7 intrones.[7,8] Se han identificado más de 300 mutaciones.[9] Es una enfermedad autosómica dominante; por tanto, por cada embarazo existen 50% de probabilidades de que se herede. La penetrancia es alta y la expresividad sumamente variable. La gravedad de los síntomas puede ser muy diferente, incluso en una misma familia. Si bien los defectos genéticos se encuentran en pacientes de uno y otro sexo, el fenotipo es más común en el femenino y la enfermedad es más severa. Al parecer existe una clara correlación genotipo-fenotipo. Hasta el momento la gravedad de la enfermedad no puede predecirse.[10,11,12]

PREVALENCIA

La prevalencia del angioedema hereditario por deficiencia del C1-INH no se conoce con exactitud. La frecuencia estimada en el mundo varía de 1:10,000 a 1:150,000 personas, sin diferencias en cuanto a raza o género,[13,14] y acontece en 2% de todos los casos de angioedema.[15]

PATOGÉNESIS

El C1-INH es un miembro de la superfamilia de inhibidores de serin proteasas (serpina) y es el principal

inhibidor de diversas proteasas de complemento (C1r, C1s, lectina unida a manosa asociada a la serin proteasa 1 y 2) y proteasas del sistema de contacto (calicreína plasmática, factor de coagulación XIIa) y un inhibidor relativamente menor de la proteasa fibrinolítica plasmina y de la proteasa de coagulación del factor XIa.[11,16] La deficiencia del C1-INH resulta en una activación descontrolada del sistema de contacto y liberación de bradicinina, el mediador más importante del incremento de la permeabilidad vascular y de las manifestaciones de angioedema.[16,17,18] La bradicinina es un nanopétido que se genera cuando la calicreína plasmática activa, escinde el cininógeno de alto peso molecular. La calicreína plasmática se activa a partir de su cimógeno inactivo por la proteasa factor XII. Tanto la calicreína plasmática como el factor XII, normalmente son inhibidos por C1-INH. La bradicinina tiene un número importante de efectos en el cuerpo, incluida la homeostasis normal, respuesta inmunitaria normal, inflamación, tono vascular y permeabilidad vascular. La bradicinina, al unirse a los receptores B2 de las células endoteliales, condiciona un incremento de la permeabilidad vascular,[11] a través de la fosforilación de caderina del endotelio vascular y la activación de la fosfolipasa, que conduce a la movilización del calcio intracelular, permite el flujo del plasma desde el compartimiento vascular al compartimiento intersticial, con la consecuente formación de edema. **Figura 1**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El angioedema hereditario es una enfermedad genética; por lo tanto, la deficiencia del C1-INH persiste desde el nacimiento. Sin embargo, solo una minoría tiene síntomas en el periodo perinatal. Las manifestaciones clínicas se inician durante la infancia, por lo general antes de los 6 años. Los ataques de edema laríngeo son particularmente raros antes de los tres años y tienden a ocurrir más tarde que otras manifestaciones. Los ataques de angioedema frecuentemente se incrementan alrededor de la adolescencia, y hay cambios sustanciales en la actividad de la enfermedad, sobre todo en las niñas, por la pubertad. Antes de la segunda década de la vida la mayoría de los pacientes manifiesta síntomas de angioedema.[15,19] Debido a la rareza de la enfermedad y al hecho de que los síntomas clínicos semejan otras formas de angioedema, el angioedema hereditario por deficiencia de C1-INH con frecuencia es mal diagnosticado. Por lo tanto, hay un retraso considerable entre el primer síntoma de angioedema y el diagnóstico.[20] En un estudio efectuado en 8 países europeos se observó un retraso en el diagnóstico de 12.8 años.[21]

Los síntomas característicos de angioedema hereditario incluyen: edemas espontáneos recurrentes de los tejidos de la piel y de las mucosas que imitan un edema alérgico de Quincke. En contraste con las reacciones alérgicas, el sitio edematizado tiende a ser pálido, duro, no depresible que, en ocasiones, causa dolor agudo inducido por la tensión. El hecho de no causar comezón puede ser útil en situaciones de emergencia para ayudar al diagnóstico diferencial, de una reacción alérgica. La urticaria es un síntoma atípico en el angioedema hereditario por deficiencia de C1-INH. En contraste, el eritema marginado puede manifestarse incluso en 25% de los pacientes, como síntoma prodrómico antes de la aparición de un ataque.[4]

El angioedema hereditario por deficiencia del C1-INH se manifiesta clínicamente con episodios recurrentes de edema en la piel, aparato gastrointestinal y vías aéreas superiores. Es una enfermedad incapacitante y el edema laríngeo puede llevar a la asfixia y muerte, si no es tratado.[3] Sin el conocimiento de la enfermedad subyacente, el cólico abdominal causado por edema intestinal puede dar lugar a una intervención quirúrgica (la mayor parte de las veces se confunde con apendicitis o íleo mecánico).

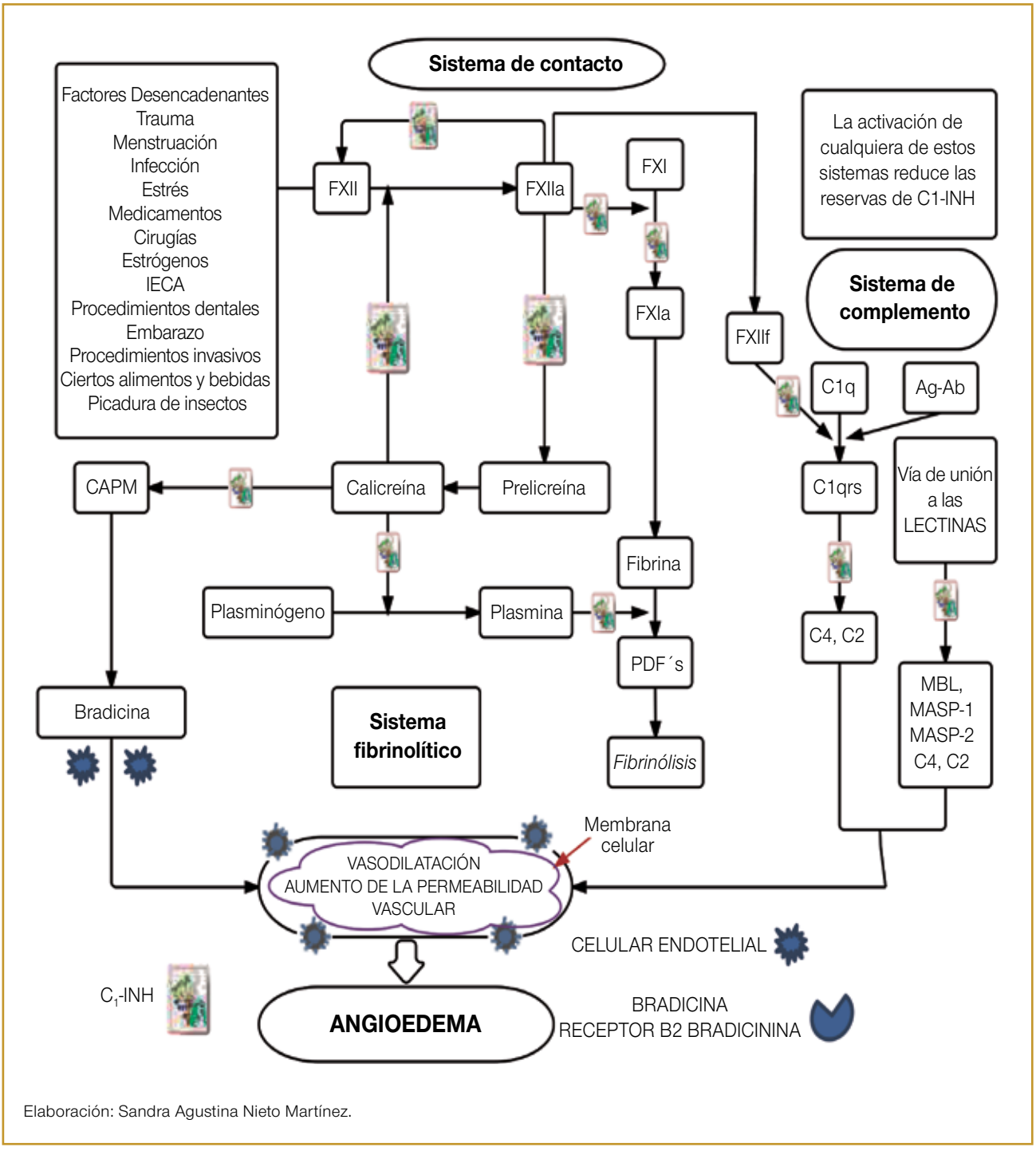
El ultrasonido abdominal puede orientar si las manifestaciones clínicas de abdomen agudo son producidas por una apendicitis o, bien, si la inflamación relacionada con el angioedema hereditario ha engrosado la pared intestinal, evitando con ello una cirugía innecesaria y riesgosa. Con menor frecuencia puede haber inflamaciones en la región genital y anal. Los ataques de angioedema evolucionan lentamente durante 24 horas y, en un lapso de 2 a 5 días, desaparecen espontáneamente.[4]

El factor desencadenante de los ataques de angioedema no siempre puede determinarse. Se ha relacionado con traumatismos menores, procedimientos dentales, infecciones (por ejemplo, el virus de Epstein-Barr o *Helicobacter pylori*), estrés mental, medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anticonceptivos con estrógenos, ciertos hipoglucemiantes orales (sitagliptina),[22] menstruación, esfuerzo físico, deportes de alto impacto, intervenciones médicas invasivas (endoscopias, colonoscopia, etc.), cambios de clima, fatiga, ciertos alimentos, embarazo, alcohol.[4,9]

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se han propuesto criterios para estandarizar el diagnóstico de angioedema hereditario. De acuerdo con estos criterios, cuando los pacientes cumplen con uno de los

Figura 1. Fisiopatogenia del angioedema hereditario. La disminución de la actividad de C1-INH implica un incremento en la producción de bradicinina. Ésta se une a los receptores B2 de las células endoteliales, incrementa la permeabilidad vascular con la consecuente formación de angioedema.



Elaboración: Sandra Agustina Nieto Martínez.

principales criterios clínicos y un criterio bioquímico, se establece el diagnóstico de angioedema hereditario. Los criterios no son absolutos y la historia clínica del paciente tiene prioridad, sobre todo en sitios donde las pruebas de laboratorio no están disponibles y en los casos sospechosos de angioedema hereditario tipo III.[3] **Cuadro 1**

El diagnóstico de angioedema hereditario debe sospecharse cuando el paciente tiene antecedentes de angioedema recurrente (más de 24 horas) y sin habones (urticaria) [11] y además tiene:

1. Historia familiar positiva
2. Inicio de síntomas en la infancia-adolescencia
3. Ataques de dolor abdominal recurrente
4. Edema de la vía aérea superior
5. Falta de respuesta a los antihistamínicos, glucocorticoides o epinefrina
6. Signos o síntomas prodrómicos antes de la aparición del edema
7. Edema frecuentemente asociado con un disparador (traumatismo)
8. Eritema marginado, de aspecto serpentiginoso
9. C4 bajo

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

El diagnóstico de angioedema hereditario tipo I se establece cuando el C1-INH antigénico y funcional es ≤ 50% del valor normal. En el angioedema hereditario tipo II, el C1-INH funcional es ≤ 50% y el antigénico mayor de 50% del valor normal.[20] **Cuadro 2, Figura 2**

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para angioedema hereditario[15]

I Criterios clínicos primarios
a) Angioedema subcutáneo no inflamatorio que dura más de 12 h
b) Dolor abdominal de etiología orgánica indefinido, que dura más de 6 h
c) Edema laríngeo recurrente
II Criterios clínicos secundarios
a) Antecedentes familiares de angioedema hereditario
III Criterios bioquímicos
a) Inhibidor de C1 cuantitativo, <50% en dos muestras distintas
b) Inhibidor de C1 funcional, <50% en dos muestras distintas
c) Mutación en el gen del inhibidor de C1

Recomendación 1

En todos los pacientes con sospecha de angioedema hereditario tipo I-II (angioedema recurrente en ausencia de una causa conocida) debe realizarse la cuantificación de las concentraciones sanguíneos de C4, C1-INH antigénico, y determinar la funcionalidad de C1-INH. Si estas pruebas están anormalmente bajas deben repetirse para confirmar el diagnóstico.

Grado de evidencia: D

Fuerza de la recomendación: fuerte[11]

TRATAMIENTO

Con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes con angioedema hereditario y de sus familias, es importante proporcionarles orientación acerca del curso clínico de la enfermedad y los factores que desencadenan los ataques. Con esta medida pueden evitarse complicaciones graves; por ende, debe proporcionarse al paciente una tarjeta de emergencia con un plan de acción en caso de un ataque agudo e información por escrito, relativa al angioedema hereditario.

El riesgo de ataques de angioedema puede reducirse si se identifican y eliminan los factores que lo desencadenan. La experiencia en los grandes hospitales ha demostrado que 25-40% de los pacientes con edema laríngeo pueden sufrir asfixia y morir si no reciben tratamiento.[19,24-28]

Se recomienda la vacunación contra hepatitis A y B porque podrían administrarse productos sanguíneos durante el tratamiento de los ataques de angioedema hereditario.[11,29] Todos los pacientes deberían de recibir la vacuna contra la influenza.[11]

El tratamiento farmacológico del angioedema hereditario se divide en tres modalidades: tratamiento de los ataques agudos, profilaxis a corto y largo plazo. **Cuadros 3-6**

PROFILAXIS A CORTO PLAZO

Debe practicarse antes de un procedimiento quirúrgico o invasivo debido a que el traumatismo y el estrés emocional son consecuencias inevitables de la cirugía y factores desencadenantes de edema. La inflamación asociada con la cirugía suele aparecer 4 a 30 horas después del evento. Lo común es que el edema aparezca cerca del sitio del traumatismo quirúrgico; por esto una cirugía dental se considera de alto riesgo debido a su asociación con edema en la vía aérea superior.[31-36] Se recomienda que el paciente tenga siempre disponibles dos dosis de concentrado de Inhibidor de C1, ecallantide o icatibant.[36-40]

Cuadro 2. Diagnóstico por laboratorio de angioedema[15]

Tipo de angioedema	Niveles C_1-INH	Funcionalidad C_1-INH	C_4	C_3	C1q
Angioedema hereditario tipo I	Bajo	Baja	Bajo	Normal	Normal
Angioedema hereditario tipo II	Normal	Baja	Bajo	Normal	Normal
Angioedema hereditario tipo III	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
AEA	Bajo	Baja	Bajo	Normal/bajo	Bajo
IECA	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Idiopático	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

C1-INH: Inhibidor de C1, angioedema hereditario: angioedema hereditario, AEA: angioedema adquirido. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Recomendación 2.

Antes de las cirugías debe considerarse la profilaxis a corto plazo, sobre todo en la cirugía dental-intraoral, donde se requiere intubación endotraqueal y hay manipulación de vías respiratorias superiores o la faringe. La profilaxis también debe considerarse antes de procedimientos invasivos: broncoscopia o endoscopia. Además de la profilaxis, el paciente deberá permanecer en observación durante 36 horas y disponer en todo momento de terapia de rescate.

Grado de evidencia: D

Fuerza de la recomendación: fuerte.[11,15]

PROFILAXIS A LARGO PLAZO

La profilaxis a largo plazo de angioedema hereditario tipo I-II se refiere a la medicación regular para prevenir episodios de angioedema. La profilaxis a largo plazo debe considerarse en pacientes severamente sintomáticos; para esto deben tomarse en cuenta:

1. Severidad de la enfermedad.
2. Frecuencia de los ataques.
3. Calidad de vida del paciente.
4. Disponibilidad de recursos.
5. Imposibilidad de lograr un control adecuado con terapia sobre demanda.

Los medicamentos indicados son: concentrado del inhibidor de C1 o andrógenos atenuados. La decisión de prescribir uno u otro depende de las contraindicaciones, reacciones adversas, factores de riesgo de efectos adversos, tolerancia, respuesta a la intervención, y dosis necesaria para controlar los ataques. Ninguna de las modalidades profilácticas actuales es capaz de prevenir el edema de la vía aérea superior con certeza.[31-35] **Cuadro 6**

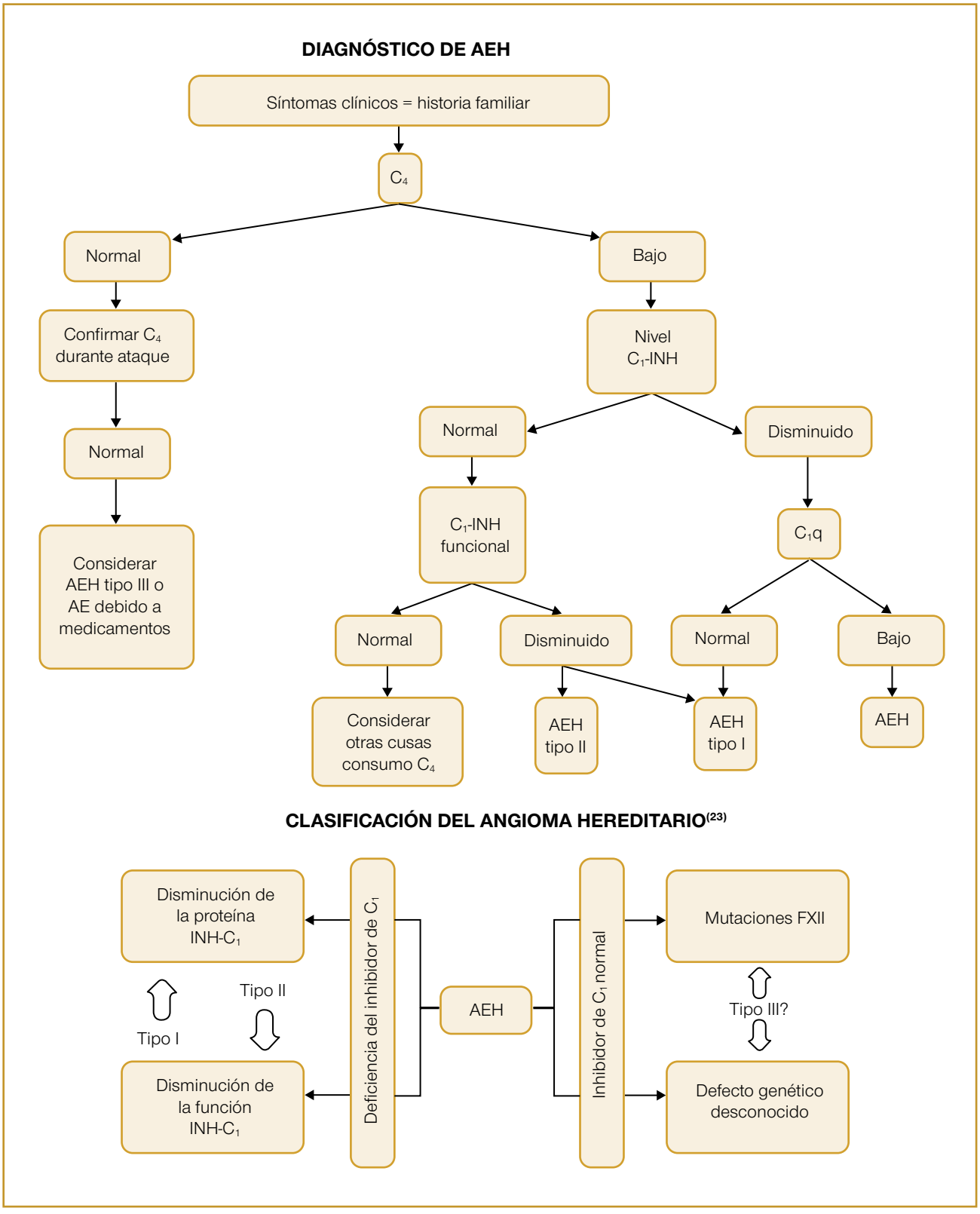
¿Qué hay de nuevo en tratamientos para el angioedema hereditario?

- Formulaciones subcutáneas de inhibidor de C1 derivado del plasma.
- Anticuerpos monoclonales subcutáneos (DX-2930): inhibidor de acción prolongada de la actividad de la calicreína plasmática.
- Inhibidor de la calicreína plasmática, vía oral (BCX-4161).

Recomendaciones generales para el tratamiento médico de los ataques de angioedema hereditario

- Reúna la historia clínica personal y familiar con las características de los ataques agudos de angioedema hereditario.
- Use oxigenación y oximetría de pulso.
- Hidrate al paciente.
- Use antiespasmódicos y analgésicos según sea necesario.
- Evite el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Aumente la dosis de la medicación crónica, para controlar los ataques agudos.
- Indique el tratamiento que esté disponible para controlar los ataques agudos de angioedema hereditario (plasma fresco, inhibidor de C1 esterasa, antagonista de los receptores B2 de bradicinina, o un inhibidor de la calicreína).[15]

Figura 2. Algoritmo diagnóstico del angioedema hereditario. C1-INH: inhibidor de la C1, angioedema hereditario: angioedema hereditario, AEA: angioedema adquirido.[11]



Cuadro 3[4] (continúa en la siguiente página)

Ingrediente activo-nombre comercial	Aprobado en	Aprobado para pacientes pediátricos	indicación en angioedema hereditario por deficiencia de C1-INH	Vía de administración
Concentrados de pdC$_1$-INH humano				
Berinert®	Europa, EUA México	Niños y adolescentes Niños >3años y mujeres embarazadas	Ataque agudo, terapia en casaa Ataque agudo	Intravenoso Intravenoso
	RIESGOS Y EVENTOS ADVERSOS		EVALUACIÓN SOBRE SU USO PEDIÁTRICO	
	Un riesgo teórico de transmisión de patógenos está asociado con todos los productos del plasma. No se han descrito hasta el momento tales transmisiones. El producto puede considerarse seguro. Se especuló que el uso a largo plazo de Berinert pudiera estar asociado con un aumento de la frecuencia de los ataques de angioedema hereditario-C1-INH.[2]		La eficacia y seguridad de Berinert a una dosis de 20 U / kg peso en pacientes pediátricos, es comparable con la de los adultos.	
Cinryze®	Europa EUA	Adolescentes Adolescentes	Ataque agudo, profilaxis a corto y largo plazo. Terapia en casa Profilaxis a largo plazo	Intravenoso Intravenoso
	RIESGOS Y EVENTOS ADVERSOS		EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN PEDIÁTRICA	
	Un riesgo teórico de transmisión de patógenos está asociado con todos los productos del plasma. No se han descrito hasta el momento tales transmisiones. El producto puede considerarse seguro.		La eficacia, seguridad y tolerabilidad de Cinryze en pacientes pediátricos, es comparable con la de los adultos. La dosis recomendada (1.000 U) es la misma para todos los tipos de ataques y para todos los pesos corporales. La escasez de datos sobre la dosificación basada en el peso es visto como crítico. Hasta la fecha, no se han observado efectos adversos en adultos y adolescentes a partir de dosis altas. Cinryze no está aprobado para el tratamiento de ataques agudos y la profilaxis en los niños.	
	Europa	NO	Ataques agudos	Intravenoso
Ruconest® (concentrado C1- INH recombinante humano)	RIESGOS Y EVENTOS ADVERSOS		EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN PEDIÁTRICA	
	Varios pacientes desarrollaron anticuerpos frente a antígenos de conejo (de la caspa y el cabello, no del C1-INH); las reacciones alérgicas se observaron raramente.		Hasta que se publiquen los datos sobre niños y adolescentes y se conceda la aprobación de la droga, Ruconest sólo debe usarse cuando esté específicamente justificado.	

Cuadro 3[4] (continúa en la siguiente página)

Ingrediente activo-nombre comercial	Aprobado en	Aprobado para pacientes pediátricos	indicación en angioedema hereditario por deficiencia de C1-INH	Vía de administración
Inhibidor de calicreína y antagonista de receptores de bradicinina				
Icatibant / Firazyr®	Europa, EUA	NO	Ataques agudos, terapia en casa	Subcutáneo
	RIESGOS Y EVENTOS ADVERSOS		EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN PEDIÁTRICA	
	Desde el punto de vista teórico, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, angina de pecho inestable, y en las primeras semanas después de un accidente cerebrovascular. Problemas clínicamente relevantes a este respecto, no se han observado a la fecha.		Sobre una base preliminar, no se puede hacer ninguna recomendación a favor de su uso, en niños y adolescentes, tomando en cuenta la falta de estudios en pacientes pediátricos.	
Ecallantide / Kalbitor TM Andrógenos atenuado subcutáneos Danazol / Danatrol® Danazol / Danokrin®	EUA	Adolescentes mayores de 16 años	Ataque agudo	Subcutáneo
	RIESGOS Y EVENTOS ADVERSOS		EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN PEDIÁTRICA	
	Riesgo de reacciones anafilácticas (la frecuencia según el sello de advertencia en la información de prescripción completa de EUA es de 3.9%.[21]		Son insuficientes los datos disponibles actualmente en el tratamiento de pacientes pediátricos. Por otra parte, no está disponible la aprobación europea.	
	RIESGOS Y EVENTOS ADVERSOS		EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN PEDIÁTRICA	
	Los efectos adversos más comunes son: virilización, aumento de peso, irregularidades menstruales, depresión/agresión, mialgia, y acné. Los efectos adversos tales como hipercolesterolemia, hipertensión, eritrocitosis, y tumores hepáticos, exigen la necesidad de revisiones médicas regulares. Por otra parte, trastornos del crecimiento y cierre prematuro del cartílago epifisario, son concebibles en los niños y no han sido suficientemente analizados en estudios clínicos.		Actualmente y teniendo en cuenta su perfil de reacciones adversas, los andrógenos no deben ser utilizados para la profilaxis a largo plazo en pacientes pediátricos con angioedema hereditario C1-INH. Tampoco se le puede dar una recomendación para la profilaxis a corto plazo, a pesar de que el danazol está aprobado en Suiza para niños > 12 años de edad.	
	Suiza	Adolescentes	Profilaxis a largo plazo	Oral
	Austria	No	Profilaxis a largo plazo	Oral
Danazol / Danocrine TM	EUA	Sin aprobación específica para niños y adolescentes	Profilaxis a largo plazo	Oral
Estanozolol / Winstrol TM	EUA	Niños y adolescentes	Profilaxis a largo plazo	Oral

Cuadro 3[4] (continuación)

Ingrediente activo-nombre comercial	Aprobado en	Aprobado para pacientes pediátricos	indicación en angioedema hereditario por deficiencia de C1-INH	Vía de administración
Antifribrinolí- ticos e	RIESGOS Y EVENTOS ADVERSOS		EVALUACIÓN SOBRE SU USO PEDIÁTRICO	
	Los efectos adversos más comunes son dependientes de la dosis, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea).		El uso de ácido ε-aminocaproico no se puede recomendar, ya que está aprobado en algunos países por las autoridades regulatorias para el tratamiento del angioedema hereditario. Debido a la dudosa eficacia del ácido tranexámico, se debe evitar su uso en la profilaxis a corto y largo plazo en pacientes pediátricos.	
Ácido Tranexámico/ Cyklokapron®	Austria	Sin aprobación específica para niños y adolescentes	Angioedema hereditario	Oral
	Suiza	Niños y adolescentes	Profilaxis a largo plazo, ataques agudos (para síntomas prodrómicos)	Oral
	Alemania	Niños y adolescentes	Profilaxis a largo plazo, posible profilaxis a corto plazo	Oral

a La terapia en casa está aprobada en 23 países Europeos (pero no en Suiza)

b Todavía no aprobado en Suiza

c No aprobado en Alemania

d Recomendación para elevar las dosis en ataques agudos

e Ácido e-Aminocaproico (Amicar™) no está aprobado para el tratamiento de angioedema hereditario Traducido y modificado, con autorización de la Dra. Inmaculada Martínez-Saguer

Cuadro 4. Tratamiento de los ataques agudos[30]

Fármaco-dosis-vía de administración	
Inhibidor de C1 derivado del plasma nanofiltrado (Berinert)	20 U/kg IV
Inhibidor de C1 derivado del plasma nanofiltrado (Cinryze, Cetor)	1000 U IV con posibilidad de una segunda dosis de 1000 U después de 60 minutos
Ecallantide (Kalbitor)	30 mg. SC
Icatibant (Firazyr)	30 mg. SC
Inhibidor de C1 recombinante humano (Rhucin)	50 U/kg ó 4200U IV dosis máxima

Los medicamentos actualmente utilizados en pediatría son: Berinert (cualquier edad), Cynrize (adolescentes) y Ecallantide a partir de los 16 años.[4]

Tratamientos disponibles para tratar pacientes con angioedema hereditario

- Danazol.
- Plasma fresco.
- Icatibant (Firazyr).
- Inhibidor de la C1 esterasa humano (Berinert).
- Nadroparina.

Cuadro 5. Parámetros a considerar para el tratamiento de ataques agudos en pacientes con angioedema hereditario[31,32]

Tratamiento	Edema torso y extremidades	Edema cara y cuello	Ataque abdominal	Ataque laríngeo
Esperar y observar (resolución espontánea)	±	-	-	-
Ácido tranexámico	+	+	+	+
Concentrado de Inhibidor de C1, Antagonista de receptores de Bradicinina, Inhibidor de Calicreína	±	+	+	+
UCI (intubación/traqueostomía)	-	-	-	+

UCI = unidad de cuidados intensivos + indicado ± considerar indicación - contraindicado

Cuadro 6. Tratamiento para profilaxis en angioedema hereditario[30]

Dosis del medicamento-vía de administración	
Inhibidor de C1 derivado del plasma nanofiltrado (Cinryze)	Corto plazo: 500-1,500U IV una hora antes del evento. Largo plazo: 1000 U IV cada 3-4 días
Danazol (Ladogal, Danocrine)	Corto plazo: 200 mg VO c/8 h por 5-10 días antes del evento Largo plazo adulto: ≤ 200 mg/día (100 mg cada 3 días-600 mg/día). Niños: 50 mg/día (50 mg a la semana-200 mg al día)
Ácido aminocaproico (Amicar)	Adultos: 1g VO 3 veces al día NIÑOS: 0.05 g/kg 2 veces al día (0.025 g/kg 2 veces al día-0.1 g/kg 2 veces al día)
Ácido tranexámico (Lysteda)	Adultos: 1g 2 veces al día (0.25 g 2 veces al día-1.5 g 3 veces al día) Niños: 20 mg/kg 2 veces al día (10 mg/kg 2 veces al día-25 mg/kg 2 veces al día)

El danazol se ha indicado, incluso, a niños sin otra opción de tratamiento, con los esperados efectos secundarios del fármaco.

Al transfundir plasma fresco congelado resulta en incremento de 2.5 mg/dL del inhibidor de C1 por cada 2 unidades de plasma fresco congelado. Su indicación es motivo de controversia debido a que contiene proteínas del sistema de contacto (cininógeno de alto peso molecular, calicreína, y además bradicinina), que puede exacerbar los ataques y ser peligroso en pacientes con edema laríngeo. La dosis para profilaxis a corto plazo o ataque agudo es en adultos: 2U una hora a 12 horas antes del evento. Niños: 10 mL/kg.

A partir de 1997 está disponible en México, sobre todo para la población de pacientes especiales (niños, mujeres embarazadas y lactando). La nadroparina es una heparina de bajo peso molecular que se indica a la dosis de 90 UI/kg de FXa o, bien, 0.1 mL por cada 10 kg, con una adecuada respuesta. Para mayor efectividad debe administrarse cuando el paciente tenga los síntomas prodrómicos o, bien, en los primeros minutos de inicio del ataque de angioedema. La vía de administración es subcutánea.[41]

CONCLUSIONES

Los pacientes con angioedema hereditario pueden tener una esperanza de vida más corta en comparación con la población general. Hace falta conocer más y mejor la enfermedad, efectuar un estudio genealó-

gico, establecer el diagnóstico adecuado e indicar el tratamiento correcto. Solo con estas medidas podrá reducirse la discrepancia en la esperanza de vida entre la población general y los pacientes con angioedema hereditario.

La medición del antígeno C4 es un estudio barato disponible en la mayor parte de los laboratorios; excluye el diagnóstico de angioedema hereditario con una precisión mayor a 95% y probabilidad de error inferior a 0.05. Este parámetro, junto con los datos clínicos, debe considerarse para realizar un tamizaje inicial en el diagnóstico diferencial de angioedema.[20]

REFERENCIAS

1. Jáuregui Presa I, et al. Acute abdomen in a patient with homozygous type I hereditary angioedema: rapid improvement in computed tomography scans after C1 inhibitor replacement. J Investig Allergol Clin Immunol 2013;23(7):504-21.
2. Rosen FS, et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. Science. 1965;148:957-8.
3. Agostoni A, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:S51-131.
4. Wahn VW, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents: A consensus on therapeutic strategies. Eur J Pediatr. 2012;171:1339-48.
5. Davis III AE. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. Annu Rev Immunol 1988;6:595-628.
6. Pappalardo E, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000;106(6):1147-54.
7. Gösswein T, Kocot A, et al. Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. Cytogenet Genome Res. 2008. 121(3-4):181-88.
8. Pappalardo E, Caccia S, et al. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. Mol Immunol. 2008;45(13):3536-44.
9. Zotter Z, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9:44.
10. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6:17.
11. Craig T, et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. 2012;5:182-99.
12. Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2):308-20.
13. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema. A broad review for clinicians. Arch Intern Med. 2001;161:2417-29.
14. Talavera A, et al. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascitis. Am J Gastroenterol. 1995;90(3):471-4.
15. Giavina-Bianchi P, Franca AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandez FR, Campos RA, Valle SO, et.al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. Clinics 2011;66(9):1627-36.
16. Davis III AE. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:633-51.
17. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. N Engl J Med. 2002;347(8):621-22.
18. Cugno M, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Trends Mol Med. 2009;15(2):69-78.
19. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Med (Baltimore). 1992;71(4):206-15.
20. Zanichelli A, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015;10:11.
21. Zanichelli A, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9:29
22. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. Hypertension. 2009;54:516-23.
23. M. Cicardi, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy. 2014;69:602-16.
24. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. Am J Med Sci. 1982;284:2-9
25. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. Am J Med. 2006;119:267-74.
26. Tanno LK, et al. Hereditary Angioedema: Clinical Characteristics and Outcome of 36 Patients. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(1S):S275.
27. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema (C'1 esterase inhibitor deficiency). J Clin Pathol. 2002;55:266-70.
28. Bork K, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med. 2003;163:1229-35.
29. Centers for Disease Control (CDC). Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Inactivated hepatitis B virus vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31:31722:27-8.
30. Tse K, Zuraw B. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2013;80(5):297-308.
31. Bowen T, et al. Hereditary angioedema: a current state-of- the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(1Suppl 2):S30-40.
32. Bowen T, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6:24.
33. Bowen T, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:629-37.
34. Gompels MM, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol. 2005;139:379-94.
35. Caballero T, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:422-41.
36. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;112:58-64.
37. Zuraw BL. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100(suppl 2):S13-S18.
38. Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8:663-72.
39. Van Sickels NJ, et al. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109:168-72.
40. Gompels MM, Lock RJ. Cinryze (C1-inhibitor) for the treatment of hereditary angioedema. Expert Rev Clin Immunol. 2011;7:569-73.
41. Majluf-Cruz A, Nieto-Martínez S. Long-term follow up analysis of nadroparin for hereditary angioedema. A preliminary report. International Immunopharmacology. 2011;(11):1127-32.

31

Alergia alimentaria

Blanca María Morfín-Maciel, Pablo Manuel Mérida-Rodríguez,
Alejandra Medina-Hernández

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a los alimentos sobrevienen después de la ingestión de un alimento o un aditivo. Estas reacciones pueden estar mediadas, o no, por mecanismos inmunitarios (**Figura 1**). Si participa el sistema inmunitario se trata de una alergia; pero si no, se tratará de una intolerancia alimentaria por deficiencia metabólica, una reacción farmacológica a alguno de los componentes, una reacción tóxica por contaminación o descomposición del alimento, o bien idiopática por susceptibilidad individual. Puede haber aversión o fobias a los alimentos.[1,2]

DEFINICIÓN

La alergia alimentaria es una reacción adversa a alimentos en la que se activa el sistema inmunológico. El alergeno causal puede ser una proteína o un carbohidrato, que desencadena una amplia gama de síntomas. La respuesta inmunitaria puede ser: *1)* mediada por IgE (tipo I); *2)* no mediada por IgE (tipo II citotóxica; tipo III por complejos inmunitarios o tipo IV por inmunidad celular); y *3)* mixta (**Cuadro 1**).[2]

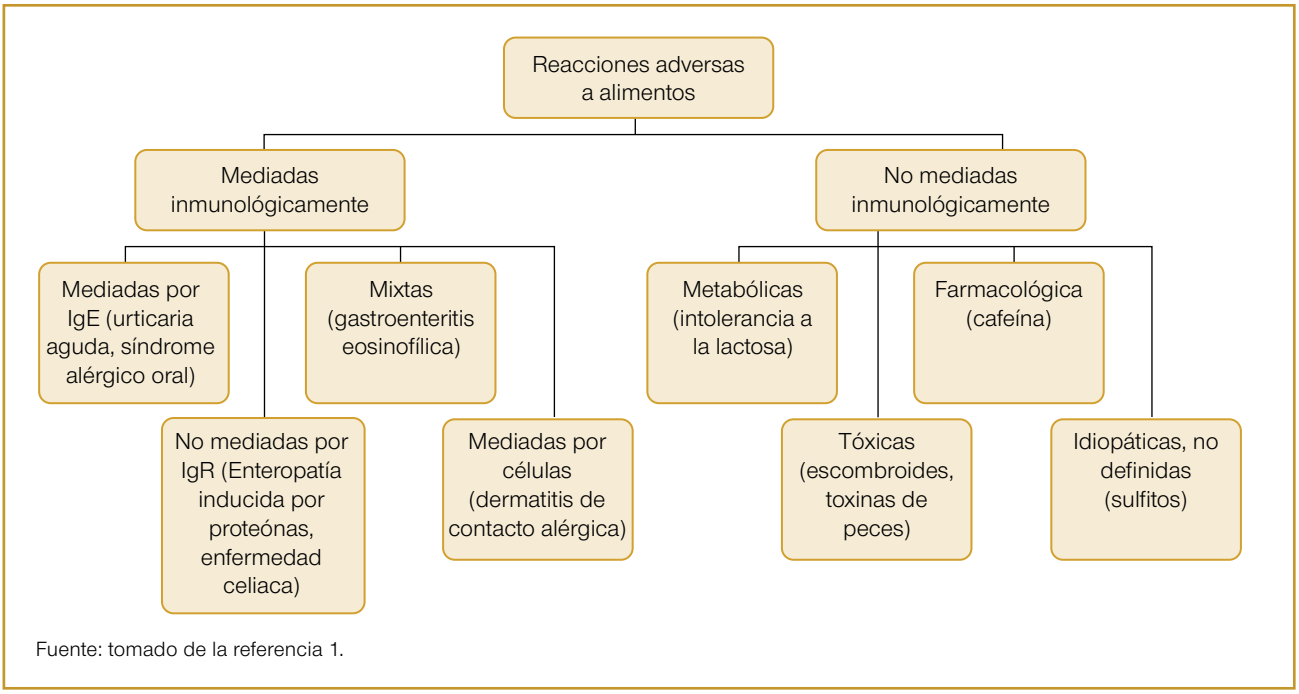
EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de alergia alimentaria ha aumentado de 5 a 10% en los últimos 10 años. Este incremento se debe a diversos factores genéticos y ambientales.[1] El estudio Mexipreval encontró dos picos de incidencia, a los 2 y a los 35 años; 75% tenían antecedentes de atopia y 57.1% tenían manifestaciones en la piel.[3] En un hospital se encontró una frecuencia de 2.7% de alergia alimentaria: 51% en niños menores de 5 años, sobre todo de la mediada por IgE.[4] La estimación puntual de prevalencia de alergia alimentaria es difícil, porque se utilizan diferentes definiciones y metodologías, que se complican con variaciones poblacionales, geográficas, etc. La percepción de alergia alimentaria en la comunidad es muy superior a la prevalencia real (12 y 25%), por lo que pudiera deberse a intolerancia alimentaria. Una revisión sistemática reciente en Europa de autorreporte arrojó una prevalencia acumulada de 17.3% y una prevalencia puntual de 5.9%.[5]

FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo genéticos, epigenéticos y ambientales. Los estudios genéticos reportan más de

Figura 1. Tipo de reacciones adversas a alimentos.



Fuente: tomado de la referencia 1.

Cuadro 1. Mecanismos inmunitarios de alergia alimentaria

Mediadas por IgE	No mediadas por IgE	Mixtas
Urticaria/angioedema	Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (FPIES).	Dermatitis atópica
Broncoespasmo	Enteropatía inducida por proteías alimentarias.	Esofagitis eosinofílica
Rinorrea, estornudos, prurito y obstrucción nasal	Proctitis/proctocolitis inducida por proteínas alimentarias.	Gastroenteritis eosinofílica
Anafilaxia por alimentos	Enfermedad celiaca	Colitis eosinofílica
Síndrome alérgico polen-frutas	Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)	

10 genes de susceptibilidad. Las familias con un hijo con alergia alimentaria tienen 20% de posibilidades de que otro hermano la padezca. Las modificaciones epigenéticas son cambios postranscripcionales hereditarios que no alteran la secuencia del ADN y están dados por factores ambientales. El periodo prenatal es una ventana de oportunidad para la programación inmunológica del feto. Los mecanismos epigenéticos –metilación del ADN, modificaciones en las histonas o expresión aberrante de microRNA de genes promotores– confieren una plasticidad inherente que ofrece la oportunidad de reprogramar la expresión genética a través de estrategias ambientales.[6] Al nacer, se tiene un perfil proalérgico Th2 dado por incremento de IL4 que no persiste, pues se metila el gen IL-4, virando los linfocitos Th2 a Th0 y la desmetilación del INF-γ favorece la expresión Th1.[6] La exposición a contaminantes, alergenos o ambos favorece la hipermetilación de INF-γ e hipometilación de IL-4, por lo que la expresión Th2 persiste. En la sensibilización alérgica la metilación del ADN en el gen promotor del INF-γ incrementa las citocinas Th2. Los alimentos donadores de grupo metil, como ácido fólico, betaina, vitaminas B12, B6, B2 y cinc, frenarán la aparición de alergia.[6,7]

Los contaminantes intramuros y la exposición *in utero* al tabaco ocasionan metilación aberrante del ADN y la expresión de genes proinflamatorios y aparición de alergias, mientras que la inhibición de la histona desacetilasa favorece la expresión del gen FOXP3 (Treg) que frena la aparición de alergia alimentaria.[6,8]

En cuanto a factores ambientales hay dos hipótesis: *1)* la de la higiene, que propone que una baja exposición a microbios dificulta la respuesta inmunorregulatoria; y

2) hipótesis dual: si el paciente se expone al alergeno en pequeñas cantidades la piel se sensibiliza; mientras que si se expone a grandes cantidades de alergeno vía oral, crea tolerancia. La exposición a exotoxinas tiene un papel regulatorio. Una baja exposición a microbios en el embarazo reduce la desmetilación del gen del INF-γ que favorece la producción de IL-4 y la aparición de alergia alimentaria; mientras que la alta exposición a bacterias incrementa la desmetilación de FOXP3, produciendo T reguladoras y frenando el surgimiento de la alergia.[8] Dos revisiones sistemáticas evaluaron la efectividad de las estrategias antenatales, perinatales, neonatales y de la lactancia en niños de alto riesgo, y generaron recomendaciones avaladas por la Academia Americana de Pediatría, que incluyen: *1)* dieta sin restricciones ni suplementos durante el embarazo y lactancia; *2)* alimentación exclusiva con leche humana los primeros 4 a 6 meses de vida; *3)* de requerirse, indicar fórmulas hipoalergénicas de suero o caseína extensamente o parcialmente hidrolizadas; *4)* las fórmulas de soya no demuestran efectos preventivos; *5)* introducir alimentos complementarios después de los 4 meses de vida, haya o no herencia de atopia; *6)* no existe evidencia concluyente acerca de la inclusión de pre y probióticos para prevenir alergia alimentaria; *7)* no existen medidas preventivas en niños mayores o adultos.[9]

Entre los factores de riesgo controversiales para la alergia alimentaria están: consumo de antiácidos, acortamiento del periodo de sueño, obesidad, prematurez y bajo peso al nacer; ingestión de antioxidantes y ácidos grasos; deficiencia de vitamina D; contaminación, etc.[6,7]

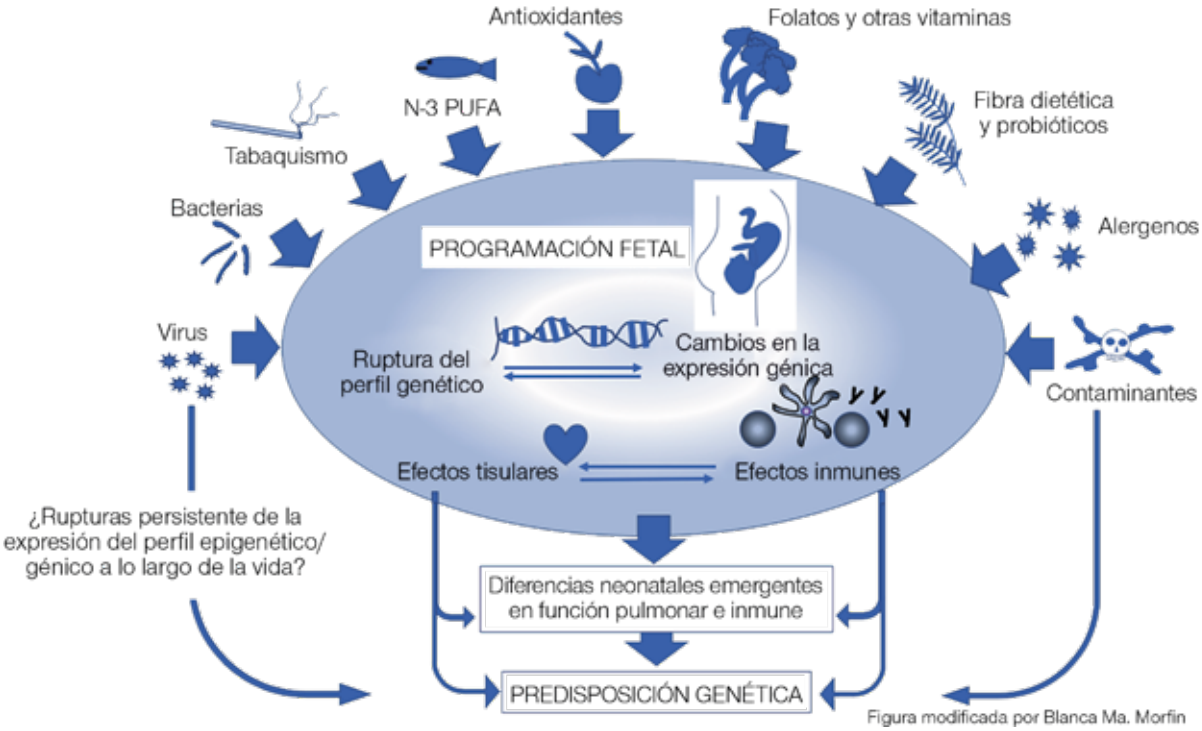
FISIOPATOLOGÍA

El contacto inicial con el antígeno alimentario inducirá la respuesta inmunitaria intestinal (**Figura 3**). La tolerancia implica la generación de células T reguladoras. Si se pierde la tolerancia surgirán las diferentes respuestas inmunitarias aberrantes que determinan la alergia alimentaria.

Alimentos implicados

La respuesta inmunitaria en la alergia alimentaria puede originarse por cualquier proteína animal o vegetal. Los alimentos responsables con mayor frecuencia son: leche, huevo, trigo, soya, maíz y frutos secos. Hay variaciones por zonas geográficas. En la mayor parte de los países el huevo ocupa el primer lugar seguido de la leche. El tercer lugar lo ocupan los cacahuates en Estados Unidos y Suiza; el trigo en Alemania y Japón; el pescado en España y el ajonjolí en Israel. El 6% de pacientes re-

Figura 2. Exposiciones ambientales que afectan la programación inmunológica.



Fuente: modificado de la referencia 6.

Figura 3. Las proteínas ingeridas se degradan en péptidos (Ag), pueden trasportarse a través de células epiteliales por trancitosis, endocitosis por la célula M (**A, B**), o difusión paracelular (**B**) favoreciendo la presentación del Ag a las células inmunitarias. Las células dendríticas (CD) CX3CR1+ pueden reconocer el antígeno luminal formando dendritas transepiteliales (C). En las placas de Peyer (**A**) se internalizan los antígenos luminales capturados por la células presentadoras de antígeno (CPA), y si expresan CCR7 migran a los ganglios mesentéricos, activando la diferenciación de células T (Treg). Las CD que expresan CD103 y CD11C promueven la producción de IgA y Treg. Las células caliciformes (**A**) presentan el Ag a las CD tolerogénicas, por lo que favorecen la homeostasis intestinal.

Fuente: modificado de la referencia 3.

portan síntomas originados por la leche de vaca, 2.5% a huevo, 3.6% a trigo, 1.3% a nueces, 2.2% a pescado, 1.3% a mariscos; y 0.4% a cacahuate, mientras que la prevalencia comprobada por pruebas de reto es: leche 0.6%, huevo 0.2%, trigo 0.1%, soya 0.3%, cacahuate 0.2%, nueces 0.5%, pescado 0.1% y mariscos 0.1%.[10-12]

Reactividad cruzada

Algunos alergenos tienen una amplia distribución en la naturaleza, por lo que se denominan panalergenos (de pan = en su totalidad). En el reino vegetal se pueden encontrar en pastos, malezas, árboles y frutas; y en el reino animal en proteínas compartidas como las tropomiosinas. Se mencionan algunos ejemplos en el **Cuadro 2**.

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA MEDIADA POR IgE

Comienza con el cuadro clínico y debe complementarse con pruebas que demuestren la producción de anticuerpos IgE específicos.[14] Un diagnóstico preciso es esencial para proporcionar consejos apropiados y potencialmente vitales sobre cómo prevenir y controlar las reacciones alérgicas y evitar restricciones dietéticas innecesarias.[15]

Historia clínica

Debe revisarse en el contexto del cuadro clínico y de la epidemiología local. Lo primero es saber si los sín-

Cuadro 2. Reactividad cruzada de algunos alimentos

Alergia clínica	% de riesgo de reaccionar con:
Leguminosa (cacahuate)	Chícharo, lenteja, frijol, soya (5%)
Fruto seco (avellana)	Otras nueces (37%)
Pescado (salmón)	Otros peces (50%)
Crustáceos (camarón)	Cangrejo, langosta (75%)
Granos (trigo)	Cebada, arroz (20%)
Leche de vaca	Carne de res (10%) Leche de cabra (92%) Leche de yegua (4%)
Polen betuláceas (abedul)	Manzana, durazno, pera, ciruela, zanahoria, almendra, apio, soya (55%)
Polen ambrosía	Plátano, melón, melón chino, sandía, pepino, calabacita (55%)
Polen artemisia	Apio, zanahoria, pimiento verde, cebolla, ajo (55%)
Durazno	Otras rosáceas: cereza, pera (55%)
Melón rosado	Frutas: aguacate, plátano, sandía (92%)
Látex (guantes)	Frutas: kiwi, plátano, aguacate (35%)
Frutas (kiwi, aguacate, plátano)	Objetos de látex (11%)
Ácaros	Camarón

Fuente: modificado de la referencia 13.

tomas específicos que llevaron a una reacción alérgica pueden corresponderse con los mecanismos fisiopatológicos descritos (**Cuadro 3**), además de otras variables descritas en la **Figura 4**.[1,15-18] Es importante descartar las condiciones que imitan la alergia alimentaria (**Cuadro 4**) y recordar que ciertas poblaciones tienen mayor

Cuadro 3. Cuadros clínicos posibles en alergia alimentaria[1] (continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Puntos clave	Otros aspectos inmuno-patológicos	Edad típica	Alimentos comúnmente asociados	Historia natural	Consideraciones diagnósticas
Mediada por IgE (inicio agudo)						
Urticaria-angioedema	Ingestión o contacto directo con la piel (urticaria de contacto). Alergia alimentaria responsable de 20% de urticarias agudas, raramente (2%) de urticaria crónica		Niños > adultos	Alergenos mayores: huevo, leche, trigo, soya, cacahuate, nueces, pescado, mariscos	Dependiendo del alimento	PC, IgE específica o ambas
Síndrome de alergia oral (asociado a pólenes)	Prurito, edema leve peribucal. Pocas veces progresivo fuera de la cavidad oral (más o menos) o causante de anafilaxia (1-2%). Podría aumentar en épocas de polinización	Sensibilización a las proteínas de polen por la vía respiratoria que producen IgE que puede unirse a proteínas homólogas contenido en plantas alimenticias	Inicia después de alergia a pólenes (adultos> niños pequeños).	Frutas o vegetales crudos. Los alimentos cocidos se toleran	Pueden ser persistentes pero varían con la estación	PC con alimento crudo (prick – prick) o IgE específica
Rinitis, asma	Pueden acompañar una reacción alérgica a los alimentos, pero rara vez como síntoma aislado o crónico. También se puede desencadenar por inhalación de proteínas alimenticias en aerosol		Niños > adultos excepto enfermedad ocupacional	Alergenos principales Ocupacional: trigo, huevo, mariscos, etc.	Depende del alimento	PC o IgE específica
Síntomas gastrointestinales inmediatos	Vómito en proyectil (los síntomas gastrointestinales se asocian con anafilaxia); náusea, dolor abdominal			Alergenos principales	Depende del alimento	PC o IgE específica
Anafilaxia	Rápidamente progresivo, reacción multiorgánica sistémica que incluye colapso cardiovascular	Liberación masiva de mediadores de histamina, aunque la triptasa de células cebadas no siempre esté elevada. Papel clave del factor activador de plaquetas	Cualquiera	Cualquiera, más frecuentes: cacahuate, nueces, mariscos, pescado, leche y huevo	Depende del alimento	PC o IgE específica
Anafilaxia retardada por carne de mamífero	Después de algunas horas de la ingesta	Debida a Ac vs alfa-gal	Relacionados con las picaduras de garrapatas	Res, cerdo, cordero	Se desconoce	IgE específica sérica vs alfa-gal PC, IgE específica, sérica o ambas

Cuadro 3. Cuadros clínicos posibles en alergia alimentaria[1] (continuación)

Enfermedad	Puntos clave	Otros aspectos inmuno-patológicos	Edad típica	Alimentos comúnmente asociados	Historia natural	Consideraciones diagnósticas
Anafilaxia inducida por ejercicio	Los alimentos desencadenan la anafilaxia sólo si la ingestión sucede antes de realizar ejercicio	Se presume que el ejercicio altera la absorción intestinal y la digestión con alergenos	Inicio más comúnmente en el infante que en el adulto	Los más descritos son: trigo, apio, mariscos	Persistente	PC o IgE específica Diagnóstico molecular Prueba con ejercicio (podría ser poco reproducible)
Formas mixtas: IgE mediada por células (inicio tardío-crónico)						
Dermatitis atópica	Las formas moderadas-severas se asocian con alergia alimentaria en aproximadamente 35% de los niños	Puede estar relacionada con la localización de células T sensibles a los alimentos en la piel.	Lactantes >escolares >adultos	Alergenos principales especialmente huevo y leche	Resolución	PC, IgE específica o ambas No se recomienda PP
Gastroentero-patías eosinofílicas	Los síntomas varían según el sitio y grado de inflamación eosinofílica. Esofágico: disfagia, dolor. Generalizada: ascitis, pérdida de peso, edema, obstrucción	Participación de mediadores que activan a los eosinófilos	Cualquiera	Múltiple	Persistente	Dietas empíricas Endoscopia Pc, IgIgE específica o ambas No se recomendia PP

Figura 4. Factores asociados con alergia alimentaria.

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de alergia alimentaria[18]

Reacciones alérgicas a fármacos, venenos, inhalantes
Intolerancias alimentarias (lactosa)
Reacciones tóxicas alimentarias o envenenamientos
Reacciones farmacológicas (cafeína, tobramina, alcohol)
Síndrome auroculotemporal (síndrome de Frey)
Rinitis gustatoria causada por especias
Ataques de pánico, anorexia nerviosa

riesgo: personas con dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, otras alergias alimentarias y antecedentes familiares de enfermedad atópica.[18]

Es útil conocer alergias alimentarias con características peculiares para facilitar el proceso de diagnóstico; por ejemplo, las reacciones alérgicas retardadas a las carnes de mamíferos son atribuibles a la IgE, a los carbohidratos; galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-gal), con sensibilización provocada por las picaduras de garrapatas.[1]

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA ALERGIA ALIMENTARIA CON PARTICIPACIÓN DE IgE

Las pruebas de primera línea para evaluar la sensibilización al alergeno son las pruebas cutáneas, los inmunoensayos de las concentraciones séricas de IgE específica de los alimentos[15] o ambos; sin embargo, no proporcionan una predicción segura

de la reactividad clínica del paciente, ya que pueden existir anticuerpos de tipo IgEs con o sin alergia clínica.[19-21]

El **Cuadro 5** contiene un resumen de la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas y sus limitaciones.

Pruebas de provocación oral

La prueba de provocación oral es el método diagnóstico más confiable para identificar los alimentos causantes de alergia alimentaria;[28] sin embargo, por el riesgo a reacciones adversas en las que se incluye la anafilaxia, debe efectuarla personal capacitado en un

Cuadro 5. Resumen de pruebas diagnósticas empleadas en alergia alimentaria mediada por IgE.
(continúa en la siguiente página)

Prueba	Utilidad	Limitaciones
Determinación de anticuerpos tipo IgE alergeno-específicos		
Pruebas cutáneas[1,16,18,22]	- cómodas - rápidas - especificidad mayor 90%	- técnica - tipo de dispositivo empleado - no discrimina entre sensibilización y reactividad clínica - falsos positivos (reactividad cruzada) - no predicen severidad
Determinación de IgE específica en suero[16,18]	- útil en dermatitis atópica severa - útil cuando no pueden suspenderse antihistamínicos - proporcionan resultado cuantificable	- especificidad variable (50 a 95%) dependiendo del alimento - no detectan alergenos menores - falsos positivos (reactividad cruzada) - no predicen severidad
Pruebas de parche[23]	- útil en algunas formas de alergia alimentaria no mediada por IgE o mixtas	- no estandarizada para alergia alimentaria
Reto oral[1,15-18]	- estándar de oro - diferencia sensibilización de reactividad clínica - útil en monitoreo de alergia (desarrollo de tolerancia inmunológica)	- laborioso - costoso en tiempo, recursos y necesita personal altamente entrenado - riesgo de anafilaxia
Dietas de eliminación[24]		
Pruebas diagnósticas emergentes		
Diagnóstico molecular, Diagnóstico por componentes[15,16,18]	- mide IgE unida a antígenos específicos - requieren pequeña cantidad de suero del paciente - algunos componentes ofrecen más especificidad que PC o IgE específica - los componentes más precisos hasta ahora Bos d4 — Alergia a leche de vaca (62/87%) Gal d1 — Huevo (84.2/89.8% para huevo calentado/60.6%/97.1% huevo crudo) Ara h6 — Cacahuate (94.9/95.1%) Cor a14 — Avellana (100/93.8%) Lit v1 — Camarones (82.8/56.3%)	-algunos componentes son menos sensibles -para alergenos alimentarios -faltan estudios -costoso
Pruebas en desarrollo		
Mapeo de epítopos[16,18]	- mide IgE unida a antígenos específicos - podría ser marcador de persistencia	- faltan estudios - costoso

Cuadro 6. Resumen de pruebas diagnósticas empleadas en alergia alimentaria mediada por IgE. (continuación)

Prueba	Utilidad	Limitaciones
Activación de basófilos[16,18,25]	-evalúa la expresión de marcadores de activación: CD63, CD203c - especificidad 100% -identifica fenotipos de alergia alimentaria (leche horneada y no) - podría sustituir al reto oral	- costoso - requiere toma de muestra menor a 24 horas previo a realizar estudio - requiere experiencia en citometría de flujo
ALCAT	- más específica que IgE específica o PC	- difícil de medir - faltan estudios
Factor de activación plaquetaria (PAF) y PAF acetilhidrolasa (Kattan y Sicherer 2016).	-marcador potencial de severidad y riesgo de anafilaxia	-faltan estudios -se desconocen valores basales
Determinación de triptasa sérica[26]	-marcador de actividad de mastocitos -útil en diagnóstico agudo -útil en supervisión de retos alimentarios	-faltan estudios

Fuente: adaptado de las referencias 16 y 27.

ambiente controlado, con pacientes adecuadamente seleccionados.

Definición

La prueba de provocación oral es un procedimiento realizado por un alergólogo en la búsqueda de síntomas alérgicos surgidos luego del consumo de un alimento.[29,30]

Objetivos

Existen dos objetivos principales para la realización de la prueba de provocación oral:

1) Establecer el diagnóstico definitivo de alergia alimentaria identificando el alergeno causante.
2) Determinar la dosis segura tolerable para un paciente con alergia alimentaria.

Elección del paciente

Para la realización de esta prueba el paciente debe cumplir con ciertos estándares de evaluación con el fin de minimizar el riesgo de una reacción adversa:

- *Historia clínica.* Se utiliza para descartar de la prueba a pacientes con historia clínica de reacción muy evidente y severa a un alimento específico.[29]
- *Prueba cutánea.* Se puede realizar con extractos comerciales y con la técnica prick-to-prick. La sensibilidad y especificidad puede variar por el tipo de extractos y técnica utilizada.[29] En diversas publicaciones se ha demostrado la especificidad de la prueba cutánea en 92% a expensas de la sensibilidad.[30]
- *IgE total y específica.* Las concentraciones elevadas de IgE específica son un factor de riesgo para una prueba de provocación oral positiva en la mayoría de los alimentos.[31] Se utiliza para predecir el resultado de la PPO; algunos reportes indican >20 kUI/L utilizando ImmunoCAP.[29] Se ha comunicado especificidad mayor de 95% con títulos de IgE específica elevados para huevo, leche, trigo (w5 gliadina), cacahuate (Ara h 2), calamar, soya, frutos secos, pescado y ajonjolí.[31] Existe un incremento en las reacciones positivas en la prueba de provocación oral mientras mayor sea la cifra de IgE total.[32]

Se deben considerar otros factores tales como las reacciones cruzadas, edad y etnicidad para evaluar la posibilidad de una reacción adversa. La prueba cutánea y la medición de IgE total y específica son marcadores de sensibilización al alergeno y no necesariamente se traducen en manifestaciones clínicas en el paciente.[28] En el **Cuadro 7** se enumeran diversos factores de riesgo para una prueba de provocación oral a considerar previo a su realización.

El paciente no debe estar tomando los medicamentos enlistados en el **Cuadro 9** por el riesgo a crear falsos positivos o falsos negativos con los síntomas de alergia.

Cuadro 7. Factores asociados con inducción de síntomas severos[28]

1. Historia clínica asociada a la ingestión de alimento

-Antecedente de anafilaxia, choque anafiláctico o síntomas respiratorios

-Lapso corto entre la ingestión de alimento y la aparición de síntomas graves

-Síntomas a baja dosis

2. Tipo de alimento

-Leche, trigo, cacahuate, nuez y camarón

3. Exámenes inmunológicos

-Títulos elevados de IgE total e IgE específica

4. Antecedentes de enfermedad o situación

-Asma no controlada, severa o ambas

-Exacerbación de asma, rinitis alérgica o dermatitis de contacto

-Cardiopatías, enfermedades respiratorias crónicas o enfermedades mentales

-Embarazo

-Administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores o ambos

Preparación

Practicar una prueba de provocación oral conlleva riesgos de reacciones adversas, es por eso que se requiere de una unidad específica para su realización, así como personal altamente calificado para disminuir al máximo los riesgos. Antes de llevar a cabo la prueba se debe contar con los siguientes elementos:

A) *Personal.* Debe estar altamente capacitado para atender una situación de crisis, puesto que la prueba tiene probabilidad importante de provocar anafilaxia a los pacientes. Debe haber una enfermera capacitada para identificar signos y síntomas de reacciones adversas, y un especialista en alergia que esté a cargo de los pacientes durante la prueba.

B) *Instalaciones adecuadas.* Se requiere de un espacio físico específico, amplio y cómodo. Debe contar con diferentes elementos descritos en el **Cuadro 8**; así como un gabinete de emergencia con el equipo y medicamentos para tratar reacciones adversas. **Cuadros 10 y 11**

C) *Área de enfermería.* Es donde se llevará a cabo el control en una bitácora individualizada del estado actual y monitoreo por hora de cada paciente. A su vez, es el área de recepción de los alimentos y serán las enfermeras quienes lo administrarán a los pacientes, así que el control en recepción y administración del alimento debe ser estricto. **Cuadro 8**

Cuadro 8. Elementos requeridos para realizar una prueba de provocación oral

Área de prueba	Área de enfermería	Área de preparación de alimentos
Tomas de oxígeno	Báscula hospitalaria	Báscula de precisión
Camas o sillones para tratamiento	Armario	Refrigerador
Instalación eléctrica en cada sillón	Esfigmomanómetro portátil	Estufa eléctrica o portátil
Monitor multiparamétrico	Estación de trabajo	Armario
	Refrigerador	Utensilios de cocina

Cuadro 9. Medicamentos que deben descontinuarse antes de una prueba de provocación oral y el tiempo mínimo en que deben suspenderse[28]

Antagonistas de receptores h1 y h2 de histamina	72 horas
Antagonistas de receptores de leucotrienos	24 horas
Agonistas adrenérgico beta 2	12 horas
Inhibidores de citocinas Th2	12 horas
Teofilina	48 horas
Cromoglicato de sodio	48 horas
Esteroides orales	7 a 14 dias

Cuadro 10. Material indispensable para realizar una prueba de provocación oral

Material de consumo	Material para intubación rápida
Gasas	Cánulas endotraqueales
Jeringas desechables	Cánulas de Guedel
Equipo de canalización	Laringoscopio
Microporo	Guantes
Tela adhesiva	Guía metálica
Soluciones glucosadas Hartmann y cloruro de sodio	Bolsas para reanimación
	Catéter para oxígeno

D) *Área de preparación de alimentos*. Los alimentos deben vigilarse estrictamente en todos sus procesos, desde la preparación, almacenamiento, dosificación, hasta su administración. Esta zona debe ubicarse fuera del alcance de los pacientes. **Cuadro 8**

Cuadro 11. Medicamentos para contrarrestar las reacciones adversas[28,29]

Medicamento
Adrenalina intramuscular
Corticoesteroides
Antihistamínicos
Broncodilatadores
Solución isotónica intravenosa

Tipos de prueba de provocación oral

a) *Prueba abierta:* el médico y el paciente saben el contenido del alimento. Si los síntomas que se presentan son subjetivos será mejor practicar una prueba de tipo ciego ya que es muy alta la probabilidad de sesgo en estos pacientes.[28,31,33]

b) *Prueba ciega*: se puede realizar simple o doble ciego.

Simple: el médico sabrá qué alimento se está administrando mientras que el paciente no, lo que disminuye el sesgo por una de las dos partes. El alimento a probar debe enmascararse, ya sea con jugo, puré o avena. Se puede realizar de inicio con el placebo para observar reacciones subjetivas y posteriormente continuar con el sospechoso.[28,31,33]

Doble ciego controlado con placebo: es el patrón de referencia para el diagnóstico de una alergia alimentaria.[28] Tanto el médico como el paciente desconocen el alimento que se está administrando. Se deben realizar dos pruebas, una en la que se administre placebo y otra en diferente día en la que se administre el alimento deseado.[28,31,33]

Tipo de administración del alimento

Existen diferentes maneras de administrar el alimento durante una prueba de provocación oral. Se han descrito múltiples esquemas de intervalos de tiempo, así como de cantidad de alimento.[29,34] En el **Cuadro 12** se resumen las guías realizadas en Estados Unidos, Europa y Japón.

Evaluación de resultados

Resultado positivo: cuando aparecen síntomas alérgicos posteriores a la ingestión del alimento durante la prueba de provocación oral. Los síntomas tienen que clasificarse como severos, reproducibles o persistentes[33] y tratarse de manera inmediata.

Diagnóstico indeterminado: cuando los síntomas son subjetivos (**Cuadro 13**) el diagnóstico no se puede determinar. En estos casos se debe repetir la prueba de provocación oral.

Resultado negativo: si no se manifiesta ningún síntoma alérgico durante la prueba de provocación oral. En este caso se informa al paciente o a los familiares que se debe iniciar la introducción del alimento en su hogar.

Con base en el resultado obtenido de la prueba de provocación oral se le debe informar al paciente qué alimentos son seguros para su consumo tratando de mejorar su calidad de vida.

PRUEBAS CONTROVERTIDAS

No se recomiendan para la evaluación de rutina de la alergia alimentaria mediada por IgE pruebas intradérmicas, concentraciones séricas totales de IgE, pruebas de parche, termografía facial, análisis de jugos gástricos, kinesiología aplicada, valores de IgG4 específicos de alergenos, activación de células T citotóxicas (ALCAT), análisis de cabello y pruebas electrodérmicas (Kattan & Sicherer 2016). Estas pruebas claramente tienen la posibilidad de llevar a diagnósticos incorrectos, dietas de eliminación innecesarias y a alterar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.[27]

INMUNOTERAPIA A ALIMENTOS

El tratamiento para la alergia alimentaria se enfoca en las dietas de eliminación, así como en el adiestramiento y utilización de medicamento de rescate.[34-37] Se han descrito nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la alergia alimentaria confirmada, la más conocida es la inmunoterapia a alimentos.[35] Debido a la falta de evidencia de los resultados a largo plazo y el tiempo prolongado del tratamiento que puede afectar el apego debe realizar únicamente como herramienta de investigación y no como práctica clínica,[35] sólo si se cuenta con los elementos descritos en el **Cuadro 14**.

Definición

La inmunoterapia a alimentos es un tratamiento para casos en los que la obtención temprana de tolerancia durante el curso natural del desarrollo no se logra.[28] Se define como el aumento progresivo de la dosis de administración del alimento causante de la reacción alérgica con el objetivo de reducir los síntomas con la exposición natural;[35] la desensibilización resultante se define como la reducción reversible de manifestacio-

Cuadro 12. Comparativo de pruebas de provocación oral en Estados Unidos, Europa y Japón[31]

	Estados Unidos	Europa	Japón
Método	Doble ciego placebo controlado	Prueba abierta > prueba ciega	Prueba abierta
Dosis inicial	1/1000 de dosis total	3 mg proteína	1/16–1/1 de dosis total
Dosis total	Varía entre tipo de alimento, edad del paciente y antecedente de reacción	Usualmente 3 g totales	N/A
Método de dosificación	2-6 dosis	Dosis acumulativa o en incremento	Dosis única o 2-5 dosis
Intervalo entre dosificaciones	15 minutos	15-30 minutos	20-60 minutos

Cuadro 13. Síntomas subjetivos[29]

Síntoma	
Prurito general no específico	Dolor abdominal
Rascado	Prurito oral o faríngeo
Prurito nasal	Quejas de debilidad, mareo, "no sentirse bien"
Ocular nasal	Náusea
Disnea (no demostrable)	Opresión de garganta

Cuadro 14. Requerimientos de las instalaciones para inmunoterapia a alimentos

A) Médicos especialistas capacitados en prueba de provocación oral, identificación de síntomas de una reacción adversa y su tratamiento
B) Médicos especialistas con experiencia en inmunoterapia a alimentos
C) Aprobación del comité de ética y consentimiento informado del paciente o responsables legales del paciente
D) Todos los tratamientos de emergencia indicados para una reacción adversa
E) Cama de hospitalización
F) Personal de enfermería capacitado
G) Unidad de terapia intensiva

nes clínicas posterior a la exposición progresiva a dosis en incremento de alimento. La intención es garantizar la desensibilización y, de ser posible, la tolerancia al alimento, brindando protección contra reacciones adversas producidas por ingestión accidental y mejorando la calidad de vida y estado nutricional del paciente.

Mecanismo de acción

Aunque no se han aclarado totalmente los mecanismos involucrados en la inmunoterapia a alimentos, se sabe que disminuye la activación y liberación de mediadores de mastocitos y basófilos, incrementa los títulos de IgG_4 específica, reduce las cifras de IgE específica, activa las células T reguladoras e inhibe la respuesta mediada por Th2.[35] Se considera que estas respuestas se relacionan con la efectividad de la inmunoterapia a los alimentos (**Cuadro 15**).[28,29]

Indicaciones

No existe un consenso en las guías internacionales sobre las indicaciones absolutas para la realización de la inmunoterapia a los alimentos. Las guías españolas para inmunoterapia a los alimentos para leche y huevo

Cuadro 15. Respuesta inmunitaria a la inmunoterapia oral[28,29]

	Factores	Cambios inmunológicos
Humoral	Anticuerpos IgE específicos	Aumento temporal posterior al inicio del tratamiento seguido de disminución
	Anticuerpos IgG específicos	Incremento meses después del inicio del tratamiento
	Anticuerpos IgG4 específicos	Incremento meses después del inicio del tratamiento
	Mastocitos	Reducción del diámetro del habón en la prueba cutánea
	Basófilo	Reducción de la expresión CD63 y CD 2003c Reducción en las concentraciones de liberación espontánea de histamina
Celular	Linfocito	Reducción en la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 Incremento en la producción de IL-1- y TGFβ Incremento en el número de células T FOX- P3

publicadas en 2017[35] refieren que los pacientes aptos para esta terapia deben cumplir los criterios descritos en el **Cuadro 16**. A su vez, en diversas guías se ha mencionado que con el diagnóstico de alergia alimentaria obtenido con cualquier método, prueba cutánea, IgE específica o prueba de provocación oral, el paciente es susceptible de iniciar la inmunoterapia a los alimentos.[36]

Tipos

Se han descrito 3 diferentes tipos de inmunoterapia a alimentos:

a) Inmunoterapia oral específica (ITOE), es el método más estudiado; consiste en la administración del alimento mezclado solo o con algún vehículo (ej: papilla) en dosis en incremento graduales y escalonadas. Se asocia con mejor tolerancia y sus resultados a largo plazo parecen ser prometedores; no obstante, también es de la que más efectos adversos se han reportado.[34-36] Su periodo de desensibilización, aunque varía según la publicación, es significativamente alto para los pacientes que toleran la terapia.[37]

b) Inmunoterapia sublingual (ITSL), consiste en dejar el alimento estudiado, en forma de líquido, durante dos minutos abajo de la lengua para posteriormente ingerirlo. Utiliza la telogenérica de las células presentadoras de antígeno de la mucosa. Se ha comparado en diversos estudios con la inmunoterapia oral específica, en la cual se ha concluido que tiene menor límite de tolerancia en cuanto a dosificación, pero menores efectos adversos.[37] La disponibilidad de los reactivos en su forma líquida constituye un problema y limitante para su estudio.

c) Inmunoterapia epicutánea (ITEPI), se aplica el alergeno a través de la piel por medio de un parche diseñado para activar las células de Langerhans, creando una regulación decreciente de los receptores de las células efectoras.[37] Dupon y su grupo reportaron un estudio donde los resultados han sido alentadores, con efectos adversos leves, como reacciones locales y periodo de incluso 3 meses de desensibilización, pero todavía se está a la espera de más resultados.[37]

Cuadro 16. Indicaciones de inmunoterapia para leche y huevo según las guías españolas.

- Pacientes con IgE específica positiva
- Pacientes que han mantenido reactividad clínica a la leche desde los 2 años de edad confirmada con una prueba de provocación oral
- Pacientes que han mantenido reactividad clínica a la leche desde los 5 años de edad confirmada con una prueba de provocación oral
- De manera opcional, pacientes que toleren el huevo cocido pero tengan reacción clínica a cantidades pequeñas de huevo crudo

La alergia alimentaria en casos graves es potencialmente mortal, y la calidad de vida de los pacientes y sus familiares se ve deteriorada ampliamente. La inmunoterapia a alimentos es una alternativa a las dietas de eliminación para todo tipo de alergia alimentaria, no sólo de leche, huevo o cacahuate, sino de todos los alimentos causantes de reacciones adversas sistémicas. Por el momento, la inmunoterapia a alimentos se encuentra en fase de investigación y los resultados parecen ser muy prometedores, puesto que la meta de mejorar la calidad de vida del paciente sin ponerlo en riesgo innecesario se ve cada vez más cerca.

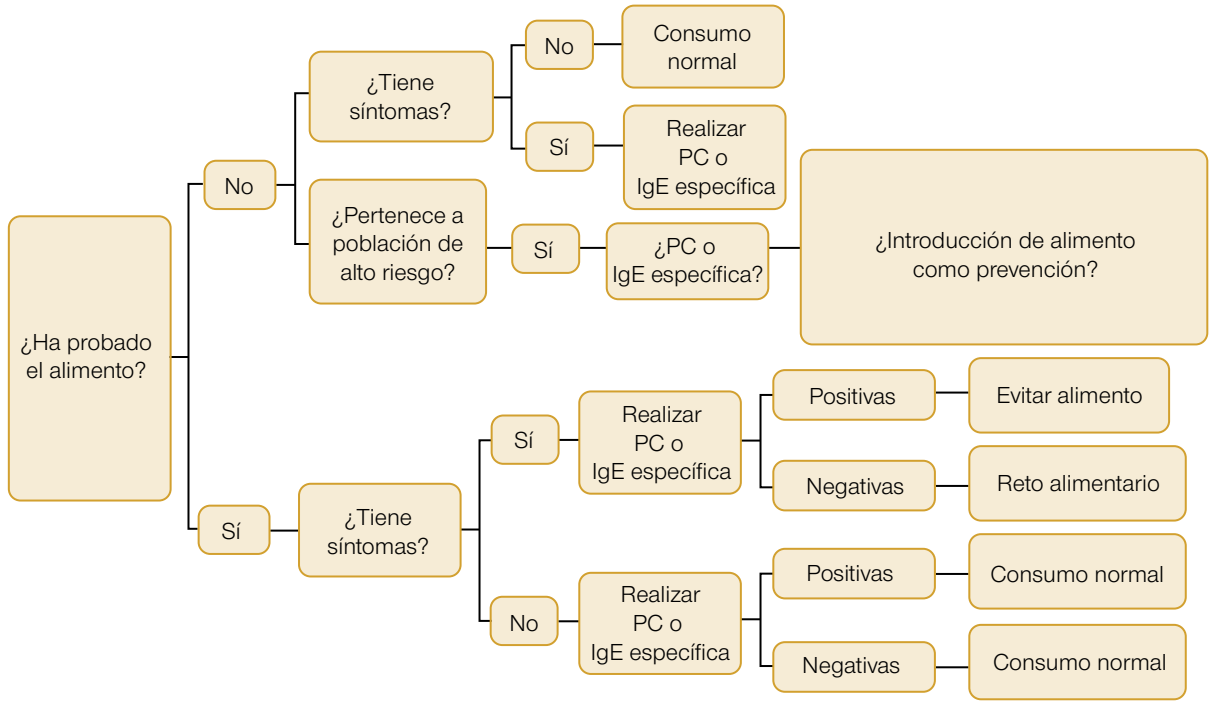
PUNTOS A CONSIDERAR PARA LA REFERENCIA A UN ESPECIALISTA

Se sintetizan en el **Cuadro 17**.[38]

Cuadro 17. Indicaciones para referencia al especialista

1) En niños con detención del crecimiento asociado con síntomas gastrointestinales
2) Falta de respuesta a las dietas de eliminación de un solo alimento
3) Ante reacciones sistémicas
4) Alergia alimentaria mediada por IgE asociada con asma
5) Alergia alimentaria asociada con dermatitis atópica severa
6) Sospecha de alergias alimentarias múltiples
7) Sospecha persistente de alergia alimentaria por parte de los padres (especialmente en niños pequeños o con síntomas inexplicables) a pesar de una historia clínica poco probable
8) Antecedentes clínicos sugerentes con determinaciones de IgE específica negativas, para: A) Establecer el diagnóstico exacto (se requiere una prueba de reto) B) Proporcionar instrucción en dietas, incluyendo las de eliminación y alternativas dietéticas especialmente cuando son solicitadas en la guardería, el jardín de niños, la escuela, etc. C) Proporcionar instrucciones en el uso de adrenalina autoadministrada para anafilaxia

Figura 5. Escenarios clínicos probables en la evaluación de alergia alimentaria.



Fuente: modificado de la referencia 14.

En resumen, el diagnóstico de alergia alimentaria parte de una fuerte sospecha clínica, con base en la que deberán efectuarse estudios paraclínicos para corroborarla. En la **Figura 5** se incluyen opciones de abordaje ante diferentes escenarios de evaluación por alergia alimentaria.

REFERENCIAS

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018;141(1):41–58. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003.
2. Kim EH, Burks W. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, Non-IgE-mediated, and tolerance). In: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA, editors. Food allergy: molecular basis and clinical practice. first. Basel, Switzerland: Karger; 2015:p. 8-17.
3. Medina-Hernández A, et al. Perfil Clínico Epidemiológico de pacientes con sospecha de Alergia Alimentaria en la República Mexicana. Estudio Mexipreval. Rev Alerg Mex 2015;1(1).
4. Rodríguez-Ortiz PG, Muñoz-Mendoza D, Arias-Cruz A, González-D SN, Herrera-castro D, Vidaurri-ojeda AC. Epidemiological characteristics of food-allergic patients treated at the Regional Center of Allergy and Clinical Immunology of Monterrey. Rev Alerg Mex 2009;56(6):181-7.
5. 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 Jan [cited 2014 May 2];69(1):62-75. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205824
6. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: Epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2010;65:7-15.
7. Tan T, Ellis J, Saffery R, Ellis K. The role of genetics and environment in the rise of childhood allergy. Clin Exp Allergy 2011;1-10.
8. Schaub B, Liu J, Höppler 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.
9. Sicherer SH, Allen K, Lack G, Taylor SL, Donovan SM, Oria M. Critical Issues in Food Allergy: A National Academies Consensus Report. Pediatrics. 2017;140(2):e20170194. Disponible en: http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2017-0194
10. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. Immunol Allergy Clin North Am 2018;38(1):27-37. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.003
11. Katelaris CH. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010 Jun [cited 2014 Aug 9];10(3):246-51. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431372
12. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014 May 10 [cited 2014 Jul 10];69:992-1007. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24816523
13. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol 2001;108(6):881-90.
14. Logsdon S, Assa'ad A. What is new in food allergy diagnostics? A practice-based approach. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;117(5):462-4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2016.06.003
15. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2018;73(8):1609-21.
16. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the Diagnosis of Food allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2016;35(1):61-76.
17. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. Nat Rev Dis Prim 2018;4.
18. Gupta M, Cox A, Nowak-Wgrzyn A, Wang J. Diagnosis of Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2018;38(1):39-52.

19. Scala E, Abeni D, Guerra EC, Locanto M, Pirrotta L, Meneguzzi G, et al. Cosensitization to profilin is associated with less severe reactions to foods in nsLTPs and storage proteins reactors and with less severe respiratory allergy. Allergy 2018;73(9):1921-3. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1111/all.13501
20. Fleischer DM, Wesley Burks A. Pitfalls in food allergy diagnosis: Serum IgE testing. J Pediatr 2015;166(1):8-10.
21. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. Lancet 2013 Nov 16 [cited 2014 Sep 27];382(9905):1656-64. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845860
22. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. Nat Rev Dis Prim 2018;4:2017.
23. Hammond C, Lieberman JA. Unproven Diagnostic Tests for Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2018;38(1):153-63. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.011
24. Niaid. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. Clin Transl Allergy 2010;l(5):44. Disponible en: http://www.nih.gov/about/index.html#mission.htm%5Cnhttp://www.biomedcentral.com/content/pdf/2045-7022-1-S1-S10.pdf
25. Santos AF, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. Clin Exp Allergy. 2017 Sep;47(9):1115–24. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1111/cea.12964
26. Dua S, Dowey J, Foley L, Islam S, King Y, Ewan P, et al. Diagnostic Value of Tryptase in Food Allergic Reactions: A Prospective Study of 160 Adult Peanut Challenges. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(5):1692-1698.e1. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.01.006
27. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan CH, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2016;71(9):1241-55.
28. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergol Int 2017;66(2):248-264.
29. Sampson HA, 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(6):1260-74.
30. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, Baxi SN, Schneider LC, Phipatanakul W. “Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing.” Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109(5):309-313.e1.
31. Yanagida N, Sato S, Nagakura KI, Asaumi T, Ebisawa M. Oral food challenge using different target doses and time intervals between doses. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18(3):222-227.
32. Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. Allergy 2015 Mar;70(3):334-7.
33. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol. 2009 Jun;123(6 Suppl):S365-83
34. Pajno GB, et al. EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE- mediated food allergy. Allergy 2018 Apr;73(4):799-815.
35. Martorell A, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. J Investig Allergol Clin Immunol 2017;27(4):225-237
36. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen LK, Figura 1. Tipo de reacciones adversas a alimentos. Tomado de Ref. 1.
37. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. J Allergy Clin Immunol 2016 Apr;137(4):973-982.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Food allergy [Internet]. Vol. 25. 2016. Disponible en: http://reference.sabinet.co.za/webx/access/electronic_journals/caci/caci_v25_n1_a4.pdf

32

Alergenos alimentarios

Alejandra Medina-Hernández, Adriana Mateos-Bustos

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Si bien cualquier alimento es capaz de causar una alergia alimentaria, hoy día se han identificado más de 170 alimentos implicados, aunque la mayor parte de las reacciones alérgicas relacionadas con los alimentos son inducidas por un pequeño número de alimentos. En 1995, una consulta técnica de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) identificó como las causas más comunes de alergia en todo el mundo a los siguientes alimentos: leche, huevo, cacahuate, nueces, trigo, soya, pescado y mariscos. Estos alimentos se conocen desde entonces como los principales ocho alergenos y están incluidos en las listas reguladoras de alergenos en todo el mundo. Sin embargo, existen importantes diferencias geográficas y de edad en la prevalencia de alergia a alimentos individuales que dependen de diferentes hábitos alimenticios, factores ambientales y posiblemente la genética, por lo que se esperaría que en diferentes regiones existieran diferentes *top 10* de alimentos alergénicos, aunque hacen falta más estudios epidemiológicos.[1]

A los alimentos como tal se les conoce como fuentes alergénicas, los alergenos alimentarios son típicamente proteínas naturales en los alimentos o derivados de ellos que causan respuestas inmunitarias anormales.[2] La base de datos oficial de la OMS/IUIS sobre nomenclatura sistemática de alergenos (www.allergen.org) contiene actualmente más de 780 alergenos alimentarios[3] y en la base de datos de epítopes inmunológicos experimentales hay 3986 epítopes lineales y 87 epítopes conformacionales de alergenos (consultado: 07-08-2018).[4]

Las proteínas pueden clasificarse en diferentes familias según su similitud en la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional, aunque 60% de los alergenos alimentarios están incluidos en cinco familias de alergenos, como se muestra en el **Cuadro 1.**[5,6] Se continúan describiendo familias proteicas alergénicas como la polifenol oxidasa de la berenjena.[7]

La mayor parte de los alergenos alimentarios de origen animal podrían incluirse en tres familias de alergenos: tropomiosinas, proteínas de unión a calcio y caseínas. A diferencia de los alergenos de las plantas, la mayor parte de los alergenos alimentarios de animales son homólogos o similares a las proteínas humanas y esto puede afectar la forma en que son reconocidos por el sistema inmunitario humano.[5]

Cuadro 1. Superfamilias de proteínas alergénicas de origen vegetal (continúa en la siguiente página)

Super familia	Familia	Cantidad de alergenos	Cantidad de isoformas	Posibilidades de reactividad cruzada	Fuentes con alergenos con potencial reactividad cruzada
Prolaminas		57	51		
Proteínas de unión a calcio (dos grupos, según funciones: señalización o transporte de ca+)		26	26 (muchos de origen animal)		
Cupinas		24	26 (principalmente leguminosas, nueces, semillas)		
Profilinas		24	20	Alimento-alimento	Manzana, cereza, durazno, pera, fresa, naranja, piña, kiwi, plátano, melón, litchi, zanahoria, apio, jitomate, pimienta, mostaza, cacahuate, avellana, almendra, trigo, haba, cebada, arroz, etc.
				Polen-alimento	Aeroalergenos: abedul, ambrosía, artemisia, bermuda, pimiento, pasto timothy, mercurial, cardo ruso, algodoncillo, olivo, palmera datilera, avellana, girasol, azafrán, arroz, maíz, etc.
				Síndrome látex-fruta	Látex
PR (proteínas relacionadas con la patogenicidad)	Homólogos de Bet v1 (PR-10)	18	44 La mayor parte ampliamente distribuidos en plantas vasculares: - rosáceas (manzana, pera, frutas con hueso); - Apiaceae (apio, zanahoria) y - Fabaceae (soja, maní).	Almento-alimento	Manzana, cereza, durazno, pera, frambuesa, fresa, kiwi, zanahoria, apio, jitomate, avellana, cacahuate, soya, frijol, etc.
				Polen-alimento	Abedul, álamo, carpe, roble avellano, trigo, cebada, arroz, etc.
	Proteínas semejantes a la taumantina (PR-5)			Alimento-alimento	Pimiento, manzana, cereza, kiwi, plátano
				Polen-alimento	Ciprés, cedro
	Proteínas transportadoras de lípidos: LTP (PR-14)			Alimento-alimento	Durazno, chabacano, cereza, pera, manzana, fresa, ciruela, uva, morera, frambuesa, naranja, limón, mandarina, kiwi, plátano, apio, jitomate, espárragos, lechuga, coliflor, frijol, mostaza, avellana, nuez, almendra, semillas de girasol, cacahuate, maíz, trigo, castaño, etc.
				Polen-alimento	Ambrosía, artemisa, parietaria, olivo, plátano

Cuadro 1. Superfamilias de proteínas alergénicas de origen vegetal (continuación)

Super familia	Familia	Cantidad de alergenos	Cantidad de isoformas	Posibilidades de reactividad cruzada	Fuentes con alergenos con potencial reactividad cruzada
Alergenos con reactividad cruzada entre alimentos de origen animal y vegetal					
Inhibidor de serinpro-teasa de serpina		Gal d 2 (de pollo) y Tri a 33 (de trigo)			
Thioredo-xina		Bra n 2 (de canola)			
Triosa fosfato isomera-sa		Arc s 8 (de especies de crustáceos), Cra c 8 (de camarones del mar del norte), Tri a 31 (de trigo) y Tri a TPIS (de trigo)			

¿REACTIVIDAD CRUZADA O SENSIBILIZACIÓN CRUZADA?

Se conoce como reactividad cruzada cuando hay síntomas con los dos alimentos relacionados y sensibilizacion cruzada cuando a pesar de que la prueba cutánea es positiva para los dos alimentos relacionados solo existen síntomas con uno.

Es extremadamente importante que el médico reconozca estos patrones para aconsejar a los pacientes respecto de los alimentos que deben evitarse y para asegurarse de que los alimentos no estén innecesariamente restringidos de la dieta y ocasionar una dieta desequilibrada que afecte la nutricion y la calidad de vida.[3,8] Para algunas familias de alimentos, como los frutos secos, el pescado y los mariscos, la reactividad cruzada real es muy común, mientras que para otras comidas relacionadas, como las legumbres y los granos, la reactividad cruzada es menos común, aunque la sensibilización cruzada se identifica con frecuencia.[8]

TIPOS DE ALERGIA ALIMENTARIA

Las formas primarias de alergia alimentaria (alergia alimentaria tipo I) se deben a un proceso de sensibilización causado por la ingestión.[9] En las formas secundarias (alergia alimentaria tipo II), el paciente se sensibiliza por inhalación de alergenos que contienen moléculas homólogas a las contenidas en ciertos alimentos, cuya ingestión puede causar síntomas generalmente en la cavidad oral, en el marco de un síndrome de alergia oral.[10] En un estudio realizado por García-Ara y colaboradores se demostró que la sensibilización a aeroalergenos comienza entre 12 meses y 48 meses de edad, y se debe principalmente a alergenos específicos de alimentos vegetales, que son potentes alergenos capaces de provocar reacciones anafilácticas.[9]

Si bien las alergias alimentarias son más frecuentes en la infancia, se ha demostrado que en adultos jóvenes existe un segundo pico de prevalencia, aunque a alimentos diferentes.[9,11] Este fenómeno es análogo a la marcha atópica y se describe mejor como marcha alérgica alimentaria.[12]

¿QUÉ HACE ALERGÉNICO A UN ALERGENO?

Propiedades inmunoquímicas de los alergenos

Varias moléculas con diferentes características actúan como alergenos alimentarios, generalmente son proteínas que, al estar en contacto con individuos genéticamente susceptibles con frecuencia y en dosis bajas (< 1 µg) en una superficie de la mucosa, pueden inducir una respuesta Th2. Los alergenos de clase I, también llamados "clásicos", "verdaderos" o "completos", son estables, resisten el calentamiento, la cocción, el almacenamiento y la digestión (epítopos lineales), son más fáciles de estudiar mediante técnicas de microarreglos.[13] Algunos ejemplos incluyen a las proteínas de la leche de vaca, la clara de huevo de gallina y las proteínas de almacenamiento en nueces y semillas que sobreviven en el entorno gastrointestinal, causan sensibilización e

inducen reacciones sistémicas tras la ingestión.[3,14] Los alergenos alimentarios de clase II suelen ser de baja masa molecular, son menos estables (epítopos conformacionales), pierden su alergenicidad en la cocción y conservación, son rápidamente digeridos por enzimas en el aparato gastrointestinal y con frecuencia inducen síntomas leves. Su identificación continúa siendo un reto debido a su conformación espacial.[13] Están implicados en múltiples síndromes, como síndrome abedul-alimentos, artemisa-apio-especias, huevo-ave, látex-fruta.[3,6] El paciente con alergia alimentaria puede ser sensibilizado a componentes lábiles y estables. La estabilidad-labilidad de los agentes físicos (calor, pH gástrico, enzimas como la proteasa, pepsina, etc.) es un requisito para que un alergeno interactúe con el anticuerpo IgE. Por tanto, un componente sensible al calor estará prácticamente ausente en un alimento cocinado, mientras que un determinante resistente al calor, el pH y la peptidasa (por ejemplo, las proteínas de transferencia de lípidos, LTP) alcanzarán el intestino prácticamente intacto a pesar de la cocción y el paso a través del conducto gástrico y digestión pancreática. Los pacientes con síndrome de alergia oral tienen IgE reactiva a los alergenos sensibles a la pepsina, mientras que la IgE de pacientes que sufren reacciones sistémicas reconoce los alergenos resistentes a la pepsina.[3,10,14,15]

Los alergenos potenciales necesariamente deben contener epítopos de células B a los que se puede unir la IgE y epítopos de células T capaces de inducir una respuesta de tipo Th2. Las secuencias peptídicas de epítopos de células T (de 10 a 15 residuos de aminoácidos de largo) no muestran una homología general entre las familias de alergenos y, por tanto, se ha demostrado que es imposible identificar una secuencia de consenso para un epítopo alergénico. Los epítopos alergénicos de unión a IgE generalmente comprenden parches conformacionales y más hidrófobos presentes en el alergeno. Una proporción significativa de la IgE se dirige contra los epítopos de células B glucosiladas. Esto podría ser una consecuencia del aumento celular multiplicado por cien de las proteínas y péptidos glucosilados por parte de las células presentadoras de antígeno en comparación con sus contrapartes no glucosiladas, y como resultado, mejor respuesta inmunitaria. Sin embargo, otros sugieren que la glucosilación no es un determinante crítico común de la alergenicidad, porque los alergenos alimentarios comprenden glucoproteínas y proteínas no glucosiladas. Un epítopo se identifica por su capacidad para unirse a los anticuerpos y se sugiere que consiste en una secuencia reconocible de 6 a 15 aminoácidos (que cubre una distancia de 11 a 13 nm) que contribuye a la unión entre el epítopo y la molécula de anticuerpo. Dos de estos epítopos idénticos deben abarcar una distancia entre 8 y 24 nm, con un único amino del orden de aproximadamente 0.5 nm. Una unidad lineal que potencialmente conduzca a la desgranulación comprendería una distancia de 20-54 nm que equivale a 40-108 aminoácidos (4400 a 11,880 Da). En un alergeno de 20 kDa, esto representaría 2 a 5 unidades, mientras que un alergeno de 200 kDa albergaría 16 a 45 unidades. De hecho, la mayor parte de los alergenos tienen solo uno a cinco epítopos inmunodominantes. Una unidad de 40 aminoácidos sería suficiente para inducir la formación de anticuerpos IgE y combinar el potencial para dar lugar a la desgranulación al unirse a IgE en mastocitos sensibilizados.[15]

Matriz alimenticia

Los alimentos consisten en una mezcla compleja de sustancias conocidas colectivamente como matriz alimenticia. La matriz se convierte en un factor importante para comprender la sensibilización a proteínas específicas de alergenos porque el alergeno nunca está en contacto inicial con el sistema inmunológico en un estado purificado; la matriz rodea, interactúa y puede afectar las características fisicoquímicas de los alergenos.[1] Las matrices pueden ser particularmente importantes durante el procesamiento de alimentos donde las proteínas pueden estar expuestas a cambios de pH, calor y otros cambios ambientales. La matriz que rodea una proteína de interés puede contener otras proteínas, grasas, carbohidratos y numerosos componentes no nutritivos con un potencial desconocido para influir en la alergenicidad. Las influencias principales de la matriz en la alergenicidad son la biodisponibilidad y liberación de antígenos, la digestibilidad y las interacciones con el sistema inmunológico.[1]

Los lípidos pueden influir en la sensibilización y la gravedad de las respuestas de provocación a través de la liberación alterada de antígenos, la digestión o la inmunomodulación. La mayor parte de los alimentos que se consumen en nuestra sociedad han sido procesados. El procesamiento promueve una reacción no enzimática entre proteínas y azúcares conocida como reacción de Maillard o glicación. Ésta provoca cambios químicos y físicos de las proteínas de los alimentos y afecta su conformación y, por tanto, su inmunogenicidad y alergenicidad. Para algunos alergenos, la glicación puede formar nuevos epítopos para la unión de IgE, mientras que la glicación de otros alergenos puede reducir la unión de IgE, además, los aglomerados más grandes pueden metabolizarse aún más por la microbiota, lo

que resulta en la formación de nuevos compuestos bioactivos.[15] Las interacciones proteína-proteína también pueden afectar la digestión de los alergenos y las proteínas de la matriz tienen el potencial de estimular directamente al sistema inmunológico. La alergenicidad de las proteínas de la sangre se ha asociado en gran medida con su labilidad, a pesar de la falta de correlación absoluta entre la digestibilidad medida *in vitro* y la alergenicidad de proteínas. Se han descrito tres objetivos principales de la actividad proteolítica: la integridad de la barrera física de las células epiteliales, la respuesta inmunitaria innata orquestada por las células estructurales de esta barrera (células epiteliales-queratinocitos) y la posterior respuesta inmunitaria adaptativa. Además, la mayor parte de los alimentos contiene bajas concentraciones de sustancias no nutritivas y contaminantes, algunos pueden ser inmunomoduladores.[1,16]

Surge una situación particular con la administración de medicamentos antiácidos que no permiten (o permiten parcialmente) la desnaturalización de las proteínas sensibles al ácido, lo que resulta en síntomas impredecibles. Otras sustancias pueden actuar como cofactores, lo que aumenta la probabilidad de anafilaxia por alergenos alimentarios, incluyen alcohol, antiinflamatorios no esteroides (AINE), influencias hormonales, infecciones bacterianas, virales o parasitarias y productos químicos.[10]

ALERGENOS ALIMENTARIOS: AGRUPACIONES CLÍNICAS

El potencial de reactividad cruzada entre alimentos relacionados es un problema clínico común. Al final, el objetivo en cada paciente es identificar con precisión sus verdaderas alergias sin imponer restricciones alimentarias innecesarias. Lograr este equilibrio puede ser mucho más difícil de lo que parece, especialmente porque las pruebas de alergia entre los grupos de alimentos producen alta tasa de pruebas positivas, que en muchos casos son mucho más probables de ser falsamente positivas que representativas de la verdadera reactividad clínica. Es esencial que cada caso se considere de forma individual, haciendo recomendaciones a cada paciente-familia con base en la probabilidad de una verdadera alergia y la importancia de los alimentos para la dieta del individuo. No deben realizarse pruebas a los alimentos que el paciente ha tolerado claramente. Si el historial no está claro, o si el paciente nunca ha comido el alimento, las pruebas deben basarse en la probabilidad de una verdadera reactividad cruzada. Si es negativo, las pruebas cutáneas y de IgE suelen ser precisas. Las pruebas positivas, sin embargo, deben interpretarse cuidadosamente sobre una base individual. Los retos orales son los mejores medios para establecer el diagnóstico definitivo.[17,18]

Alergia a la leche de vaca

Las proteínas de la leche de vaca se clasifican como alergenos alimentarios de clase 1, debido a su resistencia a la digestión y al calentamiento. Los patrones individuales de sensibilización a las proteínas de la leche de vaca varían según el estudio o país y la edad de los pacientes. En general, la mayoría de los sujetos están polisensibilizados a varias proteínas de caseína y suero. Las caseínas, la beta-lactoglobulina y la alfa-lactoalbúmina son los alergenos principales, con más de 50% de los sujetos alérgicos a proteínas de la leche de vaca que tienen evidencia de anticuerpos IgE dirigidos a estas proteínas.[14] Las pruebas de IgE específicas para componentes de leche de vaca individuales fueron comparables, pero no superiores, a las pruebas patrón de referencia para el extracto de leche de vaca en diferenciar sujetos clínicamente reactivos de sujetos sensibilizados pero tolerantes.[14,18]

La reactividad de IgE a la caseína (Bos d 8) tiene mayor valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (NPV) en el diagnóstico de alergia a la leche de vaca en comparación con las pruebas patrón de referencia de IgE específica. Con un valor de corte de 4.95 kU/L, Bos d 8 mostró el mejor desempeño discriminatorio con 100% de especificidad y 72% de sensibilidad, además, puede usarse para predecir la tolerancia a la leche horneada, lo que en términos clínicos significa identificar fenotipos de alergia a la proteína de la leche de vaca: alergia leve: causada por epítopos conformacionales. Toleran productos horneados de leche y son aptos para inducción de tolerancia oral. Alergia grave: con Bos d 8 positivo (epítope secuencial) tienen mayor riesgo de anafilaxia y persistencia de la alergia. Las respuestas de IgE en pacientes sensibilizados con leche de vaca con EoE se dirigen con frecuencia contra las proteínas de suero Bos d 4 y Bos d 5. No se ha demostrado asociación entre los péptidos que se unen a IgG4 y las características clínicas de la alergia a la leche.[14,18]

Alergia a la leche de mamífero

La alergia a la leche de vaca tiene reactividad cruzada mayor de 90% con la de oveja, búfalo y cabra para la α-caseína y la β-lactoglobublina, debido a alta homología de secuencia (> 80%) y 50% de los pacientes con alergia a la leche de vaca reconocen a la leche de cabra con la misma afinidad. En contraste, la reactividad cruzada de laboratorio y clínica es muy baja (< 5%) con

leches de burra, yegua, búfalo o camella. No existe reactividad cruzada a las proteínas de la leche humana.[14,17]

Alergia a la leche y carne de mamífero

La sensibilización a la albúmina de suero (BSA) y gammaglobulina bovinos contenidos en la carne de res es independiente de otras proteínas de la leche de vaca y puede reflejar reactividad cruzada entre 10 y 20% de los pacientes alérgicos a la leche de vaca con las proteínas de la carne de res. Es probable que la IgE específica de la leche de vaca en suero mayor a 50 kUA/L tenga alergia a las proteínas de la leche de vaca persistente hasta la adolescencia o la edad adulta.[14,17]

Se ha demostrado que el calentamiento y el procesamiento pueden afectar la alergenicidad de la carne de res y BSA, por lo que es posible que los pacientes alérgicos a la leche de vaca que reaccionan a la carne de res poco cocida no tengan que evitar toda la carne de res.[17]

Alergia al huevo

La sensibilización a Gal d 1 está presente en un alto número de falsos negativos que indican la necesidad de realizar reto oral en pacientes con valores por debajo de 95% de punto de corte (50 kU/L). Gal d 1 podría ser útil para determinar qué pacientes deben someterse a reto oral a huevo hervido.[18]

Alergia al huevo y carnes de ave

Los pacientes con alergia al huevo tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas al pollo y a otras carnes aviares, así como a otros tipos de huevos. De 5 a 10% de los pacientes con alergia al huevo son reactivos al pollo, pero la mayoría son alérgicos a otros tipos de huevo (por ejemplo, ganso y pato). Los pacientes adultos, sensiblizados a α-livetina, pueden padecer el síndrome de huevo-ave (adultos con enfermedad respiratoria alérgica provocada por la inhalación de plumas o caspa de aves que padecen síntomas alérgicos con la ingestión de huevos).[17]

Alergia a la soya

Las pruebas cutáneas a la soya rutinariamente arrojan resultados falsos positivos; sin embargo, las concentraciones de IgEs a Gly m 5 y soya son significativamente más elevadas en los pacientes realmente alérgicos. Otro determinante alergénico, Gly m 8, es un alergeno importante en niños japoneses con alergia a la soya. La alergia a la soya también puede estar relacionada con la alergia al polen del abedul a través de Gly m 4, homólogo de Bet v1.[18]

Alergia al cacahuate

La sensibilización al cacahuate es común, aunque solo 22.4% de los niños sensibilizados tienen alergia clínica. **Ara h 2** es el predictor más importante de reactividad clínica y con títulos de 0.55 kU/L es 93% sensible y 100% específico. Ara h 1, 3 y 6 también se han asociado con reacciones graves. **Ara h 9** se ha correlacionado con síntomas leves a graves en pacientes mediterráneos. **Ara h 8** (un homólogo de Bet v 1) se asocia con ausencia o síntomas muy leves en los retos orales. El día de hoy, el diagnóstico molecular para alergia al cacahuate parece ser más efectivo cuando se usa junto con las pruebas tradicionales.[18]

Alergia a la avellana

La alergia a la avellana es más frecuente en adultos que en niños, aunque en áreas endémicas de abedul, los niños suelen tener síntomas más graves, mientras que los adultos tienden a tener síntomas orales leves. **Cor a 1**, homólogo de Bet v1 es un marcador de sensibilización con tolerancia o solo síntomas leves de alergia oral. En contraste, Cor a 8, una proteína de transferencia de lípidos, Cor a 9, una globulina 11S y Cor a 14, una albúmina 2S, se han asociado con síntomas más graves.

Aunque Cor a 8 está relacionado con síntomas más severos, no se ha encontrado que la sensibilización a este componente sea de gran importancia para predecir la reactividad clínica a la avellana en estudios de diferentes regiones geográficas, mientras que Cor a 9 y Cor a 14 parecen ser mejores predictores de reactividad clínica a la avellana con especificidad mayor de 90 y 44%, respectivamente.

De alimentos como el cacahuate y la avellana existen asociaciones claras entre la sensibilización a componentes de proteínas específicas y mayor riesgo de alergia clínica, lo que puede ayudar a distinguir a los pacientes que son probablemente tolerantes y, por tanto, aptos para retos orales de los que tienen riesgo alto de reactividad clínica y siempre deben evitar los alergenos de alimentos.[18]

Alergia a otros frutos secos

Se estima que la alergia a la nuez ocurre en 0.5 a 1% de la población. La mayor parte de los alergenos iden-

tificados son proteínas de almacenamiento de semillas, como vicilinas, leguminas, albúminas 2S, profilinas, heveínas y proteínas de transferencia de lípidos. Los tres últimos se clasifican como panalergenos porque tienen alta reactividad cruzada mediada por IgE. La reactividad cruzada clínica es muy común entre algunos frutos secos y no otros. El 92% de los pacientes alérgicos al cacahuete a la nuez o a ambos tienen IgE elevada a más de un fruto seco, pero sólo 37% de los pacientes son alérgicos a todas las varidades de frutos secos. La reactividad cruzada entre la nuez y la nuez pacana y entre la nuez de Brasil y el pistache es prácticamente predecible al 100%. Se ha demostrado importante reactividad cruzada *in vitro* entre anacardos y pistaches, aunque existe menos reactividad cruzada entre la nuez y la almendra, el anacardo, el pistache y la avellana. Las alergias a los frutos secos y al cacahuate también pueden relacionarse con la alergia al polen. Con respecto al tratamiento clínico, aconsejamos un enfoque individualizado en función de múltiples factores, incluida la edad del paciente, los resultados de las pruebas, la probabilidad de reactividad cruzada y, lo que es más importante, las preferencias del paciente y la familia. Las pruebas cutáneas y de IgE ayudarán a guiar este proceso y la mayoría de los pacientes necesitará realizar un reto oral para permitir la introducción segura de frutos secos específicos.[1,17]

Alergia a leguminosas

La alergia a las frutas y verduras se ha investigado principalmente en Europa con escasa información disponible de otras áreas geográficas. Una de las principales características de la alergia a las frutas y verduras es su asociación frecuente con las alergias al polen (síndrome del polen-alimento). Los ejemplos incluyen los homólogos de Bet v 1 y las profilinas. Estos alimentos incluyen los del grupo de las rosáceas, que incluyen manzana, cereza, durazno, pera y ciruela, así como vegetales como el apio y la zanahoria.[1,17] La sensibilización cruzada entre polen de cacahuate y abedul es muy común y los frutos secos, la mayor parte de las veces almendras y avellanas, y las legumbres, incluidos el cacahuate y la soya, también pueden ser causa de síndrome de alergia oral.[17]

Las leguminosas particulares pueden estar más asociadas con la reactividad cruzada con otras leguminosas y parece haber diferencias regionales al respecto. Es común encontrar pruebas positivas de anticuerpos cutáneos o IgE para múltiples leguminosas en personas alérgicas al cacahuate; sin embargo, a pesar de la alta tasa de sensibilización cruzada, la reactividad cruzada es poco común y la mayoría de los pacientes con alergia al cacahuate no necesitan evitar otras leguminosas. Los pacientes con IgE dirigidos a proteínas de almacenamiento de semillas estables (por ejemplo Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, o los tres) tienen alto riesgo de alergia verdadera al cacahuate, mientras que la sensibilización predominante o exclusiva al polen es de reacción cruzada con Ara h 8 y es más probable que se asocie con síntomas orales leves o con ninguna reactividad. Una preocupación final con respecto a la reactividad cruzada de las leguminosas se relaciona con la incidencia potencialmente mayor de alergia al lupino, en comparación con otras leguminosas, en pacientes con alergia al cacahuate.[17]

Alergia al trigo y cereales

La alergia al trigo es una de las alergias alimentarias más comunes en la infancia y se estima que afecta incluso al 1% de los niños. El trigo se compone de una variedad de proteínas, muchas se han implicado en manifestaciones clínicas de alergia. La gliadina ω-5 (Tri a 19) se ha identificado como el principal alergeno asociado con reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. Desde una perspectiva clínica, la sensibilización cruzada es muy común entre el trigo, otros cereales y otras hierbas relacionadas. La verdadera reactividad cruzada es más común entre el trigo y el centeno, menos para el trigo y la cebada y mucho menos para el trigo y otros granos, como la avena, el arroz y el maíz.[17]

Alergia a los pescados

La mayoría de los pacientes con alergia a los pescados reacciona a múltiples especies. Gad c 1, el principal alergeno de reactividad cruzada en pescados, es una parvalbúmina, responsable de 90% de las alergias a pescado; sin embargo, existen otros alergenos que pueden conducir a la sensibilización de un pescado pero no a otro y también parece haber diferentes epítopos de unión con una estructura primaria variada. Se ha informado que la reactividad cruzada es de al menos 50% entre diferentes especies de peces y los niños que son alérgicos al bacalao parecen ser más propensos a ser sensibilizados a múltiples especies de peces. Sin embargo, la monosensibilidad a especies de peces individuales se ha documentado en una serie de pacientes no sensibilizados a la parvalbúmina, que puede ser especialmente relevante en pacientes con alergia a la tilapia. La alergenicidad puede alterarse significativamente por calentamiento y procesamiento.[17]

Alergia a los mariscos

El principal alergeno responsable de las reacciones alérgicas es la proteína muscular, la tropomiosina. La sensibilización cruzada entre las especies de mariscos es extremadamente común, con intervalo de 70 a 100% para crustáceos y de 17 a 100% entre crustáceos y moluscos. Casi todos los pacientes con alergia a un crustáceo serán sensibilizados a otros crustáceos y al menos la mitad reaccionará clínicamente tras la ingestión. De manera similar, entre los pacientes alérgicos a los moluscos, aproximadamente 50% reporta reacciones a más de un tipo de molusco. Sin embargo, entre 80 y 90% de los pacientes alérgicos a los crustáceos no son alérgicos a los moluscos y viceversa.[17]

Alergia a las proteínas de transferencia de lípidos

Las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) son sumamente resistentes al tratamiento térmico y a la digestión proteolítica por la pepsina, tienen amplia distribución en todo el reino vegetal y elevada homología entre las proteínas de transferencia de lípidos de alimentos no relacionados botánicamente. La estabilidad de las proteínas de transferencia de lípidos se ha relacionado con la inducción de varias reacciones sistémicas. Estas características se atribuyen a su estructura tridimensional.[3] Es, con mucho, la causa más frecuente de alergia alimentaria primaria en adultos que viven en el área del Mediterráneo, donde también induce el mayor número de reacciones anafilácticas dependientes de los alimentos.

Pru p 3 como sensibilizador

El alimento infractor más frecuente en las áreas endémicas de proteínas de transferencia de lípidos es, sin duda, el durazno, cuyas proteínas de transferencia de lípidos se denominan Pru p3. Pru p 3 es una molécula que contiene dos regiones reactivas inmunodominantes capaces de actuar sobre las células T específicas de Pru p 3, induciendo la producción de IL-4, lo que refleja la respuesta dominante en Th2.[19]

Los patrones de sensibilización a los alergenos alimentarios, incluida la proteína de transferencia de lípidos, difieren en diferentes áreas del mundo, en parte debido a las variaciones en las exposiciones al polen ambiental. En Europa existe un gradiente en la prevalencia de la sensibilización a las proteínas de transferencia de lípidos entre las regiones norte y sur, lo que da la impresión de que la existencia de polen de abedul protege contra los síntomas alérgicos a la proteína de transferencia de lípidos (LTP). La familia de plantas LTP incluye dos subfamilias que muestran una masa molecular ligeramente diferente: LTP1 de 9 kDa, incluida la mayor parte de estas proteínas, y la LTP2 de 7 kDa, que incluye un número mucho más limitado de representantes, principalmente en cereales y jitomate. Las dos familias comparten la estructura molecular general, pero muestran similitud de secuencia bastante baja (alrededor de 30% de identidad). En los pacientes alérgicos a la proteína de transferencia de lípidos, los perfiles de sensibilización son extremadamente heterogéneos y los patrones de reactividad cruzada individuales pueden variar desde una sola proteína de transferencia de lípidos a muchas diferentes. Cinco proteínas de transferencia de lípidos diferentes (de alimentos o pólenes) muestran propensión significativamente mayor a causar síntomas graves al ingerir alimentos nocivos. En pacientes hipersensibles a proteínas de transferencia de lípidos las concentraciones de IgE específicas para diferentes fuentes de alimentos siguen un orden jerárquico bastante preciso y predecible que comienza con el durazno, seguido de manzana, nuez, avellana, cacahuate, lenteja, maíz, soya, jitomate, kiwi, ajonjolí, mostaza, melón y apio, aunque ese orden no necesariamente es paralelo a la alergia clínica a los alimentos correspondientes. No es sorprendente que, ante concentraciones elevadas de IgE *vs* Pru p 3, pueda haber reacciones severas cuando los pacientes consumen alimentos, como pera, chabacano, ciruela, almendra, trigo, arroz, cebada, hinojo, cebolla, azafrán o brócoli.[19]

PAPEL DE LOS COFACTORES

La sensibilización a las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) puede variar desde nula hasta choque anafiláctico. Se ha demostrado que a menudo se necesitan cofactores para la expresión clínica de la hipersensibilidad a la LTP. El síndrome de alergia oral es probablemente la expresión clínica más frecuente de hipersensibilidad a la LTP. Este tipo de reacción adversa puede seguir siendo la única durante años o incluso durante toda la vida, probablemente hasta que intervenga un cofactor que cause una "actualización" en la gravedad clínica. Los síntomas gastroinestinales aislados (náuseas, vómitos, diarrea) pueden seguir a la ingestión de alimentos que contienen LTP, aunque en la mayoría de los casos, estos síntomas acompañan a síntomas sistémicos como urticaria, angioedema o anafilaxia. En algunos casos, el cofactor está representado simplemente por la ingestión aislada de los alimentos ofensores después del ayuno; como el mismo alimento

puede haber sido siempre tolerado antes, es posible que el tubo gastrointestinal vacío absorba el alergeno más rápidamente o que, en tales condiciones, la digestión con pepsina de la matriz alimentaria sea más eficiente, lo que resulta en mayor concentración del alergeno en contacto con la mucosa intestinal. Otro cofactor clásico es el ejercicio. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden aumentar la activación de los basófilos mediada por IgE, un efecto que puede ser esencial para la aparición de reacciones graves en pacientes que están ligeramente sensibilizados a ciertos alimentos. Junto con los cofactores negativos, también existen cofactores positivos: la sensibilización al Bet-v1 y a profilinas protege contra reacciones alérgicas graves inducidas por frutas y verduras que contienen proteínas de transferencia de lípidos.[19]

No todos los pacientes sensibilizados a la proteína de transferencia de lípidos (LTP) y alérgicos a una o más fuentes vegetales de la LTP son sintomáticos de todas las demás LTP existentes. La sensibilización sola sin síntomas clínicos no es un criterio suficiente para eliminar una gran cantidad de alimentos que contienen LTP si éstos son bien tolerados. El hecho es que actualmente es imposible predecir la hipersensibilidad y la alergia clínica a un alimento específico que no sea Rosaceae con base únicamente en las concentraciones de Pru p 3 IgE. Esto puede efectuarse fácilmente si el paciente está monosensibilizado a LTP, pero se vuelve prácticamente imposible cuando hay sensibilización a los alergenos relacionados con Bet v 1 o profilina. En esos casos, el diagnóstico molecular *in vitro* debe realizarse con las pocas LTP disponibles actualmente (Pru p 3, Ara h 9, Cor a 8, Jug r 3, Mal d 3 y Tri a 14). Las pruebas de IgE se pueden llevar a cabo como singleplex (ImmunoCAP) o multiplex (microarreglos ISAC). Parece haber algunos alimentos de origen vegetal seguros para proteínas de transferencia de lípidos, entre ellos, zanahoria, plátano, melón y papa.[19]

En el **Cuadro 2** se resumen las fuentes de proteínas de transferencia de lípidos que causan alergia clínica a los alimentos reportados en la bibliografía.

Cuadro 2. Proteínas de transferencia de lípidos encontradas en diferentes fuentes[19] (continúa en la siguiente columna)

Fuente	Nombre oficial
Durazno	Pru p 3 (1, 2)
Chabacano	Pru ar 3 (1, 2)
Ciruela	Pru d 3 (1, 2)

Cuadro 2. Proteínas de transferencia de lípidos encontradas en diferentes fuentes[19] (continuación)

Fuente	Nombre oficial
Cereza	Pru av 3 (1, 2)
Manzana	Mal d 3 (1,2)
Uva	Vit v 1 (1, 2)
Melón	Cuc m LTP (2)
Tomate	Sola l 3 (1, 2) Sola l 6 (1, 2)
Nuez	Jug r 3 (1, 2)
Avellana	Cor a 8 (1, 2)
Cacahuate	Ara h 9 (1, 2)
Almendra	Pru du 3 (1, 2)
Castaña	Cas s 8 (1, 2)
Kiwi	Act c 10 (1, 2) Act d 10 (1, 2)
Ejote	Pha v 3 (1, 2)
Lenteja	Len c 3 (1, 2)
Arroz	Ory s 14 (2)
Maíz	Zea m 14 (1, 2)
Trigo	Tri a 14 (1, 2)
Espelta	Tri s 14 (2)
Cebada y cerveza	Hor v 14 (2)
Fresa	Fra a 3 (1, 2)
Bayas de Goji	Lyc ba 3 (2)
Mora	Mor n 3 (1, 2)
Arándano	Vac m 3 (2)
Frambuesa	Rub i 3 (1, 2)
Grosella	Rib r 3 (2)
Frutas de dragón	Hyl un LTP (2)
Granada	Pun g 1 (1, 2)
Naranja	Cit s 3 (1, 2)
Mandarina	Cit r 3 (1, 2)
Semillas de girasol	Hel a 3 (1, 2)
Lechuga	Lac s 1 (1, 2)
Espárrago	Aspa o 1 (1, 2)
Cebolla	All c 3 (2)
Ajo	ND
Hinojo	Phoe v 3 (2)
Apio	Api g 2 (1, 2)
Col	Bra o 3 (1, 2)
Perejil	Pet c 3 (2)
Mostaza	Sin a 3 (1, 2)
Azafrán	Cro s 3 (2)

1: IUIS; 2: Allergome; ND: no disponible.

REFERENCIAS

1. McClain S, Bowman C, Fernández-Rivas M, Ladics GS, Ree R Van. Allergic sensitization: food- and protein-related factors. Clin Transl Allergy [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 19];4(1):11. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3989781&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
2. Allergen Bureau. What are food allergens?
3. Pomés A, Chruszcz M, Gustchina A, Wlodawer A. Interfaces Between Allergen Structure and Diagnosis: Know Your Epitopes. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15(4).
4. Breiteneder H. Mapping of conformational IgE epitopes of food allergens. Allergy [Internet] 2018;(July):2107-9. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/all.13592
5. Wang J, Zhou C, Tian J, Sun N, Lu J, Wang C, et al. The analysis of specific allergenicity of food allergens families. Food Agric Immunol 2014;25(3):375-85.
6. Lorenz A-R, Scheurer S, Vieths S. Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. Chem Immunol Allergy. In: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S WR (eds), editor. Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. Germany: Karger; 2015;18-29.
7. Harish Babu BN, Wilfred A, Venkatesh YP. Emerging food allergens: Identification of polyphenol oxidase as an important allergen in eggplant (Solanum melongena L.). Immunobiology [Internet] 2017;222(2):155-63. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2016.10.009
8. Kazatsky AM, Wood RA. Classification of Food Allergens and Cross-Reactivity. Curr Allergy Asthma Rep [Internet] 2016;16(3):22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874850
9. García-Ara C, Pedrosa M, Quirce S, Caballero T, Boyano-Martínez T. Sensitization to microarrayed species-specific plant components precedes that of cross-reacting allergens. Pediatr Allergy Immunol [Internet] 2017 May;28(3):288-91. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/pai.12701
10. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M, et al. Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. Clin Mol Allergy 2015;13(1):1-12.
11. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez M, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, SJ R-T, et al. Perfil Clínico Epidemiológico de pacientes con sospecha de Alergia Alimentaria en la República Mexicana. Estudio Mexipreval. Rev Alerg Mex 2015;1(1).
12. Du Toit G, Santos a, Roberts G, Fox a T, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. Pediatr Allergy Immunol [Internet] 2009 Jun [cited 2014 May 9];20(4):309-19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538353
13. Breiteneder H. Mapping of conformational IgE epitopes of food allergens. Allergy [Internet] 2018;0-3. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/all.13592
14. Bartuzi Z, Cocco RR, Muraro A, Nowak-W grzyn A. Contribution of Molecular Allergen Analysis in Diagnosis of Milk Allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17(7).
15. Teodorowicz M, Van Neerven J, Savelkoul H. Food processing: The influence of the maillard reaction on immunogenicity and allergenicity of food proteins. Nutrients 2017;9(8).
16. Pomés A. Allergen structures and biologic functions: the cutting edge of allergy research. Curr Allergy Asthma Rep [Internet] 2008 Sep;8(5):425-32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682111
17. Kazatsky AM, Wood RA. Classification of Food Allergens and Cross-Reactivity. Current Allergy and Asthma Reports 2016.
18. Schussler E, Kattan J. Allergen Component Testing in the Diagnosis of Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15(9).
19. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. Clin Exp Allergy 2018;48(1):6-12.

33

Alergia gastrointestinal eosinofílica

Héctor Leonardo Moreno-Gardea

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con eosinófilos en la mucosa gastrointestinal se clasifican en tres tipos: mediados por IgE, por células e IgE, y sólo por células y sin IgE.[1,2] La mayoría corresponde a la clasificación de alergia gastrointestinal eosinofílica. Cada vez se conoce mejor la enfermedad eosinofílica gastrointestinal con sensibilización por IgE. Los pacientes con síntomas gastrointestinales, cutáneos o respiratorios tienen alteración de la IgE (atópicos, alérgicos clásicos). En los pacientes con alergia a los alimentos y síntomas gastrointestinales intensos, horas después de la ingestión de los alimentos, la fisiopatología es dada por el tipo mixto mediado por células mediadas por IgE.

La alergia gastrointestinal es concomitante con diferentes padecimientos: enteropatía inducida por proteínas alimentarias (enteropatía), alteraciones gastrointestinales eosinofílicas, síndrome enterocolítico inducido por proteína alimentaria y proctocolitis inducida por proteína alimentaria.[1] En el caso de la alergia alimentaria mediada por IgE, el diagnóstico y los mecanismos patológicos están debidamente definidos. Las enfermedades gastrointestinales sin mediación de IgE suelen clasificarse como enteropatías por proteínas alimentarias con respuesta celular T. Las gastroenteropatías eosinofílicas se clasifican como enfermedades mixtas mediadas por IgE-mediadas por células T e incluyen: esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica y proctocolitis eosinofílica.[3,4,5]

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Es, quizá, el padecimiento más problemático de todas las alteraciones gastrointestinales eosinofílicas. Es una enfermedad inflamatoria crónica, inmunológica y clinicopatológicamente mediada por antígenos, casi todos alimentarios. En muchos pacientes se relaciona con antígenos aerófilos del medio ambiente: pólenes de árboles, pastos, gramíneas o dermatofagoides, antígenos de animales, etc. Muchos alimentos antigénicamente se cruzan con pólenes del medio ambiente y exacerban la respuesta inflamatoria que, en su mayoría, es tipo Th2 con participación de la IgE. En otros casos no tiene participación la IgE y sí el Th2, pero finalmente terminan ambas vías con la implicación de los eosinófilos.[6,7,8] La prevalencia de esofagitis eosinofílica se estima en 1 caso por cada 1000 habitantes, similar a la enfermedad de Crohn.[9]

Además del diagnóstico histológico (eosinófilos) los criterios para considerar esofagitis eosinofílica son: *1)* síntomas clínicos sugerentes de alteración de la motilidad esofágica; *2)* evidencia histológica de eosinofilia en la mucosa del esófago (y no en otras partes del tubo gastrointestinal), cantidad de eosinófilos esofágicos intraepiteliales por campo de alto poder (HPF). El umbral mínimo es de 15 eosinófilos por campo y deben tomarse biopsias en el tercio superior, medio e inferior del esófago; *3)* excluir ciertas dietas alimentarias o el alergeno sospechoso, *4)* falta de respuesta a un inhibidor de la bomba de protones. Quizá este criterio se modifique porque muchos pacientes con esofagitis eosinofílica deben tratarse con estos medicamentos; *5)* excluir otro tipo de padecimiento eosinofílico esofágico, como las parasitosis.[10,11,12]

Los síntomas más comunes son: emesis y dolor abdominal, náusea, vómito y reflujo.[13] La edad al diagnóstico suele ser entre los 5 y 12 años, aunque puede aparecer desde el año de edad, con reflujo persistente.[14] Antes de que se diagnostique esta alergia suelen trascurrir de 1.2 a 3 años, porque en la mayoría de los casos no se sospecha. La inflamación puede convertirse en fibrosis, y entonces el tratamiento es diferente y con otro pronóstico. Esto conlleva a que en muchos de los casos se tenga que llevar un monitoreo con esofagoscopia seriada para valorar los cambios.

Clínicamente es importante resaltar que en un alto porcentaje de los casos el paciente experimenta, además, síntomas propios de la esofagitis eosinofílica, otra enfermedad atópica concomitante, como dermatitis, rinitis alérgica o asma en rangos altos, 40 a 90%, comparados con 20% de la población general.

FISIOPATOLOGÍA

Existen varios tipos de respuesta inflamatoria alérgica de la mucosa esofágica: la clásica, que incluye al antígeno capturado por la célula dendrítica que informa a la célula Th2 con instigación inmediata a la célula plasmática para que forme y libere IgE. Ésta se une a los receptores específicos en la célula cebada o mastocito, y se liberen mediadores. Estos son los que ocasionan la inflamación de la mucosa esofágica con la llegada de los eosinófilos por la intervención de la IL5 a la mucosa, previo paso por su sangre. En 40 a 60% de estos pacientes puede haber eosinofilia en la sangre periférica.[11,15,16] Otro mecanismo que ocasiona el problema inflamatorio esofágico es el de la célula Th17/Th2 que libera, una vez que se ha activado, citocinas IL17, Il1, IL6, TGFb y IL4, IL33, TSLP. Además, en este caso las células epiteliales expresan TNFa y eotaxina-3, que quizá representen los factores clave en gran medida de la concentración del eosinófilo en la mucosa esofágica; aparte de que produce células epiteliales: linfopoyetina estromal tímica, citocinas que favorecen la diferenciación Th2 promoviendo células dendríticas y aumentando el flujo de eosinófilos en la mucosa.[17-21,30]

El diagnóstico de esofagitis eosinofílica es clínico y anatomopatológico. Los síntomas mencionados permiten la sospecha clínica, por lo que deberá practicarse una esofagoscopia con biopsia del tercio superior e inferior del esófago, donde se observan más de 15 eosinófilos por campo. Podrá encontrarse IgE total en 60% de los casos,[18,19] y eosinófilos en la sangre periférica en cantidad considerable. En todos los casos sospechosos, independientemente de la fisiopatología, deberán practicarse pruebas cutáneas de alergia a alimentos y diversos pólenes de la región donde vive el paciente, lo que puede llevar a identificar el agente causal y así ofrecer un mejor tratamiento y pronóstico.[6,22]

La esofagitis eosinofílica debe tratarse con una dieta estratégica sin la causa etiológica del antígeno alimentario y fórmulas a base de aminoácidos. En algunos casos se indican dietas oligoalergénicas (eliminación empírica de leche, cacahuate, huevo, nuez, soya, pescado). En general, la supresión de ácido con inhibidores de la bomba de protones no debe considerarse un tratamiento primario para la esofagitis eosinofílica. En su lugar, la monoterapia con inhibidores de bomba de protones debe indicarse para distinguir los pacientes que tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico de quienes tienen esofagitis eosinofílica.[23,24,26] Los esteroides tópicos fluticasona o budesonida son los medicamentos angulares para la esofagitis eosinofílica. Deberán administrarse durante 12 semanas[27] a una dosis de fluticasona 880 microgramos en forma inhalada directa en dos tomas o budesonida oral viscosa 1 mg dos veces al día. Estos medicamentos reducen la síntesis de eotaxina, IL5 y GMCSF, induciendo la apoptosis del eosinófilo. Se han indicado otros medicamentos: inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales anti-IL5, anti-IL13; o inmunomoduladores como la asatiopurina y 6-mercaptopurina, pero no se recomiendan por su baja efectividad y sus efectos colaterales. Los inhibidores de leucotrienos, como el montelukast o el cromoglicato sódico, junto con esteroides, han sido efectivos en pocos casos.

Algunas evidencias sugieren que los aeroalergenos pueden tener participación en la aparición de eso-

fagitis eosinofílica en humanos, de tal forma que la inmunoterapia específica, previa realización de pruebas cutáneas, ha sido un arma valiosa en este tipo de enfermedad.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA

Es un padecimiento cada vez más frecuente en niños y adultos, con síntomas atribuibles a una inflamación gastrointestinal dada por infiltrado de eosinófilos en la mucosa gástrica e intestinal. Es común que los eosinófilos en la mucosa gástrica aparezcan por otras causas: parásitos, infecciones bacterianas, síndrome hipereosinofílico, trastornos del tejido conectivo, neoplasias mieloproliferativas o hipersensibilidad a drogas.

Cuando todas las causas anteriores se descartan se piensa en gastroenteritis eosinofílica. La incidencia es rara y se estima en 1 a 20 casos por cada 100,000 pacientes; el pico de presentación es mayor en la tercera o cuarta décadas de edad y se describe en uno y otro sexo, aunque predomina en el hombre 3:2.[28,29] Este infiltrado puede afectar cualquier capa del tubo gastrointestinal (mucosa, muscular o serosa). En la cámara gástrica generalmente sólo daña la capa mucosa, no así en los intestinos, donde puede deteriorar la mucosa serosa, sobre todo en el intestino delgado, y causa obstrucción intestinal con vómito y ascitis. El origen exacto se desconoce, aunque ahora se reconoce la sensibilidad mediada o no por IgE. Algunos alimentos específicos se han considerado causa de gastroenteritis eosinofílica. Existen igualmente datos inmunopatológicos que indican que la interacción entre linfocitos TH2 productores de citocinas y los eosinófilos está presente sin que haya mediación de la IgE. Los síntomas más comunes de la gastroenteritis eosinofílica incluyen dolor abdominal tipo cólico, diarrea, pérdida de peso, disfagia y vómitos, como en la esofagitis eosinofílica, un porcentaje alto de los pacientes tienen antecedentes o historia familiar de atopia. En algunos pacientes puede ocurrir sangrado gastrointestinal con cierto grado de anemia. En esta enfermedad llama la atención que en la mayoría de los pacientes haya elevación de la IgE en sangre sin que se determine con claridad su relación con la alteración existente, pero sin duda que puede ser causal a pesar de que los trabajos de investigación no especifiquen con claridad que puede representar una respuesta de hipersensibilidad tipo I. Es importante valorar al paciente en forma integral y estar pendiente de los datos de comorbilidad, lo que permite que se inicie el tratamiento multidisciplinario en el que intervengan el alergólogo, el gastroenterólogo, el nutriólogo, pediatra o médico internista.[30]

PROCTOCOLITIS EOSINOFÍLICA

Más de 50% de los casos de proctocolitis eosinofílica ocurre en lactantes y es probable que los niños estén en contacto con antígenos que la madre ingiera y al amamantar al paciente pase por la leche. Los síntomas más frecuentes son diarrea, sangrado rectal con aumento en la producción de moco. En los niños las estrías sanguinolentas pueden ser causadas por la inflamación alérgica eosinofílica. Estos pacientes, al igual que los que padecen esofagitis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica pueden sufrir dermatitis atópica, asma y rinitis; rara vez lucen enfermos, y sin embargo, pueden llegar a tener anemia o pobre ganancia de peso. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de la alergia alimentaria, sin embargo, aún permanecen muchos datos sin dilucidar, por lo que no es posible explicar cómo el alimento ocasiona que haya eosinófilos en mucosas sin la participación de la IgE. Todavía no entendemos con claridad por qué una persona determinada podría padecer alergia alimentaria por IgE o no mediada por IgE en trastornos eosinfílicos.[5]

El diagnóstico actual de este tipo de padecimiento eosinofílico se basa en la historia clínica sugestiva de reacciones similares repetidas después de la exposición al alimento, en pruebas cutáneas negativas, ausencia de anticuerpos detectables IgE específicos a alimento y biopsia de mucosa del colon. En ocasiones es necesario el reto del alimento *versus* síntomas, para aclarar el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE;[5,28,29] sin embargo, en muchos de estos casos sí existe una correlación alimento-pruebas cutáneas positivas y un aumento de la IgE.

Para establecer el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE, deberá realizarse un diagnóstico clínico muy detallado, que muestre la relación entre la frecuencia de síntomas gastrointestinales y el alimento.

En resumen, el diagnóstico de alergia alimentaria parte de una fuerte sospecha clínica. Debe elaborarse una historia clínica detallada, donde, si existe sospecha de un alimento en particular, deberá establecerse el patrón de ingestión del mismo, así como la existencia de factores vinculados. Si no ha habido reacciones que pongan en peligro la vida, se recomienda realizar pruebas cutáneas como primer estudio diagnóstico, ya que es útil en los casos de alergia mediada por IgE como en las formas mixtas. Si éstas son positivas, entonces deberá seguirse una dieta de eliminación dirigida al alimento identificado y, posteriormente, confirmarse con un reto oral. Si las pruebas cutáneas son negativas y no se ha identificado algún alimento en particular, entonces deberá iniciarse una dieta de alimentación oligoaler-

génica. Si con anterioridad ha habido reacciones que pongan en peligro la vida, deberán efectuarse, de igual modo, pruebas cutáneas, y si éstas son positivas, podrá calcularse la IgE sérica específica, para determinar si puede hacerse el reto oral. En el caso de pruebas cutáneas negativas, se realizará reto alimentario supervisado por un especialista.

ENVÍO CON EL ESPECIALISTA

Debe considerarse el envío del paciente con el especialista cuando: *1)* el niño muestre detención del crecimiento relacionada con síntomas gastrointestinales, *2)* no exista respuesta a dietas de eliminación de un solo alimento, *3)* hayan ocurrido reacciones sistémicas, *4)* haya alergia alimentaria mediada por IgE concomitante con asma, *5)* alergia alimentaria asociada con dermatitis atópica severa, *6)* sospecha de alergias alimentarias múltiples, *7)* sospecha persistente de alergia alimentaria por parte de los padres (especialmente en niños pequeños o con síntomas inexplicables) a pesar de una historia clínica poco probable, *8)* historia clínica altamente sugerente con determinaciones de IgE específica negativas, para establecer: *a)* el diagnóstico exacto (se requiere de una prueba de reto), *b)* proporcionar instrucción en dietas, incluidas las dietas de eliminación y alternativas dietéticas, sobre todo cuando son solicitadas en la guardería, el jardín de niños, la escuela, etc., *c)* proporcionar instrucciones de la adrenalina autoadministrada para anafilaxia.[31]

REFERENCIAS

1. Uppal V, Kreiger P, Kutach E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a comprehensive review. Clinic Rev Allerg Immunol 2016;50:175-88.
2. Rothenbeng ME. Eosinophilic gastroenteropathies. Allergy 2008;879-891.
3. Morita H, Nomura I, Matsuda A. et al. Gastrointestinal food allergy in infants. Allergol Int 2013;62:297-307.
4. Moreno HL, Trevizo L. Moreno L. Gastroenteritis eosinofílica: Reporte de 16 casos clínicos. Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica 2016;25(2):46-51.
5. Medina AA, Martínez-Pérez M, Toro EM, López G. Colitis eosinofílica y comorbilidad alérgica. Presentación de un paciente en edad escolar. Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. 2016;25(3):89-95.
6. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic: similarities and differences. Allergy 2012;(67):477-90.
7. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S. et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hipersensitivity. Allergy 2016;71:611-20.
8. Letner D, Farris A, Khalili H, Garber J. Pollen-food allergy syndrome is a common allergic comorbility in adults with eosinophilic esophagitis. Diseases of the esophagus 2017; 1-8.
9. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic esophagithis. A comprensive review. Clinic Rev Allergy Immunol 2016;50:159-74.
10. Dellon E, Hirano I. Epidemiology and Natural History of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2018;154:319-35.
11. Spergel J, Aceves SS. Allergic components of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1-8.
12. Warners MJ, Renske AB, et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. Am J Gastroenterol 2018;113:836-44.
13. Shaheen NJ, Nukkada V, Eichinger CS, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: A Systematic Review of epidermology and disease course. Diseases of the Esophagus 2018;31:1-14.
14. Richter J. Current Management of Eosinophilic Esophagitis 2015. J Clin Gastroenterol 2016;50:99-110.
15. Merves J, Muir A, et al. Eosinophilic Esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112:397-403.
16. O'Ishea K, Aceves SS, Dellon E, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2018;154:333-45.
17. Fahey L, Chandramouleeswaran PM, Guan S, et al. Food Allergen Triggers are increased in children with the TSLP risk allele and eosinophilic esophagitis. Clin Transl Gastroenterol 2018;9:139-47.
18. Nielsen J, Lager AJ, Lewin M, et al. The Optimal Number of Biopsy Fragments to Establish a Morphologic Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol 2014;109:520-32.
19. Eutace G, Gui X, Lacucci M. Recent Advances in the Recognition and Management of Eosinophilic Esophagitis. Can J Gastroenterol Hepatol 2015;29(5):237-40.
20. Judd LM, Heine RG, Menheniott TR, et al. Elevated IL-33 Expression is Associated With Pediatric Eosinophilic Esophagitis, and exogenous IL-33 promotes Eosinophilic Esophagitis development in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2016;310:G13-G25.
21. Moti M, Tait ED, Kim BS, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosiniphilic esophagitis. Nat Med 2013;19:1005-13.
22. Hiremath G, Byramji D, Pacheco Ann, et al. Eosinophilic Esophagitis in children and its relationship with parental allergies; Texas Children´s Hospital Experiense. Dig Dis Sci 2016;61:501-6.
23. Muñoz-Persy M, Lucendo A. Treatment of Eosinophilic Esophagitis in the Pediatric Patient: An Evidence-based approach. Eur J Pediatr 2018;177:649-63.
24. Gonzalez-Cervera J, Lucendo A. Esophagitis Eosinophilic: An Evidence-Based approach to therapy. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26(1):8-18.
25. Gutierrez-Junquera C, Fernandez S, Cillervelo M, et al. High Prevalence of response to Proton-pump Inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:704-10.
26. Richter J. Current Management of Eosinophilic Esophagitis 2015. J Clin Gastroenterol 2016;50:99-110.
27. Greunter T, Bussmann C, Safroneeva E, et al. Long-term treatment of Eosinophilic Esophagitis with swallowed topical corticoesteroids: Development and evaluation of a therapeutic concept. Am J Gastroenterol 2017;112:1527-35.
28. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, et al. Recent Progress in the Reseach of Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. Digestion 2016;93:7-12.
29. Morita H, Nomura I, Saito H, et al. Gastrointestinal food allergy in infants. Allergol Int 2013;62:297-307.
30. Verdier J, Ruemmele F. Molecular mechanisms and cell targers of TH17 cells in the gastrointestinal tract: An Innate sense of Adaptivity. Int Rev Immunol 2013;32:475-92.
31. Simons F, Ardusso LR, Bilo MB, et al. International Consensus on Anaphylaxis (ICON). World Allergy Organ J 2014;7:9-20.

34

Alergia a la proteína de la leche

Rosa Martha Covarrubias-Carrillo, Rosa Elena Huerta-Hernández,
Diana Leticia Aguirre-Ramírez

INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es una reacción adversa que se origina por mecanismos inmunológicos mediados, o no, por IgE o mixtos. Es uno de los principales problemas que incrementa la morbilidad causada por un alimento. Se considera un problema de salud pública porque su prevalencia está en aumento, afecta la calidad de vida del paciente y la dinámica familiar.

DEFINICIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es una reacción adversa que ocurre por un mecanismo inmunológico específico hacia las proteínas de la leche.[1] El mecanismo inmunológico más frecuente es mediado por anticuerpos IgE específicos que activan una respuesta rápida en la primera hora después de la exposición a ese alimento. También hay formas que no ocurren por mecanismos mediados por IgE sino por células inmunológicas (linfocitos) con receptores específicos hacia la proteína láctea y que ocurren en forma más tardía. En algunas formas de esta alergia también pueden encontrarse evidencias de ambos mecanismos, por eso se consideran formas mixtas. En el **Cuadro 1** se resumen estos tipos de alergia a la proteína de la leche de vaca y se enlistan algunos ejemplos de cada uno de ellos.

EFECTO EN LA SALUD

La alergia a la proteína de la leche de vaca es una de las primeras manifestaciones alérgicas que se observan en los niños. Es un problema que ha ido en aumento en los últimos años, y la mayoría de los afectados son menores de tres años. Los niños sensibilizados deben evitar los productos lácteos, pero si hay exposición accidental deben indicarse medicamentos para aliviar síntomas leves, moderados o graves, porque pueden poner en riesgo la vida. Otro aspecto importante es el daño psicológico que puede provocar al niño y a su familia, consecuencia del aislamiento social, ansiedad y *bullying*, que genera conflictos que, en ocasiones, son poco valorados por el clínico. El reto para los médicos estriba en apoyar a los niños con alergia a la proteína

Cuadro 1. Alergia a las proteínas de la leche de vaca

Mediada por IgE	Mixta	No mediada por IgE
Inicio en menos de 1 hora, agudo	Inicio en más de 1 hora, crónico	Inicio en más de 1 hora, crónico
• Anafilaxia • Urticaria y angioedema • S. de alergia oral • S. G-I inmediato • Rinitis, asma • Anafilaxia por a-Gal • Anafilaxia inducida por ejercicio-alimentos	• Dermatitis atópica • Gatroenteropatías eosinofílicas: • Esofagitis • Gastritis • Enteritis • Colitis	• Entercolitis inducida por proteínas (FPIES) • Proctocolitis inducida por proteínas (FPIAP) • Síndrome de Heiner • Dermatitis alérgica por contacto

de la leche de vaca para que mejore su calidad de vida en las actividades escolares, guarderías, restaurantes, áreas de diversión y recreo.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la alergia a los alimentos se ha incrementado en las últimas 2 a 3 décadas; se estima que hoy afecta a casi 10% de la población, sobre todo a personas que viven en regiones industrializadas. Los ocho principales alimentos causantes de esta alergia son: leche de vaca, huevo, trigo, soya, cacahuates, nueces, pescados y mariscos.[1-4]

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente. En la bibliografía se reporta una incidencia estimada durante el primer año de vida de 2 a 7.5% en niños menores de 3 años. En otros estudios, es de 2 a 3% de los niños menores de 5 años y 0.9% de la población general, aunque estas cifras pueden variar dependiendo de la región geográfica. En un estudio europeo de revisión sistemática de un metanálisis se reportó una prevalencia a lo largo de la vida de 6%, que disminuye menos de 1% en niños mayores de 6 años.[2-10]

La alergia a la proteína de la leche de vaca, mediada por IgE, es multifactorial y contribuyen a su origen factores genéticos, epigenéticos, del medio ambiente, el microbioma, las bajas concentraciones de vitamina D en la sangre e, incluso, varias enfermedades alérgicas.[3,9,10] **Cuadros 2 y 3**

FISIOPATOLOGÍA

Existen varias hipótesis para explicar las causas de este incremento reciente en la aparición de alergias

Cuadro 2. Factores de riesgo en la alergia a la proteína de la leche de vaca

• Antecedentes familiares (alergia materna)
• Nacimiento por cesárea
• Alergia materna más nacimiento por cesárea
• Alimentación mixta (leche materna y fórmula láctea)
• Edad materna mayor de 30 años
• Lactancia materna menos de 3 meses
• Concentraciones bajas de vitamina D en sangre

Cuadro 3. Enfermedades alérgicas como factores de riesgo en la alergia a la proteína de la leche de vaca

Dermatitis atópica
De moderada a severa
Inicio menos de 6 meses de edad
Asma
Mal controlada
Atopia familiar
Principalmente en niños con proctocolitis eosinofílica

alimentarias en la población; sin embargo, ninguna ha demostrado ser la única que pueda explicar irrefutablemente este aumento. Es muy probable que la explicación se encuentre en una combinación de varias, o tal vez de todas estas hipótesis. En el **Cuadro 4** se describen algunas de las hipótesis que actualmente tienen mayor evidencia científica sólida.

El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a la proteína de la leche de vaca mediadas por IgE y no mediadas por IgE, se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento.[11] La inducción y el mantenimiento de esta tolerancia inmunológica depende de la generación activa de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios. Este proceso está influido por factores genéticos (por ejemplo, los genes FOXP3) y también por factores epigenéticos condicionados por el medio ambiente (por ejemplo dieta, microbiota y sus productos). La sensibilización hacia un antígeno alimentario puede ocurrir por la exposición al mismo, ya sea por la vía digestiva como por la vía cutánea, o incluso por la vía respiratoria, en especial cuando existe una falla en los mecanismos de protección al estar inflamadas y dañadas estas barreras. Las células dendríticas $CD103^+$ en las mucosas y $CD11b^+$ en la piel normalmente son las encargadas de atrapar,

Cuadro 4. Hipótesis y comentarios acerca de los factores de riesgo de alergia a las proteínas de la leche de vaca

Hipótesis	Descripción	Comentarios
Exposición microbiana (higiene)	La exposición reducida afecta la regulación inmunológica	Evidencia limitada en: cambios, microbiota, uso de pre y probióticos, cesárea, antibióticos, mascotas
Exposición alimentaria (retraso en introducción)	La exposición temprana reduce o favorece la alergia	Evidencia limitada en: dieta materna durante el embarazo o la lactancia, fórmulas hipoalergénicas (pH o eH)
Exposición dual (vía cutánea vs vía oral)	La exposición cutánea evita la tolerancia oral al alimento	Fuerte evidencia con cacahuate en niños de alto riesgo, evidencia limitada en otros alimentos
Inmunomodulación nutricional	Factores reguladores en alimentos	Evidencia limitada con: vitamina D, omega 3, folatos y antioxidantes
Otros factores (obesidad, aditivos, modificación genética)	Obesidad = inflamación, aditivos = tóxicos, genética = nuevos alergenos	Datos muy limitados y sólo especulativos sobre los efectos en la regulación inmunológica y en los posibles cambios epigenéticos

procesar y presentar estos antígenos alimentarios a los linfocitos T en las zonas linfoides, favoreciendo su diferenciación hacia células T reguladoras específicas para estos antígenos. Se ha demostrado que la producción de citocinas de alarma como la IL-33, IL-25 y la TSLP por el epitelio dañado, activa la expresión de OX40 ligando en las células dendríticas y así puede favorecer la diferenciación de linfocitos T hacia linfocitos Th2 en vez de T reguladores, cambiando la respuesta de tolerancia hacia una respuesta inflamatoria mediada por Th2, eosinófilos, células cebadas y linfocitos B productores de IgE específica para ese antígeno alimentario (alergeno). La IL-33 también puede activar las células innatas linfoides tipo 2 (ILC2), que pueden producir citocinas similares al patrón Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 favorece la síntesis de IgE e inhibe la diferenciación de células T reguladoras, la IL-5 atrae y activa a los eosinófilos, la IL-9 activa a las células cebadas y la IL-13 favorece la producción de moco y el remodelado tisular. En las formas de alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE se ha demostrado la participación de linfocitos Th2 y tal vez de células ILC2, pero ambas con baja producción de IL-4 y mayor producción de IL-5, IL-9 e IL-13, probablemente en respuesta a diferentes citocinas y mediadores producidos por el epitelio, lo que favorece una reacción inflamatoria sin la participación de anticuerpos IgE.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La regurgitación, los cólicos y el estreñimiento durante los primeros meses de vida son síntomas menores, no específicos, con una frecuencia de 50% de los casos. La asociación de estos síntomas con dolor abdominal, migraña, alteraciones del sueño, asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica son las manifestaciones mas comúnmente relacionadas en la edad pediátrica, con prevalencia de 6%, considerando como causa a la leche de vaca mediante la prueba de reto oral.[12] Los síntomas dependen del tiempo que transcurre a partir de la ingestión de la leche, que clínicamente puede afectar a varios órganos y sistemas (**Cuadro 5**). Es importante mencionar los padecimientos vinculados con la ingestión de leche de vaca. **Cuadro 6**

Cuadro 5. Signos y síntomas de la alergia a la proteína de la leche de vaca por aparatos y sistemas

Aparatos y sistemas	Síntomas
Piel	Eritema, urticaria, angioedema, prurito, eccema, ardor
Mucosas	• **Conjuntiva:** hiperemia, edema, prurito, epífora • **Nariz:** rinorrea, congestión, estornudos en salva, prurito • **Orofaringe:** prurito, molestias y edema de labios, lengua, paladar o ambos
Respiratorio	Molestias, prurito, edema faríngeo-laríngeo, tos, sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica, disnea, cianosis, estridor
Digestivo	Disfagia, náusea, regurgitación, vómitos, dolor abdominal, cólicos, estreñimiento, diarrea, escoriación perianal, pujo, tenesmo, melena
Nervioso	Cefalea, astenia, adinamia, pérdida del conocimiento, irritabilidad
Cardiovascular	Hipotensión, taquicardia-bradicardia, extremidades frías, palidez, insuficiencia circulatoria periférica-central
Sistémicas	Anafilaxia

Cuadro 6. Padecimientos relacionados con la alergia a la proteína de la leche de vaca

Padecimientos	Características	Cuadro clínico
Síndrome de Heiner	Hipersensibilidad inflamatoria pulmonar producida por la ingestión de leche de vaca	Tos, disnea, sibilancias, fiebre
Esofagitis eosinofílica	Acumulación anormal de eosinófilos en la mucosa esofágica	Regurgitación, tos, disfagia, dolor en el epigastrio
Enteropatía inducida por alimentos	Enteropatía no mediada por IgE Síndrome de malabsorción intestinal crónica por ingestión de leche de vaca	Diarrea, escoriación perianal, vómitos, dolor abdominal y edema

DIAGNÓSTICO

Métodos diagnósticos aprobados

a. Historia clínica

b. Determinación de IgE específica

c. Prueba de reto oral

La historia clínica detallada y bien dirigida sigue siendo la "prueba" que mejor orienta al clínico hacia el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca.[3] Interrogar los antecedentes familiares de atopia, buscar antecedentes personales de otras enfermedades alérgicas, conocer los detalles de cómo ocurrió la reacción después de la ingestión del alimento y qué otros factores pueden estar vinculados, los signos y síntomas que se manifiestan, su intensidad y duración, la respuesta al tratamiento y la recurrencia del cuadro puede ser suficiente para descartar una alergia a la proteína de la leche de vaca o para justificar las pruebas que confirmen el diagnóstico. Si la historia clínica no revela datos consistentes con esta alergia se deben investigar otros mecanismos que hayan ocasionado esa reacción, como la contaminación del alimento con toxinas o inclusive histamina o precursores de ella, o intolerancia metabólica, como la intolerancia a la lactosa, por ejemplo, o algunas otras reacciones no dependientes de mecanismos inmunológicos específicos. En cambio, si la historia clínica es consistente con una respuesta de alergia a la proteína de la leche de vaca, se debe investigar con más detalle sobre la velocidad y el tipo de la reacción para conocer si hay o no datos relacionados con un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos IgE (**Cuadro 1**). Los resultados positivos de ambas pruebas son útiles siempre y cuando haya correlación clínica con los síntomas del paciente cuando se expone a la leche. Si hay una prueba que demuestre la presencia de IgE específica hacia la proteína láctea, pero sin correlación clínica al consumirla, sólo se puede concluir que existe sensibilización pero no una respuesta alérgica. Esto ocurre frecuentemente cuando las concentraciones de IgE sérica específica se encuentran en rangos bajos o la positividad en la prueba cutánea no es muy intensa comparada con los controles positivo y negativo.

Si la búsqueda de IgE específica para el alergeno es negativa entonces debe realizarse una prueba de reto oral controlado con la leche, bajo supervisión estrecha del médico y con todos los medicamentos y recursos necesarios para tratar una reacción que pudiera presentarse durante el reto. La prueba de reto oral puede ser positiva en mecanismos mediados por IgE y en mecanismos no mediados por IgE porque se trata de una exposición directa del sistema inmunológico gastrointestinal al alimento, por lo que para diferenciarlos se requiere la evaluación previa.

Cuando no hay datos sugerentes de un mecanismo mediado por IgE, es útil saber si la manifestación primaria del paciente es una forma clínica de un mecanismo mixto (por ejemplo, dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica), ya que en este caso se pueden hacer las pruebas de búsqueda de IgE específica hacia el alergeno y la prueba de reto oral.[13]

Métodos diagnósticos no aprobados

Existe una serie de exámenes que no han demostrado ser útiles para el diagnóstico de la alergia a la proteína de la leche de vaca y que, por lo tanto, no deben realizarse en forma rutinaria. En esta serie se encuentran las pruebas cutáneas intradérmicas, la medición de IgE sérica total, las pruebas de parche, la medición de proteínas catiónicas eosinofílicas y las pruebas de activación de basófilos. También hay otra serie de estudios no estandarizados que definitivamente no se recomiendan para el diagnóstico de este padecimiento, como la quinesiología aplicada, la medición de IgG4 o IgG contra antígenos alimentarios, las pruebas electrodérmicas y el análisis de minerales en el cabello.[3]

Métodos diagnósticos en investigación

Además de medir IgE específica dirigida contra el extracto alergénico completo, se pueden buscar anti-

cuerpos IgE específicos contra diferentes componentes alergénicos (epítopos) de esa proteína. Esta medición de IgE específica contra componentes alergénicos es más específica y permite diferenciar entre epítopos de reactividad cruzada entre varios alergenos con poca importancia clínica y los principales epítopos que sí correlacionen con la gravedad de los síntomas. Aunque actualmente ya se pueden hacer estas pruebas, aún se siguen investigando cuáles son los epítopos más importantes en cada alergeno y qué variaciones hay entre diferentes grupos de pacientes para hacer un mejor diagnóstico por componentes alergénicos en un futuro cercano. Otras investigaciones que están en curso son las relacionadas con la forma en la que se reacciona hacia el alergeno y las moléculas, células y genes que pueden estar involucrados. Estas pruebas incluyen estudios del genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma, microbioma y exposoma.[14]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La intolerancia a lactosa generalmente se confunde con la alergia a la proteína de la leche de vaca. La lactosa es un disacárido encontrado en la leche de los mamíferos, por lo que esta enzima se localiza frecuentemente en la mucosa yeyunal. Son varias las formas de presentación de la mala digestión de la lactosa: alactasia congénita o deficiencia congénita de lactosa, mala digestión de lactosa secundaria a infecciones agudas como enteritis y giardiasis, enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca e hipolactasia en el adulto. Los síntomas clínicos incluyen dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencias y diarrea, que ocurren pocas horas después del consumo de lactosa.[15]

PRONÓSTICO

Recientes estudios prospectivos longitudinales realizados con niños con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE concluyeron que de 53 a 57% toleraron la leche de vaca alrededor de los 5 años de edad.[16,17] La tolerancia debe evaluarse de forma intermitente con las pruebas de alergia ya mencionadas, con el objetivo de mantener vigilado al paciente y evitar recaídas. Se sugiere consultar la página web *www.cofargroup.org*, como una herramienta de apoyo para evaluar el desarrollo de tolerancia. Estudios observacionales y de cohorte han mostrado que la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE es más persistente en niños con asma y rinitis alérgica.[16]

TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

El tratamiento actual de la alergia a la proteína de la leche de vaca es la dieta de eliminación de la proteína de la leche de vaca de la dieta.[2,9] En niños alimentados en forma exclusiva con leche humana debe continuarse con la lactancia, mientras se realiza una dieta de eliminación de productos lácteos en la madre (**Cuadro 7**) La madre que esté lactando debe consumir alimentos con alto contenido de calcio y recibir suplementos de calcio (1,000 mg/día) y vitamina D para cumplir con los requerimientos.[9]

La exposición accidental a las proteínas de la leche es recurrente, principalmente porque estos alergenos se encuentran en gran cantidad de alimentos procesados: productos cárnicos, de pescado, postres y panadería, entre otros. En este caso, el tratamiento médico incluye antihistamínicos orales para las reacciones cutáneas o digestivas leves y epinefrina para las reacciones sistémicas o respiratorias.[2]

En caso de que el niño no se alimente con leche humana o se tenga que suplementar o sustituir con fórmula ésta deberá ser hipoalergénica para evitar las proteínas de la leche de vaca.[9]

Las guías actuales para el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca recomiendan la fórmula extensamente hidrolizada de suero o caseína con una prueba clínica de eficacia de 2 a 4 semanas como primera opción. Las fórmulas extensamente hidrolizadas siguen siendo la primera opción para el tratamiento de esta alergia en la mayoría de los pacientes, mientras que las fórmulas de aminoácidos se reservan para los casos más graves. Las fórmulas hidrolizadas de arroz y soya son la segunda opción para estos pacientes, mientras que las parcialmente hidrolizadas tienen pobre eficacia cuando se recomiendan para la prevención de APLV y enfermedades alérgicas en niños con factores de riesgo, y pueden ser consideradas como fuente de proteína al iniciar la fórmula infantil.[10,18,19] **Cuadro 8**

PREVENCIÓN

La alimentación del niño menor de dos años con leche humana y en forma exclusiva durante los primeros seis meses, ha demostrado ser útil para retrasar la aparición de síntomas de alergia cuando hay alto riesgo de padecerla; sin embargo, los estudios no han logrado encontrar aún un efecto preventivo contundente. Esto puede estar relacionado con la variabilidad en los estudios y la dificultad de estandarizar los protocolos de

Cuadro 7. Alimentos e ingredientes prohibidos para pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Alimentos que pueden contener proteína de leche de vaca		
• Aceite de mantequilla • Aromatizante (puede ser de queso, de mantequilla o leche) • Caseína (hidrolizado de) • Caseinato (todas sus formas) • Fosfato de lactoalbúmina • Grasas animales sin especificar (puede tratarse de nata o mantequilla)	• Harina con alto contenido proteico • Lactoalbúmina • Lactoferrina • Lactoglobulina • Lactosa • Lactulosa • Proteínas (pueden utilizar proteínas de leche sin especificar el contenido)	• Proteína de leche • Suero de leche-lácteo • Sabores artificiales o naturales (sabor a mantequilla) • Saborizantes de azúcar • Sólidos de leche

Cuadro 8. Recomendaciones de uso de fórmulas específicas como opciones en el tratamiento de las manifestaciones de alergia a la proteína de la leche de vaca

Presentación clínica	1ª opción	2ª opción	3ª opción
Anafilaxia	FAA	FeH*, FHA	FS
Urticaria aguda o angioedema	FeH, FHA	FAA, FS	—
Dermatitis atópica	FeH, FHA	FAA, FS	—
Alergia gastrointestinal inmediata	FeH, FHA	FAA, FS	—
Esofagitis eosinofílica alérgica	FAA	—	—
ERGE	FeH	FAA	—
Enteropatía inducida por proteína	FeH, FHA	FAA	—
Síndrome de enterocolitis inducida por proteína	FeH	FAA	—
Gastroenteritis y proctocolitis por proteínas	FeH	FAA	—
Colon irritable	FeH	FAA	—
Estreñimiento	FeH	FAA	Leche de burra**
Enfermedad pulmonar crónica (síndrome de Heiner)	FAA	FeH	FS

FAA = fórmula de aminoácidos, FeH = fórmula extensamente hidrolizada, FHA = fórmula hidrolizada de arroz, FS = fórmula de soya (>6 meses de edad)

* Pruebas cutáneas negativas

** Basada en serie de casos

lactancia materna (exclusiva o no, tiempo, factores nutricionales individuales, etc.). También se ha investigado si la introducción temprana o tardía de alimentos en la dieta complementaria en el primer año de vida tiene efectos en la prevención de alergia alimentaria y se ha encontrado que el retraso en la ingestión (después de los 6 meses) puede favorecer la sensibilización a la mayoría de los alimentos, y en cambio la introducción temprana (entre los 4 y 6 meses) puede ayudar a la tolerancia inmunológica hacia el alimento. Se discute aún si las fórmulas infantiles hidrolizadas en forma parcial (pH) o extensa (eH), con o sin prebióticos y probióticos pueden tener algún efecto importante en la prevención de la alergia a la proteína de la leche de vaca y otras enfermedades alérgicas, pero faltan más estudios bien controlados para demostrarlo.[3,20]

Inicio de la alimentación complementaria

Los organismos nacionales e internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Asociación Mexica-

na de Pediatría (AMP) y la Confederación Nacional de Pediatría de México (CONAPEME) recomiendan la lactancia materna exclusiva durante 6 meses, posteriormente iniciar la dieta complementaria.

Sin embargo, considerando aspectos de maduración renal, inmunológica, gastrointestinal y neurológica, asociaciones como la Sociedad Europea y Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN, NASPGHAN) y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) recomiendan introducir los alimentos complementarios entre las 17 y 26 semanas de vida.[9,21,22] **Cuadros 9 y 10**

CUÁNDO REFERIR AL ESPECIALISTA

La alergia a la proteína de la leche de vaca puede ser reconocida y tratada a partir del primer nivel de atención, pero el paciente deberá ser referido al alergólogo e inmunólogo cuando se vincule con falla de crecimiento, comorbilidades asociadas mediadas por IgE (asma, rinitis, dermatitis atópica), alergia a múltiples alimentos con síntomas complejos y diagnóstico incierto que no responden a la dieta de exclusión.[4,9,23] **Cuadro 11**

CONCLUSIONES

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la primera alergia alimentaria que se manifiesta en los niños, y se ha observado un incremento en la prevalencia e incidencia durante el primer año de la vida. En años recientes ha habido una mayor percepción en su diagnóstico que la que es confirmada. Entre los factores de riesgo se encuentran los antecedentes de atopia personal y fami-

Cuadro 9. Recomendaciones para el inicio de la alimentación complementaria

Guía	Población	¿Cuándo iniciar?	¿Cuáles alimentos?
OMS	Lactantes sanos nacidos a término	6 meses	Sin restricciones; puede introducirse cualquier alimento
ESPGHAN	Lactantes sanos con riesgo de alergia (lactantes atópicos)	Idealmente a los 6 meses, pero no antes de los 4 meses	Sin restricciones No hay evidencia de que retrasar los alimentos potencialmente alergénicos prevenga las alergias
EAACI (Sección de Pediatría)	Lactantes con alto riesgo de alergia (lactantes atópicos)	Idealmente a los 6 meses, pero no antes de los 4 meses	Sin restricciones No hay evidencia de que retrasar los alimentos potencialmente alergénicos prevenga las alergias
APP	Lactantes con alto riesgo de alergia (lactantes atópicos	4-6 meses de edad	Sin restricciones No hay evidencia de que retrasar los alimentos potencialmente alergénicos prevenga las alergias
NOM	Lactantes sanos nacidos a término y con antecedentes familiares de alergia	6 meses	Sin restricciones Si hay antecedentes familiares de alergia retrasar la introducción del huevo y pescado

Cuadro 10. Esquema de alimentación complementaria

Edad (meses)	Textura	Alimentos	Frecuencia
0-6 m		Leche humana	Libre demanda
6-7 m	Puré y papillas	Carne, cereales, verduras y frutas. Inicio del consumo de agua	2 a 3 veces al día
7-8 m	Puré, picados finos, alimentos machacados	Agregar legumbres	3 veces al día
8-12 m	Picados finos y trocitos	Agregar derivados de la leche, huevo, pescado	3 a 4 veces al día (1 colación)
>12 m	Dieta familiar, trozos pequeños	Frutas cítricas, leche entera, embutidos, pescados y mariscos	3 a 5 veces al día (2 colaciones)

Cuadro 11. Cuándo referir con el especialista al niño con alergia a la proteína de la leche de vaca

Cuando exista detención del crecimiento y tenga síntomas gastrointestinales
Cuando no exista mejoría a pesar de haber eliminado de la dieta la leche de vaca
En caso de anafilaxia secundaria a la ingestión de leche de vaca
Cuando el paciente tenga alergia a la proteína de la leche de vaca más asma
Cuando el paciente tenga alergia a la proteína de la leche de vaca más dermatitis atópica grave
Cuando se requiera la valoración y tratamiento nutricional por licenciados en nutrición especialistas en alergia a los alimentos
Cuando el paciente requiera que se le realicen pruebas de reto

liar, el nacimiento por cesárea y la alimentación mixta desde el nacimiento. Las manifestaciones clínicas encontradas en estos pacientes afectan los diferentes órganos y sistemas, de las que la anafilaxia es la forma más grave. Para el diagnóstico es importante realizar una buena historia clínica; en caso de riesgo elevado cuantificar IgE específica sérica y realizar pruebas cutáneas y de reto. Respecto al tratamiento, lo primero es la eliminación de la proteína láctea y en recién nacidos se recomienda alimentación exclusiva con leche humana, pero si por alguna causa se suspende ésta o se requiere complementar con fórmula deberán utilizarse fórmulas extensamente hidrolizadas.

REFERENCIAS

1. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergol Int 2017;66:248-264.
2. Villa C, Costa J, Oliveira M, Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Compr Rev Food Sci Food Saf 2018:(17):137-164.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018;141:41-58.
4. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69(8):992-1007.
5. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr 2016;55(11):1054-63.
6. Gil F, Amezqueta A, Martinez D, Aznal E, Etayo V, Durá T, Sánchez-Valverde F. Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy. Int Arch Allergy Immunol 2017;173:147-152.
7. Mota I, Piedade S, Gaspar A, Benito-Garcia F, Sampaio G, Borrego LM, Morais-Almeida M. Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-tem follow-up study. Asia Pac Allergy 2018;8(3):e28.
8. Koikea Y, Satoa S, Yanagidac N, Asaumic T, Ogurac K, Ohtania K, d'Imaie T, Ebisawaa M. Predictors of Persistent Milk Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol 175(3);177-180.
9. Montijo-Barrios E, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL_APLV). Rev Invest Clin 2014;66(suppl 2):S9-s72.
10. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. Nutrients 2017;9(7):731.
11. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, et al. Mechanisms of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2018;141:11-9.
12. Vandenplast Y, et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. Review Article. Acta Pediatrica 2016;105:244-252.
13. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary. Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1111-26.
14. Dhondalay GK, Rael E, Acharya S, Zhang W, et al. Food allergy and omics. J Allergy Clin Immunol 2018;141:20-9.
15. Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. Paediatrics and International Child Health 2018 1-9. DOI: 10.1080/20469047.2018.1490099
16. Sicherer SH, et al. Immunology features of infants with milk or egg allergy enrolled in an observational study. J Allergy Clin Immunology 2010;125:1077-1083.
17. Ludman S. Managing cow's milk allergy in children. Clinical Review. BMJ 2013;347:5424.
18. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;6(2):383-399.
19. Vandeplast Y, et al. Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2014;17:61-73.
20. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, et al. Food allergy: Update on prevention and tolerance. J Allergy Clin Immunol 2018;141:30-40.
21. Romero-Velarde E, et al. Consenso para las prácticas de alimentación complementaria en lactantes sanos. Bol Med Hosp Infant Mex 2016;73(5):338-356.
22. Cuadros-Mendoza CA, Vichido-Luna MA, Montijo-Barrios E, Zárate-Mondragón F, Cadena-León J, Cervantes-Bustamante R, Toro-Monjáraz E, Ramírez-Mayans J. Actualidades en alimentación complementaria. Acta Pediatr Mex 2017;38(3):182-201.
23. Elizur A. Natural course and risk factors for persistence of IgE mediated cow's milk allergy. J Pediatric 2012;161:482-487.

35

Probióticos en enfermedades alérgicas

Enrique Emmanuel Castelán-Chávez

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud, los probióticos son "microorganismos vivos" que, de ser administrados en cantidades adecuadas, pueden inducir homeostasis y aliviar problemas de salud mediante interacciones en el microbioma intestinal del huésped.[1]

La hipótesis de la higiene sugiere que una deficiencia relativa de inducción microbial en el intestino durante la vida temprana, así como un consumo excesivo de medicamentos antimicrobianos y alimentos libres de gérmenes, de la mano del menor número de integrantes en la familia puede influir en menos enfermedades infecciosas durante la infancia, pero este contacto reducido con microbios pudiera llevar al incremento de enfermedades alérgicas en los países desarrollados.[2]

La respuesta Th2 predomina en la infancia, pero luego del periodo posnatal, la maduración del sistema inmunitario gradualmente inhibe el cambio a Th2 e incrementa la respuesta Th1.[3] La maduración del sistema inmunitario se afecta por la interacción del microbioma normal y el tubo gastrointestinal. Así, la existencia de microbiota como una señal ambiental primordial es necesaria para desarrollar células presentadoras de antígeno y células T reguladoras secretoras de interleucina 10 (IL-10) y factor transformante del crecimiento β (TGF-β) que pudieran regular esta respuesta inmunitaria excesiva. Esta maduración puede estar ligada a la prevención de enfermedades alérgicas en la infancia.[4]

CLASIFICACIÓN DE PROBIÓTICOS EN ENFERMEDADES ALÉRGICAS

La mayor parte de las bacterias probióticas viene de 2 grupos: *Lactobacillus* (L) o *Bifidobacterium* (B) con distintas especies y cepas (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidus*, etc.). Las bacterias productoras de ácido láctico son un grupo de bacterias grampositivas no formadoras de esporas y capaces de fermentar, que crecen de manera anaerobia.[5] Los *Lactobacillus* se pueden encontrar en el intestino de seres humanos y otros animales y comprenden más de 50 especies.[6] Se ha demostrado que estos grupos son útiles en la producción de citocinas (IL-12), que es muy importante como inductora de inmunidad mediada por células mediante la estimulación de la producción de interferón-γ

(IFN-γ) en los linfocitos T y células NK, e incrementando sus habilidades citotóxicas.[7]

Varias cepas de bacterias probióticas productoras de ácido láctico pueden modular las vías de señalización del sistema inmunitario a través de varios mecanismos. Algunas cepas, como L rhamnosus, L reuterii y LGG han demostrado que incrementan la señalización inmunitaria pro Th1, con lo que demuestran su potencial importancia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. [8]

MECANISMOS

En el lumen intestinal, las bacterias probióticas son captadas por 2 vías: la primera es por células M intraepiteliales que transfieren el antígeno dentro del lumen, y la segunda, por células dendríticas que capturan el antígeno mediante receptores largos en el lumen, lo procesan y presentan a linfocitos Th0, que cambiarán a Th1, Th2 o T_{reg}. Los T_{reg} producen citocinas como IL-10 y TGF-β, determinantes para regular la estimulación de Th1 y Th2. En el caso de enfermedades alérgicas, esto resulta en la producción de IgE, así como degranulación de eosinófilos y mastocitos. Adicionalmente, el TGF-β puede inducir la producción de IgA a través de las células plasmáticas, lo que incrementa la protección de la región mucosa.

Los probióticos activan la señalización por TLR de las células inmunitarias y no inmunitarias que llevan a la modulación del sistema inmunitario. La activación de TLR en las células dendríticas promueve el desarrollo de linfocitos T_{reg} que pueden recircular sistémicamente a distintas áreas del cuerpo, como la piel, pulmones y el intestino. En este sitio, los T_{reg}, junto con otras células, inhiben la producción de IgE y respuestas Th2.[4] **Figura 1**

Los probióticos pueden neutralizar microbios patógenos incrementando la producción de mucina en las secreciones, atrapando así patógenos en secreciones ácidas y de bacteriocinas, incrementando adicionalmente la producción de ceramidas sin afectar al huésped.[9] Los probióticos también protegen contra agentes patógenos mediante exclusión competitiva en sitio y consumo competitivo de nutrientes.[10] En estudios con *Lactobacillus plantarum* se han demostrado mecanismos no específicos de estímulo y regulación del sistema inmunitario.[11] Los probióticos pueden suplementar las funciones antipatogénicas y antiinflamatorias del microbioma comensal de la piel, de ahí que sería biológicamente posible que en un microbioma afectado en dermatitis atópica, los probióticos pudieran suplir estas funciones, de otra manera afectadas.[12]

Varias cepas de bacterias probióticas productoras de ácido láctico pueden modular las vías de señalización del sistema inmunitario a través de varios mecanismos. Algunas cepas, como *L. rhamnosus*, *L. reuterii* y LGG han demostrado incrementar la señalización inmunitaria pro Th1, demostrando potencial importancia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas.[12]

Otra función significativa de los probióticos es su capacidad de generar metabolitos que afectan directa o indirectamente los marcadores de enfermedad, como la inflamación y el prurito.[13] **Figura 2**

ESTUDIOS EN HUMANOS DE MODIFICACIÓN DE CITOCINAS

En 2001 se reportó el primer estudio en humanos en el que se encontró que la suplementación con un probiótico (*L. rhamnosus GG*) podría disminuir los síntomas de enfermedad alérgica y dermatitis atópica.[14] En otros estudios se ha demostrado que el tratamiento con *L. casei* en pacientes sensibilizados a cedro japonés puede retrasar y reducir los síntomas nasales comparado contra placebo,[15] pero al intentar la suplementación con *Lactobacillus* GG en adultos y adolescentes sensibilizados a abedul no lograron modificar la enfermedad alérgica de manera significativa.[16]

La diferencia entre los efectos que se han logrado en los diversos estudios puede deberse a factores múltiples, como la edad de suplementación, duración del tratamiento, tipo de población, genética, dosis y tipo de probiótico, lo cual debe tomarse en cuenta antes de indicar un tratamiento.[17] En la **Figura 3** hay un listado de los estudios en humanos en los que se han encontrado modificaciones en las concentraciones de diversas citocinas.

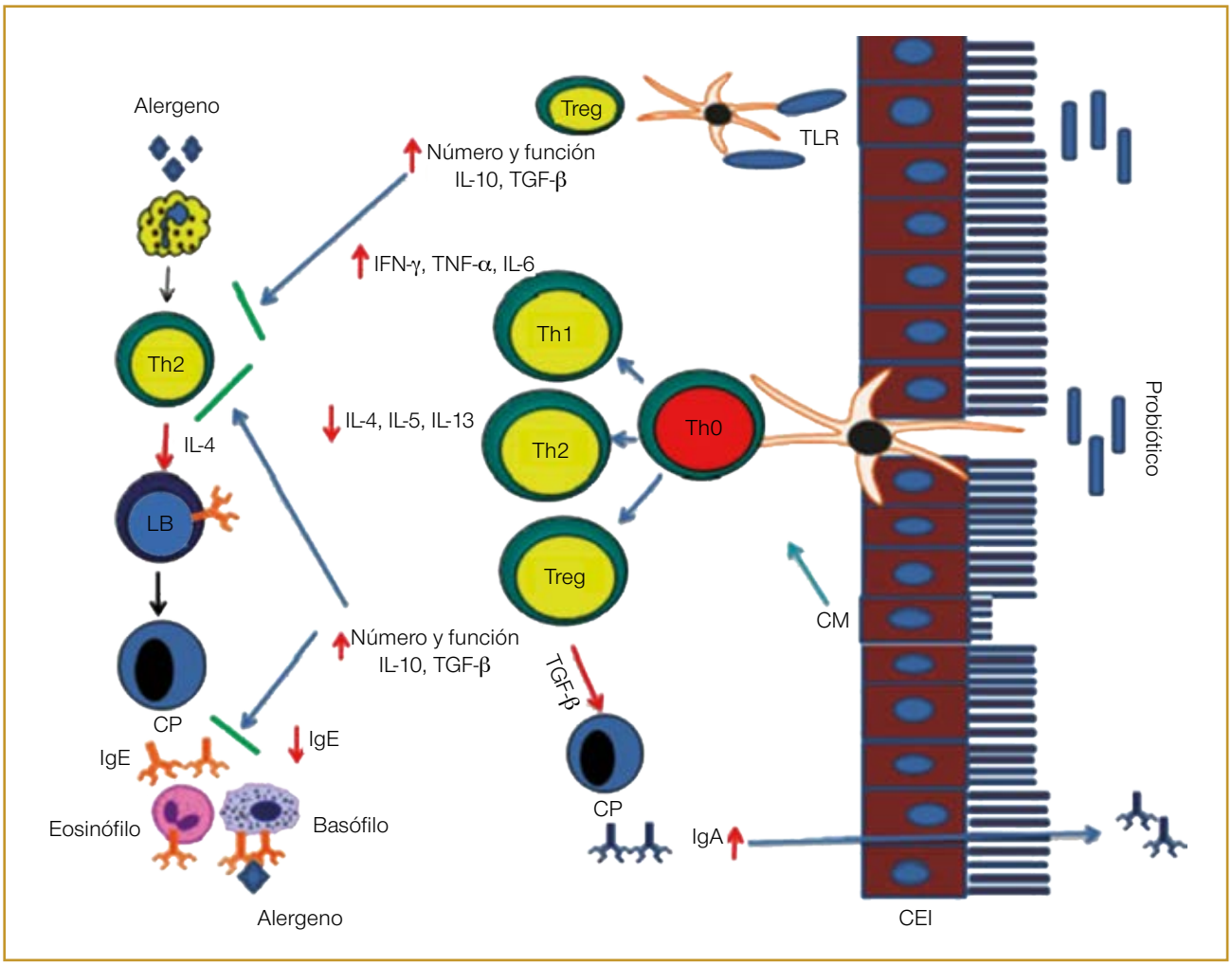
PROBIÓTICOS EN ENFERMEDADES ALÉRGICAS ESPECÍFICAS

Alergia alimentaria

Los estudios en alergia alimentaria y probióticos se han centrado principalmente en alergia a proteína de leche de vaca, y recientemente la WAO publicó un metanálisis[18] considerando 2 objetivos en cuanto a alergia alimentaria: reducción de SCORAD y tolerancia alimentaria. Los resultados son prometedores, pero los resultados de los estudios cuentan con baja certeza debido a imprecisiones que atraviesan la línea de "no efecto". En los **Cuadros 2 y 3** se señalan las repercusiones de los estudios más recientes.

En el análisis de subgrupos la administración de *Lactobacillus rhamnosus GG* (comparado contra mezclas de

Figura 1. Mecanismos inmunomoduladores de bacterias probióticas en enfermedades alérgicas. CP:células plasmáticas; CEI: células epiteliales intestinales; CM: células M; TLR: receptor tipo toll; Treg, linfocito T regulador; TGF-β: factor transformante de crecimiento β.[4]



probióticos) sí tuvo resultados positivos más claros en la inducción de tolerancia.

Dermatitis atópica

En un metanálisis reciente,[19] el uso general de probióticos parece tener un efecto positivo (**Cuadro 4**), pero en el análisis por subgrupos (**Cuadro 4**) la evidencia favorece resultados en suplementación con especies de *Lactobacillus* en menores de un año, con dermatitis atópica de moderada a grave y en ciclos de tratamiento de incluso 8 semanas.

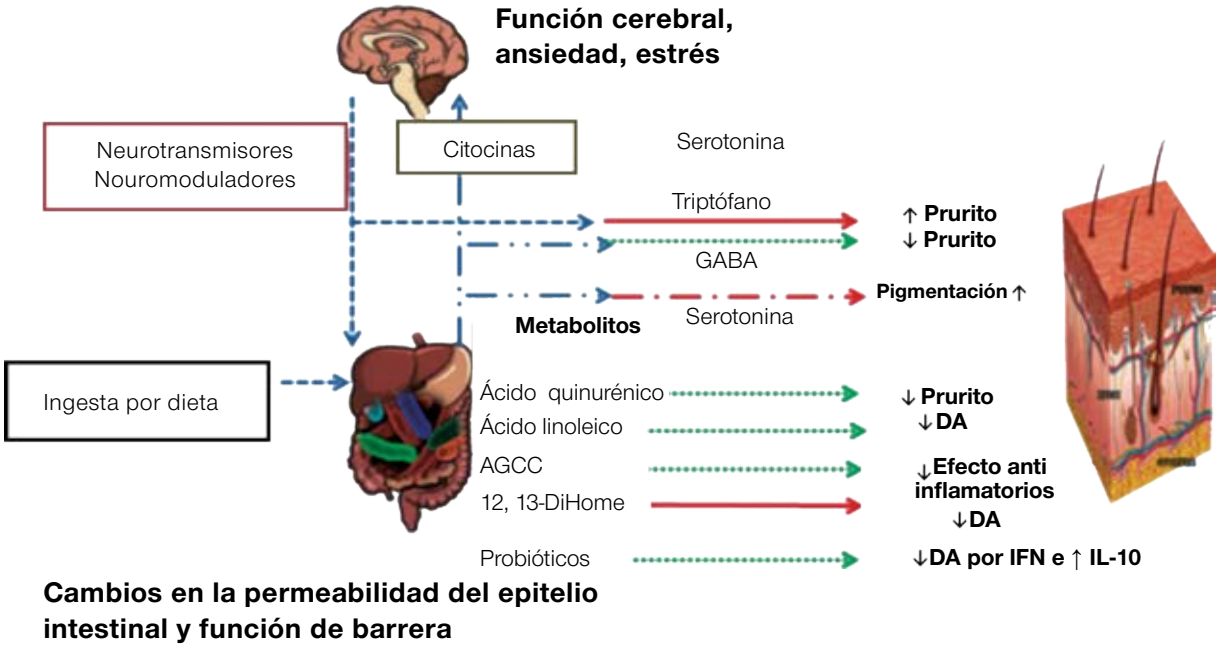
Rinitis alérgica

En el metanálisis más reciente, elaborado por Güvenç y colaboradores, se han visto efectos favorables en síntomas nasales y manifestaciones oculares; pero en este padecimiento destaca mucho más el efecto benéfico de los estudios realizados con *Lactobacillus paracasei*, a diferencia de las otras enfermedades.[20] Ese y los demás probióticos para rinitis alérgica se enumeran en el **Cuadro 5**.

Asma alérgica

A pesar de que los resultados prometedores en dermatitis atópica pudieran significar beneficios comunes a enfermedades alérgicas como el asma alérgica en cuanto a prevención y tratamiento, una revisión de la bibliografía llevada a cabo en 2018 por la EAACI no ha encontrado ensayos clínicos que lo corroboren, por lo cual no se recomiendan los probióticos como terapia agregada para prevención ni tratamiento, y se está a la espera de los

Figura 2. Mecanismos de interacción entre el intestino y el microbioma cutáneo en la dermatitis atópica.



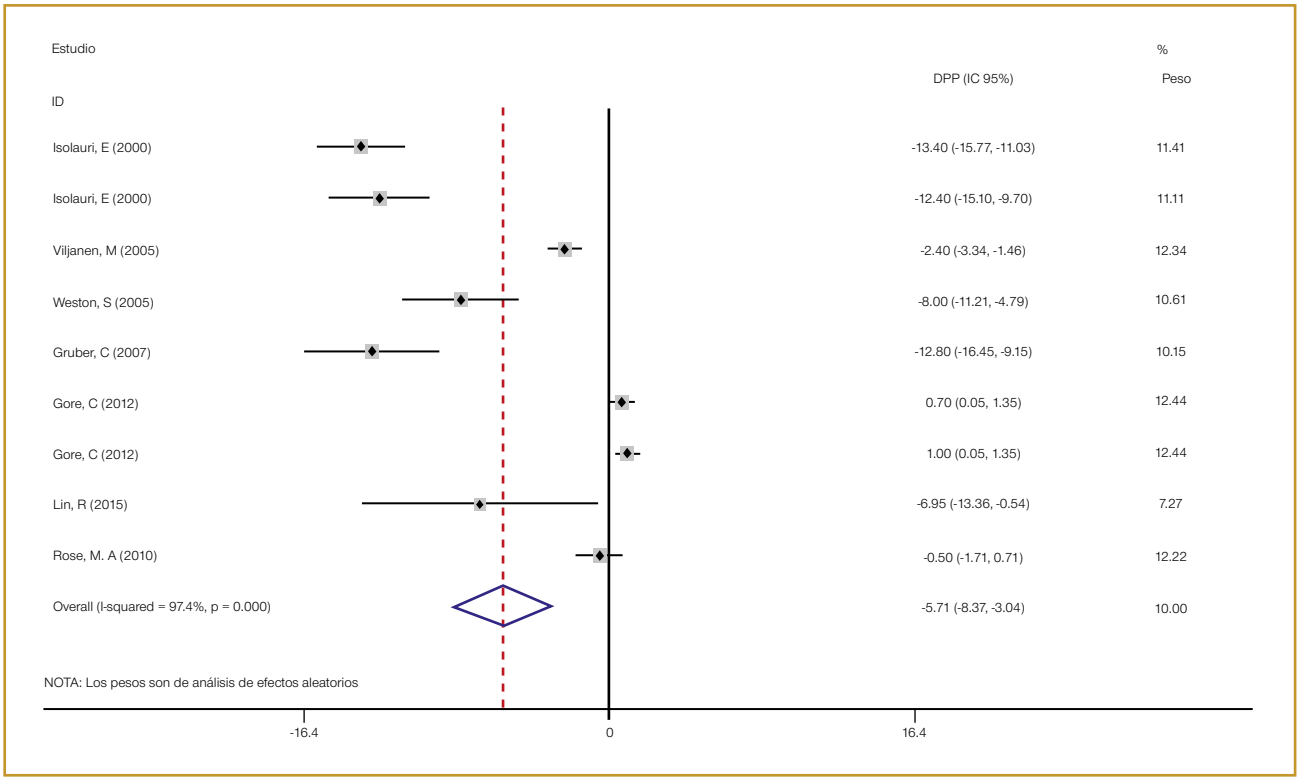
DA: dermatitis atópica; GABA: ácido γ aminobutírico; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; 12,13 Di-Home: ácido 12,13-dihidroxi-9Z octadecenoico; Treg, linfocito T regulador; IFN: interferón; IL: interleucina.

Cuadro 1. Ensayos en humanos con probióticos en enfermedades alérgicas

Tipo de probiótico	Efecto en patrón de citocinas (incremento o disminución)	Referencia
Mezcla de probióticos	Incremento en IgE, IgA, Il-10 y PCR	Marschan et al. (2008)
Lactobacillus reuteri	Incremento en IL-10	Smits et al. (2005)
Lactobacillus paracasei	Disminución en Il-5 Incremento en Il-10, IL-12, IL-13, FNT-y y FNT-α	Wassenberg et al. (2011)
Lactobacillus rhamnosus GG	Disminución en células IgA e IgM secretoras Incremento en células B de memoria	Nermes et al. (2011)
	Incremento en secreción de IFN-γ Incremento en IL-4	Pohjavuori et al. (2004)
B. breve y mezcla de prebióticos	Disminución en IL-5	Van De Pol et al. (2005)
Lactobacillus fermentum PCC16 y Lactobacillus rhamnosus GG17	Respuesta Th1 / IFN- γ policional incrementada	Prescott et al. (2005)
L. casei shirota	Disminución en IL-5, IL-6e IFN- γ Incremento en IgG específica Disminución en IgE	Wang et al. (2004)
L. rhamnosus GR-1 y Bifidobacterium adolescentis	Sin efecto clínico Disminución en citocinas Th2 (IL-4) Incremento en citocinas Th1 (IFN-γ e IL-10)	Koyama et al. (2010)
Lactobacillus rhamnosus GG	Incremento en IL-10 Incremento en IFN Disminución de citocinas Th2	Pessi et al. (2001)

B: *Bifidobacterium*; PCR: proteína C reactiva; IFN-γ: interferón γ: Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; L: *Lactobacillus*; Th2: T helper 2; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.[19]

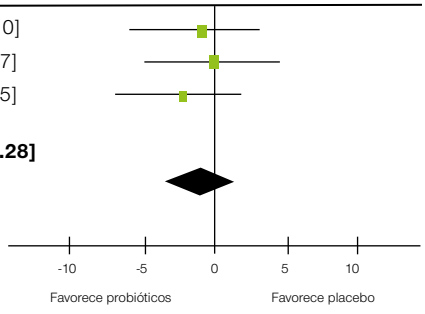
Figura 3. Listado de estudios que describen la eficacia de probióticos en dermatitis atópica en menores de 3 años (7 ensayos controlados aleatorizados). Los puntos representan la diferencia ponderada de promedios (DPP) del índice SCORAD en el grupo de probióticos comparada con el placebo de cada estudio, y las líneas horizontales representan el IC 95% de la DPP. El tamaño del cuadro alrededor de cada diferencia ponderada de promedios es proporcional al peso del estudio. I^2, el índice de inconsistencia, representa el grado de heterogeneidad en los estudios incluidos. El DPP Global (diamante) se calculó usando un modelo de efectos aleatorizado.[19]



Cuadro 2. Efecto de los probióticos comparados contra placebo en reducción media de índice SCORAD.

	Probióticos			Placebo				Diferencia de medias
Estudio o subgrupo	**Media**	**DE**	**Total**	**Media**	**DE**	**Total**	**Peso**	**IC 95%**
Dupont et. al. 2015	-4.9	12.5	53	-3.7	10.3	57	36.0%	-1.20 [-5.50, 3.10]
Viljanen et. al. 2005	-20.4	15.8	76	-20.3	12.6	74	31.9%	-0.10 [-4.67, 4.47]
Viljanen et. al. 2005	-22.9	16.1	80	-20.3	12.6	74	32.1%	-2.60 [-7.15, 1.95]
Total (IC 95%)			**209**			**205**	**100.0%**	**-1.30 [-3.88, 1.28]**

Heterogeneidad: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.58$, df = 2 (P = 0.75); $I^2 = 0\%$
Prueba para efecto global: Z= 0.99 (P = 0.32)



resultados de nuevos estudios que pudieran identificar cepas más específicas y con mejores resultados.[22]

CONCLUSIONES

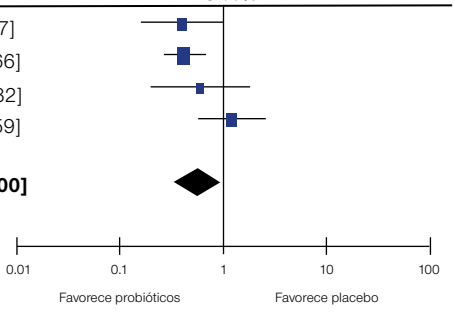
Los probióticos son un grupo muy amplio con un gran potencial por descubrir. Como cualquier intervención médica, el éxito o fracaso radica en múltiples factores, incluidas la edad, la duración del tratamiento y la gravedad de la enfermedad. En padecimientos alérgicos, como la alergia a la proteína de leche de vaca y dermatitis atópica hay una base científica más fuerte que sustenta su utilidad, en contraste con los estudios de asma alérgica, donde

Cuadro 3. Efecto de probióticos comparados contra placebo en adquisición de tolerancia.

Estudio o subgrupo	Probióticos Eventos	Total	Placebo Eventos	Total	Peso	Riesgo relativo IC 95%
Berni Canani et. al. 2012	5	27	13	28	21.4%	0.40 [0.16, 0.97]
Berni Canani et. al. 2017	19	98	44	95	36.7%	0.42 [0.26, 0.66]
Cukrowska et.al. 2010	4	21	6	19	16.3%	0.60 [0.20, 1.82]
Hol, et. al. 2008	12	55	10	56	25.5%	1.22 [0.58, 2.59]
Total (IC 95%)		**201**		**198**	**100.0%**	**0.58 [0.34, 1.00]**
Eventos totales	40		73			

Heterogeneidad: $Tau^2 = 0.16$; $Chi^2 = 6.20$, df = 3 (P = 0.10); $I^2 = 52\%$

Prueba para efecto global: Z= 1.98 (P = 0.05)



Cuadro 4. Análisis de subgrupos de ensayos aleatorizados para tratamiento de probióticos en dermatitis atópica.[19]

Parámetros	Número de estudios	Número de tratamiento / control	DPP (IC 95%)	Valor de P	I2 %
Especies de probióticos					
Que contienen *Lactobacillus*	6	268/248	−5.76 (−9.21, −2.30)	0.001	97.5
Que contienen *Bifidobacterium*	3	73/75	−6.03 (−16.33, 4.26)	0.251	97.9
Duración del tratamiento (semanas)					
≤8	4	144/130	−8.65 (14.32, −2.98)	0.003	96.5
>8	3	197/138	−1.68 (3.83, 0.46)	0.125	94.7
Edad participantes (años)					
≤1	3	221/168	−2.41 (−4.87, 0.05)	0.055	96.5
>1	3	102/91	−4.85 (−10.77, 1.08)	0.109	90.6
Gravedad de enfermedad (DA)					
Leve	2	141/94	−2.38 (−5.20, 0.45)	0.074	97.9
Moderada-grave	2	106/101	−8.32 (−16.35, −0.28)	0.043	90.7
Incierta	3	117/100	−2.38 (−5.20, 0.45)	0.1	96.3

DA, dermatitis atópica, DPP, disminución ponderada de promedios, IC, intervalode confianza

Cuadro 5. Probióticos en rinitis alérgica

Agente probiótico	Grupo etario	N	Alérgeno involucrado	Objetivo primario	Significancia estadística
L. acidophilus y *B. lactis*	**Niños**	47	**Abedul**	**Puntuación síntomas**	p = 0.078
E. coli strain Nissle 1917	**Adultos**	34	**Pasto**	**Puntuación síntomas**	p = 0.257
L. johnsonii EM	**Niños**	63	**Rinitis Perenne**	**Puntuación síntomas**	p = 0.09
B. longum BB536	**Adultos**	40	**Cedro japonés**	**Síntomas oculares**	p = 0.04
L. paracasei (LP-33)	**Niños**	80	**Rinitis Perenne**	**Calidad de vida**	p = 0.037
L. paracasei	**Niños**	90	**Ácaro de polvo**	**Calidad de vida**	p < 0.0001
L. paracasei KW3110	**Adultos**	126	**Cedro japonés**	**Puntuación síntomas**	P< 0.05
L. paracasei ST-11	**Adultos**	31	**Pasto**	**Reto nasal**	Ns
L. paracasei NCC2461	**Adultos**	28	**Pasto**	**Congestión nasal**	Ns
L. paracasei 33	**Adultos**	425	**Pasto**	**Puntuación RQLQ**	p = 0.0255

RQLQ, calidad de vida relacionada con rinitis.[21]

no se ha demostrado, dejando en un punto medio a la rinitis alérgica.

Lo evidente en la bibliografía revisada es que no hay una especie ni subespecie útil para todo el abanico de enfermedades alérgicas, y la subsecuente investigación de distintos probióticos pudiera develar una herramienta más, con muy buenos perfiles de seguridad aun durante el embarazo,[23] en el arsenal de la prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS

1. Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. J Biotech 2000;84:197-215.
2. Fishbein AB, Fuleihan RL. The hygiene hypothesis revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy? Curr Opin Pediatr 2012;24:98-102.
3. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, Dreborg S, Goodman R, Kuitunen M, Haahtela T, Heine RG, Lack G, Osborn DA, Sampson H, Tannock GW, Lee BW. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. WAO Journal 2012;5:148-167.
4. Hajavi J, Esmaeili SA, Varasteh AR, Vazini H, Atabati H, Mardani F, Momtazi-Borojeni AA, Hashemi M, Sankian M, Sahebkar A. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy. J Cell Physiol 2018:1-13.
5. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. Am J Clin Nutr 2001;73:365-373.
6. de Vries MC, Siezen RJ, Wijman JG, Zhao Y, Kleerebezem M, de Vos WM, Vaughan EE. Comparative and functional analysis of the rRNA-operons and their tRNA gene complement in different lactic acid bacteria. Syst Appl Microbiol 2006;29(5):358-67.
7. Wold AE. Immune effects of probiotics. Näringsforskning 2001;45:1.
8. West NP, Pyne DB, Peake JM, Cripps AW. Probiotics, immunity and exercise: a review. Exerc immunol Rev 2009;15:107-26.
9. Prince T, McBain AJ, O'Neill CA. Lactobacillus reuteri protects epidermal keratinocytes from Staphylococcus aureus-induced cell death by competitive exclusion. Appl Environ Microbiol 2012;78(15):5119-26.
10. Kim H, Kim HR, Jeong BJ, Lee SS, Kim TR, Jeong JH, Lee M, Lee S, Lee JS, Chung DK. Effects of oral intake of kimchi-derived Lactobacillus plantarum K8 lysates on skin moisturizing. J Microbiol Biotechnol 2015;25(1):74-80.
11. Nwanodi O. Skin Protective Nutraceuticals: The Current Evidence in Brief. Healthcare (Basel) 2018;6(2).
12. Cross ML, Gill HS. Can immunoregulatory lactic acid bacteria be used as dietary supplements to limit allergies? International Archives of Allergy and Immunology 2001;125(2):112-119.
13. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res 2018;10(4):354-362.
14. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;357(9262):1076-9.
15. Tamura M, Shikina T, Morihana T, Hayama M, Kajimoto O, Sakamoto A, Kajimoto Y, Watanabe O, Nonaka C, Shida K, Nanno M. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. Int Arch Allergy Immunol 2007;143(1):75-82.
16. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, Lactobacillus rhamnosus (ATCC 53103), on birch-pollen allergy a placebo-controlled double-blind study. Allergy 2002;57(3):243-6.
17. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13(3):280-6.
18. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. World Allergy Organ J 2018;11(1):25.
19. Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol 2018:635-641.
20. Güvenç IA, Muluk NB, Mutlu F, Eki E, Altıntoprak N, Oktemer T, Cingi C. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy 2016;30(5):157-175.
21. Fassio F, Guagnini F. House dust mite-related respiratory allergies and probiotics: a narrative review. Clin Mol Allergy 2018;16:15.
22. E dwards MR, Walton RP, Jackson DJ, Feleszko W, Skevaki C, Jartti T, Makrinoti H, Nikonova A, Shilovskiy IP, Schwarze J, Johnston SL, Khaitov MR. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. Allergy 2018;73(1):50-63.
23. Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. Semin Fetal Neonatal Med 2017;22(5):284-289.

36

Alergia a medicamentos

Margarita Ortega-Cisneros, Noemí Gómez-Hernández, Carlos Torres Lozano, Rosa María Cortés-Grimaldo

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos son un problema de salud que involucra a médicos generales y especialistas, afectan la calidad de vida, retrasan el tratamiento e incluso por su severidad pueden llevar a la muerte; por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento oportunos ofrecen siempre mejor pronóstico.[1]

DEFINICIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, las reacciones adversas a medicamentos se definen: "Como cualquier efecto nocivo y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico y tratamiento".[1]

Las reacciones adversas a fármacos se clasifican como tipo A y tipo B. Las reacciones tipo A comprenden más de 80% de los casos y pueden afectar a cualquier persona; son comunes, predecibles, dependientes de la dosis y se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento. Las reacciones tipo B se observan en menos de 20%, y en individuos susceptibles; son impredecibles, relativamente independientes de la dosis indicada dentro del rango terapéutico y usualmente no están relacionadas con el efecto farmacológico. Las reacciones tipo B, a su vez, se clasifican como intolerancia, idiosincrasia, pseudoalérgicas e inmunológicas o mediadas por hipersensibilidad.[2]

Por consiguiente, al referirse a la alergia a medicamentos se incluyen todas las reacciones en las que se presume la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I al IV de Gell y Coombs.[3]

De acuerdo con su cronología se clasifican en:

- *Reacciones inmediatas:* ocurren en las primeras seis horas posteriores a la administración del fármaco y son mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo I.[2]
- *Reacciones no inmediatas:* aparecen después de la primera hasta 72 horas de administrado el fármaco y son mediadas a través de los mecanismos de hipersensibilidad tipo II al IV.[2] Las reacciones de alergia a medicamentos se clasifican de acuerdo con los mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs. Las reacciones de hipersensibilidad tipo

I o inmediatas son mediadas por anticuerpos IgE específicos; las reacciones de hipersensibilidad tipo II o citotóxicas por anticuerpos IgG e IgM, las reacciones tipo III por inmunocomplejos y las reacciones de hipersensibilidad tipo IV o retardada son mediadas por células T. Éstas se subdividen en 4 categorías que implican activación y reclutamiento de monocitos (tipo IVa), eosinófilos (tipo IVb), células CD4 o CD8 (tipo IVc) y neutrófilos (tipo IVd).[4]
Cuadro 1

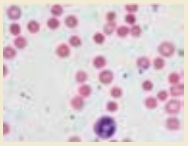
IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de alergia a medicamentos se desconoce, debido entre otras cosas al subdiagnóstico y subregistro de los casos. En la población adulta se ha reportado que las reacciones adversas a fármacos se manifiestan aproximadamente en 6.5 % de los ingresos hospitalarios y en 15% de los pacientes hospitalizados.[1]

Existe poca bibliografía de la incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en población pediátrica. Smyth y su grupo[4] reportaron que el porcentaje de ingresos hospitalarios por RAM osciló entre 0.4 a 10.3% y en los pacientes hospitalizados entre 0.6 a 16.8%. Los antibióticos y los antiepilépticos son los medicamentos que con más frecuencia se han vinculado con reacciones adversas en niños hospitalizados; mientras los antibióticos y los fármacos antiinflamatorios no esteroides se asociaron con reacciones adversas a fármacos en niños con tratamiento ambulatorio.[4]

En la mayoría de los pacientes pediátricos con historia de reacción adversa a fármacos, ésta nunca se ha comprobado, y cuando se llevan a cabo pruebas específicas,

Cuadro 1. Tipo de hipersensibilidad a medicamentos, mecanismos de acción y expresión clínica
(continúa en la siguiente página)

Reacción	Tipo de respuesta inmunitaria-tiempo de evolución	Mecanismo fisiopatológico	Síntomas clínicos	Estudio
Tipo I	IgE 1-6 h después de la ingestión de medicamento	Desgranulación de mastocitos y basófilos	• Choque anafiláctico • Angioedema • Urticaria • Broncoespasmo	• IgE específica en suero • Pruebas cutáneas por prick, intradérmicas
Tipo II	IgG-sistema de complemento 5-15 días después de iniciado el medicamento	IgG/citotoxicidad mediada por complemento	Citopenia (anemia, trombocitopenia, leucopenia) 	Prueba de Coombs
Tipo III	IgM/IgG o complemento 7-8 días para la aparición de la enfermedad del suero y 7- 21 días para la aparición de vasculitis después del inicio del fármaco	Depósito de complejos inmunitarios	Enfermedad del suero (linfadenopatía, fiebre, artritis, rash) urticaria vasculitis	C3, C4, P-ANCA, C-ANCA, ANA, VSG, PCR, FR, urea, creatinina, biopsia, electrolitos
Tipo IV a	Th1 (IFN gamma) 1-21 días después del inicio del medicamento	Monocitos	Exantema bulloso	Puebas de parche

Cuadro 1. Tipo de hipersensibilidad a medicamentos, mecanismos de acción y expresión clínica (continuación)

Reacción	Tipo de respuesta inmunitaria-tiempo de evolución	Mecanismo fisiopatológico	Síntomas clínicos	Estudio
Tipo IV b	Th2 (IL4 ,IL5) 1-10 días después se aprecia exantema maculopapular y 2-6 semanas después del inicio del fármaco en la presentación del síndrome de DRESS	Eosinófilos 	Exantema maculopapular Síndrome de DRESS 	Pruebas de parche
Tipo IV c	Linfocitos T citotóxico (perforina, granzima B, FasL) 1-2 días después del inicio de la droga para la aparición de erupción fija 4-28 días para SSJ/ NET	Activación de muerte celular de los queratinocitos mediada por CD4/ CD8 	Exantema maculopapular/ pustular SJS/TEN 	Pruebas de parche
Tipo IV d	Linfocito T (IL-8/CXCL8) 1-2 días después del inicio del fármaco	Neutrófilos 	Exantema pustuloso 	Pruebas de parche

Modificado de Demoly Brockow K, Castells MP, et al. Position Paper. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-437.

SJS: síndrome de Stevens-Johnson, TEN: necrólisis epidérmica tóxica, DRESS: erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, ANA: anticuerpos antinucleares, C-ANCA: anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo patrón citoplasmático, P-ANCA: anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo patrón perinuclear, C3: fracción 3 del complemento, C4: fracción 4 del complemento, IFN gamma: interferon gamma.

94% son capaces de tolerar el medicamento, por lo que la mayoría puede tener una etiqueta permanente e innecesaria de alergia que daría lugar a la prescripción de tratamientos menos eficaces y más costosos.[5]

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de alergia a medicamentos se refieren en el **Cuadro 1.**

La farmacogenética estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo y su respuesta a determinados fármacos incluida su toxicidad. Actualmente se han descrito diferentes haplotipos que predisponen una reacción adversa a medicamentos, esto ha contribuido a prevenir el surgimiento de un evento en un individuo con un factor de riesgo definido.[6,7] **Cuadro 2**

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los medicamentos son compuestos de bajo peso molecular y composición química simple, por lo que sus estructuras no son fácilmente reconocibles por el sistema inmunitario. Para generar esta respuesta se unen en forma covalente a moléculas transportadoras, tales como tejidos o proteínas séricas; de esa forma pueden actuar como antígenos multivalentes e inducir una respuesta inmunitaria humoral o celular. Se han descrito diversos mecanismos que generan alergia a medicamentos:

- Reacciones de hipersensibilidad de Gell y Coombs.

Otras teorías incluyen:

Concepto Pi: es la interacción farmacológica con receptores inmunitarios, donde ciertos fármacos interactúan

Cuadro 1. Factores de riesgo de alergia a medicamentos

Relacionados con el paciente	**Edad**	Adultos en edad avanzada, lactantes[5]
	Sexo	Femenino y masculino[5]
	Atopia	No es un factor de riesgo pero las reacciones son más graves[5]
	Raza	Asociación con polimorfismos-haplotipos* *[1,5]
	Infecciones	Herpes, HIV, Epstein Barr, Citomegalovirus[1]
Relacionados con el medicamento	**Estado inmunológico**	Historia previa de reacción alérgica al medicamento u otro componente similar
	Vía de administración	Tópica, parenteral y enteral[1]
	Dosis	Frecuentes-prolongadas[5]
	Fármacos	Betalactámicos, relajantes neuromusculares, medios de contraste, AINES, péptidos de alto peso molecular[1]

HIV: virus de inmunodeficiencia humana. AINES: antiinflamatorios no esteroides

Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Duguez P, Friedmann PS, English JS, Huber PAJ, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 39:43-61.

Cuadro 2. Haplotipos asociados con reacciones adversas a fármacos

Haplotipo	Población afectada	Reacción-medicamento asociado	Razón de momios	Predictivo negativo	Predictivo positivo
HLA B* 57 01	6-8% Caucásicos <1% Africanos-asiáticos 2.5% afroamericanos Americanos	Hipersensibilidad a abacavir	960	100%	55%
HLA B‡ 58 01	9-11% China 1-6% Caucásicos	SJS/TEN/DRESS Alopurinol	580 50	100% (población china)	3%
HLA B‡ 15 02	0-15% Chinos <0.1% Caucásicos y japoneses	SJS/TEN/ carbamazepina	2504	100% (población china)	3%
HLA A* 3101	2-5% Europeo	DRESS/ SJS carbamazepina	10.8 12.4/25.9		

Demoly P, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-437.

SJS: síndrome de Stevens-Johnson, TEN; necrólisis epidérmica tóxica, DRESS; erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos.

con los receptores de células T y el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Este mecanismo no requiere de una sensibilización previa al fármaco para desencadenar una respuesta inmunológica.[8] El medicamento, o parte de él, puede interactuar directamente con un receptor de las células T (TCR), o con las moléculas HLA (p-i HLA).

P-i TCR: si el fármaco interactúa con determinados receptores de células T (TCR), ante una segunda interacción con el TCR y las moléculas del complejo mayor de histocompatibiliad (MHC) de las células presentadoras de antígeno, dará lugar a proliferación celular, producción de citocinas y citotoxicidad por las células T estimuladas.[9]

P-i HLA: en el modelo de HLA p-i, un fármaco se une preferentemente a una molécula de HLA determinada. Esto explica la fuerte asociación para algunos alelos HLA de varias reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Las células T son tolerantes sólo a los péptidos MHC a los que estaban expuestas durante su desarrollo en el timo, y el conjunto de los péptidos modificados puede ser interpretado como extraño por las células T.[9]

REACTIVIDAD CRUZADA

El contacto con un medicamento puede no ser siempre un requisito básico, ya que existen factores que pueden sensibilizar la exposición a un medicamento y generar una respuesta de hipersensibilidad, ejemplo de esto es lo que ocurre en la anafilaxia inducida por cetuximab en la que se encontraron anticuerpos IgE específicos a galactosa-a-1,3-galactosa. El origen del desarrollo de IgE específica a este tipo de oligosacáridos[10-14] puede ser el antecedente de picaduras de garrapatas. Otro claro ejemplo son las reacciones cruzadas entre antibióticos derivados de penicilina.

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

La atención del paciente con una probable reacción alérgica a medicamentos incluye la historia clínica precisa en la que se lleve a cabo la descripción detallada de la exploración física. Esto orientará al diagnóstico de una causa inmunológica o no inmunológica y la elección más adecuada de las pruebas de alergia *in vivo* o *in vitro* de acuerdo con las características clínicas del paciente. Si se sospecha de una reacción de tipo inmediato se elegirá entre una prueba cutánea por punción o intradérmica, y si la reacción es de tipo tardío será más conveniente la prueba de parche. La prueba positiva confirma el diagnóstico de alergia a medicamentos, y con base en ella se decide si debe suspenderse y seleccionar otra opción. Si el medicamento es imprescindible, se considerará realizar una prueba de reto y si procede se hará la desensibilización correspondiente. Una prueba negativa no excluye que el paciente sea alérgico, y se debe considerar una prueba de reto o pasar directamente a la desensibilización.[2,15]

Historia clínica

La historia clínica debe incluir la descripción detallada de los síntomas y signos donde se refiera el tipo de lesión, su localización y evolución en relación con la administración del medicamento (documentando la dosis y el tiempo de administración), investigar si ha tenido una exposición previa al fármaco sospechoso y cuadros de alergia relacionados. Además, debe obtenerse una lista de todos los medicamentos que consume el paciente en el momento de la reacción, ya sea por prescripción médica o de medicina alternativa, identificar los fármacos con estructura química similar por la posibilidad de reacciones cruzadas, investigar los antecedentes médicos: enfermedades subyacentes, procesos infecciosos, urticaria crónica, rinosinusitis, asma, diabetes, hipertensión arterial y otros que pueden agravarse con el consumo de ciertos medicamentos como antiinflamatorios no esteroides e inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). Es necesario preguntar si otra persona estuvo presente en el momento de la reacción y si existe alguna fotografía como evidencia.[1,2]

EXPLORACIÓN FÍSICA

Manifestaciones tempranas y tardías de la hipersensibilidad a medicamentos

Las reacciones alérgicas a medicamentos inmediatas suelen ocurrir en la primera hora posterior a la administración e incluso 6 horas después. Los síntomas a menudo se limitan a la piel y membranas mucosas: exantema, urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o en algunos casos avanzan a cuadros más graves como broncoespasmo, hipotensión y choque anafiláctico. Las reacciones alérgicas a medicamentos no inmediatas suceden desde la primera hora hasta 72 horas; a menudo afectan la piel con síntomas cutáneos variables: urticaria tardía, exantema maculopapular, que es la más común (grado de evidencia A1),[5] erupciones medicamentosas fijas (FDE), vasculitis, enfermedades ampollosas: necrólisis epidérmica tóxica (TEN), síndrome de Stevens-Johnson, erupciones bullosas fijas generalizadas por medicamentos (HSS,) pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), dermatitis exfoliativa, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), exantemas simétricos intertriginosos y flexurales relacionados con medicamentos (SDRIFE). Los órganos internos pueden afectarse, ya sea solos o con síntomas cutáneos e incluyen hepatitis, insuficiencia renal, neumonía, anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia.[1,2]

ESTUDIOS DE LABORATORIO *IN VIVO* E *IN VITRO* EN ALERGIA A MEDICAMENTOS

La historia clínica es el elemento más importante para establecer el diagnóstico de alergia a medicamentos, y se

debe auxiliar de otras pruebas para identificar la causa cuando ésta no es muy clara. Las pruebas cutáneas han sido estandarizadas y pueden ser de ayuda para el diagnóstico de reacciones mediadas por IgE para diversos alergenos alimentarios, medioambientales, medicamentos y veneno de himenópteros, entre otros; sin embargo, a veces el porcentaje de positividad es bajo. Las pruebas cutáneas son los procedimientos más utilizados para confirmar la sensibilización a un medicamento; las pruebas *in vitro* no están disponibles o no están suficientemente validadas para la mayoría de los fármacos y sólo se realizan en grandes centros hospitalarios (grado de evidencia A1).[15,16,17]

En muchos casos, las pruebas de reto o provocación son las únicas que pueden confirmar la reacción, pero no están exentas de riesgo, no se pueden realizar inmediatamente en el paciente con problema agudo y deben llevarse a cabo en un sitio especial con personal capacitado. Las pruebas *in vitro* representan un procedimiento potencialmente seguro para diagnosticar la causa de la anafilaxia.

Las pruebas *in vitro* se recomiendan en pacientes que han tenido reacciones graves, potencialmente mortales o a medicamentos que producen una alta tasa de resultados falsos positivos.[16,17]

Entre los estudios de laboratorio o *in vitro* más importantes para estudiar las reacciones de tipo inmediato está la medición de triptasa sérica dentro de las primeras 2 a 6 horas después de la administración del medicamento; su limitante es que no se procesa en forma rutinaria en los laboratorios.

Se sugiere solicitar citometría hemática, fracciones del complemento C3 y C4, así como anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, radiografía de tórax y en algunos casos toma de biopsia. Los estudios de IgE específica en suero siguen siendo los métodos más comunes *in vitro* para diagnosticar reacciones inmediatas; puede realizarse por estudio de inmunoensayo como Inmuno-CAP o RAST; sin embargo, sólo están disponibles para algunos medicamentos como los determinantes mayores y menores de la penicilina, por lo que se requiere de estudios *in vivo* para establecer el diagnóstico; otro estudio *in vitro* que se ha descrito es el BAT (prueba de activación de basófilos por citometría de flujo).

SEROLOGÍA E IgE ESPECÍFICA

Se basa en la detección de IgE específica en suero utilizando una fase sólida con acarreadores por inmunoensayo. El más comúnmente utilizado es fluoroinmunoensayo (FEIA) (Inmuno CAP Thermo Fisher, Uppsala, Sweden), donde el alergeno o medicamento problema es covalentemente unido a poli-L-lisina (PLL). El radioinmunoensayo (RIA) o enzimoinmunoensayo (ELISA) utiliza diferentes acarreadores (seroalbúmina humana).

La detección de IgE específica para sustancias biológicas se puede utilizar con alta sensibilidad y especificidad (LE2) (GR B).[16-20]

La IgE específica puede ser medida para alergenos de medicamentos, incluyendo antibióticos y quimioterapia.

La IgE específica a penicilina tiene baja sensibilidad y actualmente se reserva para pacientes con anafilaxia casi mortal en quienes las pruebas cutáneas se consideran inseguras. La medición de la IgE específica a otros betalactámicos, como cefalosporinas, se ha usado para valorar reactividad cruzada, pero su utilidad clínica aún no se ha definido.

La IgE específica a platinos tiene menor sensibilidad que la prueba cutánea, pero es altamente específica. Es un recurso con el que no contamos para la mayor parte de los medicamentos.

El Inmuno Cap se recomienda para el diagnóstico de hipersensibilidad a β-lactámicos, clorhexidina, después de realizar las pruebas cutáneas y para evitar las pruebas de reto.[18]

El Inmuno cap está disponible sólo para algunos medicamentos como β-lactámicos y fluoroquinolonas.

Cuando el inmunoensayo está disponible debe realizarse antes de las pruebas *in vivo*, incluidas las cutáneas, en reacciones que pongan en peligro la vida o en pacientes de alto riesgo.[18]

Triptasa

La triptasa es una serin proteasa y un importante mediador preformado proinflamatorio de las células cebadas y basófilos. La triptasa total está compuesta de una isoforma monomérica inmadura y una isoforma heterotetrámero madura que se libera rápidamente en la desgranulación de las células cebadas. Se determina principalmente por inmunoensayo.[18]

En algunos estudios clínicos se han encontrado concentraciones de triptasa mayores de 13.5 ng mL en 66.6% de pacientes con choque anafiláctico perioperatorio grave.[19-21]

Recomendaciones técnicas

La concentración de triptasa puede calcularse en suero utilizando una gran variedad de ensayos con mediciones

confiables; el mediador es estable a temperatura ambiente (LE2+) (nivel de confianza 2+), (GR B) (grado de recomendación B).

La vida media de la triptasa es de 90 a 120 minutos, por lo que es recomendable que se tome la muestra 30 a 120 minutos después del inicio de los síntomas y compararla con valores basales medidos al menos 24 horas después de la resolución de los síntomas de anafilaxia (LE 2+) (GR B).[20]

Una elevación mínima clínicamente significativa de las cifras de triptasa se considera ≥ 20% de la basal más 2 microgramos/L, dentro de las primeras 4 horas del periodo de síntomas (LE2) (GRB).

La enfermedad de las células cebadas influye en las concentraiones basales de triptasa (LE2) (GR B).

Recomendaciones clínicas

La determinación de triptasa durante la fase aguda es hoy en día el mejor biomarcador disponible para confirmar las reacciones mediadas por células cebadas, con un rango de sensibilidad de 30 a 94.1%, y con especificidad de 92.3 a 94.4%, dependiendo del punto de corte; pueden encontrarse cifras de triptasa más altas en las reacciones clínicas a medicamentos más graves (LE2) (GRB).[18-21]

Determinación de histamina y sus metabolitos

La histamina es un mediador de la respuesta alérgica derivado del proceso enzimático de la histidina por la enzima L-histidina descarboxilasa. Se acumula en gran cantidad en los basófilos y los gránulos de las células cebadas y se determina principalmente por inmunoensayo.

Estudios clínicos

La histamina es un mediador muy abundante e importante de la anafilaxia, y las pruebas de sensibilidad que utilizan este mediador han reportado ser mejores que las que usan triptasa en reacciones no graves a medicamentos.[18-22]

Recomendaciones técnicas

El pico de la histamina en plasma ocurre a los 5 a 10 minutos del inicio de los síntomas y disminuye a su línea basal en 30 minutos debido a su rápido metabolismo por N-metiltransferasa y diaminooxidasa. Dada su corta vida media (20 minutos), la sangre debe colectarse en la primera hora del inicio del choque anafiláctico y el valor de histamina debe compararse con el basal (LE2) (GRB). El plasma no memorizado debe enfriarse y procesarse de inmediato (LE3) (GRB).

La medición de los metabolitos de la histamina (N-metilhistamina y ácido N-metilmidazolacético) en orina durante un periodo de 24 horas se ha utilizado como un método indirecto para la determinación de histamina. Éstos se ven alterados por infecciones de vías urinarias o la ingestión de alimentos ricos en histamina (LE3) (GRC).[20]

Recomendaciones clínicas

La concentración de histamina se correlaciona con la gravedad de la reacción alérgica a medicamentos. La histamina en plasma tiene sensibilidad de 61 a 92%. Los valores basales tienen gran variabilidad entre individuos, lo que limita su especificidad, que es de 51 a 91%) (Le3) (GRB).[20,21]

Prueba de activación de basófilos

La prueba de activación de basófilos se ha utilizado con alimentos, alergenos medioambientales, veneno de himenópteros y alergenos de medicamentos; mide mediadores como histamina y leucotrienos, como un reflejo de la activación de los mastocitos tisulares. Esta prueba se basa en citometría de flujo con diferentes estrategias para identificar basófilos (anti-IgE, CCR3, CRTH2 y CD203 c) después de la estimulación con el alergeno problema, medicamento o sus metabolitos.

Se utiliza satisfactoriamente en reacciones para β-lactámicos, relajantes musculares, monitoreo de alergias a veneno de himenópteros. No se recomienda en pacientes con múltiples reacciones, hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroides o alergia a alimentos debido al incremento importante de la histamina basal. Dicha prueba no ha sido aprobada por la USFDA, no existe aún una estandarización y requiere la activación de los basófilos sanguíneos inmediatamente después de su extracción; actualmente se encuentra disponible en el mercado.[22-24]

Los basófilos se pueden detectar utilizando un marcador de una sola célula o una combinación (anti-IgE, CCR3, CRTH2 y CD203c) y para medir la activación de los basófilos son CD63 y CD203c, después de la estimulación con el medicamento problema o sus metabolitos, el CD63 se expresa altamente en la superficie de los basófilos después de la desgranulación; sin embargo, otros tipos celulares, como los macrófagos y las plaquetas, también pueden expresar este marcador. El CD203c se

expresa exclusivamente en basófilos y células cebadas. En el estudio de los fármacos inhibidores de betalactamasas la sensibilidad varía de 50 a 77.7% y especificidad de 89 a 97%. Las diferencias se deben a las características de los pacientes. Se encontró una sensibilidad de 59% para los pacientes con prueba cutánea positiva al menos un betalactámico, 60% para los pacientes con prueba cutánea negativa e IgE positiva *in vitro* detectada por inmunoensayo y 77.7% para los pacientes alérgicos a cefalosporinas.[17,18]

Es una prueba que no ha sido aprobada o estandarizada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos, que requiere la activación de basófilos en sangre de forma inmediata después de la extracción y no está disponible comercialmente.[18,20]

En México existen 2 laboratorios donde se realizan: *QUEST Diagnostics* y el Laboratorio de Alergia Molecular (LAM) localizados en la Ciudad de México.

Para estudiar las reacciones no inmediatas (NIR) *in vitro* se recomienda la realización de prueba de transformación de linfocitos (LTT). Esta prueba se basa en la proliferación de células T específicas de medicamentos en pacientes con reacciones no inmediatas tras la estimulación con los medicamentos sospechosos u otros relacionados. Esta proliferación se puede medir a través de la incorporación de timidina tritiada (3H) en el genoma de las células en proliferación o por la dilución en serie de una molécula fluorescente (éster succinimidil diacetato de carboxifluoresceína contenido de éster (CFSE)) en las células, mediante citometría de flujo.[18,20]

La ventaja de la CFSE es la posible identificación de las células efectoras involucradas; sin embargo, faltan estudios que comparen los dos métodos en términos de sensibilidad y especificidad. A pesar de todo, se ha demostrado que la prueba de transformación de linfocitos es más sensible que las pruebas cutáneas para el diagnóstico de reacciones no inmediatas (NIR). Tanto la sensibilidad como la especificidad dependen de las manifestaciones clínicas de la reacción, y son más altas para MPE, FDE, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) y DRESS que para SJS/TEN, para los cuales la prueba de transformación de linfocitos parece tener poco valor. Algunos estudios han revelado mayor sensibilidad para DRESS en la fase de resolución, mientras que para SJS/TEN en la fase aguda, que parece ser la más apropiada. Se han realizado varias modificaciones al protocolo de la prueba de transformación de linfocitos original para mejorar su sensibilidad, como el uso de células presentadoras de antígenos profesionales, la inclusión de metabolitos de fármacos que podrían ser el determinante reconocido, el agotamiento de las células T reguladoras FoxP3+, que puede suprimir la activación y la evaluación de células efectoras aisladas. En el caso de los betalactámicos, su sensibilidad se encuentra en rangos de 58 a 88.8%, y su especificidad de 85 a 100%. La prueba de transformación de linfocitos muestra una sensibilidad más alta que las pruebas cutáneas para diagnosticar reacciones no inmediatas (NIR) a estos medicamentos. La sensibilidad para amoxacilina (AX) menor de 22% se ha relacionado con otros factores como enfermedad infecciosa durante la reacción alérgica. Con respecto a las quinolonas se encontró sensibilidad de 30%, esto puede deberse a una capacidad baja de las fluoroquinolonas (FQ) para penetrar en la piel o al uso de concentraciones subóptimas en las pruebas cutáneas. También se ha usado la prueba de transformación de linfocitos para estudiar la fotoalergia inducida por fluoroquinolonas, y se ha demostrado que las células mononucleares de sangre periférica fotomodificadas con quinolonas usando luz ultravioleta A estimulan la proliferación de células homólogas.[18-24]

DETERMINACIÓN DE ALELOS DE HLA (ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS)

La genotipificación de HLA se basa en la secuenciación específica reversa de la reacción en cadena de oligonucleósido-polimerasa utilizando ADN de sangre periférica. Se recomienda la búsqueda de HLA-B*57:01 para las reacciones de hipersensibilidad inducidas por abacavir. La FDA sugiere identificar HLA-B*15:02 antes de iniciar el tratamiento con carbamacepina en pacientes de riesgo. El American College of Rheumatology aconseja la búsqueda de HLA-B*58:01e en personas consideradas de alto riesgo de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.[25,26,27]

ENSAYO DE INMUNOSORBENCIA LIGADA A ENZIMAS

Determina el número de células que liberan citocinas y marcadores citotóxicos relevantes después de su activación por el fármaco responsable o sus metabolitos. El estudio permite la visualización de los productos secretores de las células activadas, como las citocinas y los marcadores citotóxicos relevantes, después de la activación celular por parte del fármaco responsable o sus metabolitos. Cada punto que se desarrolla en el ensayo representa una sola célula reactiva, por lo tanto, el ensayo ELISpot proporciona información tanto cualitativa (con respecto a la citocina específica

u otra molécula inmunitaria secretada) como cuantitativa (la frecuencia de las células que responden dentro de la población de prueba). Una de las ventajas de esta prueba es su capacidad para detectar células de baja frecuencia en la sangre periférica del paciente; detecta menos de 25 células secretoras por millón de células mononucleares de sangre periférica. Puede detectar, además, células T reactivas a medicamentos incluso varios años después de la reacción. Esta técnica representa una buena alternativa para la prueba de transformación de linfocitos en reacciones cutáneas graves, como se ha demostrado en los ensayos de ELISpot de granzima B y granulisina. También se puede determinar más de una citocina en el mismo ensayo, lo que incrementa la precisión de la prueba y reduce el número de células que deben usarse. ELISpot para interferón gamma se ha utilizado en la evaluación de reacciones no inmediatas inducidas por betalactámico, principalmente para amoxicilina, con una sensibilidad que oscila entre 13 y 91%.[18,20,27]

OTROS MARCADORES CELULARES

Pueden medirse por citometría de flujo (CD69) o por ELISA (varias citocinas y mediadores citotóxicos), y se han utilizado en el diagnóstico de reacciones no inmediatas a antibióticos. La evaluación de diferentes citocinas, como IFNgama, IL-10 e IL-5, mediante citometría de flujo en NIR mostró una sensibilidad de 75%. Estas citocinas también se pueden medir utilizando ELISA con el sobrenadante de la prueba de transformación de linfocitos y pueden ser útiles para el diagnóstico.[20,26,27]

Entre las pruebas *in vivo* para estudiar las reacciones de hipersensibilidad no inmediata se encuentran las pruebas intradérmicas de lectura tardía, pruebas de parche y pruebas de provocación.[1,16,17]

PRUEBAS CUTÁNEAS

Para realizar pruebas cutáneas de diagnóstico en alergia a medicamentos se deben seguir procedimientos estandarizados y se sugiere sean aplicadas por personal experto después de las 4 a 6 semanas de haber presentado la reacción. El tipo de prueba cutánea a realizar (prick, intradérmica o de parche) dependerá del mecanismo patológico que se sospeche como causa de la reacción alérgica al medicamento.[2,16]

Las pruebas cutáneas por punción e intradérmicas proporcionan evidencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE y las pruebas cutáneas de parche proporcionan evidencia de un proceso de hipersensibilidad tardío o mediado por células T a un medicamento específico (B*).[2]

Las pruebas cutáneas pueden tener resultados falsos negativos incluso si la reacción está mediada por IgE, debido a la limitación en la disponibilidad de reactivos adecuados, por lo que un resultado negativo no excluye al medicamento como causante de la reacción y debe valorarse una prueba de reto; también puede haber resultados falsos positivos para los medicamentos que se sabe son liberadores de histamina como opiáceos y algunos relajantes musculares, o si el medicamento ha sido probado en una concentración que provoca irritación local en la piel. Las pruebas cutáneas no deben utilizarse para la detección de alergia a medicamentos en ausencia de una historia clínica compatible con alergia a fármacos.[1,2]

El valor diagnóstico de las pruebas cutáneas no se ha podido evaluar de manera completa para todos los medicamentos porque para la mayor parte de los alergenos de los medicamentos y de los vehículos las concentraciones aún no están validadas y estandarizadas. En tales casos se requieren pruebas de provocación para confirmar el diagnóstico.[1,2]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las reacciones alérgicas a medicamentos pueden manifestarse con diversos síntomas, ya sea con afección cutánea o multiorgánica,[28] por lo que es complicado establecer el diagnóstico diferencial.

La afección cutánea involucra procesos de descamación, exfoliación o ampollas; esto puede generar confusión. El diagnóstico diferencial entre SJS y TEN incluye con frecuencia procesos infecciosos virales.[28]

PRUEBAS DE RETO O PROVOCACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Para confirmar el diagnóstico y tratamiento de las reacciones alérgicas a medicamentos aún hay bastantes aspectos por definir. Algunas guías de consenso internacional nos pueden ayudar para tomar decisiones médicas.[2] Las pruebas de reto o provocación, en donde se administra el medicamento problema de forma controlada se consideran el patrón de referencia y deben ser realizadas por el especialista inmunoalergólogo que tenga experiencia en este tipo de procedimientos (nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación C).[2]

Las pruebas de reto sólo se deben tomar en consideración después de que se ha efectuado una investigación exhaustiva de la alergia a un medica-

mento y aún existe duda diagnóstica. Si las pruebas cutáneas son negativas, puede validarse y excluir las falsas negativas mediante pruebas de reto. El objetivo principal es excluir sensibilidad o intolerancia a un medicamento, pero también pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico o demostrar tolerancia a un medicamento alternativo. Se pueden aplicar para reacciones de hipersensibilidad inmediata y no inmediata (grado de recomendación B).[1]

Se sugiere considerar varios aspectos importantes y tomar precauciones antes de realizarlas.

Antes de efectuar las pruebas de reto se debe explicar al paciente y al familiar el objetivo y el procedimiento, y obtener el consentimiento informado. En algunos casos es aconsejable iniciar con una prueba de reto simple blindada con placebo, para minimizar la posibilidad de un resultado falso positivo. La vía de realización puede ser oral o parenteral. La vía oral se considera más segura (recomendación 5, nivel de evidencia 3D).[2] La dosis inicial dependerá de la que ocasionó la reacción alérgica y se irá duplicando hasta alcanzar la dosis terapéutica. La ingestión de ciertos medicamentos, como corticoesteroides, antihistamínicos, betabloqueadores y antidepresivos tricíclicos, la coexistencia de infecciones virales y el ejercicio, entre otros, pueden modificar la respuesta a medicamentos. Estos procedimientos los debe llevar a cabo el médico inmunoalergólogo experimentado y que tenga facilidad para realizar maniobras de resucitación y el equipo disponible (grado de recomendación C).[1]

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de alergia a medicamentos de manera más objetiva y si no se dispone de un medicamento alternativo, un procedimiento de desensibilización puede asegurar la continuidad del tratamiento que el paciente necesita. La desensibilización a medicamentos se define como la inducción de un estado de tolerancia temporal o no respuesta ante un fármaco responsable de una reacción de hipersensibilidad.[1,2] La diferencia más importante entre la prueba de reto o provocación y la desensibilización a medicamentos es que la primera se trata de una herramienta diagnóstica y la desensibilización tiene como objetivo el tratamiento de la alergia a medicamentos.[29]

En general, los esquemas de desensibilización para niños difieren sólo en la dosis final de los esquemas para adultos; sin embargo, las reglas para la realización del diagnóstico, pruebas de reto y la desensibilización tienen bases que pueden utilizarse en ambos[29] y se sugiere que se lleven a cabo 4 a 6 semanas después de la desaparición completa de los signos y síntomas clínicos de sospecha de una reacción de hipersensibilidad a medicamentos (recomendación 2, nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).[2]

La desensibilización debe considerarse cuando el medicamento es imprescindible y las alternativas no son satisfactorias o no hay otra opción de tratamiento, tal es el caso de pacientes con alergia a sulfonamidas e infección por HIV, alergia a quinolonas en pacientes con fibrosis quística, infección severa y alergia a betalactámicos, drogas antifímicas, entre otros (grado de recomendación B).[1,2]

Estos procedimientos se sustentan mejor en pacientes que tienen alergia a medicamentos mediante reacciones de hipersensibilidad inmediata; sin embargo, no hay protocolos aprobados de manera general para todos los medicamentos. Las guías recomiendan remitirse a los protocolos existentes para cada medicamento que se haya realizado exitosamente (recomendación 15, nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).[2]

La bibliografía de la desensibilización en reacciones no inmediatas es escasa y controversial. Se restringe a exantemas no complicados, erupciones fijas a medicamentos, desensibilización a aspirina como tratamiento en la enfermedad respiratoria ocasionada por aspirina o la poliposis nasal (recomendación 16, nivel de evidencia 2, grado de recomendación D).[2,29,33]

Antes de realizar una desensibilización se deben tomar en cuenta las indicaciones y contraindicaciones para la misma, individualizando en cada paciente (recomendación 7, nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).[2] La recopilación de una prueba de reto previa o pruebas cutáneas nos ayudará a valorar el grado de sensibilización y a decidir la dosis más conveniente para iniciar el protocolo. Es importante obtener el consentimiento informado del paciente, un familiar y un testigo. Se sugiere escoger el protocolo más adecuado y mejor sustentado por la bibliografía. Decidir la vía de administración, la dosis acumulada, el tiempo entre los incrementos y la duración del protocolo que puede ser desde algunas horas a varios días o semanas.

Una vez iniciado el protocolo de desensibilización se debe contar con acceso vascular permeable y realizar monitoreo continuo abriendo una tabla de signos vitales y paraclínicos laboratoriales si se requiere. Estos procedimientos se consideran de alto riesgo y deben hacerse bajo las más altas condiciones de seguridad para el paciente por el médico especialista en alergia

e inmunología capacitado que identifique los signos tempranos de reacciones a los medicamentos y esté preparado para tratar pacientes con anafilaxia que, incluso, pueda poner en peligro la vida. Las etapas iniciales se pueden llevar a cabo en terapia intensiva y posteriormente en la consulta externa hospitalaria. En caso de eventos adversos se deben tratar los mismos, ajustar el protocolo o detener el procedimiento.[29,30,32] Los efectos indeseables generalmente son leves a moderados y se pueden tratar fácilmente. Las reacciones cutáneas son las más frecuentes e incluyen eritema, prurito, urticaria y angioedema. Las reacciones más severas son cardiovasculares: dolor torácico, síncope e hipotensión. Pueden aparecer síntomas respiratorios, como estornudos, congestión nasal, disnea, tos, sibilancias e hipoxemia. Las manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal nos indican una reacción severa.[33,34] En algunos estudios de Castells y colaboradores se encontró que el porcentaje de reacciones adversas leves para agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento del cáncer durante 413 desensibilizaciones rápidas fue de 26.9% y solamente 5.8% fueron reacciones anafilácticas graves. La mayoría de las reacciones ocurren en los últimos pasos de la desensibilización.[35] El tratamiento de las reacciones que ocurren durante la desensibilización está encaminado a bloquear los efectos locales y sistémicos de los mediadores producidos por las células cebadas como histamina, prostaglandinas y leucotrienos. Se sugiere detener el medicamento para la desensibilización y administrar difenhidramina o hidroxizina, ranitidina intravenosa o ambas. En caso de reacciones severas puede utilizarse succinato sódico de metilprednisolona por vía intravenosa y adrenalina subcutánea.[34-37]

Una vez que el paciente alcanza la dosis terapéutica completa y tolera la administración repetida de la misma hasta completar el ciclo de tratamiento indicado, se logra una desensibilización exitosa. Se insiste en que es un proceso activo, dosis dependiente y reversible. Cuando el medicamento se descontinúa, la tolerancia se pierde en horas o días, y se debe realizar otro procedimiento de desensibilización si es necesario utilizar nuevamente el fármaco.

En algunas ocasiones se administran antihistamínicos y corticosteroides como medida preventiva antes del protocolo de desensibilización, sobre todo cuando se presentaron reacciones de hipersensibilidad no alérgicas; sin embargo, no se ha comprobado que prevengan la anafilaxia dependiente de IgE y no hay actualmente consenso de su valor (recomendación 14, nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).[2,32]

MEDIDAS DE PREVENCIÓN GENERAL

Enviar reporte al comité médico del hospital con el objetivo de tomar decisiones de salud pública de las alertas a emitir en relación con cada producto médico.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN ESPECÍFICAS

Proporcionar al paciente información escrita de los medicamentos que debe evitar dado que son responsables de la reacción alérgica. Debe informarse cuáles pueden reaccionar de manera cruzada. Se debe Incluir la información en la historia clínica (recomendación 1, nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).[2]

Elaborar una lista de posibles alternativas terapéuticas, puede requerir pruebas de reto hospitalarias cuando los medicamentos son del mismo grupo (recomendación 12, nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).[2]

Actualizar frecuentemente la lista de medicamentos implicados (recomendación 11, nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).[2]

Portar un brazalete grabado con el nombre del medicamento problema es de utilidad cuando hay riesgo de administración intravenosa en el servicio de urgencias, como es el caso de: relajantes musculares, opiáceos y penicilina, o cuando son medicamentos que se usan frecuentemente sin prescripción (grado de recomendación B).[1]

ALERGIA A MEDICAMENTOS Y ANAFILAXIA

La frecuencia de anafilaxia por medicamentos se ha incrementado en los últimos 20 años; cada día hay más fármacos que afectan a los pacientes con reacciones de hipersensibilidad, incluidos los agentes de quimioterapia, mAbs (anticuerpos monoclonales) y los biológicos. El patrón de presentación de las reacciones ha cambiado y ahora se reconocen nuevos síntomas, como: dolor y escalofríos. La anafilaxia a los antibióticos se ha reportado en pacientes sensibilizados a betalactámicos y otros medicamentos, a través de mecanismos de IgE, y ciertas poblaciones tienen alto riesgo, como los pacientes con fibrosis quística y los tratados con múltiples cursos de antibióticos. Hace poco se descubrieron nuevos mecanismos de activación de los mastocitos por medicamentos a través de la activación del receptor, MRGPRX2, medicamentos con motivos THIQ, como los anestésicos generales atracurio, rocuronio y quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina) y el icatibant, así como en pacientes con mastocitosis asociada con la mutación de KIT D816V de membrana tirosina quinasa que pueden unirse y activar los mastocitos sin participación de la

IgE. Es más frecuente que sufran anafilaxia por alergia al carboplatino las pacientes con mastocitosis y cáncer de ovario que tengan BRCA1 y mutaciones BRCA2. Esta presentación ocurre en forma temprana y con menos exposiciones al medicamento.[23,23]

CONCLUSIONES

El diagnóstico de alergia a medicamentos se basa principalmente en la historia clínica cuidadosa, el examen físico completo y, en algunos casos, en la realización de ciertos procedimientos: pruebas cutáneas, pruebas *in vivo* o de reto al medicamento problema y en algunas pocas ocasiones pruebas *in vitro.*[2,21]

Un fármaco es altamente sospechoso de reacción alérgica cuando los síntomas o los hallazgos en la exploración física sean compatibles con una reacción inmunológica a un medicamento determinado. Es importante considerar la relación de la ingestión del medicamento y el tiempo de aparición de los signos y síntomas correspondientes; así mismo, que la estructura química del fármaco está vinculada con la reacción de hipersensibilidad y que el paciente haya recibido previamente el medicamento en más de una ocasión, aunque existen fármacos que pueden causar reactividad cruzada o que se unen directamente al TCR (receptor de células T) y HLA del linfocito T (concepto Pi) y no necesitan de previa sensibilización. Finalmente, que las pruebas *in vivo* o procedimientos *in vitro* sean compatibles con el diagnóstico.[9]

El tratamiento de la alergia a medicamentos consiste, en primer lugar, en la suspensión del fármaco responsable. Si un medicamento en particular al que el paciente es alérgico está indicado y no existe una alternativa disponible, se sugiere en forma muy general el uso de AH1 y corticoesteroides para desaparecer los signos y síntomas agudos a la dosis y tiempo, según la experiencia del inmunoalergólogo hasta lograr el control clínico del paciente. Entonces, debe considerarse el procedimiento de desensibilización para inducir tolerancia inmunitaria.[1,38]

La prevención de la actividad inmunopatogénica a medicamentos es una parte esencial que frecuentemente es subvalorada. El paciente será informado en forma adecuada y por escrito de cuáles medicamentos debe evitar. Si se encuentra hospitalizado, el nombre del fármaco deberá ser subrayado o resaltado dentro de las notas o en la portada del expediente clínico, siempre teniendo cuidado de que sólo se consideren los medicamentos confirmados.[1] En este mismo sentido, la farmacogenómica es una área de investigación muy importante, que podría prevenir reacciones alérgicas a medicamentos en individuos o grupos de población susceptibles, como es el caso de la carbamazepina en individuos asiáticos portadores de alelo HLA-B1502, y el riesgo de desencadenar enfermedades ampollosas, como es el caso del síndrome de Stevens Johnson.[39]

Es una realidad que en nuestro país la mayor parte de las reacciones adversas a medicamentos no se comunican y, mucho menos se reportan, por lo que es una tarea en la que las instituciones de salud de nuestro país tendrán que estar trabajando arduamente y en ese sentido lograr que el compromiso y la voluntad de todos los médicos de nuestro país, especialistas y no especialistas, se fortalezcan y que cada reacción adversa a un medicamento pueda y deba ser reportada en los formatos correspondientes a las instituciones hospitalarias.

PRONÓSTICO

Dependerá del fármaco, del mecanismo inmunológico subyacente y sobre todo de la situación clínica correspondiente.

¿CUÁNDO ENVIAR AL PACIENTE CON EL INMUNOALERGÓLOGO?

Referir al inmunoalergólogo a todos los pacientes con sospecha de alergia a uno o varios medicamentos no es una acción adecuada por parte de los médicos de primer contacto,[1] considerando el costo-beneficio del protocolo de estudio; sin embargo, sí se sugiere enviarlos con el especialista en inmunoalergia cuando el diagnóstico específico haga la diferencia y se puedan proponer alternativas farmacológicas u otras estrategias de tratamiento:[39]

1. Pacientes con antecedentes de alergia a betalactámicos, siempre y cuando necesiten tratamiento para un proceso clínico infeccioso que deba ser tratado solamente con este tipo de antimicrobianos o que se requiera su uso frecuente a futuro, como en el caso de infecciones bacterianas recurrentes secundarias, por ejemplo, a una inmunodeficiencia primaria.
2. Pacientes con antecedentes de alergia a múltiples medicamentos.
3. Pacientes con sospecha de alergia a la insulina y otros bioterapéuticos como anticuerpos monoclonales, en los que el inmunoalergólogo deba realizar diagnóstico específico y en caso necesario llevar a cabo la desensibilización para continuar con el tratamiento.
4. Pacientes con historia de reacción adversa a AINE, con iclínica de angioedema, poliposis nasal o crisis

asmática e incluso anafilaxia en quienes sea indispensable el uso de estos fármacos.

5. Pacientes que requieren quimioterapia debido a enfermedades oncológicas contra las que es necesaria la desensibilización porque no existe otra alternativa farmacológica.
6. Pacientes con antecedentes de alergia a anestésicos locales en quienes, a través de pruebas cutáneas y retos graduales, es posible administrar este tipo de medicamentos; en pacientes de quienes se sospeche son alérgicos y que sean sujetos a procedimientos dentales o de cirugía menor.
7. Pacientes infectados con HIV, con antecedentes de reacciones adversas a trimetoprim-sulfametoxazol que están infectados por *Pneumocystis jirovecci* y que necesiten de este tipo de antibiótico.

REFERENCIAS

1. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Duguez P, Friedmann PS, English JS, Huber PAJ, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:43-61.
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castell M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BYH. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-437.
3. Schnyder B, Pichler WJ. Drug allergy, mechanisms of drug-induced allergy. Mayo Clin Proc 2009;84(3):268-272.
4. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. PLoS One 2012;7(3):1-24.
5. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions. Saudi Pharmaceutical Journal 2014;22:83-94.
6. Pichler WJ, Adam A, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity actions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. Med Clin N Am 2010;94:645-664.
7. Borroni RG. Pharmacogenetic markers of severe cutaneous adverse drug reactions. G Ital Dermatol Venereol 2014;2(149):219-26.
8. Khan DA, Solensky DA. Drug Allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S126-37.
9. Giner Muñoz MT. Alergia a medicamentos, conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatría. Protoc Diagn Ter Pediatr 2013;1:1-24.
10. Shnyder B, BrockowK. Pathogenesis of drug allergy-current concepts and recents insights. Clin Exp Allergy 2015;45:1376-1383.
11. Sullivan A, Watkinson J, et al. Implications of HLA-allele associations for the study of type IV drug hypersensitivity reactions. Exp Opin Drug Metab Toxicol, DOI:10.1080/17425255.2018.1441285
12. Trubiano JA, Stone CA, GraysonML, et al. The 3Cs of Antibiotic Allergy-classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. J Allergy Clin Immunol Pract 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.017
13. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-a-1,3- galactose. N Engl J Med 2008;358:1109-17.
14. Commins SP1, James HR, Kelly LA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactosea-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 2011;127(5):1286-93.
15. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73.
16. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68:702-712.
17. Mayorga ML Sanz P, Gamboa, et al. In Vitro methods for diagnosing non immediate hypersensitivity reactions to drugs. J Investig Allergol Clin Immunol 2013;23(4):213-225.
18. Doña I, Torres MJ, et al. InVitro Diagnostic Testing for Antibiotic Allergy. Allergy Asthma Immunol Res 2017;9(4):288-298.
19. Mayorga C, Doña I, Pérez-Inestrosa E, Fernández TD, Torres MJ. The Value of In Vitro Test to Diminish Drug Challenges. Int J Mol Sci 2017;18,1222:1-20.
20. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodríguez-Cernadas J, et al. In vitro test for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. 2016;71:1103-1134.
21. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis beyond triptase. Curr Opin Allergy Clin Immunnol 2015;15:329-336.
22. Sala-Cunill A, Guilarte M, Cardona V. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: current insights. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18:370-376.
23. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. J Allergy Clin Immunol 2017;140(2):321-333.
24. Jimenez-Rodriguez TW, García-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21 century: phenotypes, endotyps, and biomarkers. J Asthma Allergy 2018;11:121-142.
25. Muraro A, Lemanske RF, Castells M, Torres MJ, Khan D. Precision medicine in allergic disease- food allergy, drug allergy and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy 2017;72:1006-1021.
26. Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, Heddle RJ, Brown SGA. Immediate -type hypersensitivity drug reactions. Br J Clin Pharmacol 2013;78:1-13.
27. Craig MR, Bourke J, Phillips EJ. Testing for Drug Hypersensitivity Syndromes. Clin Biochem Rev 2013;1:15-38.
28. Bachot N, Roujeau JC. Differential Diagnosis of Severe Cutaneous Drug Eruptions. Am J Clin Dermatol 2003;4(8):561-572.
29. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Position Paper. General Considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-1366.
30. De Groot H, Mulder WMC. Clinical Practice. Drug desensitization in Children. Eur J Pediatr 2010;169:1305-1309.
31. Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy AaIACoA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug Allergy: an updated practice parameters. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:259-273.
32. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JSR, Bircher AJ for ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy 2013;68:844-852.
33. Yu-Hor TB, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, Diana D, Kowalski M, Yanez A, Lleonart R, Sánchez-Borges M, Demoly P. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity. WAO Journal 2011;4:257-270.
34. Sancho del C, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger 2012;97:217-233.
35. Castells M, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrent NA, Hing DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.
36. Silva R, Cruz L, Botelho C, Cadena S, Castro E, Rodríguez J et al. Work up of patients with history of beta-lactic hypersensitivity. Alergol Immunopathol 2009;37(4):193-197.
37. Silva R, Cruz L, Botelho C, Castro E, Cadinha S, Castel-Branco MG et al. Immediate hypersensitivity to penicillins with negative skin tests -The value of specific IgE. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2009;41(4):117-119.
38. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. J Allergy Clin Immunol 2011;127(3 Suppl):S60–S66.
39. Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. National Clinical Guideline Centre 2014.

37

Desensibilización a medicamentos

Nadezhda Camacho Ordóñez, René Daniel Ruiz Morales,
María de la Luz H. García Cruz

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos afectan a más de 7% de la población general y de 10 a 20% de los pacientes hospitalizados, lo que significa ya un problema de salud pública, dado que se reporta en 15% de las reacciones adversas a fármacos, tomando en cuenta las reacciones de hipersensibilidad alérgicas y no alérgicas, estas últimas son en las que no se ha demostrado un mecanismo inmunológico.

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son efectos adversos de las formulaciones farmacéuticas debidas al metabolito activo o al excipiente. La OMS las clasifica dentro de las reacciones adversas a fármacos tipo B; se caracterizan por ser dosis-independiente, impredecibles, nocivas y por ser una respuesta inesperada a dosis normalmente indicadas a humanos.

Las manifestaciones más frecuentes son la urticaria y las lesiones maculopapulares; sin embargo, hay múltiples cuadros clínicos dependiendo del tipo de reacción que sufra el paciente.

El diagnóstico de la alergia a fármacos requiere que la historia clínica sea detallada, con pruebas cutáneas, estudios *in vitro* y pruebas de provocación en caso necesario, que deben realizarse preferentemente 4 a 6 semanas después de la desaparición completa del cuadro clínico.

En cuanto al tratamiento, deben suspenderse el o los fármacos causantes de la reacción inmediatamente, tomando en cuenta la severidad de la reacción y el riesgo-beneficio de continuar con su uso, así como las diferentes alternativas de tratamiento con las que se cuenten. Durante la fase aguda se pueden prescribir antihistamínicos, esteroides y otros fármacos dependiendo del tipo de reacción y su gravedad. En caso de que el fármaco causal sea esencial para el tratamiento del paciente se puede realizar una desensibilización.

La desensibilización se define como la inducción de un estado temporal de tolerancia al fármaco responsable de la reacción de hipersensibilidad, principalmente utilizada en reacciones mediadas por IgE. La posibilidad de desensibilización siempre debe considerarse cuando el fármaco causante es esencial en el tratamiento y no existen alternativas terapéuticas, como es el caso de los pacientes infectados por VIH y alergia a las sulfas, pacientes con fibrosis quística y alergia a

las quinolonas, infecciones graves que requieren el uso de β-lactámicos, fármacos antituberculosis, alergia a vacunas, pacientes que requieran quimioterapéuticos o biológicos, así como pacientes con hipersensibilidad a AINE que los requieren para control de enfermedades cardiacas o reumáticas.

La mayor parte de la bibliografía refiere que los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad en las primeras 24 horas de la administración del fármaco pueden desarrollar tolerancia con una desensibilización rápida, alcanzando dosis terapéuticas de 4 a 12 horas de iniciado el procedimiento. La desensibilización no se debe confundir con las pruebas de provocación, ya que existen diferencias importantes entre ellas (**Cuadro 1**).

A pesar del éxito clínico que ha tenido la desensibilización, se conoce muy poco del mecanismo y los blancos moleculares que están implicados. Se sabe que las células diana del procedimiento son los mastocitos y basófilos; sin embargo, administrar dosis subóptimas consecutivas del fármaco puede provocar que dichas células no reaccionen al compuesto. Una de las explicaciones que se han propuesto es que el aumento de las dosis subterapéuticas puede proporcionar una cantidad adecuada de antígeno capaz de unirse a su IgE específica anclada al receptor FcεRI, pero no suficiente para provocar uniones cruzadas entre las IgE y sus receptores para la activación completa de las células diana. Alternativamente, el antígeno puede inducir una internalización rápida de los receptores con unión cruzada con el antígeno, lo que afectaría la superficie celular de dichos receptores, por ello las células no reaccionarían al antígeno subsecuentemente. En estudios *in vitro* con mastocitos desensibilizados se han demostrado concentraciones disminuidas de moléculas traductoras de señal como Syk y Lyn, esto podría ser secundario a una degradación rápida de los mismos o por otros mecanismos no conocidos. En las reacciones de hipersensibilidad no alérgicas, como la desensibilización a la aspirina y AINEs, se especula que el mecanismo es mediado por menor producción de leucotrienos y triptasa.

Las indicaciones y contraindicaciones para una desensibilización son, por lo general, las siguientes:

- El fármaco en cuestión es irremplazable para el tratamiento del paciente.
- El fármaco es más efectivo para el tratamiento del paciente que las alternativas.
- En reacciones graves o que pusieran en riesgo la vida del paciente (DRESS, SSJ, NET, síndrome de hipersensibilidad a fármacos, vasculitis) se contraindica.
- No se debe realizar en pacientes de alto riesgo, debido a un mal control de sus comorbilidades, que se encuentren hemodinámicamente inestables, pacientes tratados con betabloqueadores, pacientes con enfermedades hepáticas, renales u otras en las que el procedimiento pudiera complicarlas.
- Valorar el riesgo-beneficio del paciente.

Las reglas generales para la desensibilización son: que se lleve a cabo en un ambiente hospitalario que cuente con el material básico para atender la anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad aguda, así como equipo para dar reanimación cardiopulmonar avanzada; que sea realizada por un médico adiestrado en el tratamiento de dichas alteraciones; contar con vía intravenosa,

Cuadro 1. Diferencias entre desensibilización y prueba de provocación

	Prueba de provocación	Desensibilización
Hipersensibilidad	No confirmada	Confirmada
Propósito	Confirmar o descartar hipersensibilidad	Producir tolerancia temporal
Efecto en el sistema inmunitario	Ninguno	Tolerancia
Riesgo de reacción alérgica	Presente	Presente
Dosis inicial	1/100-1/10 de la dosis terapéutica	1/1,000,000-1/10,000 de la dosis terapéutica
Número de pasos	Normalmente de 3 a 5	Normalmente más de 10
Intervalo entre las dosis	De acuerdo con la reacción	De 15 minutos a 2 horas
Acciones posteriores a una reacción objetiva	Suspender el procedimiento y tratar al paciente	Detener la administración, de ser necesario, tratar de continuar con el procedimiento posterior a la desaparición de los síntomas y considerar modificaciones al protocolo

monitoreo continuo del paciente y, de preferencia, en una unidad de terapia intensiva.

Para elegir el protocolo se deben revisar los ya existentes para el fármaco en cuestión, teniendo preferencia por los que hayan sido aplicados en estudios de 10 o más pacientes. Durante el procedimiento se puede utilizar la vía oral y la intravenosa, ya que las dos son igual de efectivas; sin embargo, en fármacos que puedan ser administrados por ambas vías se recomienda la vía oral por su seguridad, menor costo y accesibilidad.

Para decidir la dosis inicial que se administrará se tiene que tomar en cuenta la gravedad de la reacción del paciente. De preferencia, estas dosis deben encontrarse en el rango de 1/10,000 y 1/100 de la dosis terapéutica total. En quienes tuvieron anafilaxia con hipotensión o broncoespasmo severo se recomiendan dosis iniciales entre 1/1,000,000 y 1/10,000 de la dosis terapéutica total, también se puede estimar la dosis inicial de acuerdo con la concentración de la prueba cutánea intradérmica con la cual el paciente ya no presentó positividad. En pacientes que hayan experimentado reacciones graves también se puede modificar el protocolo, disminuyendo la velocidad de infusión del fármaco, aumentando el intervalo entre las dosis o el número de pasos y dándole preferencia a la administración por vía oral.

El aumento de la dosis durante los pasos del procedimiento es normalmente del doble de la dosis previa; sin embargo, hay excepciones en las dosis iniciales (más lento) o en los pasos finales (dosis mayores al doble). La prevención de la sobredosificación del fármaco también debe tomarse en cuenta para decidir el número de pasos de los protocolos.

Previo a la desensibilización, el paciente debe encontrarse clínicamente estable, no haber suspendido el tratamiento de sus padecimientos concomitantes y en el caso de los betabloqueadores deben, de preferencia, suspenderse previo al procedimiento, si las comorbilidades del paciente lo permiten. Para la mayoría de los protocolos, la premedicación no es necesaria, ya que puede llegar a enmascarar signos tempranos de hipersensibilidad. Hasta el momento no está claro que al usar antihistamínicos se pudiera interferir con la desensibilización rápida.

La desensibilización es un procedimiento de alto riesgo que puede llegar a provocar anafilaxia, las reacciones leves aparecen en 30 a 80% de los casos; sin embargo, las reacciones leves y moderadas generalmente pueden ser tratadas con facilidad, un ejemplo de ello es la urticaria que puede ser tratada sin necesidad de interrumpir el protocolo. En los casos en que el paciente refiera reacciones progresivas, deben tratarse inmediatamente deteniendo la infusión del medicamento o su administración oral, con esto se resuelve 90% de las reacciones sin requerir tratamiento adicional. Algunos autores prefieren tratar las reacciones sin modificar los protocolos, mientras que otros interrumpen el procedimiento, tratan la reacción y modifican el protocolo introduciendo más pasos, ya sea regresando uno o dos pasos o reiniciando con una dosis inicial más baja. Los estudios sugieren que el desacelerar el aumento de las dosis, al duplicar una dosis problema, reduce la incidencia de reacciones y aumenta la tolerabilidad. En pacientes con reacciones graves, enfermedad del suero o discrasias sanguíneas durante el procedimiento, el protocolo debe suspenderse definitivamente.

Se considera que la desensibilización fue exitosa cuando el paciente ha alcanzado la dosis terapéutica y es capaz de tolerar administraciones subsecuentes de la misma dosis. Se debe recordar que al descontinuar el fármaco, la tolerancia se puede perder en horas o días, sin embargo, es posible mantener el estado de tolerancia que ha alcanzado el paciente con la administración diaria del mismo.

A continuación enumeramos los protocolos más usados para la desensibilización de los siguientes fármacos, que deben adaptarse a las necesidades de cada paciente.

Premedicación

Administrar una hora antes antileucotrieno y antiH1 oral.

Concentración recomendada para las pruebas prick-prick intradérmicas para β-lactámicos

Dosis recomendadas para las pruebas de provocación			
Dosis	**Penicilina**	**Penicilina V**	**Amoxicilina**
	10^3 UI/mL	5 mg	5 mg
	10^4 UI/mL	50 mg	50 mg
	10^5 UI/mL	150 mg	150 mg
	$5x10^5$ UI/mL	200 mg	200 mg
Dosis acumulada	$6x10^5$ UI/mlL	400 mg	400 mg
Vía de administración	Intramuscular	oral	oral
Intervalos en minutos	45-60	45-60	45-60

Protocolo de desensibilización a trimetoprima-sulfametoxazol

Concentración recomendada para las pruebas prick e I.D. para β-lactámicos	
P.P.L. 5 x 10^{-5}	mMol/L
M.D.M 2 x 10^{-2}	mMol/L
Amoxicilina/ampicilina	20-25 mg/mL
Cefalosporina	1–2 mg/mL
Penicilina G	10 000 U/mL
Amoxicilina-ácido clavulánico	20 mg/mL (ácido clavulánico no se recomienda solo)

Preparación del medicamento

Utilizar suspensión a dosis de 800 mg TMP/100 mL y realizar las diluciones anotadas en el Cuadro de protocolo.

Premedicación

Sin premedicación.

Preparación del medicamento

Solución A: aforar en 1 L de solución salina 1,000,000 de unidades de penicilina (628.8 mg), por lo tanto equivale a 1000 unidades por mL.

Solución B: aforar 1 mL de la solución A en 100 mL de solución salina, lo que equivale a 10 unidades por mL. De esta solución se preparan del paso 1-6.

Premedicación

Sin premedicación.

Otro esquema (3 días)

Día	Hora	Dosis de TMP-SMX (mg)
D1	9 am	4-0.8
	11 am	8-1.6
	1 pm	20-4
	5 pm	40-8
D2	9 pm	80-16
	3 pm	160-32
	9 pm	200-40
D3	9 pm	400-80

Preparación del medicamento

Diluir 4 tabletas de 300 mg en 120 cc del líquido a tomar, para obtener una concentración de 10 mg/mL.

Premedicación

Sin premedicación.

Preparación del medicamento

Diluir 2 tabletas de 300 mg en 120 cc del líquido a tomar, para obtener una concentración de 5 mg/mL.

Premedicación

Sin premedicación.

Preparación del medicamento

Diluir 3 tabletas de 400 mg en 120 cc del líquido a tomar, para obtener una concentración de 10 mg/mL.

Esquema rápido

Hora	Concentración	Frasco	Dilución en relación con el frasco previo (“x” + jugo)	Cantidad administrada
0	0.004/0.02 por mL	1	1:1000 (0.5 + 4.5 mL)	0.5 mL
1	0.04/0.2 por mL	2	1:100 (0.5 + 4.5 mL)	0.5 mL
2	0.4/2.0 por mL	3	1:10 (0.5 + 4.5 mL)	0.5 mL
3	4/20 por mL	4	1:2 (1 + 1 mL)	1 mL
4	40/200 por 5 mL	—		5 mL

Protocolo de desensibilización a penicilina

Paso	Tiempo c/15 min	Dosis/unidades	Dosis acumulada	Mililitros administrados
1		0.01 mg/15.9 U	0.01 mg	1.6
2		0.02 mg/31.8 U	0.03 mg	3.2
3		0.04 mg/63.6 U	0.07 mg	6.5
4		0.08 mg/127.2 U	0.15 mg	13
5		0.16 mg/254.4 U	0.31 mg	25
6		0.32 mg/508.8 U	0.63 mg	50
7		0.64 mg/1017.6 U	1.27 mg	1
8		1.2 mg/2035.2 U	2.47 mg	2
9		2.4 mg/4070.4 U	4.87 mg	4
10		4.8 mg/8140.8 U	9.67 mg	8
11		10 mg/16281.6 U	19.67 mg	16
12		20 mg/32563.2 U	39.67 mg	32.5
13		40 mg/65126.4 U	79.67 mg	65
14		80 mg/130252.8 U	159.67 mg	130
15		160 mg/260505.6U	319.67 mg	260.5
16		320 mg/521011.2U	639.67 mg	521

Protocolo de desensibilización a rifampicina

Día	Tiempo (h:min)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)	Mililitros administrados
1	00:00	0.1	0.1	0.01
1	00:45	0.5	0.6	0.05
1	01:30	1.0	1.6	0.1
1	02:15	2.0	3.6	0.2
1	03:00	4.0	7.6	0.4
1	03:45	8.0	15.6	0.8
1	04:30	16.0	31.6	1.6
1	05:15	32.0	63.6	3.2
1	06:00	50.0	113.6	5
1	06:45	100	213.6	10
1	07:30	150	363.6	15
1	11:00	300	663.6	30
2	00:00	300	300	1 tableta
2	12:00	300	600	1 tableta
1	00:00	0.1	0.1	0.01
1	00:45	0.5	0.6	0.05
1	01:30	1.0	1.6	0.1
1	02:15	2.0	3.6	0.2
1	03:00	4.0	7.6	0.4
1	03:45	8.0	15.6	0.8
1	04:30	16.0	31.6	1.6
1	05:15	32.0	63.6	3.2
1	06:00	50.0	113.6	5
1	06:45	100	213.6	10
1	07:30	150	363.6	15
1	11:00	300	663.6	30
2	00:00	300	300	1 tableta
2	12:00	300	600	1 tableta

Premedicación

Administrar una hora antes antileucotrieno, antiH1 oral e IV y anti H2 IV.

Preparación del medicamento

Diluir una tableta de 400 mg en 100 cc del líquido a tomar, para obtener una concentración de 4 mg/mL. Se requiere preparar 2 tabletas.

Protocolo Desensibilización Isoniazida

Día	Tiempo (min)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)	Mililitros administrados
1	0	6.25	6.25	1.25
1	30	12.5	18.75	2.5
1	60	25	43.75	5
1	120	50	93.75	10
1	240	100	193.75	20
1	360	150	343.75	30
1	480	150	493.75	30
2	0	300	300	1 tableta

Protocolo de desensibilización a etambutol

Día	Tiempo (h:min)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)	Mililitros administrados
1	00:00	0.1	0.1	0.01
1	00:45	0.5	0.6	0.05
1	01:30	1.0	1.6	0.1
1	02:15	2.0	3.6	0.2
1	03:00	4.0	7.6	0.4
1	03:45	8.0	15.6	0.8
1	04:30	16.0	31.6	1.6
1	05:15	32.0	63.6	3.2
1	06:00	50.0	113.6	5
1	06:45	100	213.6	10
1	07:30	200	413.6	20
1	11:00	400	813.6	40
2	00:00	400	400	1 tableta
2	8:00	400	800	1 tableta
2	16:00	400	1200	1 tableta

Indicaciones previas

- Premedicación con Montelukast 2 semanas previas a la prueba.
- Espirometría con capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en el primer segundo mayores a 60% del predicho.
- Rinomanometría con flujos nasales mayores a 250 mL.

Protocolo de desensibilización a pirazinamida

Días	Tiempo (min)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)	Mililitros administrados
1	0	6.25	6.25	1.6 mL
1	30	12.5	18.75	3.2 mL
1	60	25	43.75	6.4 mL
1	90	50	93.75	12.8 mL
1	150	75	168.75	18.75 mL
1	210	125	239.75	31.25 mL
1	270	250	543.75	62.5 mL
2	0	400	400	1 tableta
2	30	1200	1600	3 tabletas
3	0	800		2 tabletas
3	60	800		2 tabletas

Procedimiento

- Realizar espirometría y rinomanometría basales.
- Diluir 100 mg de lisin aspirina en 3 mL de solución salina a 0.9%.
- Instilar con una pipeta en cada cornete medio 12.5 mg de lisin aspirina (375 microlitros de la solución previa) y posterior a 20 y 30 minutos realizar nuevamente rinomanometría y espirometría respectivamente.
- Continuar la secuencia instilando dosis de 25 mg de lisin aspirina intranasal cada 30 minutos para alcanzar dosis acumuladas de 50 mg, 75 mg y 100 mg, realizando rinomanometría y espirometría 20 a 30 minutos posterior a administrar cada dosis.
- Al alcanzar una dosis acumulada de lisin aspirina de 100 mg, se procede a la administración de la primera dosis por vía oral de 50 mg, realizando rinomanometría y espirometría a los 90 minutos de la misma, posterior a ello se da la segunda dosis oral de 100 mg con su correspondiente rinomanometría y espirometría a los 90 minutos. El primer día finaliza con una dosis acumulada de 150 mg por vía oral.
- El día dos se realizan rinomanometría y espirometría basales, posteriormente se administran 100 mg de lisin aspirina por vía oral, realizándose a las dos horas rinomanometría y espirometría, de no presentarse incidentes se continúa con una dosis de 200 mg orales y a las dos horas

Protocolo de desensibilización con lisin aspirina

Dosis	Día Uno	Dosis acumulada (mg)	Tiempo (min)	Día Dos	Dosis acumulada (mg)	Tiempo (min)
1	25 mg IN	25	30	100 mg VO	100	120
2	25 mg IN	50	30	200 mg VO	300	120
3	25 mg IN	75	30			
4	25 mg IN	100	60			
5	50 mg VO	150	90			
6	100 mg VO	250	90			

nuevamente rinomanometría y espirometría. Se finaliza el segundo día con una dosis acumulada de 300 mg vía oral.

Suspender procedimiento cuando:

- Existe un descenso mayor de 40% o más del flujo nasal total acompañado de síntomas sistémicos o broncoespasmo.
- Existe un descenso mayor de 20% o más del FEV1.
- El paciente sufra síntomas sistémicos o broncoespasmo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. Allergy 2010;DOI:10.1111.
2. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy 2013;68:844-852.
3. Wheatley ML, Plaut M, Schwaninger MJ, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:262-71.
4. Warrington R. Drug allergy causes and desensitization. Hum Vaccin Immunother 2012;8:10:1513-1524.
5. Abadoglu O, Epozturk K, Atayik E. Rapid oral desensitization to prophylactic isoniazid. J Allergy 2010;12:008.
6. Bavbek S, Yilmaz I, Aydin O, et al. Pyrazinamide – Induced Anaphylaxis: Diagnosed by Skin Test and Successful Desensitization. Int Arch Allergy Immunol 2012;157:209-212.
7. Matz J, Borish CL, Routes MJ, et al. Oral Desensitization to Rifampin and Ethambutol in Mycobacterial Disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:815-7.
8. Sánchez de la Vega P, Ramírez F, Teran LM. (2015). Efecto terapéutico de la desensibilización con lisin-aspirina en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (Tesis de posgrado). UNAM, Ciudad de México, México.
9. Weiss ME, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, Nicklas RA, et al. Drug allergy: An updated practice parameter. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. Ann. Allergy Asthma Immunol; 2010;105(4):259–73.e78.
10. Baldo BA, Pham NH. Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships. 2013.
11. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2014;69(8):1026–45.
12. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: State of the art in the 21st century. Clin Exp Allergy 2011;41(12):1679-89.
13. Cioms. Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for Their Use. South Med J [Internet] 2000;102(4):345.
14. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children-A systematic review. PLoS One 2012;7(3).
15. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2 Suppl):S548-59.
16. Modelo F. Contenidos. 2004.
17. Castells M, Del Carmen Sancho-Serra M, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. Cancer Immunol Immunother 2012;61(9):1575-84.
18. De Groot H, Mulder WMC. Clinical practice: Drug desensitization in children. Eur J Pediatr 2010;169(11):1305-9.
19. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Physicians [Internet] 2003;68(9):1781-90.
20. Hsu Blatman KS, Castells MC. Desensitizations for Chemotherapy and Monoclonal Antibodies: Indications and Outcomes. Curr Allergy Asthma Rep [Internet] 2014;14(8):1-8.
21. 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 [Internet] Elsevier Ltd;2010;125(3):569-74.e7.
22. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004;114(2):371-6.
23. Symposium NF. Anaphylaxis [Internet]. 2004. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/0470861193.
24. Nbwert H, Simons FER, Ardusso LRF, Bil MB, El-Gamal YM, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. J Allergy Clin Immunol 2011;127(3).
25. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12(5):601-9.
26. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. Anticancer Drugs. 2009;20(1):1-6.
27. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. J Clin Immunol 2009;102(3):179-87;quiz 187-9, 222.

28. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJL, Te Loo DMWM, Bierings MB, Van Den Bos C, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood 2014;123(13):2026-33.
29. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. Expert Opin Drug Saf 2010;9(1):39-53.
30. Khan D, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):126-38.
31. Castells M. Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. Curr Drug Saf 2006;1(3):243-51.
32. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. J Allergy Clin Immunol 2009.
33. Cavazos M, Villarreal JR. Rapid desensitization to chemotherapy drugs in oncologic patients. A good and safe option. A two-case presentation. Rev Alerg México 2010;57(3):99-103.
34. Álvarez Cardona A, Hernández Nieto L, Pérez Gómez M, Pedroza Meléndez Á, Huerta López JG. Desensibilización para etopósido. Comunicación de un caso. Rev Alerg México 2010;5757(11):33-6.
35. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol [Internet] Elsevier Ltd; 2009;124(6):1259-66.
36. Simons FER. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl. 2):18-23.
37. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros De Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. Farm Hosp 2012;36(3):148-58.
38. 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 [Internet] 2003;58(9):854-63.
39. Walenciak J, Mlynarski W, Zalewska-Szewczyk B. Anaphylactic reaction to polyethylene glycol-conjugated asparaginase: Premedication and desensitization may not be sufficient. Pediatr Int 2014;56(1):130-1.

38

Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

María de la Luz García Cruz, MA Jiménez Chobillon, Ghandi Pavón Romero G, Luis Manuel Terán Juárez, F Ramírez-Jiménez

INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, o síndrome de Samter, es un padecimiento inflamatorio crónico con participación de diversos tipos celulares en la mucosa respiratoria (eosinófilos, neutrófilos, monocitos y plaquetas), anormalidades en el metabolismo y expresión de eicosanoides y sus receptores, activación de linfocitos Th2, y alteración de las cascadas bioquímicas de señalización.[1,2] **Figura 1**

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA

La prevalencia de esta enfermedad en la población general es de entre 0.6 a 2.5%, porcentaje que se incrementa a 7% en pacientes con asma, a 14.9% en caso de asma grave, 9.7% en pacientes con poliposis nasosinusal y 8.7% en rinosinusitis crónica. El **Cuadro 1** muestra los estudios de búsqueda de hipersensibilidad a la aspirina en diferentes países.

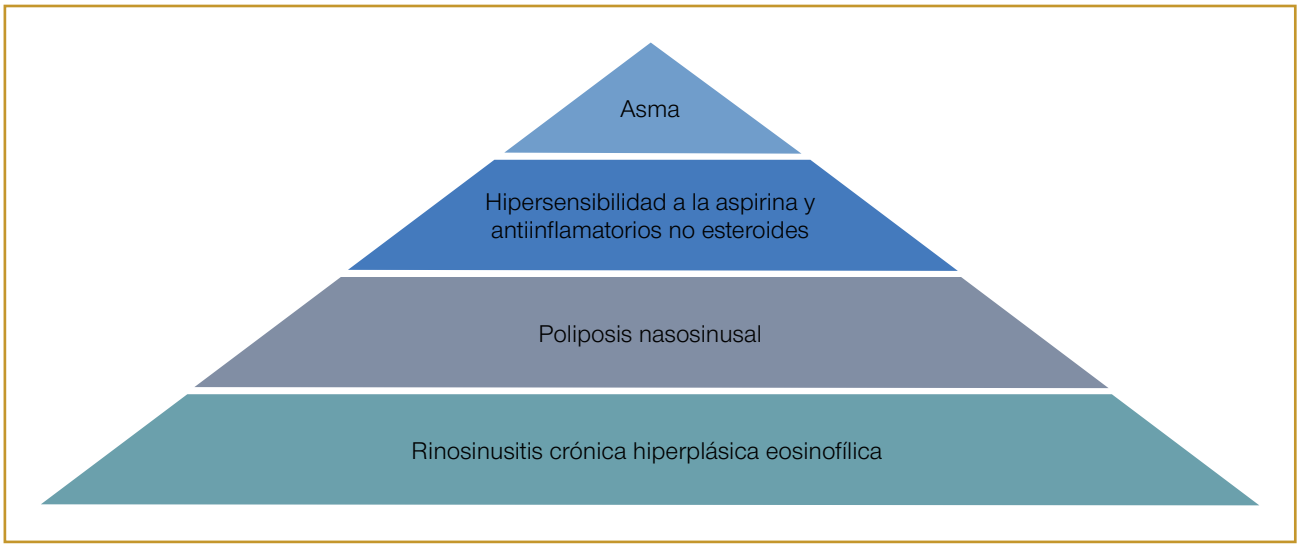
GENÉTICA EN ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA

La asociación genética y los mecanismos fisiopatológicos y terapéuticos en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina no se han definido por completo. Los estudios de asociación genética han evaluado diversos genes, pero se han enfocado sobre todo en los polimorfismos de un solo nucleótido, cambios de una base nitrogenada por otra y la combinación de los alelos mediante modelos de genotipos (co-dominante, dominante y recesivo), en genes implicados en la síntesis de leucotrienos y, recientemente, a otros mecanismos.

En la actualidad, los estudios en este rubro se clasifican en cuatro categorías: *1)* polimorfismos de un solo nucleótido implicados en el metabolismo del ácido araquidónico, *2)* antígeno leucocitario humano, *3)* factores de transcripción, *4)* inflamación, *5)* receptores y *6)* enfermedades con mecanismos compartidos.[3]

El gen LTC4S, localizado en el cromosoma 5q35, codifica para la proteína LTC4S, necesaria para la conversión

Figura 1. Características clínicas de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.



Cuadro 1. Estudios de búsqueda de hipersensibilidad a la aspirina en diferentes países

Estudio/año	Prevalencia %	Estudio-año	Prevalencia
Estados Unidos (Weber 1979)[1]	44.4%	Turquía (Bavbek 2012)[5]	13.4- 22.6%
Estados Unidos (Mascia 2005)[15]	13.9	Austria (Valli 2002)[6]	12.3%
Japón (Yoshime 2005)[12]	28.4	Polonia (Kasper 2003,2009)[7-8]	4.3-6.5%
España (Castillo y Picado 1986)[16]	18.9	Finlandia (Hedman 1999)[9]	1.2%
Inglaterra (Dufour 2004)[17]	16.4	Corea (Moon 2013)[10]	5.8%
Suiza (Johansson 2004)[18]	7.3%	China (Fan 2012)[11]	0.57%
Italia (Patriarca 1986)[19]	35.1	Japón (Yoshimine 2005)[12]	8.8%
		Estados Unidos (Stevenson 1975)[13]	9%

de leucotrieno A4 a C4, fue el primero en ser analizado en el contexto de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina en 1997. Sanak analizó el polimorfismo de un solo nucleótido localizado en la posición promotora -444 del gen en pacientes polacos con intolerancia a la aspirina (IA) y encontró que la transversión adenina (A) por citocina (C) se encontraba asociada 3.89 veces más en estos pacientes en comparación con sujetos control.[4]

Posteriormente, los estudios genéticos se han ido complementando con el análisis conjunto de variables clínicas con modelos genéticos, sobre todo el modelo recesivo-análisis de variantes no comunes. Ejemplo de este tipo de diseños es la asociación de genes relacionados con mecanismos inflamatorios y receptores, realizados a partir del año 2000 por grupos de investigación en Corea. Un ejemplo de ello es el estudio que asoció al gen de IL13 (5q31-q33) involucrado en mecanismos relacionados con la eosinofilia y asma grave, padecimientos característicos de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Kohyama evaluó los polimorfismos de un solo nucleótido (rs20541) localizado en la posición -1111, cambio C→T y reportó que el genotipo TT vs CT/CC de IL13 se distribuia en la población de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y se asociaba con un modelo recesivo ($p < 0.01$, OR=2.8) además de ser más predominante en el sexo femenino ($p < 0.001$) con tendencia a la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.[5]

En los últimos 10 años se han tratado de investigar los polimorfismos mediante la estrategia de análisis del genoma completo GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). Con esta estrategia Shin evaluó 94,609

polimorfismos de un solo nucleótido seleccionados mediante un OR mayor de 1 o que tuvieran un valor asociado con riesgo en combinación con otros polimorfismos de un solo nucleótido mediante la conformación de haplotipos. El resultado de la investigación identificó diez polimorfismos de un solo nucleótido candidato[rs6911768 (PARK2), rs3213729 (WDR21), rs7963956 (FAM19A2), rs6714952 (VRK2), rs746035 (CHST11), rs4501026 (LINC00314), rs4867084 (PDZK3), rs139719 (SGSM1) rs7852409 (VLDLR), rs6659655 (CENPF)]. Posteriormente, mediante análisis del área bajo la curva se detectaron ocho polimorfismos de un solo nucleótido, que eran los que mejor se ajustaban a este modelo (p = 3.432E-21).[6]

La mayor parte de los polimorfismos de un solo nucleótido que se han identificado por este método se consideran probables marcadores genéticos de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Se localizan en regiones intrónicas; por ello el mismo grupo de investigación analizó solo las variables exónicas y analizó 545,555 que se seleccionaron mediante diferentes estrategias de análisis genético. Se detectó que el exm537513 en HLA-DPB1 es un marcador capaz de discriminar el asma de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina ($p = 3.4x10^{-8}$, OR = 3.28).[7-10]

Byung Lae Park, en 2013, publicó otro reporte con metodología GWAS efectuado en la población coreana, analizó 657,366 polimorfismos de un solo nucleótido e identificó el rs2281389 ($p = 5.6x10^{-6}$; OR = 2.41), localizado en un área intrónica adyacente al HLA-DPB1. También el rs1042151 localizado en este gen se posicionó como el hallazgo principal en la segunda etapa ($p = 5.11x10^{-7}$; OR = 2.40). Además del rs2281389 y rs3117230 obtuvieron un alto desequilibrio del ligamiento ($r^2 = 0.97$). Este último polimorfismo de un solo nucleótido fue replicado en un segundo estudio y tuvo también un desequilibrio de ligamiento con rs3117230 ($r^2 = 0.96$). Los genotipo GA o AA de este polimorfismo de un solo nucleótido se asocian con la susceptibilidad a padecer enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina en comparación con el grupo ATA y control en modelo co-dominante (p = 0.001, p = 0.002).[11-26]

Una limitante de los estudios de asociación genética en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es que no existe replicación de los hallazgos en segundas poblaciones. Por ello en 2018 se realizó en población mexicana el análisis de las regiones genómicas candidato reportadas en poblaciones asiáticas de 2007 a 2014 con metodología GoldenGate. Se reportó que el rs573790 del gen MS4A2 es el único polimorfismo de un solo nucleótido asociado en pacientes mexicanos con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.[27]

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina ha sido poco explorada. Sus mecanismos patogénicos no están completamente establecidos. Esto ha dado pauta para que se efectúen estudios moleculares y de asociación genética que contribuyan a fortalecer las hipótesis de nuevos procesos implicados, como la participación de la señalización intracelular, metabolismo del ácido acetil salicílico y mecanismos inflamatorios Th2like. Se han llevado a cabo estudios del genoma completo que han permitido detectar nuevas variantes genéticas capaces de diferenciar entre los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina de aquellos que padecen asma e, incluso, identificar polimorfismos de un solo nucleótido que pueden usarse como marcadores diagnósticos o predictores de respuesta terapéutica en un futuro. La validación de los hallazgos a todos los niveles sentará, en el futuro mediato, las bases de la medicina personalizada para los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.[1]

FISIOPATOLOGÍA

En el mecanismo de la patogénesis de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina participan factores ambientales, virales y alergenos, que son capaces de dañar el epitelio y liberar alarminas, interleucinas y linfopoyetina estromal timica (TSLP), que tienen múltiples efectos en la respuesta TH2. Las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y las células cebadas en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina amplifican su respuesta ante tal estímulo. Existe una inhibición farmacológica de la enzima ciclooxigenasa (COX-1), el bloqueo de esta vía por el antiinflamatorio no esteroide induce el desvío metabólico hacia la vía de la lipooxigenasa. En esta vía el araquidonato se convierte en ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico y leucotrieno A4 por la ALOX5. Existe una sobresíntesis paradójica de la prostaglandina D2 (PGD2) como resultado de la activación de mastocitos y eosinófilos a través de los receptores del tromboxano (TP). Los receptores PGD2 estimulan el reclutamiento de células T (Th2). La LTC4 sintetasa se sobreexpresa de manera importante en los eosinófilos y en los mastocitos de la mucosa respiratoria de los pacientes con intolerancia a la aspirina. Los leucotrienos están cuatro veces más elevados en comparación con los de pacientes asmáticos. CRHT2 denota una molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células Th2. (**Figura 1**) En los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina la inflamación eosinofílica crónica es comúnmente exagerada, y se ha relacionado con la sobrerregulación de diferentes citocinas (IL-5,

GMC-SF, RANTES, EOTAXINA). El incremento de la IL-5 es un factor responsable de la supervivencia de los eosinófilos. También se ha asociado con aumento en la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, MCP-3, CCL7, CCL5, y en la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales: VCAM1, ICAM1, selectina E por medio de la inhibición del NF-KB y IKB. En algunos pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se han reportado como disparadores de infecciones virales crónicas, y una alteración de TLR3.[28-49]

En 87% de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se identifica colonización por estafilococo. La incidencia de IgE específica contra enterotoxinas de estafilococo en tejido de poliposis nasosinusal es significativamente más alta que en la mucosa normal. De hecho, se ha correlacionado el incremento de IgE específica contra enterotoxinas del estafilococo con ECP e IL-5, lo que indica que la respuesta local de IgE contra las enterotoxinas del estafilococo puede llevar a una activación eosinofílica en estos pacientes. Las enterotoxinas del estafilococo actúan como superantígenos, lo que induce la activación de las células TH2 y la liberación de múltiples citocinas; todo esto resulta en inflamación eosinofílica, que juega un papel importante en la gravedad del asma.[28-49] **Figura 2**

MANIFESTACIÓNES CLÍNICAS

La evolución clínica de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se describe con: síntomas persistentes posteriores a una rinitis o infección viral. La rinitis puede ser perenne, progresiva y de difícil tratamiento. En promedio, cinco años después aparece la poliposis nasosinusal, tres años después se diagnostica asma e intolerancia a la aspirina. La edad media de aparición es entre 29 y 34 años (**Figura 2)**. Esta enfermedad es más común en mujeres: 3.2 a 2.3 veces más que en hombres. **Figura 3**

La edad de presentación de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es entre los 20 y 40 años. Hay que tener en cuenta que deben tenerse todas las manifestaciones clínicas para establecer el diagnóstico, aunque debe tomarse en cuenta que la rinosinusitis y el asma son de aparición más temprana y el cuadro se completa hasta la tercera o cuarta décadas de la vida.

La rinosinusitis con poliposis se manifiesta con un cuadro de obstrucción nasal, dolor facial, descarga retro nasal y anosmia; se refieren diez veces más cirugías endoscópicas en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina que en quienes solo tienen poliposis nasosinusal.

Figura 2. Fisiopatología de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

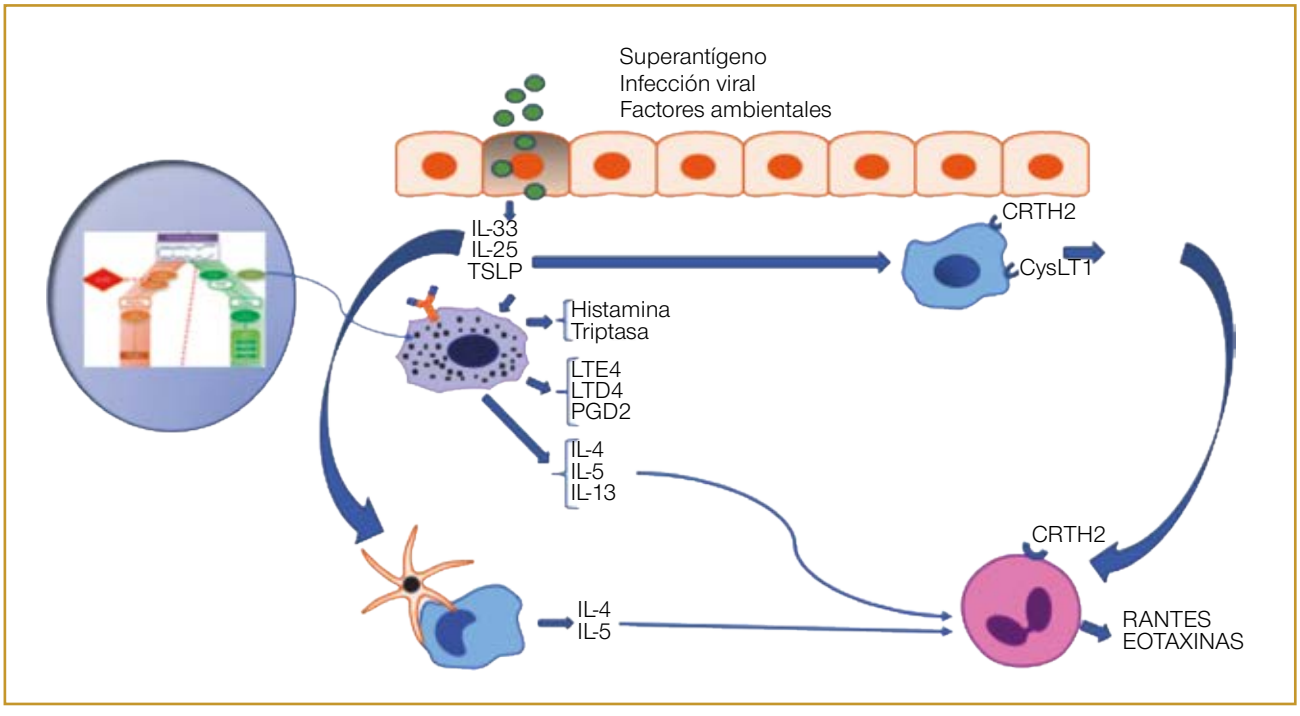
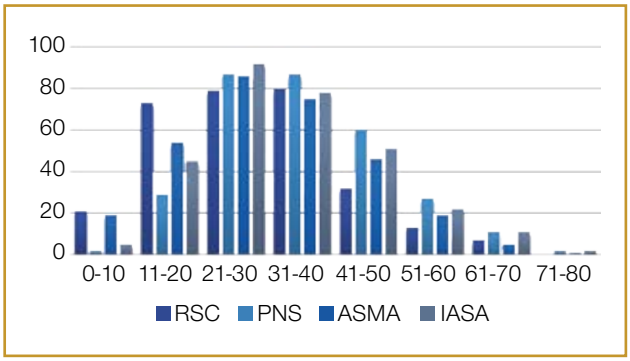


Figura 3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.



En estos pacientes el asma es grave, de difícil tratamiento; 8% de los pacientes requieren intubación, e incluso 50% requieren esteroide oral (dosis 7 a 10 mg al día), tienen múltiples exacerbaciones, requieren dosis altas de esteroides inhalados y necesitan los pasos 4 y 5 del GINA para su control. El FEV1 generalmente está disminuido.

La intolerancia a la aspirina suele manifestarse 5 a 10 minutos después de su ingesta, con: rinorrea, obstrucción nasal, tos, sibilancias, opresión torácica, disnea; puede aparecer, incluso, hasta dos horas después.

El 34 a 60% de los pacientes tienen atopia (pruebas cutáneas positivas) a diversos alergenos perennes. Antes de iniciar la inmunoterapia el paciente debe estar controlado. **Cuadro 2**

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es una conjunción de la historia clínica y de diferentes estudios: pruebas de función pulmonar, nasoendoscopia, tomografía y pruebas de provocación con ASA.

La rinoscopia anterior y la endoscopia nasal pueden mostrar pólipos (tejido traslúcido, multilobulado, no friable) de manera bilateral en la mayoría de los casos. La tomografía de senos paranasales, desde la punta de la nariz, puede ser útil para demostrar la existencia de pólipos etmoidales. La manifestación clínica más común de la poliposis nasosinusal es la anosmia.

La espirometría es un requisito indispensable en estos pacientes porque tienen asma grave y puede ser una herramienta útil en el seguimiento del tratamiento.

La prueba de provocación es el patrón de referencia para el diagnóstico de hipersensibilidad de la aspirina.

Cuadro 2. Probabilidad de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina basada en la información clínica

Síntomas respiratorios 90 minutos después de la ingestión de antiinflamatorios no esteroides en una ocasión	80%
Síntomas respiratorios leves (tratados por el paciente con antihistamínicos o nebulizaciones)	80%
Síntomas respiratorios 90 minutos después de la ingestión de 1 o 2 antiinflamatorios no esteroides en más de 2 ocasiones	89%
Síntomas respiratorios moderados (tratados en un consultorio o departamento de urgencias)	84%
Síntomas respiratorios severos (requieren hospitalización)	100%
Asma y enfermedad sinosinusal en ausencia de exposición a los antiinflamatorios no esteroides	42%
Consumo diario de aspirina (81mg) por profilaxis cardiovascular, desensibilización con la primera exposición	Desconocido
Crisis de asma posterior a la ingestión de cualquier bebida alcohólica	Extremadamente alta
Anosmia asociada a pólipos nasales	Extremadamente alta
Crecimiento rápido posterior a resección de pólipos (primera cirugía)	Extremadamente alta
Crisis de asma posterior a la exposición o ingesta de especies y menta (canela, anís, paprika, etc.)	Extremadamente alta (observación en la clínica de IAPA INER)
Pólipos nasales y asma en niños	Desconocido (deben descartarse otros padecimientos: síndrome de Woke, fibrosis quística)

Existen tres métodos: oral, nasal e intravenoso. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) confirma el reto oral como el patrón de referencia y propone el reto nasal y bronquial como opciones diagnósticas. El reto nasal es una opción diagnóstica en pacientes con asma grave, en los que es imposible el reto oral; la mayoria de los pacientes se encuentran en esta situación.

En los pacientes con antecedente negativo de hipersensibilidad a la aspirina deben realizarse pruebas de provocación porque 15% de ellos pueden tener una reacción. Los pacientes de mayor riesgo son los que tienen antecedente de rinosinusitis, poliposis nasosinusal

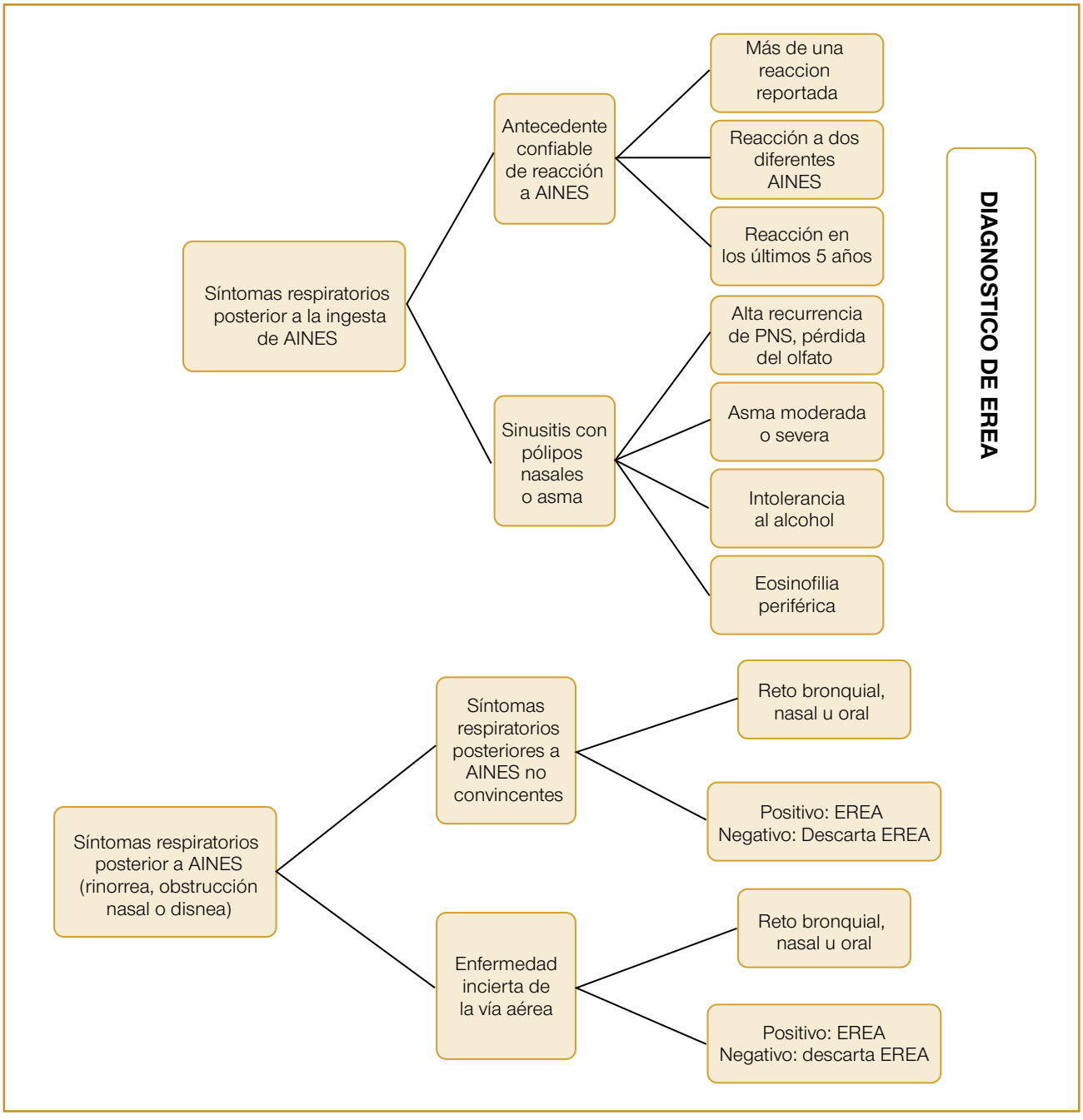
y asma grave de difícil control. Es bueno repasar el algoritmo diagnóstico para saber qué estudio diagnóstico solictar. **Algoritmo diagnóstico**

TRATAMIENTO MÉDICO

La primera consideración en el tratamiento farmacológico de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es eliminar la exposición enteral y parenteral a todo tipo de AINE, para así evitar exacerbaciones, incluyendo los inhibidores débiles de COX-1 (meloxicam) y los inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib), estos últimos podrían considerarse hasta que se haya comprobado su tolerancia mediante una ingesta supervisada, debido a que se estima un 10% de probabilidad de hipersensibilidad a este grupo de fármacos.[50]

El tratamiento farmacológico y no farmacológico tiene los siguientes objetivos a corto y largo plazos: *1)* control del asma, *2)* mejoría en la funcionalidad nasal y en la calidad de vida, ambas deterioradas por la rinosinusitis

Algoritmo diagnóstico



crónica con poliposis y *3*) modificación de la historia natural de la enfermedad.

Control del asma

El tratamiento para el control del asma no difiere del de otras causas conocidas de esta enfermedad (asma alérgica), para la que se recomienda el tratamiento escalonado propuesto por las guías clínicas vigentes de la Global Initiative of Asthma (GINA).[51] Cerca de 60% de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina tienen asma grave; es decir, requieren alta medicación para conseguir el control de los síntomas de asma o que a pesar de esta medicación no logran el control.[52] Se considera alta medicación a la correspondiente al paso 4 o 5 del tratamiento escalonado propuesto por GINA. **Cuadro 3**

Los anticuerpos monoclonales indicados a pacientes con asma grave no se han probado específicamente en quienes padecen enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, excepto omalizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE). Su indicación se ha reportado como benéfica, a pesar de la fisiopatología de la enfermedad no mediada por IgE; esto se ha demostrado en reportes de casos y en ensayos pequeños de pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis y asma grave. La disminución de los síntomas de rinosinusitis y el mejoramiento de la calidad de vida parecen ser independientes del estado de atopia. A pesar de ello se requieren ensayos clínicos más grandes que permitan identificar los mecanismos de acción específicos en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.[53]

Otra terapia blanco aprobada para pacientes con asma grave eosinofílica, pero que aún no ha sido investigada de manera específica en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, es la dirigida a contrarrestar la acción de la IL-5. Mepolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-5 subcutáneo para mayores de 12 años; reslizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-5 intravenoso para mayores de 18 años, y benralizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti receptor de IL-5 subcutáneo para mayores de 12 años son tratamientos que han mostrado ventajas en los pacientes con asma que no logran controlarse con el paso 4. La recomendación en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina de manera específica aún es con reserva.[54]

El ajuste y modificación del tratamiento se efectúa de acuerdo con las guías GINA, que recomiendan que el descenso de paso se lleve a cabo luego de haber mantenido el control por lo menos durante tres meses.

Tratamiento medico de la rinosinusitis crónica con poliposis

Al igual que otros pacientes con rinosinusistis crónica, los que padecen enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y poliposis sintomática deben recibir tratamiento médico antes de proponerles el tratamiento quirúrgico; esto para mejorar su calidad de vida y evitar el crecimiento descontrolado de los pólipos. Este tratamiento incluye, generalmente, irrigaciones con solución salina, esteroides tópicos, antibióticos orales, antileucotrienos y esteroides orales.

La rinosinusitis crónica asociada con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se trata con los esquemas convencionales, indicados para todos los subtipos de rinosinusitis crónica con poliposis. Las estrategias específicas para el tratamiento de este subtipo radican en el tratamiento con antileucotrienos y la desensibilización con aspirina.[53,54]

Tratamiento con antileucotrienos

En la actualidad se dispone de dos tipos de fármacos: antagonistas competitivos de los receptores de

Cuadro 3. Alta medicación en asma

Paso 4	Corticoesteroide inhalado a **dosis medias o altas** aunado a un beta-agonista de larga acción. Se pueden incluir en el tratamiento otros tratamientos controladores de segunda línea. Antagonistas muscarínicos de larga acción (tiotropio, hasta el momento único aprobado en asma y que puede indicarse solo en mayores de 12 años). Antagonistas de antileucotrienos (montelukast) Teofilina vía oral de liberación prolongada: no debe indicarse a niños.
Paso 5	Incluye el paso 4 más el tratamiento considerado como terapia blanco (anticuerpos monoclonales) aprobado para el asma, o en su defecto: Dosis diaria de corticoesteroide sistémico (más de 7.5 mg de prednisona o su equivalente).

leucotrienos (zarfilukast, pranlukast y montelukast) que bloquean el receptor CysLT1 y el inhibidor de la 5 lipooxigenasa (zileuton), que bloquea la síntesis de leucotrienos a partir del ácido araquidónico. Hasta la fecha no existe evidencia de las ventajas de los antagonistas de los receptores de leucotrienos en la rinosinusitis crónica asociadas con las enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. A pesar de su plausibilidad por la fisiopastología de la enfermedad, son útiles en el control del asma y de los síntomas de rinitis alérgica.[53,55]

Tratamiento con antibióticos

No parecieran estar indicados porque la rinosinusitis crónica con poliposis en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es de causa inflamatoria y no infecciosa. Hay evidencia que el tratamiento con doxiciclina durante tres semanas, más prednisona, es útil en la reducción en los parámetros objetivos y subjetivos de gravedad de la enfermedad nasosisnusal, cuando se compara con la administración de prednisona sola. El mecanismo propuesto es la reducción de la enterotoxina estafilocócica, que se ha asociado con la generación de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, concentraciones elevadas de IgE contra esta enterotoxina en sujetos con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina en comparación con pacientes con enfermedad nasosinusal tolerantes a la aspirina-antiinflamatorio no esteroide. Incluso, este mecanismo puede ser el responsable de la elevación de las concentraciones de IgE total en algunos pacientes sin atopia y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. En el caso de los macrólidos (durante tres meses) muestran un moderado efecto en la calidad de vida (pero no en los síntomas) de los pacientes con rinosinusitis crónica sin poliposis. No hay evidencia que apoye su recomendación en pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis asociados con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.[53,55,56]

Esteroides sistémicos

Son efectivos a corto plazo en el tratamiento de la poliposis, el máximo efecto registrado es de 2 a 3 semanas después del inicio. Originan efectos adversos a corto plazo: insomnio, ansiedad, hiperglucemia, dispepsia y exacerbación del glaucoma de ángulo cerrado. A largo plazo pueden favorecer la aparición de diabetes, osteoporosis, síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal y necrosis avascular del fémur. La prescripción de los esteroides orales a pacientes con rinosinuistis crónica requiere una cuidadosa consideración, por sus potenciales efectos adversos. Está descrito, en otras enfermedades, como la rinitis alérgica, que los esteroides sistémicos (incluso una vez al año) incrementan la tasa de diabetes y osteoporosis versus los pacientes que no lo reciben; esta es la razón por la que su uso repetido debe indicarse de forma consciente y juiciosa.[53,57,58]

Esteroides tópicos

La disponibilidad de estos fármacos ha resultado en mejoría de los pacientes con enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. A partir de 1975 varios ensayos placebo-controlados han reportado las ventajas del tratamiento con esteroides intranasales en pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis. Hoy en día hay un alto nivel de evidencia (IA) que demuestra su efecto positivo en la reducción del tamaño del pólipo, reflejado en la mejoría del volumen de la cavidad nasal medido con rinometría acústica, y en disminución de los síntomas nasales (congestión nasal, estornudos, rinorrea, pérdida del olfato y descarga retronasal). Los estudios dirigidos a la poliposis asociada con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina son limitados; sin embargo, de manera empírica se generaliza su indicación en la rinosinusitis crónica sin distinción del fármaco y a una dosis doble con respecto a la indicada en rinitis alérgica. No obstante, la mayor calidad de evidencia, que incluso otorga la indicación aprobada en Estados Unidos para poliposis nasosinusal, es con el propionato de fluticasona (400 mcg al día), furoato de mometasona (400 mcg al día) y profilaxis con budesonida (250-400 mcg al día), aunque este último con resultados variables en los ensayos clínicos. La indicación de esteroides intranasales de primera generación (flunisolide, triamcinolona y beclometasona) se ha ido abandonando. Con respecto a los esteroides intranasales de aparición más reciente (ciclesonide, furoato de fluticasona) hace falta mayor evidencia de su utilidad o superioridad con respecto a los mencionados.[57-62]

Modificación de la historia natural de la enfermedad

Por ahora, el único tratamiento modificador de la enfermedad es la desensibilización con aspirina. Se recomienda para pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y asma grave dependiente de corticoesteroides, poliposis nasosinusal recurrente (que requiere más de una intervención quirúrgica), y para los pacientes que requieren aspirina o terapia diaria con antiinflamatorios no esteroides por otras razones médicas (artritis crónica o cardiopatía isquémica). Si

bien el mecanismo de acción sigue siendo confuso, la desensibilización desempeña una parte decisiva en la disminución inflamatoria de pacientes con rinosinusitis crónica. Se han publicado numerosos protocolos para la desensibilización de la aspirina que, por lo general, llevan a cabo los alergólogos en el transcurso de 1 a 3 días. Este procedimiento se efectúa, rutinariamente, en una clínica ambulatoria con precauciones apropiadas de vigilancia y seguridad. Las dosis iniciales son con 20 a 40 mg de aspirina o, en algunos protocolos más recientes, con lisina-aspirina intranasal o aerosol de ketorolaco. La dosis de aspirina o el derivado de ésta se incrementan gradualmente, en intervalos variables. Las dosis de aspirina entre 325 y 650 mg al día han demostrado beneficio clínico, medido en la calidad de vida, mejoría del olfato, menor recurrencia de la poliposis posterior a la cirugía, menor cantidad de cirugías, control del asma y disminución de la terapia controladora del asma (aplicación del esteroide). Una dosis equivalente a 81 mg es suficiente para mantener la tolerancia a la aspirina. No se ha encontrado diferencia significativa en los efectos adversos entre ambas dosis de (325 ó 650 mg al día).[53,55,57,63] En pacientes mexicanos se ha encontrado respuesta terapéutica con dosis menores (200 mg al día) y baja incidencia de efectos adversos. Es indispensable tener control del asma y una serie de requerimientos para poder efectuar ese procedimiento. **Cuadro 2**

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La poliposis nasosinusal asociada con la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es uno de los tipos más agresivos, crónicos y recurrentes de las rinosinusitis crónicas polipoideas. Los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina suelen tener, frecuentemente, menor respuesta a los glucocorticoides, mayor tasa de recurrencias y necesidad de múltiples cirugías.[64-67] Por lo mismo, con frecuencia, como parte del control de la enfermedad nasosinusal es necesaria alguna intervención quirúrgica. Ante ello, el cirujano cuenta con tres opciones quirúrgicas.[68,69,70] La primera es la polipectomía, que es una técnica para remover todos los pólipos visibles dentro de la cavidad y los meatos nasales, sin alterar ninguno los límites óseos del etmoides u otros senos paranasales. La segunda alternativa es la cirugía endoscópica en donde solo se resecan las celdillas etmoidales con daño franco, se intenta preservar al máximo toda la mucosa etmoidal y solo se resecan los pólipos y la mucosa muy inflamada.[68,69,70] La tercera alternativa es la nasalización que consiste en exenterar por completo las celdillas etmoidales con erradicación de la casi totalidad de la mucosa etmoidal; se permeabilizan y amplían las vías de drenaje de los senos frontales, maxilares y esfenoidales hacia una gran cavidad etmoidal única.[68-74]

El etmoides se caracteriza por ser un órgano que, tanto filo como ontogenéticamente y embriológicamente deriva de estructuras diferentes al resto de las estructuras de la nariz y los senos paranasales. De hecho, en los mamíferos macrosmáticos, la totalidad del hueso etmoidal conforma un órgano olfatorio independiente casi siempre separado del resto de la nariz respiratoria por una lámina ósea transversa.[75,76] Por lo mismo, se considera que el etmoides tiene un microambiente muy particular desde un punto de vista inmunológico que favorece y perpetúa la inflamación eosinofílica. La poliposis nasosinusal es, por ende, una enfermedad etmoidal. Está demostrado que la afectación del resto de las cavidades nasosinusales sólo se da por contigüidad; la mayor parte de los pedículos polipoideos se encuentran en los espacios etmoidales.[11] Hay estudios que demuestran que por lo menos en 50% de los pacientes puede detectarse una colonización crónica por *Staphylococcus aureus* y producción local etmoidal de IgE específica contra la enterotoxina de *Staphylococcus aureus* (SAE), la misma IgE no se encuentra en el suero.[77,78] Esto sugiere un fenómeno de alergia mediada por IgE limitada exclusivamente al etmoides. Otros estudios han demostrado, también, la existencia de auto-anticuerpos tipo ANA, limitados al etmoides y sin evidencia de las mismas sustancias en los cornetes inferiores.[79] Todo esto confirma que el etmoides es el sitio anatómico clave en la génesis de la poliposis nasal y justifica plenamente una conducta agresiva y radical con la mucosa etmoidal y con sus compartimientos óseos.

Se dispone de muchos estudios que demuestran la superioridad de las técnicas quirúrgicas radicales o de erradicación mucosa en comparación con las más conservadoras. La nasalización, o nasalización modificada, dependiendo de si se reseca o preserva el cornete medio, ofrece mejoría considerable a largo plazo en evaluaciones radiológicas y endoscópicas, desaparición de los síntomas de obstrucción nasal, rinorrea anterior, descarga posterior, cefalea y recuperación y preservación del olfato.[70-73, 80-83]

En pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina la cirugía no es curativa y el control posoperatorio estrecho es indispensable para prevenir o retrasar la recurrencia de la poliposis nasosinusal. La cirugía no exime de la necesidad de tratamiento médico exhaustivo y con estrecha supervisión médica. La cirugía

endoscópica etmoidal no está exenta de complicaciones menores, como: sinequias (adherencias intranasales), sinusitis persistente, mucoceles, estenosis del drenaje frontal y lagrimeo persistente. Las complicaciones mayores pueden ser de: lesión orbitaria u ocular, fístula de líquido cefalorraquídeo, sangrado mayor, ceguera por lesión al nervio óptico e, incluso, lesión carotídea con hemorragia fatal.[84,85,86] Por todo esto, la indicación quirúrgica debe apegarse a criterios estrictos para evitar exponer a los pacientes a riesgos innecesarios. La cirugía se reserva, entonces, para casos de poliposis nasosinusal difusa y severa, resistente al tratamiento médico exhaustivo, a pacientes que requieran más de dos ciclos cortos de esteroides sistémicos, asmáticos de difícil control de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y pacientes que dependan de su olfato para subsistir (enólogos, chefs, bomberos, etc.).

REFERENCIAS

1. García-Cruz ML, Jimenez-Chobillon A, Teran LM. Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Journal of Allergy 2012;2012:1-8
2. Kowalski M, Agache I, Mullol J, Park H, Sanak M, Torres MJ, Diagnosis and Management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy 2018, Sep 14
3. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma.EurRespirJ.2000 ;16(3):432-6.
4. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbatedrespiratorydisease.Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(5):474-8
5. Bavbek S, Yilmaz I, Celik G et al. Prevalence of aspirin exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey. Allergol Immunopathol (Madr)2012;Jul-Aug:40(4):225-30
6. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. Thorax 2002;57:569
7. Kasper L, Sladek M, Duplaga G, Bochnek J, Liebbart U, Gladyz et al. Prevalence of asthma with aspirin hyupersensitivity in the adult population of Poland. Allergy 2003;23:1064-1066
8. Kasper K, Sladek G, Bochnek M, Deuplaga A, Szczeklik. The Frequency of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the population of adult asthmatic in Poland base don an epidemiological questionnaire. Pneumonol Alergol Pol 2009 (77):431-39
9. Hedman J, Kaprio T, Poussa M, Nleminen. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol 1999(28):717-22
10. Moon JY, Kim SH, Kim TB, Kim SH, Chang YS, Lee JH et al. Aspirin-intolerant asthma in the Korean population:prevalence and characteristics based on a questionnaire survey. Resp Med 2013(107):202-208
11. Y Fan, S Feng, Xia W, Qu X, Li S, Chen et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease in China: a cohort investigation and literatura review. Am J Rhinol Allergy 2012(26):20-22
12. Yoshimine T, Hasegawa E, Suzuki M, Terada T, Koya A, Kondoh et al. Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma base don a questionnaire survey in Niigata Prefecture. Japan. Respirology 2005(10):447-484
13. Stevenson DD. Matison DA, Tan EM, Provoking factors in bronchial asthma. Arch Intern Med 1975, 135(6):777-83
14. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatic. J Allergy Clin Immunol 1979(64):32-37
15. Mascia K, Haselkorn, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe of difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2005(116):970-75
16. Castillo JA, Picado C. Prevalence of aspirin intolerance in asthmatics treated in a hospital. Respiration 1986(50):153-7
17. Dofour X, Bedier A, Ferrie JC, Gohler C, Klosser JM. Diffuse nasal polyposis and endonasal endoscopic surgery: long-term result a 65 case study. Laryngoscope 2004(114):1982-1987
18. Johansson A, Bramerson K, Holmberg I, Melen A, Akerlund M, Bende. Clinical relevance of nasal polyps in individual recruited from a general population-based study. Acta Otolaryngol 2004(124):77-81
19. Patriarca A, Romano D, Schiavino A, Venuti V, Di Rienzo G, Fais et al. ASA desease: the clinical relationship of nasal polyposis to ASA intolerance. Arch Otorhinolaryngol 1986(243):16-19
20. Rajan J, Wineinger N, Stevenson D, White A. Prevalence of Aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literatura. JACI 2015;135(3):676-81
21. Pavón-Romero GF, Ramírez-Jiménez F, Roldán-Alvarez MA y cols.Physiopathology and genetics in aspirin-exacerbated respiratory disease. Exp Lung Res. 2017;43(8):327-335.
22. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma.1. Lancet. 1997 29;350(9091):1599-600.
23. Kohyama K, Abe S, Kodaira K.IL-13 and IL-17A gene polymorphisms in Japanese patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107(6):510-6.
24. Park BL, Kim TH, Kim JH,et al. Genome-wide association study of aspirin-exacerbated respiratory disease in a Korean population.Hum Genet. 2013;132(3):313-21.
25. Shin SW, Park BL, Chang H, et al. Exonic variants associated with development of aspirin exacerbated respiratory diseases. PLoS One. 2014. 5;9(11).
26. Park BL, Kim TH, Kim JH, et al. Genome-wide association study of aspirin-exacerbated respiratory disease in a Korean population. Hum Genet. 2013;132(3):313-21.
27. Pavón-Romero GF, Pérez-Rubio G, Ramírez-Jiménez F,et al.MS4A2-rs573790 Is Associated With Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease:Replicative Study Using a Candidate Gene Strategy. Front Genet. 2018, 11;9:363.
28. White A, Stevenson D. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. N Engl Med 2018;379:1060-70
29. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflamatory drugs. Ann Allergy 1987;59:113-9
30. Stevenson DD, Zuraw BL. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24:169
31. Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatorycircuitry: lipoxin, aspirintriggeredlipoxins and their receptor ALX. ProstaglandinsLeukotEssentFattyAcids 2005;73:163-77
32. Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, Hurwitz S, Serhan CN. Aspirintriggersantiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibitsthromboxane in a randomized human trial. ProcNatlAcadSci 2004;101:15178-83
33. Menzies D, Nair A, Meldrum K, Effect of aspirin on airway inflammation and pulmonary function in patients with persistent asthma. J Allergy clin inmunol.2008; 121 (5): 1184-89
34. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-inducedasthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J AllergyClinImmunol 2003;111:913–921
35. Choi JH, Kim MA, Park HS. An Update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:1-6.
36. Sousa AR, Lams BE, Pfister R, Christie PE, Schmitz M, Lee TH. Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin-sensitive asthmatic airways. Am J RespirCrit Care Med.1997;156(5):1384-9
37. Carpagnano GE, Resta O, Gelardi M, SpanevelloA, Di Gioia G, Giliberti T, Depalo A, FoschinoBarbaro MP. Exhaled inflammatory markers in aspirin-induced asthma syndrome. Am J Rhinol 2007;21(5):542-7

38. Kupczyk M, Kurmanowska Z, Kuprys-lipinska I, Bochenska-Marciniak M, Kuna P. Mediators of inflammation in nasal lavage from aspirin intolerant patients after aspirin challenge. Respir Med 2010;104(10):1404-9

39. Fuentes-Beltran A, Montes-Vizuet R, Valencia-Maqueda E, Negrete-Garcia MC, Garcia-Cruz M de L, Teran LM. Chemokine CC-ligand 5 production and eosinophil activation into the upper airways of aspirin-sensitive patients.ClinExp Allergy 2009;39(4):491-9

40. Narayanankutty A, Resendiz-Hernandez JM, Falfan-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). ClinBiochem 2012 Dec 13. Pii.S0009-9120(12)00691-1

41. Wos M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklil A. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. Am J RespirCrit Care Med.2008;177:1082-9

42. Palikhe N, Kim SH, Kim JH, Losol P, Ye Y, Park HS. Role of Toll-like receptor 3 variants in aspirin-exacerbated respiratory disease. AllergyAsthmaImmunol Res 2011;3(2):123-127.

43. Suh Y, Yoon S, Sampson A et al Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. ClinExpAllergy 2004;34:1270-75

44. Bachert C, Zhang N. Chronic rhinosinusitis and asthma:novel understanding of the role of IgE above atopy. J InternMed 2012;272:133-43

45. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. IntArchAllergyImmunol 2004;133:255-260.

46. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T cell receptor VB-distributions in polyp derived CD4+ and CD8+ T cell. Am J Rhinol 2006;20:534-539.

47. Patou J Gevaert P Van Zele T et al. Staphyloccoccus aureus enterotoxin B protein A andlipoteichoic acid stimulation in nasal polyps. J AllergyClinImmunol 2008;121:110-115

48. Bachert C, Van Steen K, Zhang N et al. Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an independent risk factor for asthma. J AllergyClinImmunol 2012;130:376-381

49. Yoo HS, Shin YS, Liu JN et al. The rol of staphylococcal superantigen in aspirin exacerbated respiratory disease. IntArchAllergyAppl Immunol 2013:162:340-45

50. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, Yang MS, Song WJ, Kang HR, Park HW, Chang YS, Cho SH, Min KU, Kim SH. Cross-reactivity to Acetaminophen andCelecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. Allergy Asthma Immunol Res. 2014; 6(2):156-62.

51. Global Initiative for Asthma. GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018). Disponible en línea: https://ginasthma.org/gina-reports/

52. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy. 2015; 70(7):828-35.

53. Walgama ES, Hwang PH. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Otolaryngol Clin North Am. 2017; 50(1):83-94.

54. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. Respir Med. 2018; 135:62-75.

55. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, Bonini M, Heffler E, Klimek L, Laidlaw TM, Mullol J, Niankowska-Mogilnicka E, Park HS, Sanak M, Sanchez-Borges M, Sanchez-Garcia S, Scadding G, Taniguchi M, Torres MJ,White AA, Wardzyska A. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy. 2018 Sep 14

56. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, Hens G, Hellings P, Ebbens FA, Fokkens W, Van Cauwenberge P, Bachert C. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(5):1069-1076.

57. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33(2):163-76.

58. Mullol J, Obando A, Pujols L, Alobid I. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. Immunol Allergy Clin North Am. 2009 ; 29(4):657-68.

59. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. JAMA. 2015 1;314(9):926-39.

60. Snidvongs K, Thanaviratananich S. Update on Intranasal Medications in Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2017; 17(7):47.

61. Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy.2013; 27(5):e146-57.

62. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 26; 4: CD011993.

63. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol 2007;119(1):157–64

64. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? Laryngoscope. 2008 Jul; 118(7):1282-6.

65. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Am J Rhinol. 2008 Mar-Apr;22(2):197-203.

66. Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, et al. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2009 Jun;47(2):172-80.

67. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter´s triad. J Otolaryngol. 2000 Feb; 29(1):7-12

68. Browne JP, Hopkins C, Slack R, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. Laryngoscope 2006;116:297-302.

69. Hopkins C, Slack R, Lund V, et al. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2009;119:2459-65

70. Jiménez-Chobillon MA, Martínez-Castillo FA, Valdés-Hernández E, Cristerna-Sánchez L.Refinement of the nasalisation technique for nasal polyposis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016 Sep;133(4):237-41.

71. Jankowski R, Pigret D, Decroocq R. Comparison of functional results after ethmoidectomy and nasalization for diffuse and severe nasal polyposis. Acta Otolaryngol. 1997 Jul;117(4):601-8.

72. Jankowski R, Goetz R, Moneret-Vautrin DA, et al. Les insuffisances de l´ethmoidectomie dans la prise en charge thérapeutique de la polypose. Ann. Otolaryngol. (Paris), 1991 ; 108 : 298-306.

73. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Mattioli F, et al. Middle turbinate preservation versus middle turbinate resection in endoscopic surgical treatment of nasal polyposis. Acta Otolaryngol. 2008 Sep;128(9):1019-26.

74. Jankowski R, Rumeau C, Nguyen DT, Gallet P. Updating nasalisation: From concept to technique and results.Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018 Oct;135(5):327-334.

75. Jankowski R. The Evo-Devo Origin of the Nose, Anterior Skull Base and Midface. Springer 2013.

76. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. Laryngoscope. 2003 Aug;113(8):1374-7.

77. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P.Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2001 Apr;107(4):607-14.

78. Quinn GA, Cole AM. Suppression of innate immunity by a nasal carriage strain of Staphylococcus aureus increases its colonization on nasal epithelium. Immunology. 2007 Sep;122(1):80-9.

79. Tan BK, Li QZ, Suh L, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.J Allergy Clin Immunol. 2011 Dec;128(6):1198-1206

80. Okushi T, Mori E, Nakayama T, et al. Impact of residual ethmoid cells on postoperative course after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2012 Oct;39(5):484-9.

81. Dufour X, Bedier A, Ferrie JC, Gohler C, Klossek JM. Diffuse nasal polyposis and endonasal endoscopic surgery: long-term results, a 65-case study. Laryngoscope. 2004 Nov;114(11):1982-7.

82. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. Am J Rhinol. 2006 Sep-Oct; 20(5):506-19.

83. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 Oct; 267(10): 1557-61.

84. Stankiewicz JA. Complications of endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Clin North Am. 1989 Aug;22(4):749-58.

85. Jiménez-Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucoceles, nasal polyposis and nasalisation. Rhinology. 2004 Dec;42(4):219-224.

86. Sgambatti Celis L, Gil Melcón M, Franco Calvo F, et al. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(5):345-50.

39

Alergia al látex

Socorro Orozco Martínez, María de la Luz García Cruz, María de los Ángeles Juan Pineda, David Mendoza-Hernández

INTRODUCCIÓN

En prácticamente todo el mundo la alergia al látex se reporta como un problema médico importante, con incremento significativo en los últimos años, sobre todo en los países menos industrializados.[1,2] El caucho se utiliza en la fabricación de más de 40,000 artículos diferentes, desde los dispositivos médicos a los productos industriales. El incremento de la cantidad de reacciones alérgicas al látex es paralelo al del uso anual de los guantes de látex, que no solo deriva en aumento de la alergia sino en un serio problema ambiental por su inadecuado desecho.[3-5]

DEFINICIÓN

La alergia al látex es una reacción de hipersensibilidad tipo I, y a veces de tipo IV, generada por el sistema inmunológico,[6] específicamente por las proteínas del compuesto.[7] Esta reacción es causa de enfermedades leves (ronchas, irritación en el sitio de contacto) o sistémicas que afectan, sobre todo, al aparato respiratorio: asma y rinitis alérgica. En algunos individuos se puede desencadenar un choque anafiláctico, con riesgo de muerte.[8]

El diagnóstico de alergia al látex se fundamenta en la identificación de los individuos con síntomas vinculados con las reacciones mediadas por IgE al látex ante el contacto con cualquier objeto fabricado con este material y con IgE específia a este material. El diagnóstico de la alergia al látex no se establecerá con base en cualquiera de estos criterios por sí solos.[9]

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de alergia al látex en la población general no se ha estudiado sistemáticamente, pero es inferior a 1%. Mavale y su grupo reportan una prevalencia de alergia al látex en niños de 1.3%.[10] En un estudio efectuado en 1994 en 6% de donadores voluntarios de sangre se encontraron anticuerpos IgE específicos para látex.[11] En otro estudio llevado a cabo en Los Ángeles, con casi 2000 donadores, se demostró que la prevalencia de IgE específica al látex por técnica de ELISA (AlaSTAT), corroborada por tres laboratorios diferentes, fue de 5.4 a 7.6%.[12] La prevalencia de alergia al látex es más alta

en población de alto riesgo. Estos grupos están debidamente identificados y los más importantes son los trabajadores de la salud que se desempeñan en áreas donde están expuestos a los productos de látex. Otro grupo afectado son los trabajadores de las fábricas de hule. Y un grupo más son los pacientes pediátricos que requieren varias cirugías durante sus primeros años de vida debido a enfermedades congénitas, como: espina bífida, malformaciones genitourinarias, ortopédicas o gastrointestinales, entre otras. Hoy en día las amas de casa y los trabajadores de laboratorios también se consideran grupos en riesgo, al igual que los individuos atópicos.[13]

La atopia se asocia, estrechamente, con la sensibilización al látex y con los síntomas alérgicos.[14] Liebke su grupo refieren que la prevalencia de sensibilización al látex en niños atópicos es de 20.8%;[9] Buckland y colaboradores reportaron que la prevalencia de alergia al látex en pacientes con rinitis es alta.[15] Bernardini y su grupo demostraron que los niños con atopia y sensibilización al látex, con pruebas cutáneas positivas, (RAST más de 0.35KUA/L) se asociaron síntomas de alergia al látex.[16]

Garabrant y su grupo[14] llevaron a cabo un metanálisis en el que encontraron 48 estudios epidemiológicos de sensibilización al látex con hipersensibilidad tipo 1. Encontraron dos estudios de cohorte que estimaron la incidencia de alergia al látex por pruebas cutáneas entre 1 a 2.5% por año.[14] La prevalencia de sensibilización en trabajadores de la salud varía de 0 a 30%. En un estudio donde participaron 1351 trabajadores de la salud la prevalencia fue de 12.1%, con prueba cutánea positiva.[14]

La frecuencia de la reactividad de la prueba cutánea se relaciona con las veces en que se utilizan guantes quirúrgicos de látex por trabajador.[17] Los estudios muestran que los trabajadores, al inicio de su formación, antes de cualquier exposición significativa a los alergenos de látex, tienen la misma probabilidad de alergia al látex que la población general, con una prevalencia de 0.7% de reactividad cutánea a este material.[18] Con el paso del tiempo se incrementa, como se demostró en el estudio llevado a cabo en estudiantes de odontología de Ontario. Tarlo y colaboradores no encontraron pruebas cutáneas positivas al látex en los estudiantes de primero o segundo año de la carrera. Entre los estudiantes de tercer año la prevalencia fue de 6% (2/36); y para los de cuarto año fue de 10% (4/36).[19] Así también en los hospitales, los departamentos con mayores tasas de consumo de guantes quirúrgicos tuvieron mayor prevalencia de reactividad a la prueba cutánea.[20]

Tarlo y su grupo[19] estudiaron a 214 pacientes con diagnóstico de espina bífida y 22.8% resultaron alérgicos al látex. [19] Mertes y sus colaboradores estudiaron las reacciones ocurridas durante la anestesia en un año y encontraron que 16.7% se debían a alergia al látex y que estos pacientes eran asmáticos, con atopia o alergia alimentaria.[22,23]

Varios estudios sugieren que el factor más importante en la sensibilización al látex es el grado de exposición.[24] En estudios debidamente controlados, tres grupos de investigadores encontraron que la cantidad de intervenciones quirúrgicas fue el factor dominante en la aparición de la alergia al látex entre los niños con espina bífida. Por el contrario, no parecía haber ningún aumento del riesgo de alergia al látex asociada con la edad o el sexo.[5,25,26]

El látex o hule natural es el citoplasma de las células laticíferas del árbol *Hevea brasiliensis* que contiene en 40% la molécula de isopreno. Este compuesto se utiliza en la manufactura de más de 15,000 productos porque tiene características de barrera contra microorganimos patógenos y alta flexibilidad y sensibilidad; por eso se utiliza en la fabricación de guantes, condones y material quirúrgico en general y una cantidad muy importante de productos de uso doméstico.[27,28]

Hevea brasiliensis es un árbol originario de la región amazónica que pertenece al orden *Euphorpiales*, crece en regiones tropicales a una temperatura óptima entre 20-28 °C a una altura máxima 600 m sobre nivel del mar.[29,30] El látex se localiza justo por debajo de la corteza del árbol y sirve para la defensa en contra de los predadores.[31] Hay más de 7500 especies de árboles con secreción lechosa, de los que *Hevea brasiliensis* produce 99% del látex comercialmente disponible.[32,33]

El látex del árbol del hule es una fuente muy importante de alergenos. Los componentes alergénicos encontrados en los productos de látex son proteínas o glicoproteínas hidrosolubles que contienen más de 200 proteínas distintas que constituyen alrededor del 1% de ese material.[34]

Los principales alergenos del hule son Hev b1 a Hev 11. El primer alergeno de látex en identificarse fue el factor de elongación (Hev b1). Hev b1 es una proteína hidrofóbica. Hev b2 es un alergeno importante pero no mayoritario. El porcentaje de pacientes con anticuerpos IgE reactivos a esta molécula es de entre 20-61%. Hev b3 está estrechamente ligado a particulas de caucho de pequeño tamaño (menor de 70 nm).[35]

FISIOPATOLOGÍA

La alergia o hipersensibilidad es una respuesta inmunitaria inapropiada desencadenada por una sustancia comúnmente inocua (alergeno). Esta respuesta de hipersensibilidad daña los tejidos y puede originar una respuesta inflamatoria que desencadene un choque anafiláctico. Con base en el mecanismo que causa el daño al hospedero, la hipersensibilidad se divide en: *tipo I* mediada por la inmunoglobulina E (IgE) e induce la activación de mastocitos; tipos II y III mediadas por la IgG y activación de la cascada del complemento; *4)* tipo IV mediada por células T citotóxicas.[35]

Los alergenos pueden ser proteínas de fuentes muy diversas: plantas, insectos o animales o látex. Cuando un alergeno entra al organismo y éste es reconocido por la IgE, se desencadena una alergia o hipersensibilidad tipo I. Esta respuesta deja sensibilizadas a la mucosa y a la piel y predispuestas a reaccionar con el alergeno nuevamente.[36]

En las personas con predisposición genética a la alergia y que están en constante contacto con el látex desencadena la producción de inmunoglobulina E (IgE), o anticuerpo de la alergia y genera el mecanismo de inflamación aguda, común en estos padecimientos.

Las proteínas del hule tienen características similares a otras que se encuentran en frutos, venenos de insectos con similitudes químicas con las proteínas del látex. Por esto los individuos sensibilizados al látex pueden reaccionar a las proteínas similares de frutas o venenos de insectos y manifestar síntomas de alergia (reactividad cruzada o síndrome látex fruta).[37]

La reacción por hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE, es la reacción severa más común. Se requiere sensibilización y la producción de anticuerpos IgE. En la primera exposición, los pacientes se sensibilizan y se produce IgE específica para Hev b, que actúa como antígeno que activa CD4+, Th2 e induce células B para producir IgE Hev b específicas. La reexposición de proteínas Hev b provoca desgranulación de las células cebadas y basófilos. Los mediadores preformados, como la histamina, proteasas, triptasas y metabolitos del ácido araquidónico se liberan y dan lugar a una reacción de urticaria local o reacción anafiláctica.[24]

La sensibilización a las proteínas del látex es por vía cutánea ante el contacto del látex o por vía aérea cuando estas proteínas se transportan como aeroalergenos. Las proteínas de látex se absorben lentamente cuando la exposición es aérea; los guantes pueden liberar partículas aéreas con proteínas de látex y los síntomas suelen aparecer entre 5 a 30 minutos.

La exposición ocupacional al látex tiene un vínculo estrecho con el asma alérgica. Baur y su grupo demostraron que para que las concentraciones de aeroalergenos desencadenaran síntomas respiratorios tienen que ser mayores de 0.6 ng/m^3. Las reacciones ocurren en un periodo corto después de la exposición e incluyen: vasodilatación, broncoespasmo severo e incremento de la permeabilidad con

edema y colapso cardiovascular.[38] Mertes y sus coautores demostraron que la anafilaxia durante la anestesia desencadenó en 73.6% de los pacientes síntomas cardiovasculares, 69.6% cutáneos y 44.2% broncoespasmo.[22] Las reacciones moderadas, como urticaria y angioedema puede provocar broncoespasmo de fácil control, e hipotensión.[26] Swanson y su grupo estudiaron la concentración, variabilidad y diámetro aerodinámico de los aeroalergenos del látex en un centro médico (Clínica Mayo); para ello tomaron muestras ambientales en distintas áreas hospitalarias utilizando medidores ambientales de área (Air Sentinel) y bombas personales. La concentración del aeroalergeno del látex en 11 áreas hospitalarias donde utilizaban guantes de látex empolvados con mucha frecuencia variaba entre 8 a 974 ng/m^3 y en áreas donde apenas se utilizaba variaba entre 0.3 y 1.8 ng/m^3.[39]

Rihs y su equipo demostraron que el HLA DQB1*0302(DQ8) y los haplotipos DQB1*0302(DQ8)-DRB1*04(DR4), o ambos, se asocian significativamente con IgE específica contra heveína en la respuesta inmunitaria en trabajadores de la salud asociada a alergia al látex.[40]

Los síntomas y manifestaciones clínicas y anatomo-patológicas propios de las enfermedades alérgicas son en dos fases: inmediata con reacción vascular y del músculo liso y retardada con inflamación crónica. Los cambios vasculares iniciales se manifiestan por habones y eritema después de una inyección intradérmica de un alergeno. La vasodilatación local se manifiesta con enrojecimiento, la extravasación de plasma con habón y vasodilatación en bordes con eritema. La reacción inmediata se manifiesta en 5 a 10 minutos y desaparece en una hora. Esta respuesta depende de la IgE y los mastocitos sensibilizados; donde el mediador principal es histamina, que se une a receptores en células endoteliales, produce prostaglandina I2 (PGI 2), óxido

nítrico (NO) y factor activador de plaquetas (PAF).[35]

CUADRO CLÍNICO

En general, las manifestaciones clínicas se deben a la exposición por vía cutánea, mucosa o parenteral, a

un producto de caucho natural cuyos antígenos, a su vez, pueden transferirse por contacto directo o por vía aérea. A menudo es difícil distinguir la contribución relativa a los síntomas de uno u otra. Los síntomas o signos que suelen manifestar los pacientes alérgicos al látex pueden ser generalizados o localizados. Consisten en cualquier combinación de urticaria local, regional o generalizada, angioedema, rinitis, conjuntivitis, asma o choque anafiláctico. En un paciente los síntomas pueden evolucionar, gradualmente, con los sucesivos contactos desde urticaria leve hasta anafilaxia grave.[36-40]

La piel es el órgano implicado con más frecuencia en las reacciones alérgicas al látex. La urticaria local o regional es, en ocasiones, la única manifestación clínica de alergia al látex.[41] La dermatitis por contacto irritativa es la manifestación cutánea más frecuente asociada al látex, no es mediada por mecanismos inmunológicos.[42]

La atopia constituye un importante factor de riesgo de dermatitis irritativa, hay que tener en cuenta que la hipersensibilidad natural de los individuos atópicos incrementa la reactividad frente a los irritantes y eso, a su vez, puede aumentar el riesgo de sensibilizaciones debido a la pérdida de la eficacia de la barrera dérmica.[43,44]

Urticaria por contacto

La dermatitis por contacto se caracteriza por lesiones eccematosas que aparecen en personas previamente sensibilizadas entre 12 y 48 horas posteriores al contacto y que desaparecen después de suspender su uso.[45] Existe una hipersensibilidad tipo IV frente a sustancias de bajo peso molecular (menor 1000 Da) que actúan como haptenos al unirse a proteínas autólogas que requieren una exposición repetida a lo largo de semanas o meses para sensibilizarse.[46] Diversos productos producen dermatits por contacto y están involucrados en el proceso de la fabricación del caucho. Se incluyen aceleradores y antioxidantes, como los derivados de tiuram, carbamatos, rioureas, fenoles y aminas. Los más frecuentes son derivados de tiuram seguidos de carbamatos.[47]

Numerosos estudios coinciden en señalar que la urticaria de contacto con objetos de látex suele preceder a las manifestaciones sistémicas de alergia al látex, especialmente en pacientes atópicos.[48]

Dermatitis por contacto irritativa

Es la manifestación cutánea más frecuente asociada con el látex, no es mediada por mecanismo inmunológico alguno. La atopia constituye un importante factor de riesgo de dermatitis irritativa. Hay que tener en cuenta que la hipersensibilidad natural de los individuos atópicos incrementa su reactividad frente a los irritantes; eso, a su vez, puede aumentar el riesgo de sensibilizaciones debido a la pérdida de la eficacia de la barrera dérmica.

La dermatitis por contacto se caracteriza por lesiones eccematosas que aparecen en individuos previamente sensibilizados entre 12 y 48 h después del contacto y que desaparecen luego de suspender su uso.

Existe hipersensibilidad tipo IV, que se refiere a sustancias de bajo peso molecular (menor 1000 Da) que actúan como haptenos al unirse a proteínas autólogas que requieren una exposición repetida a lo largo de semanas o meses para sensibilizarse.

Rinitis y asma

En la actualidad, el látex se reconoce como un potente aeroalergeno que causa una importante morbilidad entre los sujetos profesionalmente expuestos. Existe suficiente evidencia que indica que la prevalencia de sensibilización al látex aumenta con la exposición en el trabajo y que el asma profesional asociada con la alergia al látex se debe, en la mayoría de los casos, al uso continuado de guantes.[15,49]

La rinitis y el asma pueden formar parte de una reacción sistémica anafiláctica inducida por látex o, bien, ocurrir como resultado de la inhalación del alergeno. Está demostrado que la concentración de aeroalergenos de látex en las zonas hospitalarias quirúrgicas varía entre 39 y 311 ng/m^3, mientras que en otras zonas hospitalarias en las que no se utilizan guantes con tanta frecuencia es de entre 0.3 y 1.8 ng/mL.[17,39] Se ha propuesto que la concentración ambiental por encima de la que los pacientes sensibilizados tienen síntomas es de 0.6 ng/mL.

La Academia y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunologia proponen utilizar guantes con bajo poder alergénico y sólo en situaciones indicadas, según los estándares universales de precaución, con objeto de reducir las concentraciones ambientales de látex y disminuir el riesgo de reacciones agudas y asma profesional por látex.[49] Por el momento existen pocos datos acerca de la historia natural del asma ocupacional por látex.[50] Los efectos a largo plazo luego de disminuir o cesar la exposición al látex en pacientes con asma causada por látex se desconocen. Brugnami y su grupo estudiaron a 6 enfermeras alergicas al látex, 4 de ellas con asma confirmada por prueba de provocación, a las que dieron seguimiento durante 7 meses a 7 años.[51]

Tres de las pacientes contibuaban con síntomas de asma entre 2 y 7 años después de haber cesado la exposición al látex por cambio de puesto de trabajo.[21] Diversos autores han descrito una evolución favorable al cesar la exposición luego de un cambio de puesto laboral o al utilizar guantes sin látex.[23,38]

En diversas circunstancias pueden ocurrir manifestaciones sistémicas clínicas: angioedema, urticaria generalizada o choque anafiláctico debido a la alergia al látex, aunque la mayor parte de las veces se trata de reacciones preoperatorias.

Las reacciones caracterizadas por exposición cutánea a los alergenos de látex son, generalmente, más severas que las originadas por exposición a mucosas o inhalación, pueden manifestarse como rinoconjuntivitis, asma y anafilaxia y, en ocasiones, la muerte.[7] Es de suma importancia considerar que es una causa relevante de reacciones anafilácticas intraoperatorias, después de exploraciones ginecológicas, manipulaciones dentales o pruebas radiológicas con catéteres de látex, reacciones que pueden llegar a ser mortales. Las manifestaciones pueden variar según el paciente, el grado de sensibilidad y el grado de exposición.[52]

El síndrome látex-fruta puede manifestarse como alergia alimentaria por reactividad cruzada con frutas. Las alergias más frecuentes son con: aguacate, castaña, kiwi, plátano, papaya, higo y nuez variando las manifestaciones desde síndrome oral hasta anafilaxia sistémica.[53,54] Se encontró que los pacientes alérgicos a diversas frutas cuentan con 11% de riesgo de reacción al látex y los pacientes con alergia al látex tienen 35% de riesgo de reacción a frutas.[37] El responsable del síndrome de látex-frutas es el Hev b6 o proheveina que comporta homología con citinasas tipo I, proteínas contenidas en el aguacate, castaña, plátano, chirimoya, papaya, chícharos y otros vegetales.[55] Las citinasas se inactivan con el calor por lo que es importante considerar que estos alimentos pueden llegar a tolerarse cocinados. La proteína ácida del kiwi cuenta con reactividad cruzada con el Hev b5.[56]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de alergia al látex se basa en identificar a los pacientes de alto riesgo y dirigir el interrogatorio a los antecedentes de reacción asociada con la exposición al látex; una reacción alérgica de una causa aún no conocida debe discutirse y evaluarse. Los métodos diagnósticos se orientan a la identificación de IgE específica a alergenos de látex mediante la aplicación de pruebas cutáneas.[57]

Se considera antecedente sugerente de alergia al látex cualquier reacción inmediata compatible con alergia tipo I en relación con la exposición a productos de látex (guantes, preservativos, globos, etc.). Los antecedentes de reacciones adversas inmediatas se relacionan con la ingestión de determinados alimentos: plátano, castañas, aguacate, kiwi, papaya, nuez, papa, jitomate.[58] Existen varios factores que pueden afectar la interpretación de antecedentes, como en el caso del asma por látex, como la variabilidad de la intensidad de la exposición, las fuentes de exposición indirecta, la coexistencia de otros alergenos o irritantes en el medio, etc. De hecho, en el estudio de Vandenplas y sus colaboradores solo 39% de los pacientes con asma ocupacional por látex identificaron a los guantes de este material como los causantes de asma.[59]

La prueba cutánea por punción es el método diagnóstico rápido, relativamente seguro y que ofrece una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Para la realización de las pruebas cutáneas se puede utilizar extracto total de guantes de látex por el método de Bradford[60] o prueba cutánea con proteínas purificadas de látex. La prueba cutánea debe efectuarse de 4 a 6 semanas después de un episodio de anafilaxia debido a la pérdida de mediadores de las células cebadas. Estas pruebas deben realizarlas médicos calificados, con la infraestructura necesaria para revertir algún efecto indeseable.[26]

La prueba de provocación específica con látex es, en teoría, la prueba definitiva para el diagnóstico, aunque no está exenta de riesgo y no existe un método estandarizado de provocación con látex aceptado internacionalmente.[61]

La provocación con látex está indicada en caso de discordancia entre la historia clínica y los métodos complementarios (punción e IgE) o si se observa una prueba cutánea positiva en un paciente aparentemente asintomático.[62] La provocación bronquial específica es necesaria en ciertos casos para confirmar el diagnóstico de asma por látex, aunque existe el riesgo de que aparezcan reacciones de broncoespasmo grave o anafilaxia. Este riesgo puede deberse, en parte, a la dificultad para incrementar, progresivamente, las dosis de alergeno y de iniciar con concentraciones bajas, por lo que debe llevarse a cabo, siempre, en condiciones controladas y por personal experto.[63]

Se administran concentraciones progresivamente crecientes de entre 0.0150 y 2.5 mg/mL, inhalando el paciente el volumen corriente durante 2 minutos. La concentración inicial se determina en cada paciente por titulación a punto final (3 mm) por punción. Turjanmaa y

su grupo describieron una prueba de provocación consistente en colocarse un guante de látex sobre la mano humedecida durante 15 minutos. Hubo positividad en 12 de 13 casos y en el paciente restante, que evitó los guantes durante los cuatro años previos, también resultó positivo luego de cuatro horas de tener el guante colocado.[8] Ninguno de los 13 pacientes reaccionó con un guante de vinilo y las provocaciones fueron negativas en los controles efectuados.[8]

TRATAMIENTO

La medida primordial es el retiro de la exposición al látex. Lo indicado es el uso de productos libres de látex para personas con reacciones ante el contacto con este material, lo mismo que con la ingesta de frutas que se relacionen con esta alergia. Los trabajadores que permanecen en áreas con alta exposición deben contar con protección o evitar el contacto. Los guantes de látex deben sustituirse por los que estén libres de este compuesto.[49]

La anafilaxia, rinitis, asma, conjuntivitis, dermatitis y la urticaria deben tratarse en forma convencional.

La prevención es la parte fundamental del tratamiento. Las recomendaciones para disminuir esta alergia en niños que requieran varias cirugías consisten en evitar el contacto con el látex. Para intentar una inmunoterapia específica, lo primero es disponer de un extracto estandarizado.[63] Hev b5 es un alergeno mayor que ha sido modificado en los residuos aminoácidos por mutagénesis de estos aminoácidos; el resultado es la disminución de la actividad de IgE y esta nueva proteína recombinante se considera útil para la inmunoterapia. Las proteínas modificadas de látex inducen pequeñas cantidades de IgE en las células cebadas y disminuyen las reacciones adversas ante la exposición. La heveina (Hev b6.02) es una proteína tridimensional y una buena opción de inmunoterapia específica. Las regiones terminales de esta proteína se modificaron con mutaciones puntuales que disminuyen las concentraciones de IgE específica.[64] Nucera y su grupo aplicaron inmunoterapia oral de látex amoniacal en tres trabajadores de la salud con diagnóstico de alergia al látex de forma grave.[66] Iniciaron con una dilución de 1:10,000, y luego aplicaron las dosis a intervalos de 15 minutos hasta el máximo final de 2 mg; posteriormente, los pacientes recibieron 1 mg por vía oral 2 a 3 veces al día. Con este esquema los síntomas disminuyeron considerablemente. A finales del 2000 varios autores franceses publicaron el primer estudio doble ciego, comparado con placebo, de inmunoterapia subcutánea con látex en trabajadores de la salud.[68]

Nucera y sus colaboradores describieron, en un resumen del congreso de la EAACI en 2001, la aplicación de un extracto de látex para inmunoterapia sublingual (ALK-Abello) en cinco pacientes con manifestaciones causadas por látex, por un mecanismo mediado por IgE y cuatro de ellos tenían alergia a frutas asociada con alergia al látex.[62,66] Se llevó a cabo la desensibilizacion sublingual cada 20 minutos durante tres días, con dosis máxima de mantenimiento de 5 gotas de una solución de 5 mg/mL una vez al día. La desensibilizacion fue debidamente tolerada y, al llegar a la dosis de mantenimiento, los pacientes tuvieron provocaciones con látex negativas y fueron capaces de tomar las frutas que antes les producían síntomas alérgicos.[66]

Patriarca y sus colaboradores administraron el tratamiento de inmunoterapia sublingual de látex a 12 pacientes sin registro de reacciones y tolerancia posterior al uso de guantes.[67]

Sastre y su equipo efectuaron un ensayo abierto en 26 pacientes adultos alérgicos al látex, en el que alcanzaron la dosis de mantenimiento, la prueba de uso de guantes se toleró mejor, pero 24% de las dosis administradas desencadenaron reacciones adversas, aunque sólo 10% de los casos requirió tratamiento.[68] Los esquemas alternativos a la inmunoterapia incluyen: inmunoterapia alergeno-específica, epítopo-específica y las vacunas de ADN. La disponibilidad de alergenos clonados de látex purificado plantea la posibilidad de inmunodiagnóstico específico, y la inmunoterapia específica.[68] En varios ratones y seres humanos se han identificado células T y epítopos B de alergeno de látex. Una vacuna de ADN para Hev b5 provocó una respuesta de anticuerpo específico en ratones Balb/c. En la actualidad se trabaja en una vacuna que logra modificar la respuesta inmunológica alterada.

REFERENCIAS

1. Buss ZS, Kupek E, Fröde TS. Screening for latex sensitization by questionnaire: Diagnostic performance in health care workers. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18(1):12-6.
2. Kumar RP. Latex Allergy in Clinical Practice. Indian J Dermatol. 2012;57:66-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312665/
3. Sussman GL, Beezhold DH, Kurup VP. Allergens and natural rubber proteins. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002.
4. Pollart SM, et al. Latex allergy. Am Fam Physician. 2009;80(12):1413-8.
5. Poley GE, Slater JE. Latex allergy. J Allergy Clin Immunol. 2000;105(6 II):1054-62.
6. Woods JA, et al. Natural rubber latex allergy: Spectrum, diagnostic approach, and therapy. J Emerg Med 1997. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467996002569
7. Sussman GL, Beezhold DH. Allergy to latex rubber. Ann Intern Med. 1995;122(1):43-6.
8. Turjanmaa K, et al. Natural rubber latex allergy. Allergy. 1996;51:593-602.

9. Liebke C, et al. Sensitivity and allergy to latex in atopic and non-atopic children. Pediatr Allergy Immunol. 1996;7(2):103-7.
10. Mavale MS, et al. Latex allergy in children. Arch Pediatr 2003;10(8):700-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12922002
11. Ownby DR, et al. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. J Allergy Clin Immunol. 1996;97(6):1188-92.
12. Saxon A, et al. Prevalence of IgE to natural rubber latex in unselected blood donors and performance characteristics of AlaSTAT testing. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;84(2):199-206. http://www.annallergy.org/article/S1081120610627561/fulltext
13. Brehler R, Kütting B. Natural rubber latex allergy: a problem of interdisciplinary concern in medicine. Arch Intern Med. 2001;161(8):1057-64. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.860
14. Garabrant DH, Schweitzer S. Epidemiology of latex sensitization and allergies in health care workers. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002.
15. Buckland JR, et al. The prevalence of latex allergy in patients with rhinitis. J Laryngol Otol. 2002;116(5):349-51.
16. Bernardini R, et al. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. Clin Exp Allergy. 1999;29(5):681-6.
17. Liss GM, et al. Latex allergy: epidemiological study of 1351 hospital workers. Occup Environ Med. 1997;54:335-42.
18. Niggemann B. IgE-mediated latex allergy - An exciting and instructive piece of allergy history. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21:997-1001.
19. Tarlo SM, et al. Latex sensitivity in dental students and staff: A cross-sectional study. J Allergy Clin Immunol. 1997;99(3):396-401.
20. Kujala V. A review of current literature on epidemiology of immediate glove irritation and latex allergy. Occup Med (Lond). 1999;49(1):3-9.
21. Cremer R, et al. Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. Eur J Pediatr Surg. 2007;17(3):194-8.
22. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anesthesia. Minerva Anestesiol. 2004;70:285-91.
23. Cabañes N, et al. Látex allergy: Position Paper. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(5):313-30. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23101306.
24. Weissman DN, Lewis DM. Allergic and latex-specific sensitization: Route, frequency, and amount of exposure that are required to initiate IgE production. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(2):S57-63. http://www.jacionline.org/article/S0091674902001057/fulltext
25. Ylitalo L, et al. Natural rubber latex allergy in children who had not undergone surgery and children who had undergone multiple operations. J Allergy Clin Immunol. 1997;100(5):606-12. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674997701635.
26. Hepner DL, Castells MC. Latex allergy: an update. Anesth Analg. 2003;96:1219-29.
27. Yeang HY, et al. Allergenic proteins of natural rubber latex. Methods. 2002;27(1):32-45.
28. Van Parijs J, et al. Hevein: an antifungal protein from rubber-tree (Hevea brasiliensis) latex. Planta. Springer-Verlag; 1991;183(2):258-64.
29. Chow KS, et al. Insights into rubber biosynthesis from transcriptome analysis of Hevea brasiliensis latex. J Exp Bot. 2007;58(10):2429-40.
30. Chapman MD. Allergen nomenclature. Clin Allergy Immunol. 2008;21:47-58.
31. O'Riordain G, et al. Cloning and molecular characterization of the Hevea brasiliensis allergen Hev b 11, a class I chitinase. Clin Exp Allergy. 2002;32(3):455-62.
32. Ganglberger E, et al. Hev b 8, the Hevea brasiliensis latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. Int Arch Allergy Immunol. 2001;125(3):216-27.
33. Radauer C, et al. Latex-allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex associated plant food allergy. Mol Immunol. 2011;48(4):600-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2010.10.019
34. Yagami A, et al. Hev B 6.02 is the most important allergen in health care workers sensitized occupationally by natural rubber latex gloves. Allergol Int. 2009;58:347-55.
35. Johansson SG, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001;56:813-24.
36. Holt PG, Thomas WR. Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues. Nat Immunol. 2005;6(10):957-60. http://dx.doi.org/10.1038/ni1005-957.
37. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:881-90.
38. Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? J Allergy Clin Immunol. 1998;101:24-7.
39. Swanson MC, et al. Quantification of occupational latex aeroallergens in a medical center. J Allergy Clin Immunol 1994;94(3 Pt 1):445-51.
40. Rihs HP, et al. HLA-DQ8 and the HLA-DQ8-DR4 haplotype are positively associated with the hevein-specific IgE immune response in health care workers with latex allergy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:507-14.
41. Guillet G, et al. Allergic contact dermatitis from natural rubber latex in atopic dermatitis and the risk of later Type I allergy. Contact Dermatitis. 2005;53(1):46-51.
42. Turjanmaa K. Natural rubber latex allergy: Clinical manifestations (including contact dermatitis) and diagnosis. Rev fr Allergol. 1997;37(8):1177-9.
43. Carlsen BC, et al. Latex allergy and filaggrin null mutations. J Dent. 2011;39(2):122-7.
44. Tücke J, et al. Latex type I sensitization and allergy in children with atopic dermatitis. Evaluation of cross-reactivity to some foods. Pediatr Allergy Immunol. 1999;10(3):160-7.
45. Amaro C, Goossens A. Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: A review. Contact Dermatitis. 2008; 67-75.
46. Dudeck A, et al. Mast Cells Are Key Promoters of Contact Allergy that Mediate the Adjuvant Effects of Haptens. Immunity. 2011;34(6):973-84.
47. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014; 28-36.
48. Pecquet C, Leynadier F, Dry J. Contact urticaria and anaphylaxis to natural latex. J Am Acad Dermatol. 1990;22(4):631-3.
49. Charous BL, et al. Natural rubber latex allergy in the occupational setting. Methods. 2002;27(1):15-21. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046202302000476.
50. Fish JE. Occupational asthma and rhinoconjunctivitis induced by natural rubber latex exposure. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002.
51. Brugnami G, et al. Occupational late asthmatic response induced by latex. Tuber Lung Dis. 1994;75:133.
52. Siegel JF, et al. Latex allergy and anaphylaxis. International anesthesiology clinics. 1993;141-5.
53. Beezhold DH, et al. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. Clin Exp Allergy. 1996;26(4):416-22.
54. Perkin JE. The latex and food allergy connection. J Am Diet Assoc. 2000;100(11):1381-4.
55. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. Biochem Soc Trans. 2002;30(Pt 6):935-40.
56. Lucas JSA, Lewis SA, Hourihane JOB. Kiwi fruit allergy: A review. Pediatric Allergy and Immunology. 2003; 420-8.
57. Khan S, et al. Pitfalls in the diagnosis of latex allergy. Allergol Int. 2010;59(3):305-8.
58. Baut X, et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. Am J Ind Med. 1998;33(2):114-22.
59. Vandenplas O, et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(3):542-7.
60. Hammond JB, Kruger NJ. The Bradford method for protein quantitation. Methods Mol Biol. 1988;3:25-32.
61. Ünsel M, et al. Diagnostic value of specific IgE analysis in latex allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2012;158(3):281-7.
62. Nucera E, et al. Challenge tests in the diagnosis of latex allergy. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010;23(2):543-52.

63. De Queiroz M, et al. Latex allergy in children: Modalities and prevention. Paediatric Anaesthesia. 2009; 313-9.

64. Navarrete MA, et al. Alergia al latex. Farm Hosp. 2006;30:177-86.

65. Leynadier F, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(3):585-90.

66. Nucera E, et al. Latex rush desensitization. Allergy 2001;56(1):86-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167364

67. Patriarca G, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. Anesth Analg 2002;95(4):956-60.

68. Sastre J, Quirce S. Immunotherapy: an option in the management of occupational asthma? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6(2):96-100.

40

Anafilaxia

Socorro Orozco Martínez, María de la Luz García Cruz, María de los Ángeles Juan Pineda, David Mendoza-Hernández

ANTECEDENTES

La anafilaxia la describieron por primera vez Charles Richet y Paul Portier, en 1901, al experimentar con un extracto acuoso de anémonas en un intento por inmunizar perros contra ese veneno. La reacción obtenida fue la contraria: provocaron una respuesta distinta a la profilaxia, de ahí que se haya aplicado el término *ana* opuesto a *philaxis* o protección, anafilaxia.[1]

La anafilaxia es una reacción alérgica aguda, sistémica, casi siempre grave y potencialmente mortal. Es un padecimiento reconocido y temido por la mayoría de los clínicos debido a su asociación con el colapso cardiovascular o asfixia por edema laríngeo de muy rápido inicio y riesgo de muerte.

Desde el punto de vista clínico, los signos y síntomas obedecen a la liberación generalizada de mediadores inflamatorios de las células cebadas y basófilos, con sus consecuentes efectos en los diferentes aparatos y sistemas, incluidos el cutáneo, gastrointestinal, respiratorio, nervioso y cardiovascular. Esto provoca un síndrome multisistémico, variable en su presentación, forma y rapidez de inicio de los síntomas, que lo hace difícil de identificar en muchos casos. Pueden sufrirla pacientes previamente sanos luego de la exposición fortuita en su ambiente habitual, escolar, laboral, en salas de urgencias, con la aplicación de anestesia y en procedimientos quirúrgicos, o bien al recibir tratamientos de inmunoterapia, quimioterapia, anticuerpos monoclonales o agentes biológicos. Los mecanismos de respuesta pueden ser inmunológicos o no inmunológicos.

INCIDENCIA

La incidencia de la anafilaxia va de 3 a 30 por cada 100,000 personas-año.[2] De acuerdo con las Guías de Alergia de la Organización Mundial de la Salud, la incidencia es, incluso, de 130 por cada 100,000 personas de entre 0 y 4 años de edad.[3] Y el índice de mortalidad va de 0.05 a 2% del total de las reacciones.[4]

CAUSAS DE LA ANAFILAXIA

Las causas de la anafilaxia son múltiples y varían según la edad, sexo, lugar de residencia, antecedente familiar de atopia y la coexistencia de alguna otra enfermedad

alérgica. Entre las más frecuentes están: alimentos, medicamentos y venenos de insectos.

La prevalencia de reacción anafiláctica por alimentos es mayor en niños que en adultos y cada vez se observan más cuadros por reacción cruzada de alimentos y alergenos inhalables que requieren el conocimiento especializado para ser diagnosticados adecuadamente. Ejemplo de alimento comúnmente implicado en la anafilaxia es el cacahuate, cuya prevalencia en población norteamericana va de 1 a 2% y en aumento y se sabe que los sensibilizados con Jug r 2 son más susceptibles al edema glótico y anafilaxia.[5]

Con el advenimiento de nuevos medicamentos y agentes biológicos, ahora la anafilaxia también se asocia con los quimoterápicos y anticuerpos monoclonales.

Existen, también, padecimientos como la mastocitosis y el síndrome de activación monoclonal de células cebadas (MCAS) que pueden desencadenar cuadros de anafilaxia por vías diferentes a la alérgica.[6] En el **Cuadro 1** se describen las principales causas de la anafilaxia.

En relación con anafilaxia por veneno de insectos se sabe que de 9.2 a 28.7% de los adultos son sensibles y solo de 0.3 a 7.5% tienen reacciones sistémicas. Existe asociación de entre 20 y 39% entre mastocitosis y alergia al veneno de himenópteros.[7]

DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA

La respuesta anafiláctica, como conjunto de síntomas severos súbitos y progresivos se denomina unifásica y ocurre en minutos a horas después de la exposición al agente causal. Está descrita también una respuesta tardía, bifásica o recurrente que suele aparecer entre 1 y 72 horas posteriores a la exposición.[2]

Existen criterios clínicos diagnósticos que incluyen los diferentes órganos implicados y sus manifestaciones clínicas. **Cuadro 2**

Para establecer el diagnóstico de anafilaxia causada por alimentos, ayuda tener los antecedentes de la dieta del paciente y considerar que la reacción puede sobrevenir después de la ingesta, inhalación o contacto por la piel con el alergeno.

En la sospecha clínica hay que tener en cuenta que la alergia alimentaria es la causa más frecuente de anafilaxia en niños y que la atopia aumenta el riesgo. El diagnóstico en niños se dificulta cuando los síntomas principales son: dolor abdominal, vómitos o dificultad respiratoria. La rápida progresión de síntomas cuando hay urticaria o angioedema debe alertar al clínico en la posibilidad de anafilaxia.

Las anafilaxias más graves son las que se manifiestan con: hipoxia, hipotensión y daño neurológico. De ahí que las anafilaxias graves muestren signos de: cianosis, saturación de oxígeno menor de 92 y 94% en niños, hi-

Cuadro 1. Principales causas de la anafilaxia

- **Alimentos:** frutas, frutos secos, marisco, pescado en adultos; huevo, leche y los anteriores en niños.
- **Fármacos:** beta-lactámicos, antiinflamatorios no esteroides otros antibióticos y medios de contraste.
- **Picadura de insectos:** abejas, avispas, hormigas, garrapatas.

Otras :

- **Mordedura de animales:** víboras, conejos, ratas y ratones
- **Latex:** en personal médico, dentistas y en niños con espina bífida, malformaciones genitourinarias con cirugías múltiples.
- **Inducida por ejercicio:** independiente o previa ingesta de alimento alergénico.
- Inmunoterapia y agentes biológicos
- Inducida por semen
- **Idiopática**

Cuadro 2. Criterios clínicos diagnósticos

1. Inicio agudo de síndrome cutáneo o mucoso (urticaria, eritema generalizado, prurito, edema labial, uvular o lingual) junto con al menos uno de los siguientes:

a) Afección respiratoria (disnea, sibilancias, estridor, disminución del flujo espiratorio pico, hipoxemia)

b) Disminución de la TA o síntomas de disfunción multiorgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)

2. Aparición rápida de dos o más de los siguientes síntomas luego de la exposición a un alergeno potencial:

a) Afección de piel o mucosas

b) Afección respiratoria

c) Disminución de la TA o síntomas de disfunción multiorgánica

d) Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, cólico, vómitos)

3. Disminución de la TA en minutos u horas tras la exposición a un alergeno conocido:

a) Lactantes (1 a 12 meses): TAS menor de 70 mmHg

b) Niños 1 a 10 años: TAS menor de 70 mmHg + (edad años x 2)

c) Niños mayores de 11 años: TAS menor de 90 mmHg o descenso de 30% de su basal.

potensión, confusión, hipotonía, pérdida de conciencia o incontinencia.

En la gravedad de la anafilaxia cobran relevancia el tipo de antígeno, la vía de entrada y los órganos afectados. Otros factores que contribuyen a mayor gravedad y mortalidad por anafilaxia son: edad avanzada, enfermedad respiratoria (asma) o cardiovascular asociada, tratamiento con IECA o betabloqueadores, o mastocitosis de base.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Todos los síntomas y signos mencionados obedecen a las reacciones producidas ante la rápida liberación de histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador plaquetario y otros mediadores en la circulación sistémica, a partir de las células cebadas y basófilos.

Esos mediadores participan en la manifestación de los diversos síntomas por su unión a receptores específicos en los tejidos afectados al momento de la anafilaxia.

La histamina actúa en la piel y vasos sanguíneos, la PGD2 en el cerebro, la piel y vasos sanguíneos. La triptasa activa el complemento; la bradicinina induce hipotensión y edema; los leucotrienos inducen broncoespasmo y edema y, finalmente, el factor activador de plaquetas induce, predominantemente, vasodilatación.

Los mecanismos patogénicos responsables de las manifestaciones en anafilaxia son:

1. Inmunológico IgE dependiente.
2. Inmunológico no IgE dependiente

Otros mecanismos como anafilotoxinas, C3a y C5a, activación del sistema de coagulación, leucotrienos, agregados inmunes y mecanismos autoinmunes.

3. No inmunológico .

Factores desencadenantes como el ejercicio, exposición al agua, aire frío, medios de contraste radiológicos y algunos medicamentos que favorecen liberación de mediadores a partir de mastocitos a través de mecanismos no aclarados.

4. Idiopático

Los padecimientos de origen en procesos de activación de células cebadas y la mastocitosis pueden ser, en realidad, los encasillados entre los problemas de anafilaxia de tipo idiopático. Poder reconocerlo aporta posibilidades diagnósticas de estudios de médula ósea y de tratamientos específicos con inhibidores de la tirosin cinasa que mejoran el pronóstico de los que la padecen.[6]

En un esquema muy completo de Castells se demuestran las diferentes vías de anafilaxia que integran como fenotipos de presentación:

En un esquema muy completo de la doctora Castells , se demuestran las diferentes vías de anafilaxia integrando como fenotipos de presentación 3:

1. Reacciones de hipersensibilidad tipo I
2. Reacciones por tormenta de citocinas y
3. Reacciones mixtas

Además, propone como endotipos de anafilaxia los siguientes:

- Reacciones mediadas y no por IgE
- Activación directa de células cebadas y basófilos
- Reacciones por liberación de citocinas
- Reacciones mixtas

Y al final correlaciona los biomarcadores específicos liberados y medibles en cada una de las diferentes formas de presentación de la respuesta anafiláctica.[8] **Figura 1**

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Entre los estudios de laboratorio útiles para el diagnóstico y pronóstico de un cuadro de anafilaxia están la cuantificación de triptasa sérica y de histamina.

La triptasa aumenta a los 15 minutos de la reacción y alcanza su valor máximo en el trascurso de la primera hora y permanece elevada hasta 5 horas después.

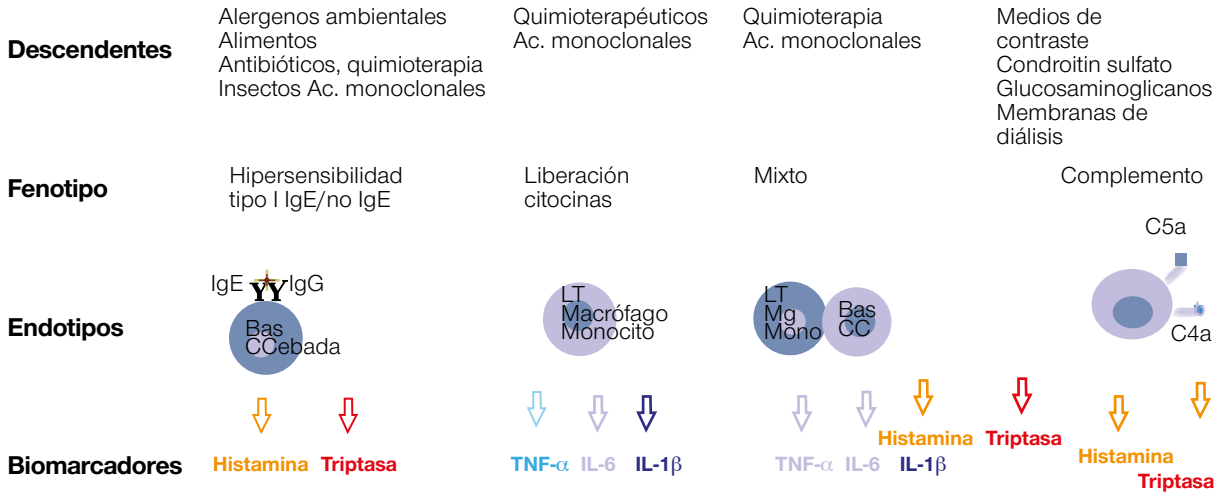
Cualquier elevación superior a 11.4 mcg/L es indicativa de respuesta alérgica aguda en el caso de anafilaxia.[8]

De menor utilidad en el diagnóstico es la cuantificación de la histamina donde la concentración máxima se alcanza a los 5-10 minutos y regresa a las concentraciones normales inferiores a 1 mcg/L a los 60 minutos; la medición requiere de cuidados especiales de la muestra.

Otros estudios útiles para controlar el evento agudo de anafilaxia son las pruebas cutáneas de alergia, cuantificación de IgE sérica específica y ahora, también, la búsqueda intencionada de determinantes alergénicos mayores y asociados con la respuesta de riesgo hacia anafilaxia de manera directa y con fines profilácticos de subsecuentes eventos de riesgo.

La prueba de activación de basófilos (BATs) puede utilizarse en experimentación para el diagnóstico de alergia a la leche, huevo y cacahuate y síndromes de reacción cruzada alimento-polen con mayor especificidad y valor

Figura 1. Vías de generación de anafilaxia.



Simons FER , et all : WAO guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013, 127:587-593 .

predictivo negativo que las pruebas cutáneas y la cuantificación IgE sérica específica, sin perder sensibilidad o valor predictivo positivo. Sin embargo, esta prueba aunque prometedora sigue limitada a investigación en alergia a alimentos.[9]

TRATAMIENTO DE LA ANAFILAXIA

Después del diagnóstico de anafilaxia, el tratamiento debe iniciarse de inmediato. El retraso de algunos minutos puede producir encefalopatía hipóxico-isquémica, o la muerte. Es importante contar en los consultorios y los departamentos de urgencias con protocolos y rutas críticas de tratamiento ya establecidas.

De acuerdo con la OMS, la ruta de tratamiento es la siguiente:

1. Limitar la exposición al alergeno o disparador en la medida de lo posible: (agente diagnóstico o terapéutico, alimento, medicamento, insecto, etc.)
2. Evaluar los siguientes aspectos:
   - Permeabilidad de la vía aérea
   - Respiración
   - Estado circulatorio
   - Estado mental
   - Signos y síntomas asociados (urticaria, angioedema, broncoespasmo)
3. Realizar rápida y simultáneamente los pasos 4, 5 y 6.
4. Solicitar ayuda.
5. Inyectar adrenalina intramuscular en la región anterolateral del muslo, a dosis de 0.01 mg/kg/dosis (0.01 mL/kg/dosis) de una dilución de 1:1000 (1 mg/mL), es decir una ámpula de adrenalina sin diluir. Repetir en 5-15 minutos. La mayoría de los pacientes reaccionan favorablemente a dos dosis. Si se usa autoinyector, 0.3 mg para pacientes que pesan ≥ 30 kg, o autoinyector pediátrico 0.15 mg para pacientes de 10 a 30 kg.
6. Para mejorar el retorno venoso el paciente debe colocarse de espaldas, con las piernas elevadas. No es una posición adecuada si el paciente tiene vómito o dificultad respiratoria.
7. Si está indicado, proporcionar oxígeno suplementario (6-8 L/min).
8. Establecer una vía intravenosa. Administrar líquidos con solución salina isotónica 10- 20 mL/kg en los primeros 5-10 minutos y revalorar.
9. Cuando esté indicado, y en cualquier momento, proporcionar maniobras de respiración, con compresiones torácicas y respiraciones de rescate.

10. Vigilancia, a intervalos frecuentes, de la presión arterial, función y frecuencia cardiaca, estado respiratorio y, de ser posible, saturación de oxígeno.

En el algoritmo (**Figura 2**) se muestra la ruta crítica del tratamiento de pacientes con anafilaxia.

Ante la sospecha de anafilaxia en un paciente, luego de la evaluación rápida de su estado general, es necesario iniciar las medidas de corrección de los síntomas, paso a paso.

Es importante contar con un equipo multidisciplinario para que en el momento en que surjan las complicaciones o haya falta de respuesta a las medidas habituales, pueda iniciarse de inmediato la atención más especializada en cuidados intensivos.

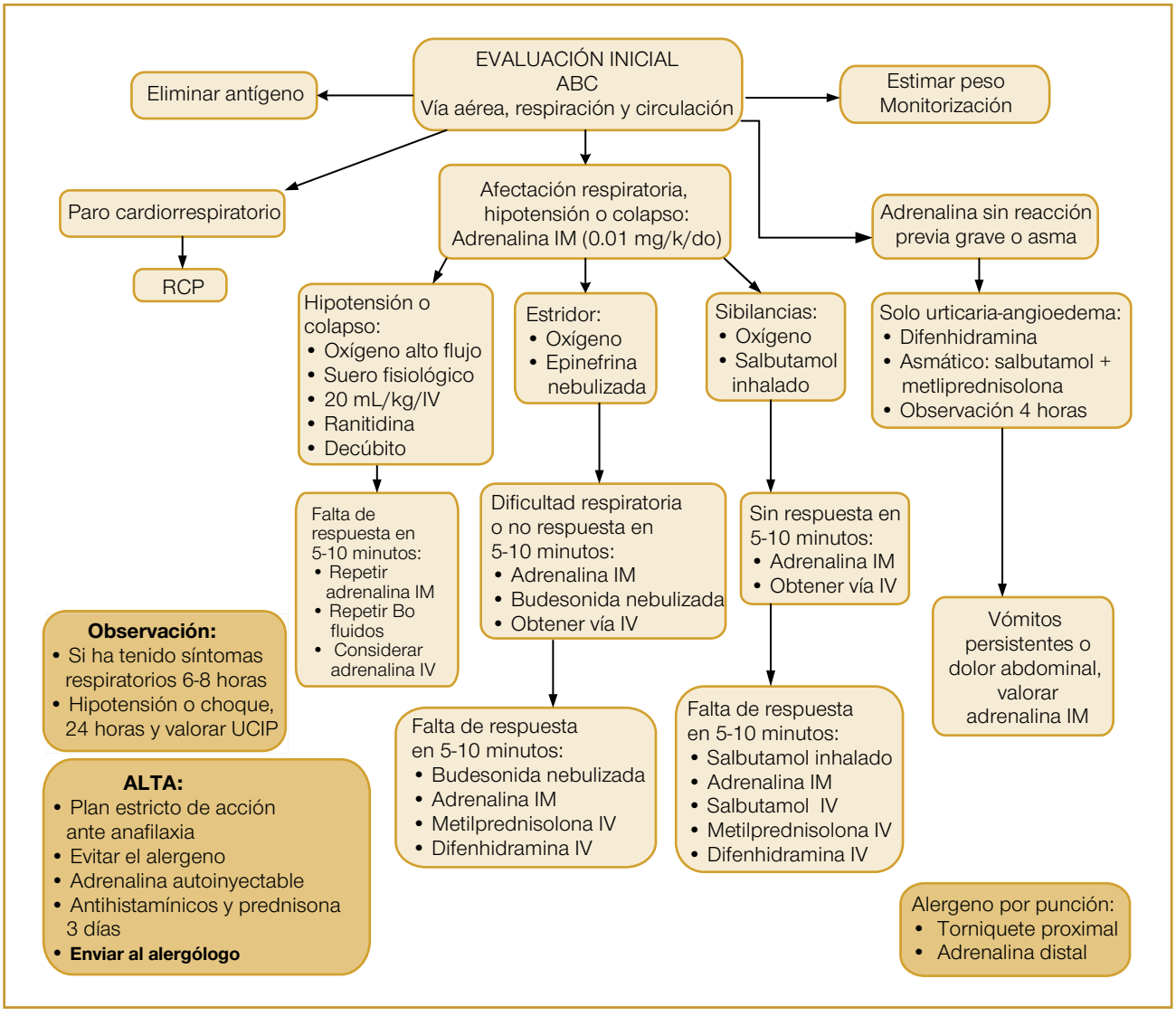
Es común que al alergólogo le llegue el paciente estable, después de haber pasado un muy mal momento en urgencias, pero con una interrogante total en relación con lo ocurrido, lo que le administraron y lo que debe hacer a futuro. Siempre debemos asegurarnos de explicar puntualmente al paciente su diagnóstico y darle por escrito los procedimientos practicados.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Adrenalina

La adrenalina sigue siendo el medicamento de primera elección para tratar la reacción anafiláctica, y debe administrarse inmediatamente a todo paciente con los

Figura 2. Ruta crítica del tratamiento de pacientes con anafilaxia. Algoritmo para tratamiento.



criterios clínicos diagnósticos. Los efectos simpáticomiméticos de la adrenalina tienen propiedades que permiten revertir los efectos fisiopatológicos de la anafilaxia. Sus efectos alfa-adrenérgicos incrementan las resistencias vasculares periféricas, revierten la vasodilatación periférica de estos pacientes al mismo tiempo que disminuye la urticaria y el angioedema. Sus efectos beta-adrenérgicos son también cronotrópico e inotrópico positivo en el corazón, y los B2 provocan, además, broncodilatación y disminución de la liberación de mediadores inflamatorios de células cebadas y basófilos. En conjunto, todos estos efectos ayudan a revertir el proceso de anafilaxia y a disminuir las manifestaciones cutáneas, cardiovasculares y respiratorias.

La dosis de adrenalina es de 0.01 mL/kg/dosis de una dilución de 1:1000. Se debe administrar por vía intramuscular, en la región anterolateral del muslo. No se indica la administración subcutánea porque la vasoconstricción local que condiciona limita su absorción y, por ende, sus efectos. Los autoinyectores de adrenalina vinieron a revolucionar el tratamiento de los pacientes al permitir la administración más temprana del medicamento, incluso a veces por el mismo paciente. No se encuentran disponibles en nuestro país. Las presentaciones más conocidas son: Epipen (0.3 mg) y Epipen jr (0.15 mg). Es necesario adiestrar a los pacientes para la aplicación correcta.

Es frecuente que se requieran dosis repetidas de adrenalina, que deberán administrarse cada 5-15 minutos, con valoración estrecha del paciente.

La adrenalina tiene efectos adversos graves, como: vasoconstricción intensa, isquemia e infarto de miocardio, como los más relevantes. Sin embargo, la misma anafilaxia puede generarlos y, en general, el riesgo-beneficio es mucho mayor a favor de la administración de la adrenalina. Estos efectos son más frecuentes con la administración intravenosa.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos H1 no están indicados en el tratamiento inicial de la anafilaxia y no deben sustituir a la administración rápida de adrenalina. Su inicio de acción es lento y, por ello, es poco lo que limita los síntomas de de anafilaxia, los han relegado a ser medicamentos de segunda o tercera línea de tratamiento. Son eficaces, sobre todo, para disminuir síntomas cutáneos, como la urticaria y el prurito. Su administración IV se asocia, además, con hipotensión arterial. No son eficaces para disminuir los efectos cardiovasculares, respiratorios o gastrointestinales de la anafilaxia. Los medicamentos de elección son: cetirizina y difenhidramina. Si el paciente no vomita se recomienda dar cetirizina por vía oral a dosis de 0.25 mg/kg que ha demostrado un efecto muy similar a la difenhidramina (1 mg/kg; IV o IM) en cuanto al inicio de acción, y efectos con mayor duración de su acción, menos sedación y sin riesgo de hipotensión que puede provocar la administración intravenosa de difenhidramina.

Corticoesteroides

De acuerdo con las guías de la OMS, los esteroides no forman parte del tratamiento inicial de pacientes con anafilaxia. En análisis sistemáticos de Cochrane no se encontraron estudios que permitan establecer recomendaciones definitivas a favor o en contra de los esteroides en anafilaxia, por lo que se requiere más información al respecto. Los glucocorticoides siguen indicándose en situaciones de anafilaxia porque pueden prevenir la anafilaxia bifásica, que puede presentarse incluso en 20% de los pacientes, aunque se sabe que su inicio de acción es tardado (4 a 6 horas). Si se indican, se recomienda: metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg en bolo intravenoso, o hidrocortisona a dosis de 200 mg en mayores de 12 años y adultos, o 10-15 mg/kg en menores de 12 años, insistiendo que no son tratamiento de primera línea y deberán administrarse después de la adrenalina y el tratamiento inicial.[10]

Líquidos

Los pacientes con anafilaxia sufren hipovolemia real y relativa. La vasodilatación generalizada condiciona hipovolemia relativa. El aumento de la permeabilidad vascular puede provocar que, incluso, 35% del volumen circulante se pierda en los primeros 10 minutos. Por lo anterior, la reposición de volumen forma parte de la primera línea de tratamiento. Si la hipotensión arterial persiste después de una primera dosis de adrenalina, debe asumirse que el paciente tiene pérdida de volumen intravascular y, una vez establecida una vía intravenosa debe procederse a la administración de volumen antes de la segunda dosis de adrenalina.

No existen los suficientes ensayos clínicos controlados que permitan recomendar la administración de coloides en vez de cristaloides para tratar a los pacientes con anafilaxia. Lo que sí está demostrado es que los coloides no mejoran la supervivencia de los pacientes.

De acuerdo con las guías de la OMS, la recomendación es la solución salina isotónica, a dosis de 20 mL/kg, en bolo, en los primeros 10-15 minutos, y repetir con el

mismo intervalo hasta normalizar la presión arterial del paciente.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores beta adrenérgicos están indicados siempre y cuando haya broncoespasmo, solo como tratamiento coadyuvante. La recomendación es: salbutamol o la asociación salbutamol-bromuro de ipratropio, como nebulización, y repetirlo según las necesidades de cada paciente.

Los pacientes con estridor laríngeo, pueden beneficiarse con la administración de epinefrina racémica nebulizada, tambien únicamente como terapia adyuvante, que no sustituye a la administración de adrenalina IM.

Periodo de observación y alta del paciente

Incluso, 3% de los pacientes pueden tener una reacción de anafilaxia bifásica, que se define como la recurrencia de síntomas después de la remisión inicial, y puede aparecer desde 1 hora hasta 72 horas después de los síntomas iniciales. Esta reacción bifásica se manifiesta en 5 a 20% de los pacientes y, específicamente, en niños, incluso en 3% de ellos, una reacción severa que amerite tratamiento más intenso. El riesgo de anafilaxia bifásica es mayor para los pacientes en quienes se inició tardíamente el tratamiento, tienen síntomas más severos, y requirieron de más dosis de adrenalina.

Tomando en cuenta lo anterior, y que la mayor frecuencia de reacción bifásica sobreviene en las primaras 4-6 horas, se recomienda, por lo menos, un periodo de vigilancia de 6 horas en estos pacientes. Desde luego que cada caso debe individualizarse, y la decisión de vigilarlos por más tiempo se tomará en conjunto con los padres, considerando los factores de riesgo del paciente, la distancia de la casa al hospital, y el nivel socioeconómico-cultural de la familia.

Como tratamiento especializado, con un alergólogo inmunólogo, hay posibilidad de una vez encontrado el origen de la anafilaxia, desensibilizar de forma específica al paciente para evitar la reincidencia del cuadro y mejorar el pronóstico de vida.

Con el advenimiento de la biología molecular hoy es más factible encontrar la fracción antigénica específica capaz de desencadenar el cuadro de anafilaxia y discernir entre los que son alérgicos con riesgo mayor o menor de cuadros severos.

La anafilaxia sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico aun a pesar de que cada día se dispone de mejores métodos de diagnóstico y tratamiento de alta especialidad que facilitan la adecuada identificación y aseguran mejor calidad de vida a los pacientes con este problema.

REFERENCIAS

1. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactins. In Middleton E, Reed CE. Allergy Pinciples and Prctice. 5a ed. New York: Mosby, 1998:1079-92.
2. Lindsey E. Moore, DO, Ann M. Kemp, et al. Recognition, treatment and prevention of Anaphylaxis. Immunol Allergy Clin N Am 2015; 35:363-74.
3. Estelle FR, et al. WAO Guidelines: 2013 update of evidence based medicine on Anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol 2013; 162:193-204.
4. Sampson HA, Muñoz Furlong, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. JACI 2006;117:391-7.
5. Ciprandi G, et al. Letter to the Editor: Walnut anaphylaxis. The usefulness of molecular-based allergy diagnostics. Immunology Letters 2014;161:138-9.
6. Lieberman P, et al. Anaphylaxis: a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115: 341-84.
7. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to Insect Venom Allergens: Role of Molecular Diagnostics. Curr Allergy Asthma Rep 2015; 15: 26.
8. Castells M. Diagnosis and management of Anaphylaxis in precision medicine. JACI 2017; 140 (2):321-33.
9. Muraro A, Werfel T, et al. EAACI food allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-25.
10. Simons, et al. World Allergy Organization Journal. International Consensus on Anaphylaxis 2014;7:9.

41

Alergia a la picadura de himenópteros

Alfredo Arias-Cruz, Francisco Navarrete-Suárez

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de las reacciones ocasionadas por las picaduras de insectos suelen ser locales, de menos de 5 cm de extensión, con síntomas tolerables y generalmente de alivio espontáneo en minutos u horas. Sin embargo, algunas reacciones locales pueden ser de gran tamaño y durar incluso varios días. Asimismo, las picaduras de insectos también pueden ser causa de reacciones sistémicas, algunas de ellas llegan a ser fatales.

Si bien diversos insectos pueden causar reacciones alérgicas por su picadura, los que con mayor frecuencia ocasionan este tipo de reacciones pertenecen al orden *Hymenoptera* e incluyen abejas, abejorros, avispas, avispones y hormigas.

El primer registro de una reacción alérgica sistémica por veneno de himenóptero corresponde a la muerte del faraón Menes de Menfis en el año 2640 aC, en cuya tumba se describe la manifestación de una reacción letal al haber sido picado por una avispa.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con algunos estudios, entre 56 y 95% de la población podría sufrir picaduras por este tipo de insectos al menos una vez en su vida.

Se calcula que alrededor de 15% de las personas que sufren picaduras de insectos pueden padecer reacciones locales grandes.

La prevalencia de reacciones sistémicas por picadura de himenópteros varía de 0.4 a 0.8% en niños y de 3 a 8.9% en adultos. Estas reacciones representan hasta 34.1% de todas las causas de anafilaxia. Aproximadamente 20% de las muertes por anafilaxia se deben a picaduras de himenópteros. Se calcula que por esta causa ocurren al menos 40 muertes por año en Estados Unidos y de 0.03 a 0.48 muertes por cada millón de habitantes en Europa.

CUADRO CLÍNICO

Las reacciones locales habituales (no alérgicas) por picadura de himenóptero consisten en la aparición de una roncha eritematosa que se acompaña de prurito y dolor.

Las reacciones locales grandes se caracterizan por ser generalmente mayores de 10 cm de diámetro, circundan el sitio de la picadura y duran más de 24 horas. Se acompañan de edema, eritema, aumento de la temperatura local y prurito.

Las reacciones alérgicas sistémicas son generalmente mediadas por IgE. Pueden ser leves, cuando se limitan

a la aparición de manifestaciones cutáneas (prurito, eritema, urticaria y angioedema) o graves, cuando ocurre afectación respiratoria (edema de garganta o laríngeo, broncoespasmo) o cardiovascular (hipotensión, choque, arritmias). Algunos pacientes pueden padecer también manifestaciones gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal) o neurológicas (convulsiones). **Cuadro 1**

Algunos pacientes pueden padecer reacciones inusuales tardías, que son mediadas por diferentes mecanismos inmunológicos. Estas reacciones incluyen: mielitis, neuritis, trastornos hematológicos, afectación miocárdica y nefritis.

Los factores que influyen en la gravedad de la reacción alérgica al veneno de himenópteros incluyen: antecedente de reacciones sistémicas graves, tipo de insecto (mayor con picaduras de abejas), edad avanzada, enfermedades cardiovasculares o respiratorias preexistentes, mastocitosis sistémica y administración de algunos medicamentos (beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Por el contrario, los pacientes con antecedente de reacciones locales grandes o reacciones sistémicas leves (especialmente niños), así como los sujetos que reciben inmunoterapia específica tienen menor riesgo de padecer reacciones alérgicas graves.

DIAGNÓSTICO

Una vez que se ha atendido una reacción alérgica en un paciente aún no diagnosticado, se recomienda referirlo a un especialista en alergia e inmunología clínica para su evaluación y confirmación diagnóstica.

El diagnóstico de la alergia al veneno de himenópteros se sustenta en la historia clínica y la identificación de sensibilización mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE sérica específica (**Figura 1**).

TRATAMIENTO

La mayor parte de las reacciones locales habituales son de alivio espontáneo y pueden no requerir tratamiento farmacológico. La aplicación de compresas frías ayuda al alivio de los síntomas locales. En ocasiones puede requerirse algún antihistamínico, analgésico o ambos por vía oral. En el caso de las reacciones locales grandes puede requerirse la administración tópica de un corticoesteroide y, ocasionalmente, un ciclo corto de corticoesteroide oral.

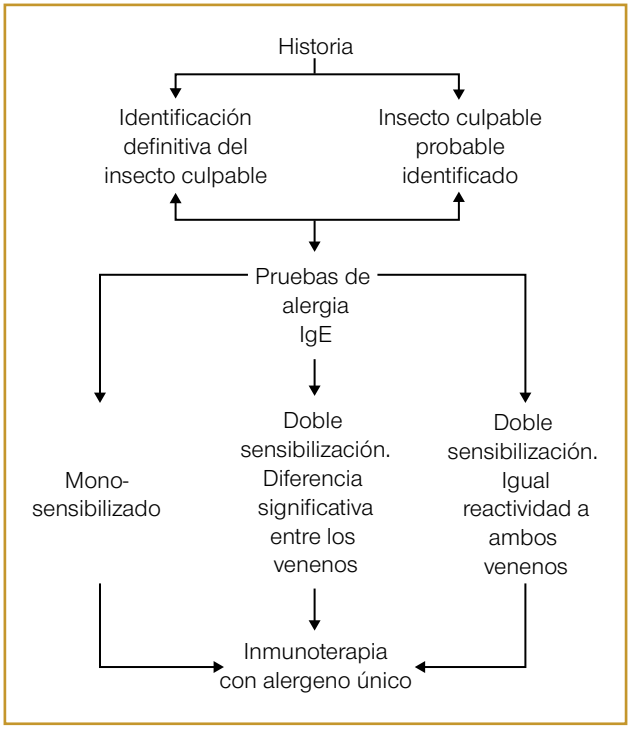
Las reacciones sistémicas deben atenderse de acuerdo con las manifestaciones clínicas. Si la reacción es leve y se limita a urticaria, angioedema o ambos, sin datos de afectación a funciones vitales, puede tratarse con antihistamínicos. Si el paciente muestra datos de anafilaxia debe administrarse epinefrina por vía intramuscular y considerar otros fármacos, según sea la manifestación clínica de la reacción.

La inmunoterapia específica es actualmente el único tratamiento que puede prevenir la morbilidad y mortalidad, mantener riesgo bajo de reacción sistémica y mejorar la calidad de vida. Este tratamiento debe administrarlo un especialista en alergia e inmunología clínica y está indicado cuando existe el antecedente de reacción sistémica grave y se demuestra sensibilización mediante pruebas cutáneas o IgE sérica específica (**Figura 1**). En la mayoría de los pacientes la protección

Cuadro 1. Clasificación de Mueller de reacciones sistémicas a picaduras de insectos (**A**) y modificada de acuerdo con Ring y Messmer (**B**)

A	
Grado I	Urticaria generalizada, prurito, malestar y ansiedad
Grado II	Cualquiera de las anteriores, más dos o más de las siguientes: angioedema, constricción del tórax, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, mareos
Grado III	Cualquiera de las anteriores más dos o más de las siguientes: sibilancias, estridor, disartria, ronquera, debilidad, confusión, sensación de desastre inminente
Grado IV	Cualquiera de las anteriores más dos o más de las siguientes: colapso, pérdida de la conciencia, incontinencia, cianosis
B	
Grado I	Síntomas dérmicos generalizados (rubor, urticaria generalizada, angioedema)
Grado II	Síntomas leves o moderados pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales (o los tres)
Grado III	Choque anafiláctico, pérdida de la conciencia
Grado IV	Paro cardiaco, apnea

Figura 1. Algoritmo para la atención de pacientes con reacciones alérgicas por picaduras de himenóptero.



perdura durante varios años después de haber recibido inmunoterapia con veneno por espacio de tres a cinco años. En los casos con mayor riesgo de recurrencia de reacciones se recomienda continuar con la administración de inmunoterapia específica por más de cinco años.

PREVENCIÓN

Los pacientes con reacciones sistémicas originadas por picaduras de himenópteros deben recibir información de las medidas de prevención para evitar que el evento se repita. Estos pacientes deben recibir adiestramiento para la autoadministración de epinefrina en caso de eventos similares futuros. Asimismo, debe recomendarse la portación de una identificación médica que alerte del diagnóstico de alergia por picadura de himenópteros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM; 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. J Allergy Clin Immunol 2011;127:852-4.
2. Méndez JI, Huerta LJ, Bellanti JA, Ovilla MR, Escobar GA. Alergia: enfermedad multisistémica: fundamentos básicos y clínicos. México: Panamericana, 2008.
3. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, et al. Diagnosis and management hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. Clin Exp Allergy 2011;41(9):1201-20.
4. Arias Cruz A, Gonzalez Diaz SN. Breakfast simposium: University Training Program – Universidad Autónoma de Nuevo León: Insecto Allergy.
5. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberenik JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005;60(41):1339-49.
6. Fernandez J. Distribution of vestid species in Europe. Curr Opinion Allergy Clin Immunol 2004;4(4):319-24.
7. Pesek RD, Lockey RF. Management of insect sting hypersensitivity: An update. Allergy Asthma Immunol Res 2013;5(3)129-137.
8. Mingomataj E, Bakiri A, Ibranji A, Sturn G. Unusual reactions to Hymenoptera stings: What should we keep in mind? Clinic Rev Allerg Immunol 2014;47:91-99.
9. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9(4):334-7.
10. Demain JG, Minaei AA, Tracy JM. Anaphylaxis and insect allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10(4):318-22.
11. Bilò MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. Allergy 2011 Jul;66 Suppl 95:35-7.
12. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin Exp Allergy 2009;39(10):1467-76.
13. Hamilton RG. Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10(4):323-9.
14. Tracy JM, Lewis EJ, Demain JG. Insect anaphylaxis: addressing clinical challenges. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11(4):332-6.
15. Golden DB. Long term outcome after venom immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10(4):337-41.

42

Métodos diagnósticos *in vivo*

Carol Vivian Moncayo-Coello, Aurora Meza, Alfredo Arias-Cruz

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud sitúa a las enfermedades alérgicas entre los padecimientos más frecuentes y representan la enfermedad crónica más común en niños.[1] En muchos lugares los especialistas ven a la alergia como una enfermedad que afecta a un solo órgano, mientras que la gran mayoría de los pacientes tienen enfermedad alérgica en diversos órganos. Un ejemplo de esto es la alergia respiratoria en la que por lo general coexisten la rinitis alérgica y el asma.[2] Por esta razón, los pacientes con enfermedades alérgicas deben ser atendidos por especialistas en alergia para establecer el diagnóstico correcto y temprano de estos padecimientos.[1,3]

El diagnóstico de las enfermedades alérgicas debe basarse en las características clínicas y evidencia de sensibilización a un alergeno que demuestre la existencia de inmunoglobulina E (IgE) específica. Las pruebas cutáneas con sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico de alergia son la técnica por excelencia.[1-3]

Los métodos diagnósticos *in vivo* incluyen:[1-3] pruebas cutáneas por métodos de punción, intradérmicas, de parche y de provocación nasal, ocular, oral y bronquial.

Las pruebas cutáneas por punción e intradérmicas son fundamentales en el diagnóstico de alergia mediada por IgE (hipersensibilidad tipo I). Las pruebas cutáneas pueden practicarse a cualquier edad, siempre deben llevarse a cabo con métodos perfectamente validados y por médicos experimentados.[1-3]

Las pruebas de parche son de gran utilidad en pacientes con sospecha de dermatitis por contacto (alergias con hipersensibilidad tipo IV) o con hipersensibilidad-tardía a fármacos.[2]

PRUEBAS CUTÁNEAS CON ALERGENO

Las pruebas cutáneas con alergeno son el método más utilizado para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. La mayor parte de las guías de diagnóstico y tratamiento publicadas por las sociedades internacionales de alergia recomiendan las pruebas cutáneas por punción como el mejor método *in vivo* para el diagnóstico de enfermedades mediadas por IgE.[4]

De acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, antes de practicar una prueba *in vivo* es necesario evaluar

la condición del paciente, seleccionar el sitio donde se aplicará la prueba (generalmente la espalda o los antebrazos), la técnica a aplicar y la calidad y tipo de alergenos. Es necesario suspender los medicamentos que pudieran tener un efecto supresor de la pápula y el eritema. Se recomienda suspender los antihistamínicos de primera y segunda generación (clorfenamina, difenhidramina e hidroxizina y fexofenadina, cetirizina y loratadina, respectivamente), por lo menos siete días antes de realizar las pruebas; los antidepresivos tricíclicos seis días antes y los fármacos anti-H2 un día antes. No es necesario suspender los antagonistas de los leucotrienos ni los antihistamínicos oftálmicos; sin embargo, se recomienda suspender la administración de esteroides tópicos tres semanas previas al estudio.[1,2,5]

PRUEBA CUTÁNEA MEDIANTE PUNCIÓN

Reproduce una reacción mediada por inmunoglobulina E (IgE) o de hipersensibilidad inmediata. Para su realización, se coloca una gota del extracto alergénico (concentración 1:10) en la cara anterior del brazo o en la espala y se hace una ligera punción en la epidermis, de esta forma penetra el extracto y se pone en contacto con las células presentadoras de antígenos (mastocitos), responsables de la reacción alérgica. Deben aplicarse dejando una distancia de 2 cm entre cada reactivo para evitar resultados falsos positivos por contaminación cruzada.[6]

En los pacientes sensibilizados se producirá una respuesta inflamatoria con habón y eritema. Esta respuesta inicia en los primeros 10 minutos, con pico a los 15 a 20 minutos. El resultado se medirá en milímetros (mm) del diámetro mayor de la pápula y el eritema (**Figura 1**).[1-9]

Punción-punción

Es una variante de la prueba por punción para el diagnóstico de alergia a alimentos que consiste en pinchar con una lanceta la sustancia a probar (alimento) y luego realizar una punción en la piel del paciente, como resultado se observará la aparición de un habón en el paciente sensibilizado. El resultado negativo con alimento fresco permite excluir sensibilización alimentaria.[10]

PRUEBAS INTRADÉRMICAS

Consisten en aplicar 0.02 mL del extracto alergénico diluido en la dermis del antebrazo del paciente y evaluar la respuesta dependiente de IgE (habón y eritema) después de 15 a 20 minutos, de la misma manera que con las pruebas por punción. Se considera positiva una pápula de al menos 5 mm de diámetro. Estas pruebas se reservan para los pacientes con respuesta débil en las pruebas por punción y datos clínicos muy sugerentes de alergia. Sus desventajas son: costo elevado, son más laboriosas, tienen mayor posibilidad de falsos positivos y mayor riesgo de reacciones alérgicas severas.[1,2,6,7,8,11]

PRUEBAS DE PARCHE O EPICUTÁNEAS

La prueba de parche es una herramienta utilizada para establecer el diagnóstico de hipersensibilidad tardía como dermatitis por contacto alérgica y alergia alimentaria, así como para descartar que se trate de una dermatitis irritativa.

La dermatitis por contacto alérgica y la dermatitis irritativa son poco frecuentes en la edad pediátrica de acuerdo con algunos autores. Sin embargo, la dermatitis por contacto alérgica debe sospecharse en pacientes pediátricos cuando cursan con dermatitis atópica, dermatitis por contacto en las manos, dermatitis plantar juvenil y dermatitis numular de difícil control.

En adultos, la dermatitis por contacto es un problema frecuente, asociado con actividades profesionales, uso de bisutería y perfumes. En niños, la incidencia es mucho menor, la mayoría de los casos se relacionan con metales y calzado (cuero, caucho, tintes). La prueba de parche consiste en la exposición experimental limitada, local y temporal, con lo que se comprueba no solo el efecto irritativo de determinada sustancia, sino la facilidad del paciente para padecer dermatitis por contacto.

Las pruebas de parche diseñadas por Jadassohn en 1896, también llamadas pruebas epicutáneas, son la prueba científica y el patrón de referencia para el diagnóstico de dermatitis por contacto alérgica (grado de recomendación: fuerte, evidencia C).

Las pruebas de parche son un método sencillo y de fácil aplicación, con la ventaja sobre las técnicas *in vitro* de ser efectuadas en la propia piel. Tienen sensibilidad y especificidad de alrededor de 70%, que pueden variar según el hapteno estudiado. Como otras pruebas clínicas, el resultado de las pruebas de contacto puede estar afectado por un gran número de factores, como la variabilidad del observador, el momento de lectura, la calidad de las sustancias de la prueba, la irradiación de la piel previa por luz ultravioleta, la administración de esteroides tópicos u orales y la fase del ciclo menstrual.[5,12]

Figura 1. Medición de la respuesta alérgica.

Técnica de aplicación

La prueba de parche se aplica en una zona de la piel libre de lesiones, evitando la limpieza de la zona y tratamientos tópicos y sistémicos, la espalda es la región más apropiada para esta prueba. También se recomienda que sea un área libre de vello.

Se utilizan sustancias a las concentraciones recomendadas para evitar falsos positivos por efecto irritativo. Las sustancias elegidas se corresponderán con la historia clínica y sospecha diagnóstica, mezcladas con vehículo acuoso (los principales son vaselina, agua, acetona o alcohol); se aplican en apósitos ideados para este propósito, existe también una serie de reactivos ya comercializados con alergenos de contacto (TRUE-test);[12,13] éstos son actualmente los únicos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA). **Figura 2**

Lectura de las reacciones

Se recomienda retirar los parches a las 48 horas y esperar al menos 30 minutos antes de realizar la primera lectura. Además, debe dejarse marcada la zona de la piel donde estuvieron colocados los parches para las lecturas posteriores, que se realizarán a las 72-96 horas y en algunas ocasiones incluso 5 a 7 días después, según el alergeno aplicado. En caso de encontrar una respuesta de urticaria se debe esperar al menos 60 minutos hasta 24 horas para realizar la primera lectura.

La morfología de una prueba positiva muestra eritema, edema y pequeñas vesículas que se extienden ligeramente más allá de los bordes de la zona demarcada en la superficie de la piel que ha estado en contacto con el alergeno. El alivio rápido de la reacción a la prueba después de retirar el parche sugiere irritación (**Cuadro 1**).[5,12]

Figura 2. Pruebas de parche.

Cuadro 1. Interpretación de los resultados de las pruebas de parche[5]

Interpretación y precisión	ICDRG
Dudoso 1%	¿? Mácula pálida
Posible 20-50%	+ Eritema, infiltración y posiblemente pápulas
Probable 80-90%	++ Eritema, infiltración, pápulas y vesículas
Muy probable 95-100%	+++ Eritema intenso, infiltración y vesículas coalescentes (reacción ampollosa)
Reacción irritante negativa	- Reacción irritante
No probada	- Reacción no probada

ICDRG: International Contact Dermatitis Research Group.

En general, las reacciones irritativas ocurren de forma temprana y desaparecen rápidamente, mientras que las reacciones alérgicas exhiben un patrón creciente durante varios días. Por este motivo, se recomienda hacer una lectura no solo al día 2, sino posteriormente porque muchas reacciones irritativas pueden determinarse erróneamente como positivas.[5,12,14,15]

Los pilares del diagnóstico de las dermatitis por contacto alérgica son la historia clínica, el examen físico y las pruebas de parche. Por último, ante una prueba positiva es necesario e imprescindible buscar la relevancia de esta sensibilización con la historia clínica del paciente. Diversas publicaciones han revisado las pruebas de parche en niños y coinciden que deben practicarse en todos los casos en que exista sospecha de dermatitis por contacto alérgica.

En México, en un estudio realizado por Gutiérrez y colaboradores, se encontró como primer agente causal de la dermatitis por contacto alérgica en adultos el níquel, seguido del cromo, fragancias y cobalto.[16]

Otros estudios europeos realizados en niños encontraron positividad en pruebas de parche para metales (mercurio, níquel, cobalto, cobre), cosméticos, fragancias y hule.[16,17,18]

PRUEBAS DE RETO

Las pruebas de reto son de utilidad en la evaluación de los pacientes en quienes se sospecha sensibilidad a alergenos u otros agentes, pero los datos clínicos y la realización de otras pruebas no han sido concluyentes para la confirmación diagnóstica. En estas pruebas se administra en forma progresiva la sustancia a investigar en un medio controlado. La vía de administración de las sustancias a probar puede ser oral, nasal, conjuntival o bronquial. Es indispensable que las pruebas de reto sean realizadas por profesionales capacitados y previa obtención del consentimiento informado. Deberán efectuarse únicamente en clínicas u hospitales y contar con planes de acción y equipo necesario para la atención de posibles reacciones adversas.

De acuerdo con el conocimiento o no de la sustancia administrada por parte de quien realiza la prueba y del paciente, las pruebas de reto pueden ser: abiertas (cuando el médico y el paciente conocen la sustancia a probar), simple ciego (cuando solo el médico conoce la sustancia) o doble ciego (cuando ambos desconocen la sustancia). Las usadas más comúnmente son las abiertas. Las pruebas simple y doble ciego se realizan cuando hay duda de los resultados de las pruebas abiertas. Aun cuando las pruebas doble ciego se consideran el patrón de referencia para el diagnóstico de algunas afecciones alérgicas (como la alergia a alimentos), por su complejidad, su uso es más limitado y son más utilizadas en estudios de investigación clínica.

Pruebas de reto oral

Pueden aplicarse en casos de sospecha de reacciones de hipersensibilidad a alimentos, aditivos o a fármacos.

En el caso de los alimentos y aditivos, una prueba puede resultar positiva en casos de hipersensibilidad y de intolerancia. Su interpretación puede verse afectada por la subjetividad de los síntomas.

Las pruebas de reto oral con fármacos pueden practicarse en pacientes con duda o sospecha clínica de hipersensibilidad a algún fármaco. Las pruebas *in vivo* e *in vitro* para detección de anticuerpos específicos no han podido identificar sensibilización o no han podido efectuarse por algún motivo. En el capítulo de alergia a medicamentos se tratan estos procedimientos diagnósticos con mayor detalle.

Pruebas de reto nasal

Las pruebas de reto nasal son útiles en pacientes con rinitis y sospecha de sensibilización a aeroalergenos; las pruebas cutáneas o pruebas *in vitro* para la identificación de IgE específica han sido negativas. Son particularmente relevantes cuando se sospecha rinitis alérgica local. Para la realización de estas pruebas se utiliza una sustancia diluyente y el alergeno a probar. Primero se administra el diluyente solo (como control negativo) y posteriormente el aeroalergeno en nebulización a concentraciones progresivamente mayores. Una prueba positiva se distingue por la aparición de síntomas nasales característicos de rinitis (rinorrea, estornudos y prurito). La obstrucción nasal resultante del reto con el alergeno puede medirse, objetivamente, con rinomanometría.

Pruebas de reto conjuntival

Estas pruebas están indicadas en pacientes con diagnóstico clínico de conjuntivitis alérgica, con la finalidad de probar la sensibilidad a los aeroalergenos. De forma similar a las pruebas de reto nasal, en estas pruebas se utiliza, inicialmente, una solución diluyente aplicada en gota en el saco conjuntival; posteriormente se administra a concentración creciente del alergeno a probar. Una prueba positiva se caracteriza por la aparición de síntomas de conjuntivitis, que incluyen: prurito, epífora, hiperemia y quemosis.

Pruebas de reto bronquial

Las pruebas de reto bronquial son útiles para la identificación de hiperreactividad bronquial. Pueden ser inespecíficas (exposición a ciertos fármacos que inducen broncoconstricción o a estímulos físicos como el ejercicio) o específicas (exposición a alergenos específicos).

Pruebas inespecíficas de reto bronquial

Prueba de metacolina. En primera instancia se practica una espirometría basal y luego se administra en nebulización la metacolina a dosis crecientes, hasta conseguir la reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) mayor de 20% respecto del valor basal. A la dosis necesaria para obtener este efecto se le denomina PC.[19,20]

Prueba de carrera libre. Primero se practica una espirometría basal y, posteriormente, el paciente corre durante seis minutos en una banda rodante. Se realizan espirometrías en forma secuencial 5, 10 o 15 minutos (o en los tres tiempos) después de la carrera. Se considera que una prueba es positiva cuando ocurre reducción del VEF1 de 15% o más respecto al valor basal. En caso de que la prueba sea positiva, se administra un broncodilatador y se realiza una nueva espirometría a los 20 minutos para determinar si existe reversibilidad.

Pruebas específicas de reto bronquial

Se practican cuando hay duda de la inducción específica de broncoespasmo por algún alergeno en particular. En estas pruebas se efectúa, inicialmente, una espirometría basal y, posteriormente, las espirometrías después de la administración inicial del diluyente del alergeno y enseguida del alergeno a probar en concentraciones crecientes mediante nebulización. Una prueba se considera positiva cuando hay reducción del VEF1 de 15% o más respecto del valor basal. Estas pruebas también pueden practicarse para demostrar la inducción de broncoespasmo por algunos fármacos específicos, como la aspirina.

CONCLUSIONES

Las pruebas de alergia son sumamente sensibles y específicas, es decir, detectan fácilmente la alergia; sin embargo, su interpretación debe hacerla un especialista debidamente adiestrado y con experiencia porque las pruebas positivas no siempre indican enfermedad sino sensibilización a la sustancia que debe relacionarse con los síntomas del paciente. Solo cuando es imposible realizar las pruebas cutáneas, se considerará el resultado positivo de IgE específica *in vitro* para iniciar el tratamiento con inmunoterapia, siempre y cuando los datos clínicos sean congruentes con el resultado.

REFERENCIAS

1. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Rev Alergia Mex 2011;58(1).
2. Cezmi A. Akdis Ioana Agache. EAACI, SLAAI. Global Atlas of Allergy. 2014.
3. Zubeldia JM, Baeza ML, Jauregi I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundacion BBVA. 1ª ed. Editorial Nerea, 2012;365-71.
4. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin Immunol 2016: 12-20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0
5. EAACI, Subcommittee on skin test. Position paper: allergen standardization and skin test. Allergy 1993;48(Suppl 14):48-82.
6. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Position Paper EAACI. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy 2012;67:18-24.
7. Tourlas K, Burman D. Allergy testing. Prim Care Clin Office Pract 2016;43:363-74.
8. Rodríguez Perez N, Oyoqui Flores J, Stone Aguilar H, Ortega Martell JA. Diagnóstico de alergia e inmunoterapia específica con alergenos. En: Lozano Sáenz JS y colaboradores, editores. Alergia, Asma e Inmunologia Clinica en Pediatría. México: Publicidad, 2012;434-37.
9. Heinzerling LM, et al. GA (2) LEN skin test study I: GA (2) LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. Allergy 2009;64:1498-1506.
10. Henzgen M, et al. Skin testing with food allergens. J Dtsch Dermatol Ges 2008 Nov;6(11):983-8.
11. Ledford DK, Lockey RF. Controversies in allergy: Intradermal aeroallergen. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(6):1863.
12. Granados C, Machado N, Rodrigues A, Conde-Salazar L. Las pruebas epicutáneas de contacto en medicina laboral. Med Segur Trab (Internet) 2013;59(230):74-84.
13. Torres Borrego J, Fontan Domínguez M. Pruebas diagnósticas en alergología pediátrica. Protoc Diagn Ter Pediatr 2013;1:185-205.
14. García B, Rodríguez E. Dermatitis por contacto en la infancia. Piel 200;15:316-323.
15. Gutiérrez TT, Ocampo CJ, Gómez FM, Herz RM. Estudio de la dermatitis por contacto alérgica mediante pruebas de parche, serie estándar europea en el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Dermatologia CMQ 2008;6(1):15-23.
16. Forgia M, Cannavó A, et al. Consenso Dermatitis por Contacto 2015:1-30
17. Shah M, Lewis F, Gawkrodge D. Patch testing in children and adolescents; five years of experience and follow-up. J Am Acad Dermatol 1997;37:964-68.
18. Vara P, Medina E, Romero M. Utilidad de las pruebas epicutáneas en pacientes pediátricos con dermatitis atópica: experiencia del Centro de Salud urbano Caritas el Rancho. Dermatología CMQ 2013;11(3):182-92.
19. Hamilton RG. Laboratory test for allergic and immunodeficiency diseases: Principles and interpretations. En: Adkinson Jr. NF. Middelton's Allergy: Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby, 2009;1247-66.
20. Becerril-Ángeles MH, Pérez-López A, Azuara-Pliego E. Nasal allergenic provocation test. Rev Alergia Mex 2000;47(5):166-8.

43

Pruebas de alergia *in vitro*

Alonso Cruz-Hernández, Edna Santos-Valencia, Roberto E Osorio-Escamilla

INTRODUCCIÓN

La enfermedad alérgica es una hipersensibilidad caracterizada por la producción de anticuerpos IgE contra antígenos (alergenos) que pueden ingresar al cuerpo a través de las vías respiratorias, el aparato gastrointestinal, la piel o a través del piquete de un insecto o la aplicación de un medicamento.[1] La IgE es el tipo de inmunoglobulina menos abundante, pero puede provocar gran respuesta inflamatoria de forma inmediata porque activa células cebadas y basófilos vía el receptor de alta afinidad FcRI.[2,3]

Varias pruebas *in vitro* reflejan distintos aspectos de los mecanismos inmunológicos mediados por IgE. Por ejemplo, la cuantificación de IgE alergeno-específica (sIgE) circulante con ensayos inmunoenzimáticos o estudios celulares (activación de basófilos o proliferación de células T en respuesta a alergenos) mediante citometría de flujo.

En este capítulo se repasarán brevemente los principales métodos diagnósticos de alergia *in vitro* disponibles en México, valorando sus ventajas, desventajas y campos de aplicación. **Cuadro 1**

DETERMINACIÓN DE IgE ESPECÍFICA

A finales del decenio de 1960 el descubrimiento de la IgE proporcionó un biomarcador específico que ha permitido identificar las enfermedades alérgicas desencadenadas por alergenos medioambientales. Las pruebas tradicionales (por punción, determinación de sIgE) se basan en el reconocimiento de componentes de extractos crudos alergénicos y no alergénicos obtenidos de las diferentes fuentes. Con la aplicación de la tecnología ADN a finales del decenio de 1980, las moléculas alergénicas se caracterizaron y clonaron para resolver los determinantes de varias enfermedades alérgicas.[4] La disponibilidad de estas moléculas alergénicas marcó el comienzo de una nueva fase denominada diagnóstico molecular de alergia que ha mejorado el diagnóstico de estas enfermedades.[5] La mayor parte de las moléculas alérgicas comunes ya se clonaron y purificaron.[6]

El diagnóstico molecular de alergia juega un papel importante desde tres aspectos: *1)* discriminar entre alergias genuinas contra sensibilización cruzada en pacientes polisensibilizados, de este modo mejora el en-

Cuadro 1. Características de varias pruebas de alergia[12]

Prueba	Sustancia probada	Cantidad de alergenos por prueba	Interpretación
Pruebas de alergia *in vivo*			
Pruebas cutáneas	IgE específica para alergeno natural entero	En promedio 40 alergenos	Semiobjetiva (el médico mide la roncha-eritema)
Prueba de reto nasal	Alergeno natural entero	Un alergeno a la vez (máximo 3-4 por sesión)	Subjetiva-objetiva
Prueba de reto conjuntival	Alergeno natural entero	Un alergeno a la vez (máximo 3-4 por sesión)	Subjetiva-objetiva
Pruebas de alergia *in vitro*			
IgE específica a grupos de alergenos (Immulite, Microtest, RAST)	Alergeno natural entero	En promedio 20-60 alergenos	Objetiva
Diagnóstico molecular de alergia: IgE específica a microarreglos-basados en componentes alergénicos proteicos (ImmunoCAP (ensayo simple), ISAC (multiensayo)	IgE específica a componentes alergénicos proteicos	1 a > 100 componentes alérgicos proteicos	Objetiva
Liberación de basófilos-histamina, prueba de activación de basófilos	Efecto de los alergenos en los basófilos de los pacientes	Un alergeno a la vez (varios alergenos por sesión)	Objetiva

tendimiento de los alergenos desencadenantes; *2)* en ciertos casos puede evaluarse el riesgo de reacciones locales leves relacionadas con alergia alimentaria, de este modo se reduce la ansiedad del paciente y la realización de retos orales innecesarios y *3)* permite identificar alergenos desencadenantes para la inmunoterapia específica.

La IgE alergeno específica contra moléculas alergénicas puede determinarse usando plataformas de análisis individuales (un ensayo por muestra, por ejemplo, ImmunoCAP) o múltiples (ISAC, 112 determinantes alergénicos por ensayo). **Cuadro 2**

Las plataformas individuales permiten al médico seleccionar las moléculas alergénicas necesarias para el diagnóstico eficaz, definido mediante la historia clínica puntual del paciente. En cambio, las plataformas múltiples permiten la caracterización de la IgE en respuesta a una amplia gama de alergenos preseleccionados en un chip, independientemente de la historia clínica del paciente.[4]

Los ensayos simples se basan en la unión de sIgE en suero u otros fluidos a alergenos (extractos o moléculas de alergeno) depositados en exceso en una fase sólida de celulosa. La unión a IgE, subsecuentemente, se detecta mediante un anticuerpo anti-IgE humano fluorescente, la intensidad de la fluorescencia es proporcional a la cantidad de IgE alergeno-específica. El mayor beneficio del análisis individual es la obtención cuantitativa de IgE específica (kilounidades de anticuerpo por litro [kU/L]) basado en el sistema de calibración de IgE total trazado por la Organización Mundial de la Salud donde una kilounidad equivale a 2.42 ng de IgE.[7,8]

Además, el exceso de alergeno inmovilizado en la superficie de celulosa lleva a la fijación completa de anticuerpos IgE, que resulta en sensibilidad alta y un amplio rango de análisis lineal. El ensayo tiene buena precisión y reproducibilidad, detecta concentraciones tan bajas como 0.1 kU/L de sIgE (intervalo: 0.1-100 kU/L). Además, no se ha reportado interferencia de anticuerpos alergeno-específicos del tipo IgG.[8]

Al usar el corte de 0.35 kU/L, la prueba de IgE específica tiene alta sensibilidad pero baja especificidad para el diagnóstico de alergia a alimentos. En el caso de la alergia al cacahuate, la sIgE tiene sensibilidad alta (75-100%), pero especificidad baja (17-63%). Al adoptar los niveles de corte del valor predictivo positivo (VPP) a 95%, la especificidad de la prueba de sIgE se incrementa, en otras palabras, siguiendo con el ejemplo de alergia al cacahuate, el corte de 15 kU/L (VPP 95%) mostró especificidad de 96.8% y sensibilidad de 28.9% en un estudio efectuado en el Reino Unido. Esto indica que los cortes de VPP a 95% pueden usarse para confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria, especialmente si hay antecedente de reacción alérgica inmediata. Por el contrario, el corte de 0.35 kU/L puede usarse para excluir el diagnóstico porque tiene valor

Cuadro 2. Breve comparación entre análisis simple y múltiple[8]

	ImmunoCAP	ISAC
Alergeno	Extractos alergénicos, moléculas	Moléculas alergénicas
Cantidad de alergenos	1-2 μg por CAP	100 fg/spot
Cantidad de alergenos	Uno por CAP (una fuente alergénica-mezclas [alrededor de 10 fuentes alergénicas]-una molécula de alergeno)	112 por chip
Volumen de suero necesario	50 μL por CAP	40 μL por chip
Sensibilidad	0.1 kU/L (calibrado de acuerdo con la referencia de la OMS)	0.3 ISU
Respuesta reportada	Uno por CAP	112 por chip
Interferencia con IgG	No	Sí
Coeficiente de variación	Bajo	Comparativamente mayor

predictivo negativo (VPN) alto. Las concentraciones de sIgE entre los cortes positivos y negativos sin una clara historia clínica no permitirán confirmar o excluir el diagnóstico, cayendo en la llamada zona inmunológica gris.

Los valores de corte diagnósticos pueden variar ampliamente en diferentes estudios. Por ejemplo, el corte de VPP a 95% para diagnosticar alergia al cacahuate fue de 15 kU/L en Estados Unidos y el Reino Unido, pero en Holanda, Australia y Francia fue de 24.1, 34 y 57 kU/L, respectivamente. Estas variaciones pueden deberse a la población de pacientes estudiados y al diseño del estudio de investigación (por ejemplo, criterios de inclusión, patrón de referencia con el que se comparó la interpretación de la sIGE, criterios para realizar prueba de reto oral y el protocolo para la misma). Estos factores deben tomarse en cuenta cuando se comparan los estudios y al extrapolar los valores de corte a la práctica clínica (**Cuadro 3**).[9]

Asimismo, el inmunoensayo múltiple es una plataforma miniaturizada donde los alergenos están inmovilizados

Cuadro 3. Ejemplo de cortes diagnósticos con 95% de VPP y 50% de VPN para IgE específica a extractos alergénicos alimentarios[9]

Valor predictivo aproximado	Leche de vaca	Huevo	Cacahuate	Pescado
95% VPP	32 kU/L	7 kU/L	15 kU/L	20 kU/L
50% VPN	2 kU/L	2 kU/L	2 kU/L* 5 kU/L*	____

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

*El corte de 50% de VPN es diferente dependiendo del antecedente de reacción: 2 kU/L si el paciente tuvo una reacción y 5 kU/L si el paciente no tiene antecedente de reacción alérgica al cacahuate.

en una micromatriz y solo se necesitan 30 μL de suero obtenidos mediante punción capilar o venosa para realizar la prueba.

La muestra se coloca en un portaobjetos de vidrio recubierto de polímero que contiene cuatro micromatrices y que sirve para realizar cuatro muestras simultáneas. Los alergenos se sitúan por triplicado y se inmovilizan covalentemente en el chip. El procedimiento consta de dos partes: *1)* los sIgE del paciente se fijan en los alergenos inmóviles y *2)* los sIgE unidos a los alergenos se detectan por anticuerpos anti-IgE que funcionan como marcadores fluorescentes. La prueba incluye pasos de incubación y lavado; el tiempo completo para su realización es de alrededor de 4 horas.

La fluorescencia es medida con un escáner láser y los resultados se evalúan usando un programa de análisis de imagen de microarreglos que provee la interpretación automática de los resultados. Al usar una curva de calibración estándar, los resultados se reportan en el intervalo de 0.3-100 unidades ISAC estándar (ISU-E) que da una idea semicuantitativa de las concentraciones de anticuerpos específicos IgE (**Cuadro 4**).

Uno de los usos clínicos más importantes del diagnóstico molecular de alergia es la capacidad de identificar y distinguir entre alergenos reales y moléculas específicas de marcadores de reactividad cruzada, además de que la medición de sIgE en respuesta a ciertos alergenos alimentarios puede reducir la realización de retos innecesarios. En pacientes sensibilizados a diferentes especies de polen, el diagnóstico molecular de alergia es capaz de mejorar la certeza de un diagnóstico convencional obtenido mediante pruebas cutáneas en el mayor número de los casos, ya sea mediante la detección de nuevas sensibilizaciones relevantes o descartando sensibilizaciones irrelevantes causadas por

Cuadro 4. Componentes alergénicos asociados con síntomas clínicos y ejemplos de cortes para IgE específica para los principales componentes alergénicos[9]

Alimentos	Componentes asociados con síntomas clínicos	Cortes para IgE específica contra los principales componentes alergénicos
Cacahuate	Ara h 1 Ara h 2 Ara h 3 Ara h 9 (sur de Europa)	Concentraciones de Ara h2 de 0.35-42.2 kU/L tienen VPP 90-95%
Avellana	Cor a 9 Cor a 8 (sur de Europa)	Concentraciones de Cor a 9 de 1 kU/L tienen 83% de eficacia. Concentraciones de Cor a 14 de 0.72-47.8 kU/L tienen 87-90% de eficacia
Anacardo, pistache	Ana o 3	Concentraciones de Ana o 3 de 0.16 kU/L tienen 97.1% de eficacia para alergia al anacardo, pistache o ambos
Nuez de Brasil	Ber e 1	Concentraciones de Br e 1 de 0.25 kU/L tienen 94% de VPP
Nuez pecana	Jug r 1 Jug r 3	Concentraciones de Jug r 1 de 0.1 kU/L tienen 91% de VPP
Soya	Gly m 5 Gly m 6 Gly m 8	Concentraciones de Gly m 8 de 1kU/L tiene 89% de VPP, mientras que las de 0.1 kU/L tienen 83% de VPN
Trigo	Tri a 19 * Tri a 14* *	Concentraciones de Tri a 19 de 0.04 AU tienen 100% de VPP y 88% de VPN para alergia mediada por IgE
Leche de vaca	Caseína (alergia a leche horneada y APLV persistente)	Concentraciones de caseína de 10k/UL tienen 95% de VPP para reto oral a leche horneada, mientras que las concentraciones de 5 ku/L tienen 50% de VPP para un reto oral a leche horneada
Huevo	Ovomuoide (para alergia a huevo cocido u horneado, alergia persistente)	Concentraciones de ovomucoide de 3.74-26.6 kU/L tienen 95% de VPP para alergia a huevo cocinado. Concentraciones de 50 kU/L tienen 90% de VPP, mientras que concentraciones de 0.35 kU/L tienen 90% de VPN para reto con huevo horneado.

* Alergia al trigo mediada por IgE y anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de trigo.

** Proteína de transferencia lipídica no específica.

reacciones cruzadas. Dicho de otra manera, el diagnóstico molecular de alergia permite diferenciar entre moléculas de bajo riesgo y moléculas de alto riesgo (**Cuadros 5 y 6**).[4]

La tecnología ImmunoCAP (prueba individual) mide sIgE en condiciones de exceso de alergenos inmovilizados en una fase sólida; sin embargo ISAC (prueba múltiple) usa pequeñas cantidades de alergenos inmovilizados, lo que permite la competencia con isotipos de anticuerpos alergeno-específicos diferentes a IgE.

ISAC no se recomienda para vigilar las concentraciones cuantitativas de sIgE como seguimiento para valorar la evolución del paciente.

Aunque no se ha reportado interferencia en el caso de concentraciones muy altas de IgE total,[10] sí se ha reportado la potencial interferencia entre IgE y otros isotipos de anticuerpos (principalmente IgG).[11]

Los pacientes pediátricos y adultos polisensibilizados con síntomas complejos, así como los pacientes en quienes se sospecha sensibilización cruzada deben ser cuidadosamente estudiados mediante un diagnóstico molecular de alergia. Los pacientes con polisensibilización documentada a uno o más alergenos inhalatorios y que también sufren alergia alimentaria (moderada o severa, por ejemplo, síndrome de alergia oral, anafilaxia, asma o eccema) deben considerarse para la evaluación rutinaria con diagnóstico molecular de alergia (**Cuadro 7**).[4]

El diagnóstico molecular de alergia mediante plataformas simples o múltiples son métodos típicos de medicina de precisión y elevan la especificidad del diagnóstico de alergias respiratorias en pacientes polisensibilizados; pueden aplicarse en alergias alimentarias, eccema atópico y podrían revelar una anafilaxia inexplicable; también se ha reportado correlación estrecha entre las pruebas cutáneas de alergia e ISAC, particularmente en alergias a pólenes y ácaros.[12]

Cuadro 5. Principales familias proteicas y su contexto clínico

Familias proteicas	Riesgo de reacción sistémica	¿Considerar diferentes fuentes alérgicas?
Proteínas de almacenamiento	**Sí.** Son estables al calor y a enzimas digestivas; además de tener alto riesgo de reacciones sistémicas se asocian con síndrome de alergia oral (OAS)	**No.** Las proteínas de almacenamiento no tienen reacción cruzada excepto con algunas legumbres como la soya y el cacahuate
Proteínas de transporte lipídico no específicas (nsLTP)	**Sí.** Son estables al calor y a enzimas digestivas; además, tienen alto riesgo de reacciones sistémicas, se asocian con síndrome de alergia oral (OAS). Son las más importantes en la aparición de alergia	**Sí** Reacción cruzada parcial a estructuras similares en plantas y pólenes (en el tomate y en el apio)
PR-10 Diez proteínas relacionadas con patogenia producidas por las plantas como defensa ante: el medio ambiente, virus y bacterias para resistir estrés biótico y abiótico	**Bajo.** No resisten el calor ni digestión por lo que frecuentemente causan solo síntomas locales (OAS), con excepción de algunos casos como la Glym4 (soya) o la Api g 1 (apio)	**Sí.** Reactividad cruzada parcial (el grado de similitud estructural varía entre las PR-10 en plantas, alimentos y pólenes relacionados con el abedul)
Profilinas Proteínas citosólicas, en la estructura de elongación de tallos y raíces	**Bajo.** Poca relevancia clínica en enfermedades alérgicas a plantas y alimentos (cítricos, plátano y tomate) y se han reportado pocos casos de manifestación sistémica (apio, papa, pera, cereza, melón y lichi)	**Sí. Alta reactividad cruzada** (alto grado de similitud estructural entre profilinas de pólenes de plantas, alimentos y látex)
Carbohidratos determinantes de reacción cruzada (CCD)	**Muy bajo.** Generalmente no se asocian con reacciones clínicas, pero pueden inducir aumento de IgE en algunos pacientes	**Sí. Alta reactividad cruzada** (la misma estructura CCD en pólenes de plantas, alimentos y venenos)

Cuadro 6. Moléculas alimentarias de alto y bajo riesgo que dan lugar a anafilaxia[4]

Fuente	Alto riesgo	Bajo riesgo
Cacahuate	Ara h 1, 2, 3, 9	Ara H 8, profilina, CCD
Avellana	Cor a 8, 9, 14	Profilina, CCD
Nuez	Jug r 1, 2, 3	Profilina, CCD
Soya	Gly m 5, 6, (4)	Profilina, CCD
Frutas de rosácea	Pru p 3, Mal d 3	Pri p 1, Mal d 1, profilina, CCD
Trigo	Tri a 14, Tri a 19	Profilina, CCD

CCD: determinante de carbohidratos de reacción cruzada.

Como paradigma, la inmunoterapia con alergenos es específica, de tal forma que solo modifica la respuesta inmunitaria contra el alergeno al que está dirigida, como consecuencia, se requiere el diagnóstico etiológico preciso para la prescripción de la inmunoterapia específica, por lo que el alergeno responsable de los síntomas clínicos debe identificarse exactamente.

En teoría, la identificación detallada de las moléculas a las que los anticuerpos IgE están dirigidos permitiría adoptar una inmunoterapia específica basada solo en los alergenos con respuesta IgE documentada para cada paciente. En la práctica, esto tiene ciertos inconvenientes; primero, el número de perfiles posibles de sensibilización es amplio cuando se toman en consideración todas las fuentes alergénicas; segundo, las vacunas recombinantes no han demostrado ser mejores que los extractos alergénicos tradicionales y tercero, cada alergeno purificado recombinante simple debería analizarse individualmente, lo que lleva una carga financiera sustancial para los fabricantes, de tal forma que la realidad del paciente con diagnóstico y tratamiento molecular es aún distante.[4]

El diagnóstico molecular de alergia constituye una innovadora y promisoria área; tales técnicas deben considerarse complementarias, selectivas y tercera línea de diagnóstico (historia clínica-pruebas cutáneas-diagnóstico molecular de alergia) reservada para casos específicos y muy reservados, como alergias complejas y polisensibilizaciones.[13]

Cuadro 7. Ventajas y desventajas entre ISAC, ImmunoCAP y pruebas por punción[4]

	Ventajas	Desventajas
ISAC	• 30 µL de suero o plasma (capilar o sangre venosa) • 112 alergenos pueden analizarse en paralelo • Proteínas naturales y recombinantes • Menos necesidad de alergeno (aproximadamente 100,000-veces, pg *vs* mg) por ensayo • Sin interferencia con concentraciones muy altas de IgE total	• Método manual • Ensayo semicuantitativo • Menor sensibilidad • Mayor variabilidad entre ensayos para ciertos alergenos • Gran coeficiente de variación • Algunas fuentes alergénicas no están incluidas • No apropiado para vigilar sensibilización • Potencial interferencia entre IgE y otros isotipos de inmunoglobulinas, principalmente IgG
ImmunoCAP	• Método automatizado • Análisis cuantitativo • Alta sensibilidad • Bajo coeficiente de variación • Extractos crudos, naturales o proteínas recombinantes • Apropiado para vigilar sensibilización	• 40 µL de suero por alergeno • Un alergeno por ensayo • Detecta anticuerpos de baja afinidad que pueden tener mínima o nula relevancia clínica
Pruebas cutáneas	• Alta sensibilidad (extracto-dependiente) • Interpretación inmediata	• Manual • Un alergeno por punción • Solo extractos crudos • No apropiado para vigilar sensibilización

MEDICIÓN DE IgE ESPECÍFICA EN ALERGIA A FÁRMACOS

Los métodos comerciales de mayor uso son el fluoroinmunoensayo (FEIA-ImmunoCAP) y los métodos internos, como el radioinmunoensayo (RIA) y el inmunoensayo enzimático (ELISA).

En ImmunoCAP el fármaco se une covalentemente a poli-L-lisina; los métodos internos usan diferentes transportadores (seroalbúmina humana, espaciadores amino-alifáticos y estructuras de dendrímeros).[14,15]

Se han utilizado diferentes fases sólidas (celulosa, sefarosa, zeolitas o sílice). La sensibilidad de ImmunoCAP depende del fármaco implicado, pero es bastante baja y variable (0-50%) para determinar alergia a beta-lactámicos y heterogénea para diagnosticar alergia a antibióticos no beta-lactámicos.

También se han reportado intervalos de 83-92% para rocuronio, de 78-84% para morfina y de 44% para suxametonio.[16]

En la alergia a la clorhexidina, ha mostrado sensibilidad de 91.6% y especificidad del 100% en pacientes con pruebas de piel positivas.

En el caso de penicilina V ImmunoCAP puede llevar a falsos diagnósticos. El radioinmunoensayo se ha realizado principalmente en alergias a beta-lactámicos: los intervalos de sensibilidad varían de 42.9 a 75% y de especificidad de 67.7 a 83.3% para penicilinas y cefalosporinas.

El radioinmunoensayo con sefarosa ha mostrado buena sensibilidad para cefalosporinas (74.3%) y para antibióticos no beta-lactámicos (86-88%) y baja sensibilidad para fluoroquinolonas (31.6-65.5%). La sensibilidad del radioinmunoensayo con sefarosa depende del fármaco implicado, las manifestaciones clínicas y las concentraciones de IgE.[16]

La prueba de ELISA para antiinflamatorios no esteroides ha demostrado la existencia de sIgE para pirazolonas en 60% de los pacientes,[17] pero no para los metabolitos del diclofenaco.[18]

La mayor parte de estas pruebas *in vitro* son de alta especificidad; sin embargo, dependen del fármaco estudiado y la metodología utilizada.

La sIgE *in vitro* disminuye con el tiempo;[19] por eso se recomienda que el análisis no se realice después de tres años posteriores a la reacción por alergia a beta-lactámicos, la sensibilidad se correlaciona con la severidad de los síntomas clínicos.[20]

ImmunoCAP se recomienda para el diagnóstico de alergia a beta-lactámicos, no beta-lactámicos y clorhexidina, después de las pruebas cutáneas y con la idea de evitar la prueba de reto. Como ImmunoCAP está disponible solo para un número limitado de fármacos, las pruebas internas (radioinmunoensayo, ELISA) pueden utilizarse para diagnosticar algunas alergias a beta-lactámicos y quinolonas.[16]

Cuando los inmunoensayos están disponibles, deben realizarse antes de las pruebas *in vivo* cuando se trata de pacientes con reacciones graves o de alto riesgo.[21]

La detección de sIgE a agentes biológicos (AB) se realiza en el suero de anticuerpos IgE contra los agentes biológicos circulantes usando métodos de ImmunoCAP e internos (radioinmunoensayo, ELISA).

El mejor ejemplo es la detección de sIgE para cetuximab que está dirigida contra los residuos de galactosa-a-1,3-galactosa (a-gal) presentes en la porción Fab de estos anticuerpos. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos sIgE contra la fracción a-gal del cetuximab posiblemente relacionados con la picadura de garrapatas y otras fuentes. La sensibilidad de ImmunoCAP para cetuximab es de 68-92% y la especificidad de 90-92% según la severidad de la reacción contra el fármaco.[22]

El método de ELISA es útil para predecir las reacciones graves a cetuximab en la primera infusión (sensibilidad de 71.4% y especificidad de 82.1%).[23]

La sIgE contra infliximab determinada mediante ImmunoCAP tiene sensibilidad de 26% y especificidad de 90%. Las reacciones agudas durante la infusión pueden ocurrir con la existencia de sIgE a cetuximab, rituximab, tocilizumab, natalizumab, infliximab y muromonab.[16]

Las concentraciones altas de IgE en el suero, así como la existencia del agente biológico, pueden interferir con la identificación de la sIgE específica a esos agentes mediante el método de ImmunoCAP.[24]

PRUEBA DE ACTIVACION DE BASÓFILOS

Los basófilos constituyen una fracción minoritaria de leucocitos en sangre periférica (< 0.2%) capaces de liberar el contenido de sus gránulos después de un proceso de activación dependiente del estímulo antigénico.

La desgranulación ocurre tras el puenteo entre receptores de IgE por acción de un alergeno bivalente. Esta activación provoca la fusión intracitoplasmática de los gránulos y la fusión de la membrana de estos gránulos con la membrana plasmática, con lo que las moléculas expresadas en la membrana granular (CD63) se expresan en la membrana del basófilo cuando éste se encuentra activado.[1]

La molécula CD63 es granular de 53 kDa que se encuentra en los gránulos citoplasmáticos del basófilo cuando está en reposo e inactivo y en la superficie de éste cuando se activa; CD63 también se encuentra en monocitos, macrófagos y plaquetas. La expresión de este marcador se correlaciona con la desgranulación, lo que hace que esta molécula sea un marcador ideal de activación del basófilo.[1,3]

Esta molécula puede detectarse utilizando dos anticuerpos monoclonales: anti CD63 PE y anti-IgE FITC.

La detección de CD63 en células activadas ha resultado útil y se ha confirmado como un método fiable para cuantificar la desgranulación de basófilos después del estímulo antigénico en reacciones de hipersensibilidad y, por tanto, para el diagnóstico de diferentes enfermedades alérgicas.

En la técnica de estimulación *in vitro* con el alergeno, las células de sangre periférica se incuban con el alergeno sospechoso durante 15-40 minutos y a 37 grados centígrados. Tras parar la reacción, se procede a la tinción con anticuerpos marcados con fluorocromos. Se utilizan dos controles, el negativo, en el que las células se incuban con el amortiguador utilizado en el ensayo, que contiene IL-3 (control negativo o estimulación basal) y como control positivo puede utilizarse una anti-IgE.

La evaluación de la positividad de los resultados se realiza con base en la estimación de los puntos de corte para cada alergeno, tras la realización de curvas ROC.

El resultado deberá reportarnos el porcentaje de basófilos activados durante la prueba. Si éste es igual o mayor a 30% debe prohibirse la administración del medicamento probado. La técnica se ha considerado válida para el diagnóstico alergológico *in vitro* donde se ha validado para diferentes alergenos:

Inhalables. Especialmente en quienes no pueden practicarse las pruebas cutáneas por razones diversas o en casos en los que haya discrepancias entre las pruebas cutáneas y la historia clínica. La sensibilidad para inhalables es de 93% y la especificidad de 98.4%.

Fármacos. Ofrece información útil en reacciones inmediatas mediadas por IgE, como la alergia a beta-lactámicos,[20,22] relajantes musculares,[18,19] analgésicos.[24] Además, permite confirmar el diagnóstico para medicamentos para los que no existe otra técnica *in vitro,*[45] así como detectar reacciones de hipersensibilidad a analgésicos antiinflamatorios no

esteroides (AINEs) o reacciones frente a expansores del plasma o inmunoglobulinas relajantes musculares, antibióticos beta-lactámicos, pirazolonas (metamizol) y AINEs. La sensibilidad de la prueba de activación de basófilos es mayor que la determinación de IgE específica en alergia a beta-lactámicos y se ha reportado en 52.8%; la especificidad es de 92.6%. En pacientes con alergia a metamizol la prueba de activación de basófilos tiene especificidad del 100% y sensibilidad de 42.3%.

Alimentos. La prueba de activación de basófilos ha mostrado 98% de sensibilidad y 96% de especificidad en la alergia al cacahuate. También ha mostrado potencial utilidad en la identificación de los alergenos responsables en síndromes de alergia polen-alimentos, alergia a carnes rojas y en anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.[9]

CONCLUSIÓN

Las pruebas *in vitro* de alergia son métodos útiles para complementar el diagnóstico de determinados pacientes. Como en todo proceso diagnóstico, la historia clínica detallada es la base fundamental de un procedimiento correcto. El diagnóstico molecular de alergia permite utilizar las proteínas alergénicas aisladas, en lugar de los materiales biológicos de origen natural usados hasta la fecha, determina el perfil alergénico de cada paciente y no de un grupo determinado de alérgicos.

Con el diagnóstico molecular se pretende no solo la identificación de patrones específicos individuales, sino además estudiar patrones de sensibilización de una región y potencialmente puede ser de gran utilidad para la elección de la vacuna en inmunoterapia, utilizando los componentes exactos que producen síntomas al paciente. De esta forma, los primeros beneficiados en el desarrollo de la alergología molecular serán los pacientes diagnosticados como polisensibilizados a varios tipos de sustancias, que dejarán de serlo gracias al análisis eficaz y personalizado de su sensibilización. Permite explicar los fenómenos de reactividad cruzada, esto es la sensibilización a un compuesto presente en diferentes sustancias que provocan reacciones a múltiples alimentos, varios pólenes y al epitelio de animales.

La prueba de activación de basófilos ha demostrado gran utilidad en pacientes con alergia a fármacos y resultados prometedores en el campo de la alergia a alimentos.

Sin embargo, y pese a todas las ventajas mencionadas, en México la disponibilidad de los estudios, el costo económico y la capacidad para su interpretación aún son situaciones decisivas en las que se requiere trabajar en el futuro.

REFERENCIAS

1. Kay A. 2008 Allergy and Allergic Diseases. Oxford: Blacwell Sci.
2. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J Immunol 1966;97:75-85.
3. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, et al. The biology of IgEand the basis of allergic disease. Annu Rev Immunol 2003;21:579-628.
4. Canonica GW, Ansostegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani C, Melioli G, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organization J 2013;6:17.
5. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Krft D, Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). Clin Exp Allergy 1999;29:896-904.
6. Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, Linhart B, Neiderberger V, Swoboda I, Vrtala S. From allergen genes to allergy vaccines. Annu Rev Immunol 2010;28: 211-241.
7. Bazaral M, Hamburger RN. Standardization and stability of immunoglobulin E(IgE). J Allergy Clin Immunol 1972;49:189-191.
8. Va Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. J Allergy Clin Immunol 2017;140:974-977.
9. Santos AF, Brough HA. Making the most in vitro tests to diagnose food allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:237-248.
10. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP(c) 250 with the ImmunoCAP(c) ISAC. Clin Chem Lab Med 2011;49:277-280.
11. Balboni I, Limb C, Tenenbaum JD, Utz PJ. Evaluation of microarray surfaces and arraying parameters for autoantibody profiling. Proteomics 2008;8:3443–3449.
12. Jensen-Jarolim E, Jensen AN, Canonica GW. Debates in Allergy medicine: Molecular allergy diagnosis with ISAC will replace screenings by skin prick test in the future. World Allergy Organization J 2017;10:33.
13. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Mösges R. Debates in Allergy Medicine: Allergy skin testing cannot be replaced by molecular diagnosis in the near future. World Allergy Organization J 2017;10:32.
14. Garcia JJ, Blanca M, Moreno F, Vega JM, Mayorga C, Fernandez J, et al. Determination of IgE antibodies to the benzylpenicil- loyl determinant: a comparison of the sensitivity and specificity of three radio allergo sorbent test methods. J Clin Lab Anal 1997;11:251-257.
15. Montanez MI, Perez-Inestrosa E, Suau R, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Dendrimerized cellulose as a scaffold for artificial antigens with applications in drug allergy diagnosis. Biomacromolecules 2008;9:1461-1466.
16. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodriguez-Cernadas J, Vultaggio A, Brockow K, Caubet JC, et al. *In vitro* test for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2016;71:1103-11034.
17. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. J Allergy Clin Immunol 2003;111:882-888.
18. Harrer A, Lang R, Grims R, Braitsch M, Hawranek T, Aberer W, et al. Diclofenac hypersensitivity: antibody responses to the parent drug and relevant metabolites. PLoS One 2010;5:e13707.
19. Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Rodriguez-Bada JL, Gomez E, Canto G et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. Allergy 2009;64:242-248.
20. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. Allergy 2007;62:47-52.

21. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183-193.

22. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med 2008;358:1109-1117.

23. Mariotte D, Dupont B, Gervais R, Galais MP, Laroche D, Tranchant A, et al. Anti- cetuximab IgE ELISA for identification of patients at a high risk of cetuximab-induced anaphylaxis. MAbs 2011;3:396-401.

24. Vultaggio A, Maggi E, Matucci A. Immediate adverse reactions to biologicals: from pathogenic mechanisms to prophylactic management. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:262-268.

44

Espirometría

Aída Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Chrystopherson Gengyny Caballero-López, José Sergio Papaqui-Tapia

INTRODUCCIÓN

La espirometría es la principal prueba de función pulmonar y resulta imprescindible para evaluar y dar seguimiento a los pacientes con enfermedades respiratorias; debe ser una herramienta de diagnóstico accesible a cualquier médico, junto con el esfigmomanómetro y el electrocardiógrafo.[1-4]

HISTORIA

El volumen de aire que un hombre puede inhalar durante una inspiración profunda fue medido en 1681 por Borelli. En 1749 Bernoulli diseñó un equipo de medición del volumen respiratorio que permitió ajustar algo más su cuantificación. En 1846 Hutchinson definió la capacidad vital como "la mayor espiración voluntaria tras una profunda inspiración", la relacionó con la talla y demostró que disminuye con la edad y que es menor en obesos y enfermos con padecimientos respiratorios. Ya en el siglo XX, en 1948, Tiffeneau y Pinelli incorporaron el factor tiempo al estudio de la espiración, el cual se denominó volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS o FEV1), vigente hasta la actualidad. En 1951 Gaensler avanza en la investigación de la curva espirométrica y define los conceptos de capacidad, volumen y flujo en la maniobra de la espiración. A principios del decenio de 1950, una vez establecida la sistematización del estudio de la fisiología pulmonar en el adulto, se extrapolaron el lenguaje, los métodos, las teorías y las aplicaciones de ésta al campo de la pediatría.[1]

DEFINICIÓN

La espirometría es una prueba de la función pulmonar que mide los volúmenes, capacidades y flujos respiratorios. Puede ser simple o forzada; en la primera el paciente realiza una espiración máxima no forzada tras una inspiración máxima, en la segunda el paciente realiza una espiración máxima forzada (en el menor tiempo posible) tras una inspiración máxima; es la técnica más útil y la que se utiliza habitualmente. En la espirometría forzada el volumen de aire exhalado se mide en función del tiempo. Los principales parámetros fisiológicos que se obtienen son la capacidad vital forzada (FVC) y el vo-

lumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1); a partir de estas dos se calcula el cociente FEV1/FVC.[3]

Puede efectuarse a partir de los 6 años de edad, porque los niños más pequeños no tienen la capacidad de cooperar ni la coordinación necesaria para llevar a cabo las maniobras que cumplan con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad definidos internacionalmente.[5,6]

VOLÚMENES, CAPACIDADES Y FLUJOS PULMONARES

La cantidad de aire exhalado y la velocidad a la que se mueve determina los siguientes valores espirométricos:

Capacidad vital forzada (CVF)

Es la cantidad de aire que se moviliza en una inspiración o espiración máximas forzadas. Debido a que es un volumen, se expresa en mililitros o como porcentaje en una tabla de cifras teóricas para los datos antropométricos del paciente en relación con su edad, altura, sexo y raza. Su valor normal es de 3 a 5 litros y debe ser mayor de 80% del valor teórico.[3,4]

Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1)

Es la cantidad de aire que se moviliza en el primer segundo de una espiración forzada. Es un flujo, de modo que puede expresarse como mL/s o como porcentaje frente a sus cifras teóricas. Su valor normal es mayor de 80%. Los niños pequeños pueden vaciar completamente sus pulmones en un segundo, por lo que en ellos se podría valorar el volumen espirado en el primer medio segundo (FEV0.5).[1,3]

Cociente FEV1/FVC

Es la proporción de la capacidad vital forzada (FVC) que se espira en el primer segundo y puede expresarse en valor absoluto o porcentual (FEV1%). En condiciones normales el FEV1 representa alrededor de 70% de la FVC. Esto quiere decir que durante el primer segundo de la espiración forzada de la FVC, el volumen de aire espirado corresponde a 70% del total que existía en los pulmones. Valores menores a ese porcentaje indican una posible enfermedad obstructiva.[3,4]

Capacidad vital forzada en 6 segundos (CVF6)

Es la cantidad de aire que se moviliza en los primeros 6 segundos de una espiración máxima forzada. En estudios recientes se ha visto que sirve como un buen sustituto de la FVC, ya que exige menos esfuerzo espiratorio del paciente y permite una buena aproximación al cálculo real que se realiza con una espirometría más prolongada. Puede expresarse en mililitros o como un tanto por ciento frente a una tabla de cifras teóricas.[3,4]

Cociente FEV1/FVC6

De igual modo que ocurre con el anterior, se ha visto que este dato sirve como una buena aproximación al cociente FEV1/FVC, dado que permite valorar adecuadamente patrones obstructivos y demanda a la vez menor esfuerzo por parte del paciente.[4]

Flujo espiratorio máximo (FEM)

Es la cantidad máxima de aire que puede exhalarse por segundo en una espiración forzada. Es el pico máximo de flujo que se obtiene y se produce antes de haber expulsado 15% de la capacidad vital forzada (FVC). Es un marcador útil como predictor de gravedad. Se mide en litros por segundo, o como porcentaje del valor de referencia, bien con respecto a tablas teóricas para los datos del paciente o, mejor aún, con respecto a sus propios datos basales previamente calculados.[3,4]

Flujo espiratorio máximo entre 25 y 75% de la FVC o flujo mesoespiratorio

Es un cálculo que se obtiene al dividir la línea en la gráfica de la espiración forzada total en cuatro partes y seleccionando los dos cuartos medios, es decir, entre el punto de 25 hasta 75% de dicha recta. Aporta información sobre la cantidad del aire total espirado entre 25 y 75% del tiempo de espiración. Es un flujo y puede expresarse como mL/s o como porcentaje frente a sus cifras teóricas. Su valor normal es mayor de 60%. Se considera un marcador temprano de daño de las pequeñas vías aéreas, de forma que puede verse alterado mucho antes que los otros datos espirométricos.[3,4]

Flujo espiratorio máximo en 50% (FEF50%)

Es la medición del flujo forzado en 50% de la capacidad vital forzada (FVC). Tiene escasa significación clínica,

salvo para el estudio de la obstrucción de la vía aérea superior.[3,4]

TIPOS DE ESPIRÓMETROS

Existen dos tipos de espirómetros: *1)* los que registran la cantidad de aire exhalado o inhalado en un lapso determinado (espirómetros de volumen) y *2)* los que miden qué tan rápido fluye el aire cuando se desplaza hacia adentro o hacia afuera del pulmón, a medida que se incrementa el volumen de gas inhalado o exhalado (espirómetros de flujo, neumotacómetros).[7,8]

Requerimientos mínimos de un espirómetro[5,9,10]

- Registro de tiempo espiratorio mínimo de 15 segundos.
- Capacidad de medición de volúmenes de 0.5 a 8 litros en condiciones BTPS (temperatura corporal, presión barométrica, saturación de vapor de H_2O), con una exactitud de ± 3% o 0.050 L (la que resulte superior).
- Capacidad de medir flujos de entre 0 y 14 L/s con una sensibilidad de 200 mL/s.
- La resistencia total para un flujo de 14 L/s^{-1} debe ser inferior a 1.5 cm $H_2O/L^{-1}/s^{-1}$ (0.15 $kPa/L^{-1}/s^{-1}$); esta resistencia no debe superarse si está insertada alguna manguera, válvula, boquilla o filtro entre el sujeto y el espirómetro.
- La temperatura del sitio donde se realicen las pruebas no debe ser inferior a 17°C, y el espirómetro debe contar con una estación meteorológica para medición de la temperatura, la cual debe tener una exactitud de ± 1°C para que calcule adecuadamente el factor de corrección de condiciones ATPS (temperatura atmosférica, presión barométrica, saturación de vapor de H_2O) a BTPS; en caso de que no cuente con estación meteorológica, el cálculo del factor de corrección a unidades BTPS tendrá que realizarse manualmente.

INDICACIONES DE LA ESPIROMETRÍA[5,7,11]

Diagnósticas

- Evaluación de síntomas, signos o exámenes de laboratorio relacionados con enfermedad respiratoria.
- Valoración del efecto de enfermedades respiratorias o extra respiratorias en la función pulmonar.
- Identificación de individuos con riesgo de deterioro de la función pulmonar (v. gr. fumadores).
- Evaluación de riesgo quirúrgico.

De control

- De enfermedades que afectan la función pulmonar.
- De pacientes expuestos a agentes nocivos para el sistema respiratorio.
- De reacciones adversas a fármacos con toxicidad pulmonar.
- De la respuesta a intervenciones terapéuticas.
- De pacientes con enfermedad respiratoria en programas de rehabilitación.

Laborales y de incapacidad

- Evaluación de los efectos de exposición ambiental u ocupacional.
- Evaluación del pronóstico de enfermedades respiratorias.
- Valoración del estado funcional respiratorio para evaluaciones laborales.
- Valoración del estado funcional respiratorio para evaluaciones de seguros.

Epidemiológicas

- Evaluaciones epidemiológicas.
- Derivación de ecuaciones de referencia.
- Investigación clínico-epidemiológica.

CONTRAINDICACIONES DE LA ESPIROMETRÍA[5,7,12]

Relativas

- Falta de comprensión o colaboración con el examen.
- Dolor torácico sin causa precisada.
- Cirugía torácica reciente.
- Aneurisma aórtico no complicado.
- Aneurisma cerebral no complicado.
- Hemoptisis reciente.

Absolutas

- Síndrome coronario agudo o infarto de miocardio menor a un mes.
- Neumotórax reciente (un mes).
- Aneurisma aórtico complicado.
- Aneurisma cerebral complicado.
- Desprendimiento de retina reciente (un mes).
- Síndrome de hipertensión intracraneana.

RECOMENDACIONES PREVIAS A LA ESPIROMETRÍA[5,7,11]

Las instrucciones deben entregarse por escrito:

- No debe estar en ayunas; si se realiza en la tarde, se debe ingerir un almuerzo ligero.
- No haber practicado ejercicio vigoroso (al menos 30 minutos antes).
- No fumar al menos en la hora previa.
- Suspender el tratamiento broncodilatador, excepto que se indique lo contrario en la orden, en cuyo caso deberá quedar registrada su administración.

Tiempo de suspensión del broncodilatador según el medicamento usado:[5]

- β-2 adrenérgicos y anticolinérgicos inhalados de acción corta: 8 h.
- β-2 adrenérgicos inhalados de acción prolongada: 12 h.
- Anticolinérgicos de acción larga: 24 h.
- Teofilinas de acción prolongada: 24 h.
- No suspender los corticoesteroides.

TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LA ESPIROMETRÍA[7,13]

Consideraciones sobre higiene y control de infecciones

a) Operador

i) Deberá lavarse las manos antes y después de atender a cada paciente.

b) Material

i) Cambiar la boquilla al terminar el examen de cada paciente.

ii) Desinfectar, esterilizar o descartar después de cada uso: boquillas, pinzas nasales, cualquier instrumento que se ponga en contacto con la mucosa de la nariz o la boca.

c) Uso de un filtro desechable en caso de:

i) Enfermedad infecciosa transmisible.

ii) Riesgo de infecciones por alteraciones de la inmunidad.

iii) Hemorragias pequeñas o lesiones de la mucosa bucal.

Nota: idealmente debería usarse filtro en todos los pacientes para evitar riesgos no detectados.

Preparación del paciente[9]

El paciente debe estar sentado y relajado, al menos unos 5 a 10 minutos antes de la prueba.

Durante este periodo se debe realizar una breve historia clínica, indagar sobre diagnóstico, motivo del estudio, medicación, enfermedades infecciosas (TBC, VIH, hepatitis), evaluar la posibilidad de contraindicaciones. Se deberá explicar y demostrar al paciente la técnica adecuada del procedimiento que va a realizarse y cómo deberá colaborar.

- Revisar las contraindicaciones de la prueba; si se detecta alguna, el técnico debe comunicarlo al supervisor médico para que éste evalúe y supervise la ejecución de la misma.
- Registrar el consumo de tabaco, el ejercicio físico intenso antes de la prueba y aplicación de broncodilatadores.
- Se deberá registrar:
  - Nombre completo.
  - Fecha de nacimiento y edad.
  - Sexo.
  - Peso expresado en kg y medido en una báscula adecuada sin zapatos y con ropa ligera.
  - Estatura medida sin zapatos con la espalda erguida, la cabeza y la espalda apoyadas en la cinta de medir adherida a la pared. Para mayor exactitud en la medición se puede aplicar una escuadra en la zona cefálica más alta. En sujetos con marcada cifoescoliosis u otra deformidad torácica o en pacientes que no puedan ponerse de pie, se calcula la talla midiendo la envergadura (distancia máxima entre el extremo de los dedos medios de ambas manos, con las extremidades superiores extendidas al máximo en cruz).

Calibración

Además de los procedimientos de autocalibración incorporados en los espirómetros, se debe comprobar la calibración del aparato mediante la aplicación de señales externas parecidas en magnitud de flujos, volúmenes y tiempos a la propia señal biológica de la espiración forzada.[1]

La calibración es el procedimiento por el cual se establece una relación entre el volumen o flujo medido por el sensor y el flujo o volumen real de la jeringa de calibración. Esta maniobra se refiere a un ajuste de ganancia eléctrica del dispositivo. El instrumento de calibración estandarizado es una jeringa de 3 litros con exactitud de ± 15 mL o ± 0.5%, con certificado vigente. Debe verificarse periódicamente para prevenir posibles fugas y resguardarse lejos de la humedad o del calor; siempre debe guardarse cerca del aparato, junto con los registros de las últimas calibraciones, que en muchos aparatos quedan guardadas en su memoria, si no es así, resulta conveniente escribirlos en un cuaderno o libreta.[5,6]

La verificación de la calibración permite comprobar que el espirómetro se encuentra dentro de los límites de exactitud (± 3%). Si el dispositivo falla, la verificación debe repetirse, en caso de que el equipo no se encuentre dentro de los límites permitidos debe enviarse a mantenimiento o revisión.[4,5]

La maniobra concreta para la calibración depende de cada espirómetro, y viene indicada en el manual de instrucciones. Normalmente es sencilla y no requiere más de cinco minutos. Como todos los aparatos de medición, un espirómetro pierde fiabilidad con el uso, de modo que debe calibrarse periódicamente para asegurarse que las mediciones son acertadas. Esa periodicidad depende del uso que se haga del equipo, por ejemplo se debe calibrar diariamente en un servicio en el que se utiliza todos los días y con menos frecuencia si sólo se usa una o dos veces por semana. En general, se recomienda calibrarlo al menos cada día que se vayan a realizar espirometrías. La comprobación de la calibración y otras medidas de control de calidad de los equipos son necesarias para detectar fugas, debido a que se pueden obtener resultados falsos positivos y falsos negativos a partir de un espirómetro inexacto.[4,5]

FASES EN LA EJECUCIÓN DE LA ESPIROMETRÍA[5]

1. Introducción de los parámetros ambientales en el espirómetro: temperatura, humedad y presión atmosférica.
2. Calibración.
3. Introducción de los datos del paciente: peso, talla, edad, identificación y motivo por el que se indica la espirometría.
4. Explicación del procedimiento al paciente.
5. Demostración del procedimiento.
6. Realización de la maniobra.

Realización de la maniobra

La espirometría es una técnica aparentemente sencilla, pero de compleja ejecución, por lo que debe ser aplicada por expertos para obtener un buen control de calidad.

El personal que va a realizar la espirometría recibe y se presenta con el paciente; se recomienda aplicar un cuestionario breve para verificar que no existan contraindicaciones, se debe revisar la solicitud médica y confirmar el nombre completo, número de registro, la fecha de nacimiento y la edad en años cumplidos al momento.[3]

La prueba debe realizarse con el sujeto sentado (para evitar mareos y síncopes), con el tórax y el cuello en posición recta, con ambos pies apoyados sobre el piso, sin ropa ajustada. Se deberá usar una silla sin ruedas y con soporte para brazos. En el caso de niños, puede realizarse de pie o sentado, pero es aconsejable anotarlo si se realiza de pie.[4,6,14]

Antes de empezar, se darán al paciente instrucciones claras y precisas, se explica el objetivo de la prueba, la frase más sencilla recomendada es la siguiente: “La espirometría es una prueba de soplar que sirve para medir el tamaño de los pulmones y saber si existe o no obstrucción de sus bronquios. Si observamos que existe obstrucción, procederemos a administrar un medicamento llamado salbutamol, esperaremos unos minutos y volveremos a repetir la prueba para saber si mejora con la administración del medicamento”. Una vez que el paciente está preparado para la prueba, se procede a instruirlo acerca de la técnica; se le explica que utilizará una boquilla y una pinza nasal y que realizará una inhalación máxima y posteriormente una exhalación forzada con inicio explosivo y sostenido, que se prolongará hasta exhalar por completo de forma constante, durante un mínimo de 6 segundos, o 3 segundos si es un niño menor de 6 años. Se deberá demostrar la maniobra, poniendo especial atención en la inhalación y la exhalación. Entonces se le indica al paciente que realice la maniobra.[2,3,15]

Se le pedirá que en el momento en que esté listo aspire la mayor cantidad de aire posible, coloque su boca

firmemente alrededor de la boquilla y sople fuerte, rápido y de forma continua, como le sea posible, para expulsar todo el aire contenido en los pulmones. Es conveniente motivar al sujeto de manera activa y enérgica mientras realiza la maniobra, dígale que tiene que soplar: "¡Sople, siga soplando, sople, sople, sople!". Otra forma seria: "Sople más, más, más". En el caso de niños o adolescentes se les debe estimular con palabras, con lenguaje gestual y corporal, y además con incentivos gráficos que inciten a realizar una inspiración máxima, a iniciar la espiración de manera brusca y a prolongar el esfuerzo espiratorio todo lo posible. Diversos estudios han demostrado que el estímulo y motivación activos durante la inspiración y la espiración ayudan al sujeto a dar su máximo esfuerzo. Asegúrese de que el sujeto inhale profundamente, coloque la boquilla y expulse el aire de manera explosiva y después de cada maniobra permítale descansar por algunos minutos.[4,15-17]

PRUEBA BRONCODILATADORA

La prueba de reversibilidad de la limitación al flujo aéreo, comúnmente denominada prueba de broncodilatación, consiste en la medición de la función pulmonar antes y después de administrar un broncodilatador de acción rápida. Aunque la prueba tiene utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica, la asunción de que la respuesta a una única prueba de broncodilatación permite determinar la reversibilidad y los beneficios terapéuticos de los fármacos es erróneamente simplista, ya que un mismo individuo puede experimentar diferente respuesta en distintos momentos y según el broncodilatador.[5,15]

El tipo de broncodilatador, la dosis y el momento en que se mide el efecto influyen en la respuesta obtenida. Se recomienda la administración de agonistas beta 2 adrenérgicos de acción rápida como salbutamol, la dosis en niños es de 200 µg y en adultos de 400 µg Se puede administrar bromuro de ipratropio, aunque el inicio de acción del formoterol es también suficientemente rápido. El medicamento debe administrarse con una cámara espaciadora adecuada a la edad y tamaño del paciente. Cada laboratorio debe estandarizar el procedimiento y dar a conocer las características de deposición del fármaco y sistema en la vía aérea. Una vez administrado el medicamento, el paciente permanecerá sentado y en reposo durante 20 minutos. Pasado ese tiempo se procederá a realizar nuevamente la espirometría cumpliendo los mismos criterios de aceptabilidad y repetibilidad.[4,15,17]

Interpretación

Curvas

Son representaciones graficas del tiempo, los flujos y los volúmenes exhalados.[2,11]

a) Flujo-volumen: se grafica PEF expresado en litros por segundo y capacidad vital forzada (FVC) en litros (**Figura 1**).

b) Volumen-tiempo: se grafica la duración de la maniobra en segundos, FEV1 y FVC en litros (**Figura 2**).

Criterios de aceptabilidad

Para la correcta realización de una espirometría se requiere entendimiento y cooperación por parte del paciente para obtener maniobras que puedan ser útiles para la interpretación. El individuo deberá realizar como máximo 8 esfuerzos con un intervalo de 1 a 2 minutos entre cada uno para evitar complicaciones como mareo o síncope, accesos de tos, aumento de la presión ocular o intracraneal, incontinencia urinaria o descompensación de enfermedades inestables. Del total de los esfuerzos, por lo menos tres deben cumplir con los siguientes criterios para considerarse aceptables.[2,4,11]

1. Criterios de inicio (**Figura 1**).
   a. Curva flujo-volumen. Inicio abrupto y vertical seguido del pico espiratorio flujo (PEF).
   b. Curva volumen-tiempo. Inicio vertical, el volumen extrapolado (Vext), que es la cantidad de

Figura 1. Curva flujo-volumen y criterios de aceptabilidad.

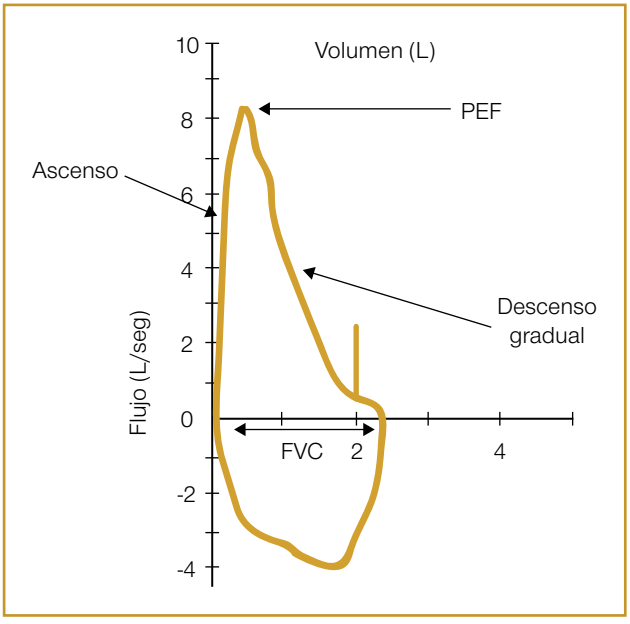
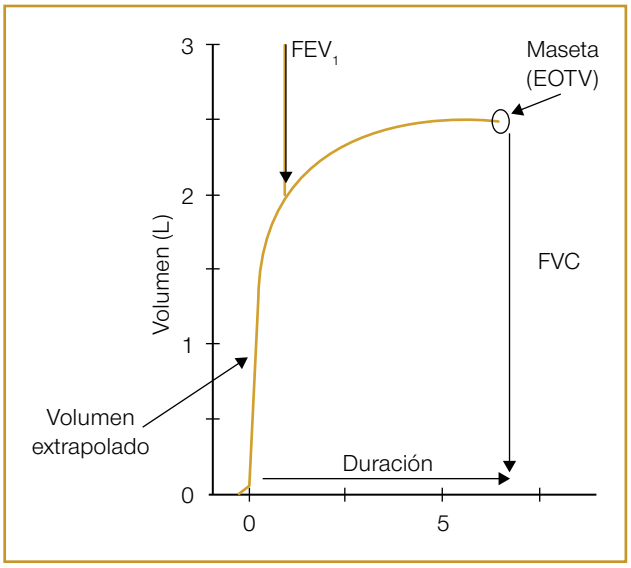


Figura 2. Curva volumen-tiempo y criterios de aceptabilidad.



aire liberado accidentalmente antes de iniciar la exhalación de manera abrupta, debe ser menor de 150 mL o 5% de la FVC o FEV6. En niños de 6 a 12 años el Vext puede ser menor de 100 mL si la FVC es menor de 1000 mL[4] (**Figura 3**).

2. Libre de artefactos: tos, cierre de la glotis, fugas de aire (**Figura 4**).
3. Criterios de terminación (**Figura 2**).
   a. Curva flujo volumen. Duración de 6 segundos en pacientes mayores de 10 años y de 3 segundos en pacientes menores de esa edad.

Figura 3. Volumen extrapolado. > 150 mL. Maniobra no aceptable.

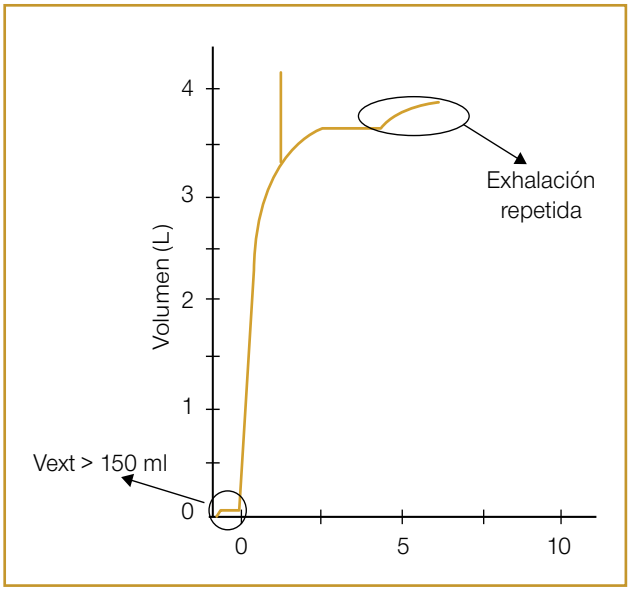
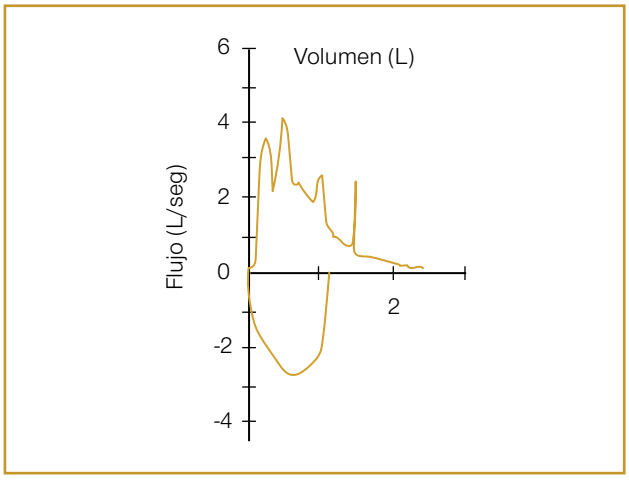


Figura 4. Tos.



b. Curva volumen tiempo. En la meseta del volumen al final de la espiración (EOTV) debe existir una variación menor de 25 mL por al menos un segundo.

Criterios de repetibilidad

Una vez que tenemos tres esfuerzos aceptables corresponde comprobar que puedan repetirse y verificar que entre los valores más altos de FEV_1 y FVC exista una diferencia menor a 150 mL (0.15 L) en adultos y a 100 mL (0.10 L) en niños, independientemente de que pertenezcan a esfuerzos diferentes. A partir de estos valores se gradúa la calidad de la espirometría, prefiriendo grados A, B o C (**Cuadro 1**).[2,4,11,18]

Interpretación

Los parámetros fundamentales para la interpretación de la espirometría son FEV1, FVC y el índice FVC/FEV1, que deben compararse con los valores de referencia o predichos de individuos sanos no fumadores y se ajustan por sexo, edad, talla, peso y origen étnico.

Existen diferentes ecuaciones dependiendo de las variables anteriores, la mayoría de los espirómetros ya cuentan con un banco precargado de valores para calcular automáticamente los resultados, con aquellos que no lo tienen deberá hacerse de manera manual. Las que más se adecuan a la población mexicana son las realizadas por Pérez Padilla y colaboradores con población latinoamericana mayor de 40 años, NHANES III con el perfil mexicanoamericano a partir de los 8 años y las PLATINO, que abarcan a la población latinoamericana de 40 a 80 años.[19-21]

Cuadro 1. Grados de calidad de la espirometría[2,11]

Grado de calidad	Maniobras aceptables	Repetibilidad	Interpretación
A	3	< 150 mL	Muy aceptable y muy repetible
B	3	< 200 mL	Aceptable y repetible
C	2	< 200 mL	Menos aceptable y repetible
D	2	> 200 mL	Menos aceptable y variable
E	1		Inadecuada
F	0		Inadecuada

Patrones espirométricos

A partir de las variables FEV_1, FVC o FEV_6 y cociente FEV_1/FVC o FEV_1/FEV_6, los patrones que se pueden obtener mediante la espirometría son: normal, obstructivo y sugerente de restricción (**Cuadro 2**).

El patrón obstructivo se caracteriza por un valor del índice FEV_1/FVC o FEV_1/FEV_6 menor al valor fijo de 70% respecto al predicho o menor del límite inferior de normalidad (LIN) que establece ERS/ATS en el contexto de la disminución de la función pulmonar que inicia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Una vez que se detecta obstrucción se gradúa la severidad mediante FEV_1 (**Figura 5**).

En caso de que no exista alteración del índice FEV_1/FVC o FEV_1/FEV_6, se valora FVC. Si esta variable se encuentra por debajo de 80% con respecto al predicho se sugiere restricción, en caso contrario se considera una espirometría normal (**Figura 6**).[22,23]

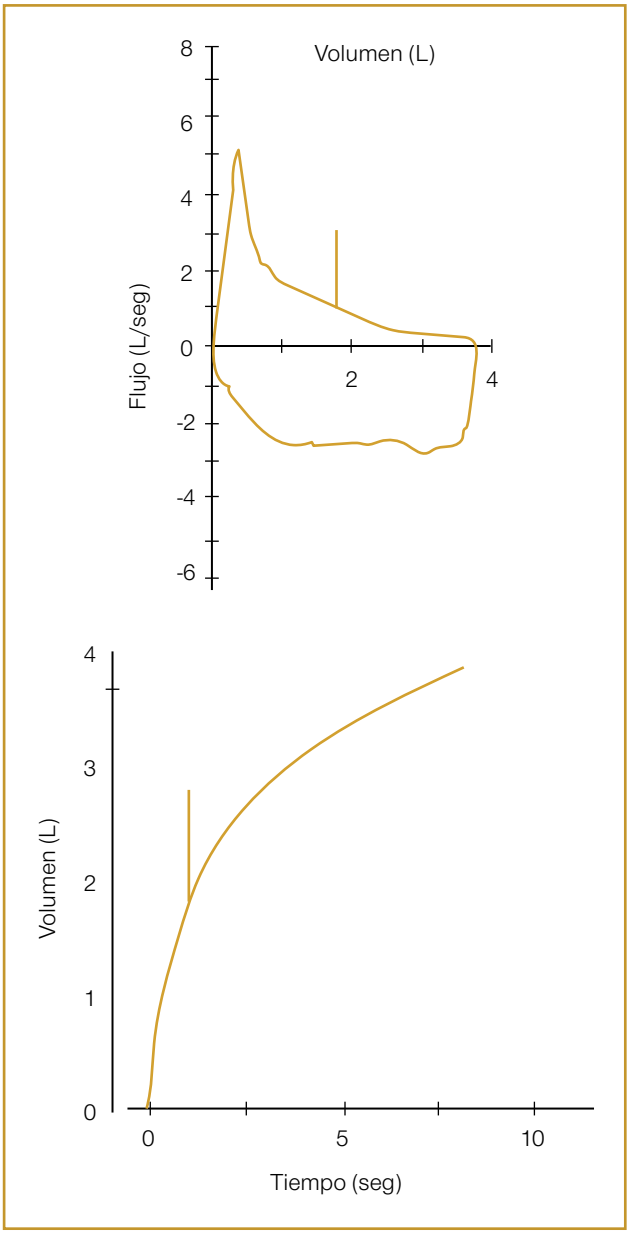
El FEF_{25-75} se considera un parámetro sensible para detectar obstrucción de la vía aérea pequeña y mediana; un valor bajo se vincula con intensidad y persistencia de los síntomas de asma.[24,25]

En el seguimiento de un paciente lo más adecuado es comparar los resultados con las mediciones previas. Esta lectura longitudinal es más sensible y representativa cuando el VEF_1 disminuye 15% entre diferentes maniobras.[15,26,27]

Cuadro 2. Patrones espirométricos

	Patrón obstructivo	Patrón sugerente de restricción
FVC	Normal	Disminuido
FEV1 o FEV_6	Disminuido	Normal
FEV_1/FVC o FEV_1/FEV_6	Disminuido	Normal o aumentado

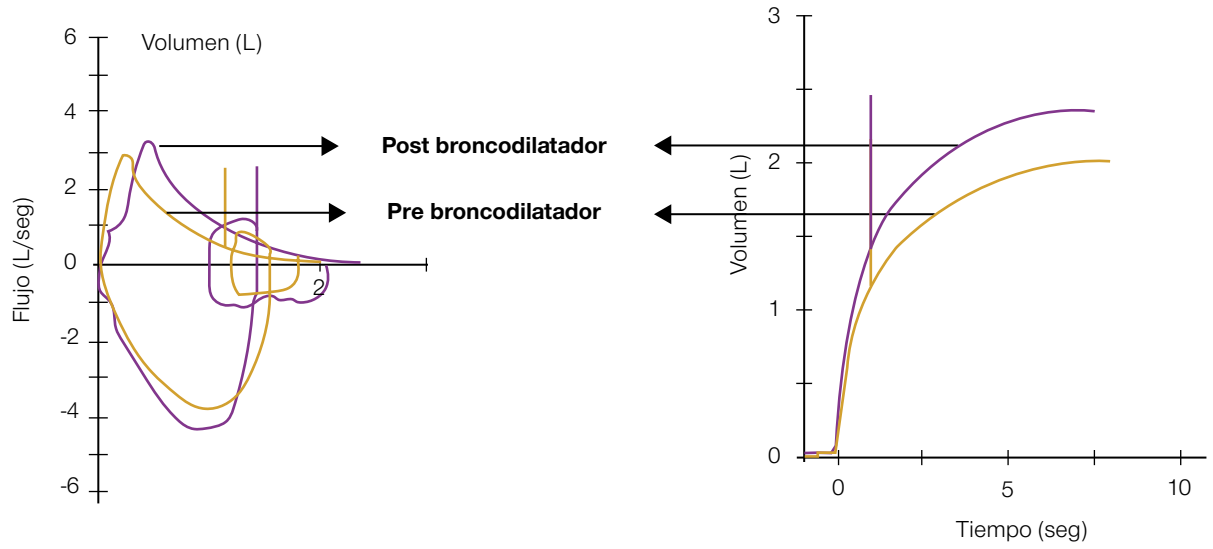
Figura 5. Patrón obstructivo



Reversibilidad

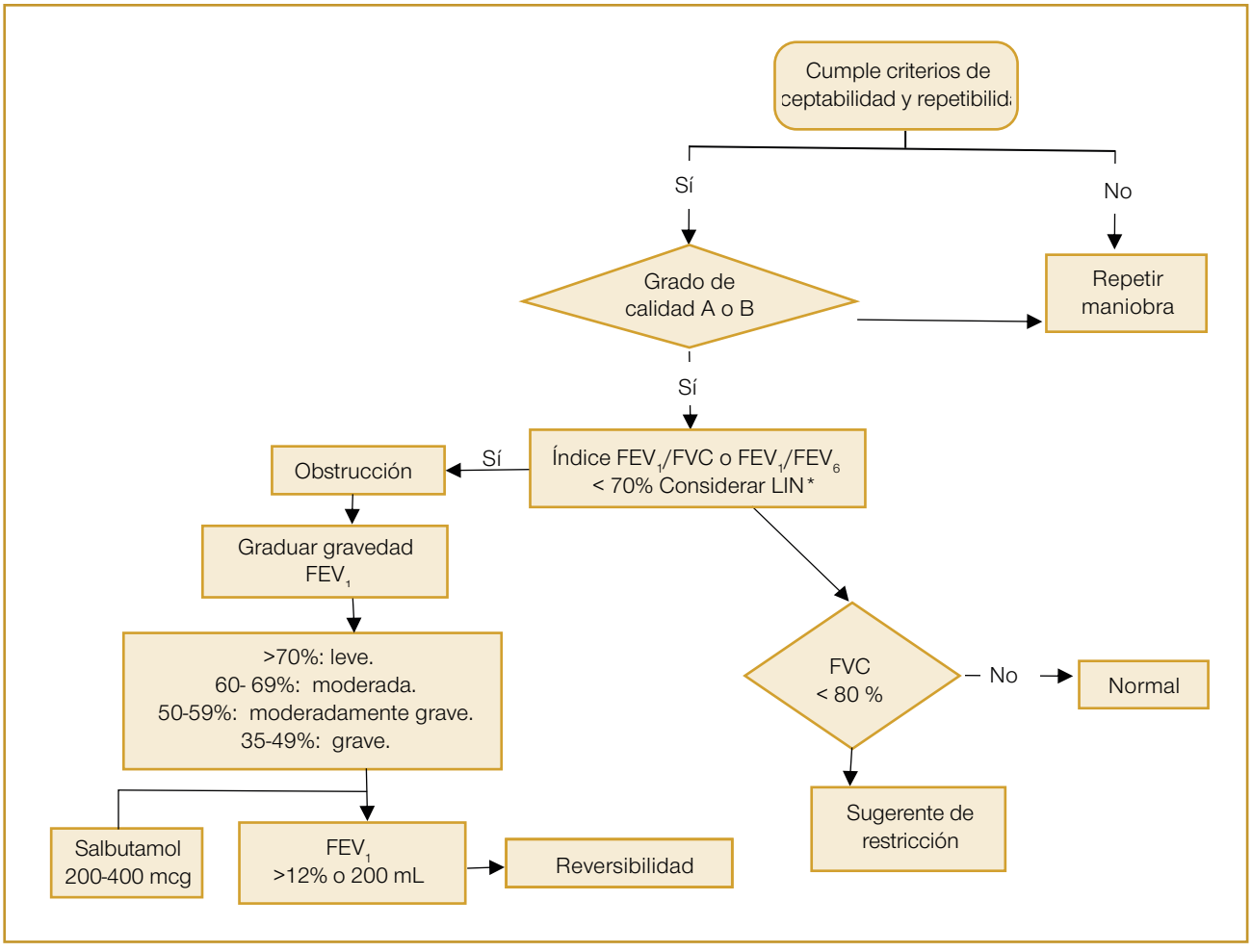
En maniobras con obstrucción se considera como respuesta al broncodilatador el incremento de 12% o 200 mL respecto a FEV_1 lo que se llama reversibilidad. Se debe tener en cuenta que la prueba puede alcanzar valores normales o continuar con algún grado de obstrucción pese a esta intervención y debe registrarse en el reporte (**Figura 7**).[4,15,17,28,29,30]

Figura 6. Interpretación de la espirometría.



LIN: límite inferior de normalidad.

Figura 7. Respuesta al broncodilatador.



REFERENCIAS

1. Pérez-Yarza EG, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aranburu J, Sardón Prado O. La función pulmonar en el niño, principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2007:39.
2. Vázquez García JC, Pérez-Padilla JR. Interpretación de la espirometría en 10 pasos. Asociación Latinoamericana de Tórax ALAT. México, 2008.
3. Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del-Río-Hidalgo F, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax 2016;75:173-190.
4. Romero de Ávila Cabezón G, González RJ, Rodríguez EC, Timiraos CR, Molina BA, Galego RM, et al. Las 4 reglas de la espirometría. Cad Aten Primaria 2013;20:7-50.
5. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Galdiz J, Giner J, et al. Espirometría. Arch Bronconeumol 2013;49:388-401.
6. Linares M, Contreras I. Función pulmonar en el niño asmático disponible en http://www.neumologia-pediatrica.
7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-338.
8. Casan P, Burgos F, Barbera JA, et al. Espirometría Manual SEPAR de Procedimientos. Módulo Procedimientos de evaluación de la función pulmonar: SEPAR 2002.
9. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J 2005;26:153-161.
10. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-36.
11. Pérez-Padilla JR, Vázquez GJC. Manual para el uso y la interpretación de la espirometría por el médico. México: Asociación Latinoamericana del Tórax, 2007.
12. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. Thorax 2011;66(8):714-723.
13. Gutiérrez M, Beroíza T, Borzone G, et al. Espirometría: Manual de procedimientos. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, 2006. Rev Chil Enferm Respir 2007;23:31-42.
14. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, Townsend MC, Eschenbacher WL, von Essen SG, et al. Official American Thoracic Society Technical Standards: Spirometry in the Occupational Setting. Am J Crit Care Med 189:984-994.
15. Guía de NIOSH sobre entrenamiento en espirometría 2007. Disponible en https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2004-154c_sp/pdfs/2004-154c.pdf
16. Olaguibel RJ, Álvarez PM. Exploración funcional pulmonar. En: Dávila I, Jáuregui I, Olaguíbel J, Zubeldia J editores. Tratado de Alergología. 2a ed. Ergon; 2016:191-199.
17. Bercedo Sanz A, Juliá Benito JC, Úbeda Sansano MI, Praena Crespo M, Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap. Espirometría. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015:371-82.
18. Jat KR. Spirometry in children. Prim Care Respir J 2013;22(2):221-229.
19. Torre-Bouscolet L, Pérez Padilla R, Grupo de trabajo del estudio PLATINO en México. Ajuste de varias ecuaciones de referencia espirométrica a una muestra poblacional en México. Salud Publica Mex 2006;48:466-473.
20. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muino A, López MV et al; Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. Arch Bronconeumol 2006;42:317-325.
21. Coates AL, Wong SL, Trembley C, et al. Reference equations for spirometry in the Canadian Population. Ann Am Thorac Soc 2016;13(6):833-841.
22. Naveiro-Riloa JC, García-García S, Flores-Zurutuzaa L. et al. Utilidad del límite inferior de normalidad de la espirometría en pacientes diagnosticados de EPOC. Rev Calid Asist. 2017;32(5):262-268. http://dx.doi.org/10.1016/j.cali.2017.05.001
23. Chung KS, Jung JY, Park MS et al. Cut-off value of FEV1/FEV6 as a surrogate for FEV1/FVC for detecting airway obstruction in a Korean population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1957-1963. doi: 10.2147/COPD.S113568.
24. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Kopel L, et al. The Association of FEF25-75 and Bronchodilator reversibility with Asthma Control and Asthma Morbidity in Inner City Children with Asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;117(1):97-99. doi:10.1016/j.anai.2016.04.029.
25. Siroux V, Boudier A, Dolgopoloff M, et al. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1709-16.
26. Hnizdo E, Sircar K, Tieliang Y, et al. Limits of longitudinal decline for the interpretation of annual changes in FEV1 in individuals. Occup Environ Med 2007;64:701-707. DOI: 10.1136/oem.2006.031146.
27. Hankinson JL, Wagner GR. Medical screening using periodic spirometry for detection of chronic lung disease. Occup Med 1993;8(2):353-61.
28. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M et al. Spirometric Function in Children of Mexico City Compared to Mexican-American Children. Pediatr Pulmonol 2003;35:177-183.
29. Manríquez J, Díaz O, Mendoza L, et al. Reversibilidad espirométrica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿Debe emplearse 200 o 400 µg de salbutamol? Rev Chil Enfer Resp 2006;22(3):168-175. https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482006000300004
30. Anadi S, Tullu MS, Lahiri K. Evaluation of symptoms & spirometry in children treated for asthma. Indian J Med Res 2016;144 (1):124-127.

45

Inmunoterapia específica con alergenos

Noel Rodríguez-Pérez, Joel Oyoqui-Flores, Héctor Stone-Aguilar,
José Antonio Ortega-Martell

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia se refiere a cualquier recurso terapéutico que modifique (induce, incrementa, disminuye o suprime) una respuesta inmunitaria. Está indicada con fines profilácticos o terapéuticos (prevención primaria de enfermedades infecciosas, tratamiento de cáncer, enfermedades alérgicas, etc.).

El grupo de expertos del consenso PRACTALL sugiere el uso universal del término inmunoterapia con alergenos[1] para referirse a la modalidad terapéutica utilizada en algunas enfermedades relacionadas con reacciones de hipersensibilidad inmediata. Así, la inmunoterapia específica es un proceso de inmunización lenta que, a través de la administración de dosis crecientes de un alergeno específico en pacientes con enfermedad de origen alérgico demostrable, induce tolerancia inmunológica progresivamente mayor al alergeno involucrado y, en consecuencia, disminución paulatina de sus síntomas.

Desde el reporte original de Noon y Freeman de 1911[2] en el que describieron la aplicación de extractos de *Phleum pratense* en pacientes con rinitis alérgica, la inmunoterapia específica con alergenos ha sido ampliamente utilizada en múltiples padecimientos alérgicos, inicialmente de manera empírica y posteriormente con un sólido sustento científico gracias al vertiginoso progreso en el conocimiento de los mecanismos de las enfermedades alérgicas y su tratamiento. Con más de un siglo de existencia, la inmunoterapia con alergenos ha mantenido y mejorado su vigencia, si bien nunca ha dejado de tener un halo de controversia debido a múltiples factores: la existencia de algunos estudios iniciales en los que la eficacia del procedimiento era incierta, el riesgo de efectos colaterales inmediatos severos, interpretaciones personales sobre la historia natural de la enfermedad, conocimiento incompleto de los mecanismos de acción, sobrevaloración de los efectos benéficos del control ambiental y del tratamiento farmacológico, etc.; sin embargo, los resultados favorables superan a los argumentos en contra, y tanto en los más recientes consensos internacionales como en estudios controlados y metanálisis se ha documentado y mantenido la vigencia de su indicación en tres padecimientos: alergia a himenópteros, rinitis alérgica y asma alérgica; es probable que sea eficaz en dermatitis atópica, está

en investigación su posible aplicación en alergia a alimentos y carece de eficacia en urticaria y angioedema.

Las evidencias de la eficacia de la inmunoterapia específica con alergenos se han acumulado durante los últimos 60 años a partir de la publicación del primer estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo;[3] numerosos estudios demuestran que la inmunoterapia con alergenos es un tratamiento que modifica favorablemente la enfermedad alérgica y, con base en dicha evidencia, la Organización Mundial de la Salud[4] fijó su posición al respecto considerándolo como "el único recurso terapéutico que por sí solo puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas". En alergia a himenópteros es el tratamiento de primera elección. Está extensamente documentada su eficacia terapéutica en rinitis alérgica y asma alérgica causada por aeroalergenos-[5,6,7] Tiene efecto preventivo de nuevas sensibilizaciones y de asma en niños con rinitis alérgica.[8] Todos estos efectos persisten varios años después de haberse interrumpido, y se han demostrado en inmunoterapia con alergenos por vía subcutánea (ITSC)[9] y en inmunoterapia por vía sublingual (ITSL).[10]

Si bien la administración de alergenos por vía subcutánea ha sido el patrón de referencia de la inmunoterapia con alergenos desde su descripción original hace más de 100 años, se han estudiado múltiples variantes que incluyen: *1)* vías diferentes de administración: sublingual (hoy es la modalidad de mayor indicación y respaldo científico), oral, nasal, bronquial, epicutánea e intralinfática; *2)* alergenos modificados (recombinantes, péptidos, alergoides, etc.); *3)* adyuvantes (hidróxido de aluminio, monofosforil lípido A, agonistas de receptores tipo Toll, etc.) y *4)* variantes inespecíficas de inmunoterapia, como los mismos agonistas de receptores tipo Toll, inmunoterapia intralinfática y anticuerpos monoclonales aunado a inmunoterapia con alergenos. Todas estas estrategias han tenido como objetivo incrementar la eficacia de la inmunoterapia con alergenos, disminuir efectos adversos, en especial las reacciones sistémicas (anafilaxia) o disminuir las incomodidades causadas por su aplicación y con ello mejorar el apego al tratamiento. Algunas de estas modalidades aún son experimentales y actualmente en la práctica clínica diaria las vías subcutánea y sublingual son las variantes más utilizadas. Comparando ambas vías de administración, en general se considera que la inmunoterapia con alergenos subcutánea es más eficaz, pero con un margen de seguridad menor (mayores efectos adversos incluidas las reacciones sistémicas) y con mayor incomodidad en su administración. La vía sublingual es ligeramente menos eficaz pero más segura y aparentemente más cómoda (se requieren dosis más elevadas, administración más frecuente y esto puede tener consecuencias en el costo). El procedimiento por seguir, subcutáneo o sublingual, es decisión conjunta del especialista en inmunología clínica y alergia y los padres del paciente.[11-15]

INDICACIONES

La inmunoterapia con alergenos está indicada en pacientes con enfermedades alérgicas con evidencia demostrable de ser mediadas por IgE alergeno-específica y contra alergenos relevantes en el hábitat del paciente. Se han publicado varios metanálisis basados en una cantidad considerable de estudios aleatorizados, prospectivos, doble ciego, controlados con placebo que demuestran la efectividad de la inmunoterapia con alergenos en rinoconjuntivitis alérgica,[16,17] asma alérgica[18,19] y en alergia a himenópteros.[20-23] La eficacia de la inmunoterapia con alergenos es dosis-dependiente y específica, de manera que se ve afectada si no se hace una evaluación muy cuidadosa con identificación y selección de los alergenos basadas en la historia clínica del paciente (historia de exposición) y resultados de las pruebas de sensibilidad específica *in vivo* (pruebas cutáneas) o *in vitro* (InmunoCap).

La inmunoterapia con alergenos debe considerarse en pacientes con síntomas de rinoconjuntivitis alérgica, asma alérgica o ambas causados por la exposición natural a los aeroalergenos contra los cuales se demuestre que tiene anticuerpos IgE específicos, en pacientes con síntomas cuya intensidad justifique su administración y en combinación con medicamentos para control de síntomas y antiinflamatorios, en pacientes que dependen constantemente del efecto de esos medicamentos y desean disminuir su consumo, cuando los fármacos o el control ambiental han sido ineficaces o inaplicables y cuando los efectos adversos de los medicamentos son inaceptables. En alergia a himenópteros la inmunoterapia con alergenos se utiliza con fines preventivos, pues es el único tratamiento disponible que disminuye con alto grado de eficacia la incidencia de reacciones sistémicas graves.[20-23]

La inmunoterapia con alergenos no es panacea ni monoterapia de las enfermedades alérgicas y debe considerarse parte de un tratamiento integral que incluye educación, control ambiental y tratamiento farmacológico (**Cuadro 1**). La aplicación concomitante de la inmunoterapia con alergenos no sólo no incrementa el costo a largo plazo, sino que ha demostrado un efecto positivo en el costo económico y social, y en estudios

Cuadro 1. Tratamiento racional de las enfermedades alérgicas

Tratar los síntomas:
- β2 adrenérgicos, ipratropio, antihistamínicos, antileucotrienos, etc.

Tratar la inflamación:
- Corticoesteroides inhalados, intranasales, sistémicos

Tratar la causa de la inflamación:
- Evitar alergenos, inmunoterapia específica con alergenos, sublingual, subcutánea, anticuerpos monoclonales

Con base en el conocimiento de que las enfermedades alérgicas son enfermedades inflamatorias crónicas, su tratamiento debe combinar en forma coordinada las tres opciones de tratamiento.

de farmacoeconomía se ha observado que resulta menos costosa que el tratamiento farmacológico.[24,25,26]

CONTRAINDICACIONES

En 1998 los criterios de la OMS reconocían como contraindicaciones relativas para la aplicación de la inmunoterapia con alergenos a los pacientes con inmunodeficiencias, neoplasias, asma grave no controlada, enfermedad cardiovascular grave, indicación de beta bloqueadores, pacientes con dificultad para la comunicación, falta de cooperación, embarazo y menores de cinco años. Los consensos actuales se refieren a las contraindicaciones como situaciones especiales en las que el experto en alergia e inmunología debe considerar en conjunto con el paciente la indicación del procedimiento con base en la relación riesgo-beneficio de cada caso en particular; en especial, la inmunoterapia con alergenos no debe iniciarse en pacientes sintomáticos y con deficiente control del asma y deben tenerse precauciones especiales en pacientes con asma no controlada y en quienes tienen antecedente de reacciones graves, casi fatales; no debe iniciarse la inmunoterapia con alergenos en embarazadas pero sí se puede continuar en quien ya la está recibiendo y se embaraza.

Las guías mexicanas de inmunoterapia publicadas en 2011[27] establecen, en grado de recomendación, iniciar la inmunoterapia con alergenos en niños mayores de 6 años y en grado de "sugerencia" para niños de 2 a 6 años de edad, en virtud de evidencia limitada respecto a eficacia y seguridad. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la ITSC y la ITSL son seguras y efectivas en niños menores de 5 años,[28-32] de manera que la recomendación actual, de acuerdo con las guías mexicana,[27] norteamericana[33] y europea[34] establecen que la decisión de iniciar la inmunoterapia con alergenos en niños menores de 5 años debe ser evaluada de manera individual junto con los padres. La decisión debe fundamentarse en la severidad de la enfermedad alérgica, en los factores de riesgo del paciente y en la clara relación con la exposición a alergenos, así como en la demostración de sensibilidad específica mediante estudios *in vivo* o *in vitro*.[35]

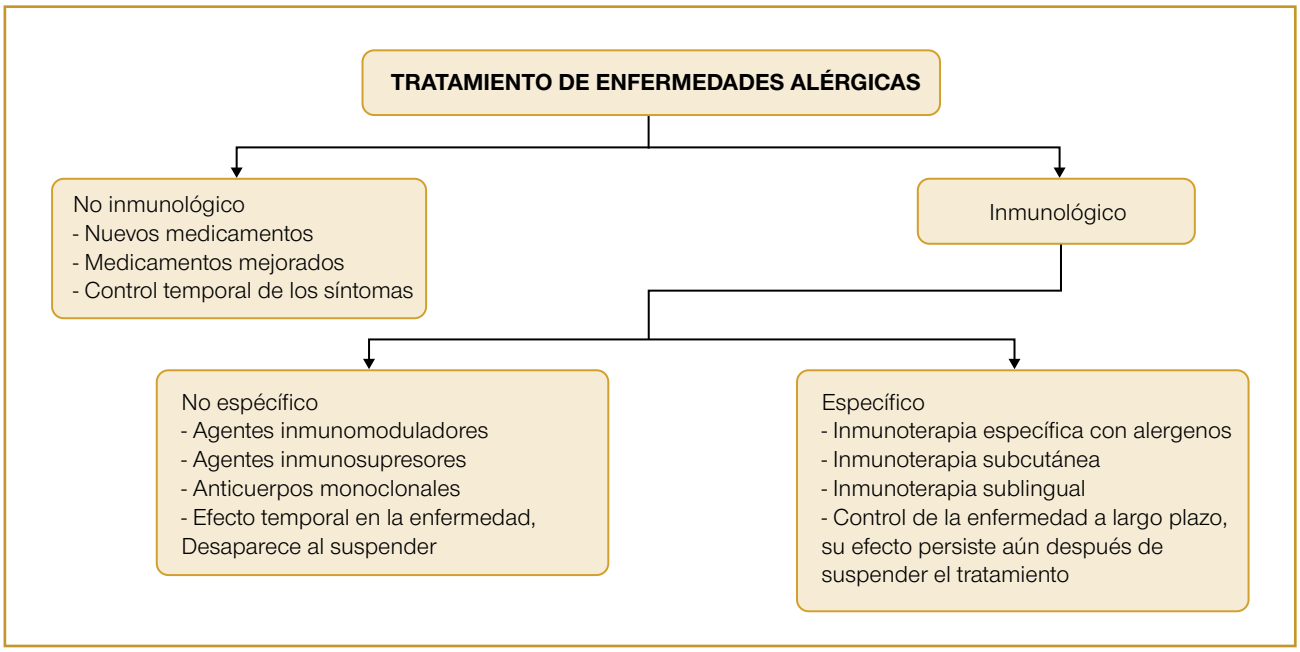
EFICACIA

La eficacia y seguridad de la inmunoterapia con alergenos por vía subcutánea y sublingual se ha confirmado en análisis sistematizados de estudios aleatorizados doble ciego, controlados con placebo, que han mostrado sus efectos clínicos benéficos en rinitis[16,17] y asma[18,19] causadas por alergia a ácaros *Dermatophagoides*, pólenes de pastos, árboles y malezas, así como en anafilaxia por picadura de himenópteros.[20-23,36]

En metanálisis recientes, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, claramente se confirma su eficacia en la reducción de los síntomas y de la necesidad de medicamentos de rescate.[37] Considerando que la rinitis alérgica y el asma generalmente se inician en la infancia temprana y la adolescencia y persisten por décadas,[38] y en vista de que la respuesta inmunitaria en las etapas clínicas iniciales es menos intensa[39] y más susceptible de tratamiento inmunológico –en contraste con las etapas avanzadas de las enfermedades alérgicas, en las que la respuesta inmunitaria es muy complicada y molecularmente heterogénea[40]–, la infancia temprana ofrece una ventana de oportunidad para la intervención también temprana con mayor posibilidad de afectar el curso natural de la enfermedad. Hasta ahora, la inmunoterapia con alergenos es el único tratamiento con potencial de modificar la expresión de la enfermedad alérgica y de prevenir el avance de rinitis a asma alérgica.[41]

El estudio PAT (*Preventive Asthma Treatment*)[42] demostró que la inmunoterapia con alergenos por vía subcutánea con alergenos estandarizados administrada durante 3 años tiene efectos benéficos en el alivio de los síntomas 10 años después de suspender el tratamiento, y efecto preventivo de asma en niños con rinoconjuntivitis alérgica. En otro estudio con seguimiento a 15 años con inmunoterapia con alergenos por vía sublingual[43] se encontró efecto preventivo a largo plazo en nuevas sensibilizaciones a alergenos no relacionados, así como en la reducción de los síntomas y menos medicamentos,[44] tomando en consideración la importancia de la prevención y farmacoterapia en el tratamiento racional de las enfermedades alérgicas (**Figura 1**).

Figura 1. Tratamiento racional de las enfermedades alérgicas. A diferencia de otras modalidades de tratamiento, la inmunoterapia específica con alergenos modifica la enfermedad alérgica y su efecto persiste durante décadas después de suspender el tratamiento.



Los efectos clínicos de la inmunoterapia con alergenos basados en metanálisis[44] son comparables a los de los corticoesteroides y superiores a los de antileucotrienos y antihistamínicos, con la diferencia de que los efectos de la inmunoterapia persisten por tiempo prolongado después de haber suspendido su aplicación.

SEGURIDAD

La seguridad y la eficacia de la inmunoterapia por vía subcutánea o sublingual en niños han sido ampliamente evaluadas en la mayor parte de los estudios clínicos y metanálisis. Se ha demostrado que la inmunoterapia subcutánea es inocua en niños con rinitis alérgica y asma leve a moderada, aunque se han reportado reacciones adversas locales en la mayoría y sistémicas en un porcentaje bajo;[45,46] se han comunicado casos muy raros de anafilaxia fatal o casi fatal, aunque en los últimos 12 años no ha habido ni un solo caso fatal.[47] En este sentido, se considera que la vía sublingual tiene mejor perfil de seguridad en virtud de que no se han reportado casos de reacciones fatales o casi fatales, aunque no está exenta de riesgo de anafilaxia leve–moderada,[48] la mayoría de los efectos adversos son locales en la mucosa oral.

La seguridad y la eficacia de la inmunoterapia con alergenos en niños están directamente relacionadas con la dosis, porque las dosis bajas son ineficaces y las dosis altas están más relacionadas con eventos adversos como la anafilaxia.[49,50] La dosis terapéutica óptima depende del tipo de alergeno, el grado de reactividad alérgica de cada paciente y el grado de control de la enfermedad alérgica.

CUÁNDO REFERIR AL PACIENTE

Aun con el alto margen de seguridad que actualmente es posible, la realización de pruebas de diagnóstico *in vivo* y la inmunoterapia con alergenos no son procedimientos para el médico de primero o segundo nivel y deben ser prescritas y supervisadas por un especialista en alergia e inmunología que cuente con infraestructura para atender y resolver una reacción adversa grave.

En anafilaxia por veneno de himenópteros hay indicación absoluta de inmunoterapia con alergenos y, en consecuencia, todos los pacientes deben ser referidos a la brevedad al especialista en inmunología clínica y alergia. En asma, rinitis o rinoconjuntivitis alérgica son aptos a valoración y posible administración de inmunoterapia con alergenos los pacientes en quienes han fallado las medidas iniciales de educación, control ambiental y tratamiento farmacológico (profiláctico, sintomático, antiinflamatorio o los tres) y en quienes la intensidad de la enfermedad sobrepase los inconvenientes de la inmunoterapia.

MECANISMOS DE ACCIÓN

El objetivo de la inmunoterapia es lograr un estado de tolerancia inmunológica hacia el alergeno desencadenante del cuadro clínico del paciente.[51]Para lograr este objetivo se administran dosis progresivas del mismo alergeno hasta llegar a una dosis máxima tolerada de mantenimiento. Durante la fase de incremento el paciente va logrando una desensibilización progresiva, lo que significa que puede tolerar cada vez dosis mayores del alergeno sin manifestar reacción hacia éste. Al llegar a la fase de mantenimiento el efecto continúa durante aproximadamente tres a cinco años y se espera que al suspender la inmunoterapia se mantenga una verdadera tolerancia inmunológica sin que ocurran signos ni síntomas a la exposición del alergeno, aunque ya no esté recibiendo el tratamiento (**Figura 2**).

La desensibilización se logra durante el tratamiento y consiste en tener menos síntomas con la exposición al alergeno. La tolerancia se logra al final del tratamiento y consiste en no tener síntomas con la exposición al alergeno a pesar de ya no estar recibiendo inmunoterapia.

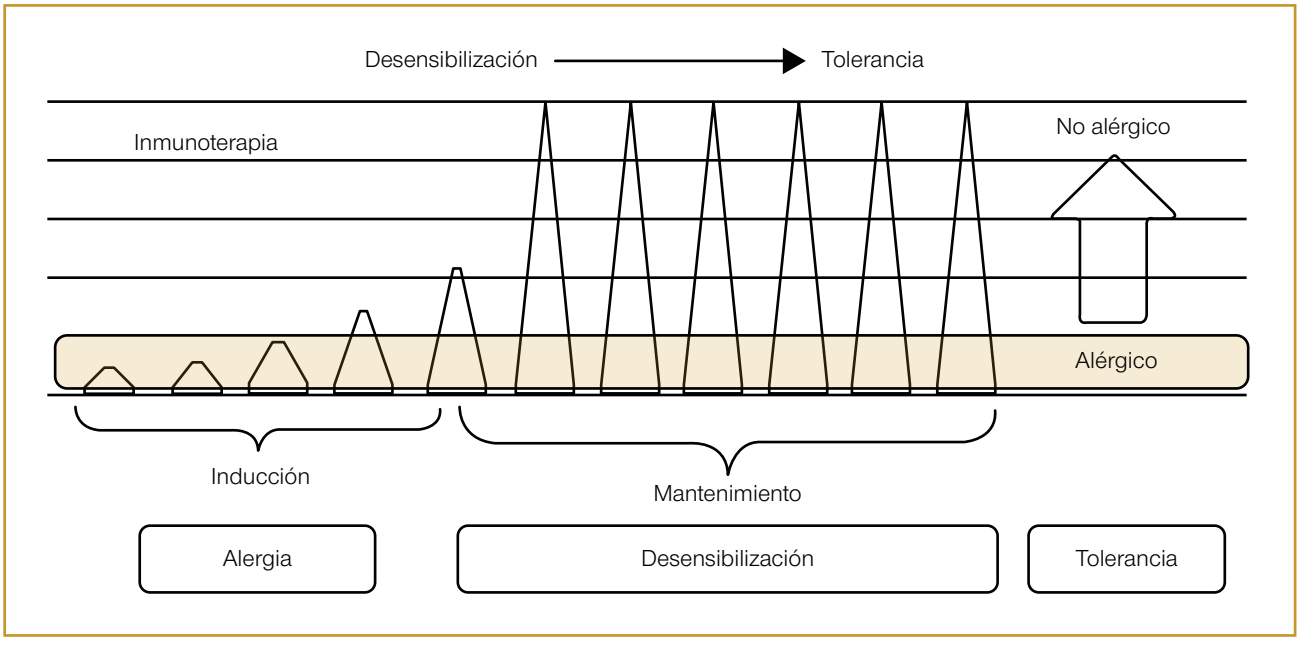
Se conocen ya varios de los mecanismos inmunológicos que suceden durante la inmunoterapia y la manera en que van ocurriendo en diferentes momentos del tratamiento (**Cuadro 2**).[52] En la fase temprana, que va de horas a semanas del inicio de la inmunoterapia se ha visto una desensibilización rápida de los basófilos, lo que explica cómo los casos de anafilaxia pueden disminuir rápidamente en su frecuencia de aparición con los esquemas de inmunoterapia rápida.[53] En la fase intermedia, meses después del inicio de la inmunoterapia, se da un aumento de la población de linfocitos T reguladores y disminuye la población de linfocitos T efectores (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22).[54] Es durante esta fase cuando realmente se empieza a alcanzar tolerancia inmunológica permanente. En la fase tardía, años después del inicio de la inmunoterapia, se reduce la actividad de las células cebadas y de los eosinófilos con la exposición a los alergenos desencadenantes iniciales,[52] y ocurre un cambio en el patrón de inmunoglobulinas, debido a que disminuye la IgE específica hacia el alergeno y aumenta progresivamente la IgG4 específica también para el alergeno.[55]

En la fase temprana, que dura horas a semanas, se logra la desensibilización de basófilos. En la fase intermedia, que se prolonga durante meses, aumenta la población

Cuadro 2. Cambios inmunológicos durante la inmunoterapia

Diferente tiempo de inicio de acción		
	Tiempo	**Efecto**
Temprano	Horas-semanas	Desensibilizador de basófilos
Intermedio	Meses	↑ Linfocitos T reguladores ↓ Linfocitos T efectores
Tardío	Años	↓ Células cebadas y eosinófilos ↓ IgE/↑ IgG_4

Figura 2. El proceso de la inmunoterapia va desde la desensibilización hasta llegar a la tolerancia.



de linfocitos T reguladores y disminuye la población de linfocitos T efectores. Durante la fase tardía, que toma años, se reduce la actividad y el número de células cebadas y eosinófilos, así como el cambio de isotipos de inmunoglobulinas específicas para el alergeno.

Hasta ahora, las células inmunológicas más importantes conocidas como responsables de los cambios permanentes en la inmunoterapia son la células T reguladoras, que junto con otras poblaciones de células reguladoras como linfocitos B reguladores, células dendríticas reguladoras y células NKT reguladoras, pueden mantener la tolerancia inmunológica en forma permanente por diferentes vías.[56]

Los linfocitos T reguladores pueden bloquear con sus receptores específicos los epítopos alergénicos y así ocultarlos para que no sean reconocidos por linfocitos T efectores que desencadenarían una reacción alérgica.[57] También pueden secuestrar la interleucina 2 (IL-2) que utilizarían los linfocitos T efectores para activar respuestas.[58] Las células reguladoras inhiben directamente a las células efectoras a través de moléculas de contacto en su superficie como el CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) y el PD-1 (programmed death 1).[59] Asimismo, pueden inducir apoptosis de las células efectoras a través de la liberación de perforinas, granzimas o la molécula de fas ligando (Fas-L).[60]

Algunos de los mecanismos de regulación mejor conocidos son los que se obtienen a través de la liberación de citocinas producidas por estas células reguladoras, como el TGF-beta y la IL-10, cuyos efectos se resumen en el **Cuadro 3**. Aunque existen ciertas diferencias, los efectos de ambas citocinas sobre la mayoría de las células son muy parecidos. Así por ejemplo, en las células dendríticas disminuye la expresión de moléculas de histocompatibilidad y la producción de citocinas proinflamatorias, al igual que ocurre en los monocitos y en los macrófagos.[61] Se reduce la actividad de los linfocitos T efectores, como los linfocitos Th2, y se eleva la generación y actividad de más linfocitos T reguladores, especialmente los Tr1 que producen más IL-10.[62] Las cifras de IgE específica caen, aumentando progresivamente los valores de IgG4 e IgA específicas para el alergeno.[63] La actividad de células cebadas y eosinófilos baja también. Todo esto en conjunto menoscaba la reactividad del sistema inmunológico hacia el alergeno desencadenante de la reacción alérgica.[64]

Cuadro 3. Efectos inmunomoduladores de la IL-10 y el TGF- β en diferentes células que participan en la respuesta inmunológica

Célula	IL-10	TGF-β
Dendrítica inmadura	↓ MHC-II, B7, IL-1	↓ MCHII, FcERI
Linfocitos T	↓ T_{ef}, CD28, ICOS	↓ TH_2, ↑ T_{reg}, Th_{17}
Linfocitos B	↑ IgG_4	↑ IgA
IgE	↓ IgE Ag específica	↓ IgE Ag específica
T_{reg} CD25+FOXP3+	↓ Producción	↑ FOXP3
Tr1	↑ IL-10	↑ IL-10
Mo/Mf	↓ MHC-II, B7, IL-1	↓ MHC-II, B7, IL-1
Eosinófilos	↓ Actividad	↑ Quimiotaxis
Células cebadas	↓ Actividad	↑ Quimiotaxis

REFERENCIAS

1. Calderón MA, Casale T, Cox L, Akdis CA, Burks AW, Nelson HS, Jutel M, Demoly P. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2013 Jul;68(7):825-8.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet i: 1572-3.1911.
3. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer high fever and asthma: Controlled trial comparing crude grass pollen extract with isolated main protein component. Lancet 1954;1:1055.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling H. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper. Allergy 1998;53(Suppl. 54).
5. Durham SR. Tradition and Innovation: Finding the right balance. J Allergy Clin Immunol 2007;119:792-95.
6. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
7. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD001936. DOI: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.
8. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87(1 Suppl 1):43-6.
9. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR. O`Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med 1999;341:468-475.
10. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 2010;126:969-75.
11. Casale TB. Future forms of immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:8-15.
12. Casale TB. Immunotherapy: What lies beyond. J Allergy Clin Immunol 2014;133:612-9.
13. Nelson HS. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: Which is more effective? J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:144-9.
14. Nelson HS. Subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy. Comparative efficacy, current and potential indications and warnings-United States versus Europe. Immunol Allergy Clin N Am 2016;36:13-24.
15. Senti G. Novel delivery routes for allergy immunotherapy. Intralymphatic, epicutaneous and intradermal. Immunol Allergy Clin N Am 2016;36:25-37.
16. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.pub2.

17. 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.la.
18. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010;8:CD001186.la.
19. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Clin Ther 2000;22:329-41, la.
20. Boyle RJ. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings (Review). Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008838.
21. Golden DBK. Stinging insect hypersensitivity. A practice parameter update 2016. Ann Alergy Asthma Immunol 2017;118:28-54.
22. Dhami S. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:342-65.
23. Sturm GJ. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2018;73:744-64.
24. Hankin CS, Cox L, Lang D, 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, III.
25. Hankin CS, Cox L, Lang D, et al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. J Allergy Clin Immunol 2008;121:227-32, III.
26. Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with aller- gic rhinitis and asthma. Allergy Asthma Proc 2006;27:159-63, III.
27. Larenas-Linneman D, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Rev Alergia Mexico 2011;58(1):1-53.
28. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Barberi S, Landi M, Aversa T, et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:688-689.
29. Shao J, Cui YX, Zheng YF, Peng HF, Zheng ZL, Chen JY, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy 2014;28:131-139.
30. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. Ann All Asthma Immunol 2005;95:254-258.
31. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. Allergy 2005;60:133-134.
32. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;117:263-268.
33. Cox L, Lockey R, Nelson HS, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol 2010;127:S1-S55.
34. Muraro A, Roberts G, et al. EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines 2017. ISBN Number: 978-3-9524815-1-6 pp:71-104.
35. Phaar O, et al. DGAKI Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases Allergo J Int 2014;23:282-319.
36. Lin SY, Erekosima N, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. JAMA. 2013 Mar 27;309(12):1278-88.
37. Burks AW, et al. PRACTALL consensus report. 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;131:1288-96.
38. Keil T, Bockelbrink A, Reich A, et al. The natural history of allergic rhinitis in child- hood. Pediatr Allergy Immunol 2010:21:962-9.
39. Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. Clin Exp Allergy 2009:39:1551-7.
40. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, et al. Molecular profiles of IgE to Phleum pra-tense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012:129:834-9.
41. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011:11:586-93.
42. 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.
43. M Marogna, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 2010;126:969-75.
44. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: A comparison based on meta-analyses. JACI 2011;128:791-9.
45. Rodríguez-Pérez N, Ambriz MJ. Seguridad de inmunoterapia en niños menores de 5 años de edad. Rev Alergia México 2006;53:47-51.
46. Epstein TG, et al. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:274-278.
47. Bukantz SC, Lockey RF. Adverse effects and fatalities associated with subcutaneous allergen immunotherapy. Clin Allergy Immunol 2004;18:711-27.
48. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MJ, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic asthma and rhinitis treated with sublingual immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101(3):304-10.
49. Didier A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1338-45.
50. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, Eng P, Niggemann B, Nieto A, Valovirta E, Eigenmann PA, Pajno G, Bufe A, Halken S, Beyer K, Wahn U. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. Pediatr Allergy Immunol 2012:23:300-306.
51. 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;131:1288-96.e3.
52. Akdis M, Akdis C. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. J Allergy Clin Immunol 2014;133:621-31.
53. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011;127(Suppl):S67-73.
54. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2011;41:1177-200.
55. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nat Med 2012;18:736-49.
56. 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;127:509-16, e1-5.
57. 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;131:1204-12.
58. Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, Niec RE, Waldmann H. The plasticity and stability of regulatory T cells. Nat Rev Immunol 2013;13:461-7.
59. Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. Immunol Rev 2011;242:51-68.
60. 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;199:1567-75.
61. Deniz G, van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2013;132:527-35.
62. Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(1) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. J Exp Med 2000;192:1213-22.
63. Urry Z, Xystrakis E, Hawrylowicz CM. Interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2006;6:363-71.
64. Sackesen C, van de Veen W, Akdis M, Soyer O, Zumkehr J, Ruckert B, et al. Suppression of B-cell activation and IgE, IgA, IgG1 and IgG4 production by mammalian telomeric oligonucleotides. Allergy 2013;68:593-603.

46

Anticuerpos monoclonales en la enfermedad alérgica

Dante D Hernández-Colín, Martín Bedolla-Barajas, Ana Luisa López-González, Teresa Plascencia-Sánchez

INTRODUCCIÓN

Los avances en la inmunología y la biología molecular han alcanzado actualmente un vasto arsenal terapéutico, lo que ha detonado terapias con anticuerpos monoclonales.

Los trastornos alérgicos, incluidos el asma, la rinoconjuntivitis alérgica, la dermatitis atópica, las alergias alimentarias, la urticaria y la anafilaxia tienen un efecto significativo en nuestra vida diaria. La innovación de nuevas modalidades de tratamiento dirigidas a células efectoras, citocinas, receptores o vías de señalización, ofrece nuevas alternativas en el tratamiento de enfermedades, incluidos los trastornos alérgicos. Comprender los mecanismos de la respuesta inmunológica alérgica es un requisito para planificar o cambiar a un curso de tratamiento nuevo o complementario, además de las terapias convencionales actuales, que son casi efectivas y seguras en la mayoría de los casos. Los anticuerpos monoclonales pueden actuar en los objetivos específicos de la respuesta inmunológica alérgica en el tratamiento de estos trastornos. Debido a que los anticuerpos monoclonales han contribuido al diseño de nuevas opciones de tratamiento en los próximos años, deben tenerse en cuenta preocupaciones específicas como la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad a largo plazo de estas moléculas, así como la identificación de asociaciones con los mecanismos de la patogénesis de la enfermedad. El objetivo de este capítulo es revisar la mayor parte de los estudios clínicos publicados recientemente en los que se probaron algunos anticuerpos monoclonales para el tratamiento de trastornos alérgicos. Esta revisión también trata algunos anticuerpos monoclonales patentados recientemente y sus usos.[1] En la actualidad no existe casi ningún área de la medicina en donde no estén implicados estos agentes terapéuticos. Debido a su selectividad, los productos biológicos son ideales para la medicina inteligente; sus

efectos secundarios son mínimos, a diferencia de los antiguos tratamientos, sobre todo en las terapias oncológicas.

Los orígenes de los anticuerpos monoclonales se remontan a inicios de 1970, con el uso de la globulina antitimocito obtenida de conejos contra el rechazo de injerto renal. Los anticuerpos monoclonales, también denominados biológicos, son agentes terapéuticos que son sintetizados por organismos vivos y se dirigen contra un determinante específico, por ejemplo, una citocina o receptor.

Los científicos ganadores del Premio Nobel de Medicina 1984, Cesar Milstein, Georges Kohler y Neils Jerne, debido a su aportación en este campo, se inmortalizaron por sus trabajos conjuntos en el desarrollo de hibridomas y los principios de la producción de anticuerpos monoclonales. Posteriormente, en 1986, la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos aprobó el uso del primer anticuerpo monoclonal, los OKT3 (muromonab), que con su acción anti-CD3 específica fue útil en el tratamiento del rechazo agudo de trasplante renal.

Los primeros biológicos se obtuvieron de proteínas murinas denominadas anticuerpos quiméricos, actualmente han evolucionado a ser humanizados, reduciendo cada vez más sus efectos adversos. El desarrollo de un método por el que pueden prepararse anticuerpos monoclonales contra componentes antigénicos individuales de una población heterogénea ha resuelto este gran problema. La técnica es inmunizar a un modelo animal con un antígeno para producir una cantidad de anticuerpos que reconocen los diferentes componentes del antígeno. Los anticuerpos fabricados se secretan y se mezclan en la sangre, pero cada especie de anticuerpo se fabrica en linfocitos diferentes. Cuando las células productoras de anticuerpos se fusionan con células de mieloma, que crecen permanentemente en un cultivo, se aíslan células híbridas, que mantienen su capacidad de producir y secretar grandes cantidades de anticuerpo. El clonaje hace posible separar líneas celulares que secretan anticuerpos puros, comenzando por antígenos. Ésta es una potente vía de producir anticuerpos monoclonales contra una interleucina o un receptor.[2]

LA REACCIÓN ALÉRGICA

Las enfermedades de origen alérgico, ante un diálogo molecular, son causadas por una respuesta inmunitaria a un antígeno ambiental inocuo, denominado alergeno. Las reacciones alérgicas requieren la sensibilización de un individuo a un alergeno durante un primer contacto, en continuación de una reacción de hipersensibilidad luego de una posterior exposición al mismo. La similitud molecular de los epítopos de dos alergenos diferentes puede provocar reactividad cruzada, situación en la que la sensibilización hacia uno de ellos puede causar una reacción de hipersensibilidad hacia el otro.

Las reacciones alérgicas se caracterizan típicamente por la aparición de citocinas de tipo T helper (Th) 2, que incluyen IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25 e IL-31, que favorecen el cambio de clase de isotipo de anticuerpo a inmunoglobulina E (IgE) junto con la existencia de eosinófilos, basófilos y células cebadas. Notablemente, la producción inicial de IL-4 por células T, basófilos y células asesinas naturales (NK) parece ser importante para las respuestas Th2, aunque datos recientes demostraron que el miembro IL-33 de la familia IL-1 puede promover la diferenciación tipo Th2. Además, la producción de linfopoyetina estromal tímica (TSLP) por las células epiteliales también puede inducir la inflamación de tipo Th2 a través de células dendríticas polarizantes. Sin embargo, ciertos endotipos de asma alérgica y otras enfermedades alérgicas pueden presentar otro tipo de entorno de citocinas, que recuerda más a las enfermedades de tipo Th1 o Th17 ante la existencia de interferones tipo I, células T productoras de IL-17 y abundantes neutrófilos.

Una vez que las células B producen IgE durante la fase de sensibilización a un alergeno, la IgE se une a los receptores FcεRI y FcεRII de FcεRI y FcεRII en células cebadas y basófilos, armando estas células para un contacto posterior con el mismo alergeno o algún alergeno estructuralmente relacionado. La inflamación alérgica se caracteriza por una respuesta de fase temprana y otra de fase tardía. Durante la reacción de fase temprana, los mastocitos y los basófilos cubiertos con IgE específica de alergenos se activan y liberan en cuestión de minutos varios mediadores: histamina, leucotrienos, prostaglandinas, triptasa, heparina, serotonina y proteasas. La fase temprana depende de la inducción de la reticulación de IgE sobre las células efectoras por epítopos alergénicos conformacionales, lineales o ambos, mientras que la respuesta de la fase tardía puede desencadenarse independientemente de la IgE mediante péptidos lineales reconocidos por células T específicas. Los factores vasoactivos liberados por la célula cebada junto con la presentación de alergenos conducen a la respuesta alérgica de fase tardía, que se caracteriza por mayor vasopermeabilidad, infiltración y el reclutamiento de granulocitos

adicionales, células T y otras células inmunitarias. Luego de la activación local de las células T, la producción de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento de tipo Th2 da como resultado una activación inmunitaria adicional que incluye la estimulación de los eosinófilos por IL-5 y mastocitos por IL-4, IL-9, IL-13 e IL-31, que ejercen diversas acciones sobre los macrófagos, convirtiéndolos en macrófagos activados (también denominados M2) del epitelio pulmonar y del músculo liso, lo que contribuye a la producción de moco, hiperplasia de células caliciformes, hiperreactividad de la vía respiratoria, diferenciación de miofibroblastos, contractilidad del músculo liso y deposición de la matriz extracelular.

De esta manera, la IL-4, IL-9 e IL-25 juegan un papel importante en la polarización y activación de las células Th2, e incluso la IL-25 también puede actuar en las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC), que, con base en datos preclínicos, desempeñan en conjunto un importante papel en la respuesta alérgica.[3-7]

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Las proteínas útiles para el tratamiento de enfermedades incluyen una pequeña cantidad de proteínas naturales llamadas citocinas. Las citocinas son proteínas que el cuerpo utiliza para activar y suprimir a las células que participan en la regulación inmunitaria y la protección contra las infecciones. Aldesleukina, por ejemplo, es una terapia contra IL-2 aprobada para tratar ciertos cánceres, mientras que el interferón gamma y el interferón alfa se prescriben como tratamientos de tipos específicos de enfermedades infecciosas y estados de inmunodeficiencia.

Cuatro anticuerpos monoclonales (mAb) están aprobados para uso clínico en alergia: omalizumab (anti-IgE) y tres intervenciones antieosinofílicas (mepolizumab, dupilumab, reslizumab y benralizumab). Estos componentes biológicos se dirigen a los participantes de la vía inflamatoria tipo 2; que se refleja en los biomarcadores que incluyen a los eosinófilos de sangre periférica y la fracción de óxido nítrico exhalado. En el asma grave, estas terapias han reducido las exacerbaciones del asma y los productos biológicos antieosinófilos han mejorado la función pulmonar.

En general, el perfil de seguridad de estos productos biológicos ha sido bueno. Para los pacientes con asma grave y biomarcadores que indican una vía inflamatoria de tipo 2, la adición de productos biológicos ha demostrado ser un enfoque eficaz para lograr el control de esa afección (**Cuadro 1**).

Anticuerpo anti-IL-5

La clasificación del asma en fenotipos y endotipos permite la administración de terapias dirigidas. Se incluyen tres biológicos que atacan la señalización de la IL-5 en el asma eosinofílica. A partir de diciembre de 2016, dos anticuerpos monoclonales, mepolizumab y reslizumab, fueron aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, y otro más, benralizumab, está en desarrollo clínico. Dos ensayos de fase 3 de benralizumab, SIROCCO y CALIMA, se publicaron en septiembre de 2016. Aunque no hay comparaciones directas entre estas tres terapias anti-IL-5, el objetivo de esta revisión fue resumir los datos actuales y discutir sus posibles similitudes y diferencias, con un enfoque en benralizumab. Hay evidencia que señala que en comparación con mepolizumab y reslizumab, las posibles ventajas de benralizumab son la dosificación menos frecuente y el potencial para reducir las exacerbaciones, independientemente del recuento de eosinófilos en sangre. Alguna mejoría en las puntuaciones de los síntomas del asma y la calidad de vida ocurre con los tres productos biológicos, pero el significado clínico de esta mejoría es poco claro. Es necesario un intervalo de referencia más definido en las concentraciones de eosinófilos para determinar qué sujetos se beneficiarán mejor de estos medicamentos. Hasta que la calidad de los ensayos controlados aleatorios compare directamente los tres, elegir entre ellos para el tratamiento del asma eosinofílica sigue siendo difícil.[5]

La eficacia relativa de benralizumab en su acción por el receptor de IL-5 que agota directamente los eosinófilos frente a otros tratamientos dirigidos a IL-5 en pacientes con asma grave e incontrolada aún no está completamente caracterizada. En la comparación (MAIC) de benralizumab *versus* mepolizumab y reslizumab, se seleccionaron ensayos mediante revisión sistemática y evaluación de sus métodos de estudio. Después de un ajuste, benralizumab y mepolizumab redujeron las exacerbaciones *versus* placebo en 52 y 49%, respectivamente (RR: 0.94; IC95%: 0.78-1.13; n = 1524) y redujeron la tasa de exacerbaciones que requieren hospitalización-visita al servicio de urgencias en 52 y 52%, respectivamente (RR: 1.00; IC95%: 0.57-1.75; n = 1524). Benralizumab y mepolizumab mejoraron de manera similar el volumen espiratorio forzado en un segundo en la prueba prebroncodilatador a las 32 semanas (diferencia = 0.03 L; IC95%: 0.06-0.12; n = 1443). Sin embargo, la población de pacientes con benralizumab y reslizumab fue significativamente diferente para generar un tamaño de muestra efectivo suficiente que permitiera comparar una estimación confiable para MAIC.[6]

Cuadro 1. Resumen de terapias aprobadas y en estudio

Anticuerpo monoclonal	Mecanismo de acción	Biomarcador	Efecto	Aprobación por la FDA	Dosis y vía de aplicación	Enfermedad aprobada
Omalizumab	Bloquea la interacción FcRI IGE	FENO Eosinófilos >300 cél/μL	Disminuye exacerbaciones de asma	> 6 años	150-375 mg SC cada 2-4 semanas	Asma Dermatitis atópica
Mepolizumab	IL-5 Antagonista	Eosinófilos > 150 cél/μL o 300 cél/μL	Disminuye las exacerbaciones de asma y aumenta FEV1	> 12 años	100 mg SC cada 4 semanas	Asma Trastornos eosinofílicos
Reslizumab	IL-5 Antagonista	Eosinófilos > 400 cél/μL	Disminuye las exacerbaciones de asma y aumenta FEV1	> 18 años	3 mg/kg cada 4 semanas	Asma Trastornos eosinofílicos
Benralizumab	IL-5 Receptor alfa antagonista	Eosinófilos elevados	Disminuye las exacerbaciones de asma	> 12 años Fase III	20-100 mg cada 4-8 semanas	Asma Trastornos eosinofílicos
Lebrikizumab	IL-13 Antagonista	Petiostina elevada y DDP4	Disminuye las exacerbaciones de asma y aumenta FEV1	Terminación del programa clínico		
Tralokinumab	IL-13 Antagonista	Eosinófilos > 300 cél/μL o > 3% en esputo	Disminuye las exacerbaciones de asma y aumenta FEV1	Fase IIB		
Dupilumab	Bloquea IL-13, receptor alfa de IL-4	Eosinófilos > 300 cél/μL o > 3% en esputo	Disminuye las exacerbaciones de asma y aumenta FEV1	Fase IIB	200 mg SC cada 2 semanas o 300 mg SC cada 4 semanas	Dermatitis atópica
AMG 157	Bloquea la linfopoyetina estromal tímica	Eosinófilos elevados, FENO elevado	Disminuye los síntomas de asma			

Modificado de Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and new therapies in asthma. Immunol Allergy Clin North Am 2017;37:329-43.

Anticuerpos anti- IL-4 receptor alfa e IL-13

Hay esfuerzos sustanciales de investigación en curso en el desarrollo de terapias biológicas contra enfermedades alérgicas e inmunológicas y esto está allanando el camino para futuras opciones de tratamiento en personas que padecen estas afecciones. Weinstein y colaboradores examinaron la eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes con asma persistente incontrolada de moderada a grave. Estos autores analizaron retrospectivamente los datos de 241 pacientes con asma y rinitis alérgica (definida como respuesta de anticuerpos IgE positiva a varios antígenos conocidos causantes de rinitis alérgica por encima de un umbral en el ingreso al estudio, en el que fueron incluidos los ácaros del polvo y la caspa de perros y gatos) que habían recibido tratamiento con dupilumab o placebo además de su medicación para el control del asma, como parte de un ensayo clínico fundamental de la fase 2b publicada anteriormente. Todos los pacientes de este ensayo recibieron tratamiento con corticoesteroides inhalados de dosis media a alta y un agonista 2 de acción prolongada y se les asignó al azar un tratamiento adicional con dosis de dupilumab de 200 o 300 mg cada dos o cuatro semanas o placebo durante 24 semanas. Este análisis *post hoc* se realizó en los pacientes que recibieron tratamiento cada dos semanas, porque éstos fueron los regímenes seleccionados para el estudio de fase 3 en curso. El efecto del dupilumab en los síntomas nasales asociados con la rinitis alérgica se evaluó utilizando algunos de los componentes de la puntuación de la Prueba de Resultado Sino-Nasal (SNOT-22) de 22 ítems, que evaluó la presencia y severidad de los síntomas nasales y su efecto en la calidad

de vida del paciente. Las respuestas de los sujetos se utilizaron para obtener una puntuación general de síntomas nasales, así como puntuaciones para la gravedad de cuatro síntomas asociados con la rinitis alérgica. Los investigadores hallaron que en pacientes con asma y rinitis alérgica, el tratamiento adicional con 300 mg de dupilumab cada dos semanas mejoró significativamente la puntuación SNOT-22 informada por el paciente. Además, cuando los investigadores examinaron las puntuaciones de la variedad de síntomas nasales asociados con rinitis alérgica, encontraron que la adición de dupilumab redujo la persistencia de la descarga nasal posterior, el bloqueo nasal, la secreción nasal y los estornudos en comparación con el placebo. Dupilumab a dosis de 200 mg cada 2 semanas se asoció con mejorías numéricas en SNOT-22 y puntuaciones individuales de síntomas nasales en comparación con placebo; sin embargo, estas mejorías no fueron estadísticamente significativas.[7,8]

El dupilumab, es un anticuerpo monoclonal α del receptor anti-IL-4 que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, impulsores clave de las enfermedades alérgicas de respuesta Th2. En un estudio pivote de fase 2b, el dupilumab redujo las exacerbaciones graves, mejoró la función pulmonar y la calidad de vida y, en general, fue bien tolerado en pacientes con asma persistente no controlada con corticoesteroides inhalados de dosis media a alta, más un β2-agonista de acción prolongada.

Se realizó un análisis de los datos del estudio de fase 2b para las dosis de 200 y 300 mg cada 2 semanas bajo investigación en la fase 3 (NCT02414854). La rinitis alérgica se definió como respuesta específica a los antígenos perennes típicos (IgE ≥ 0.35 kU/L). En total, 241 (61%) pacientes tuvieron rinitis alérgica. En pacientes con asma y rinitis alérgica, dupilumab 300 mg *versus* placebo mejoró significativamente la puntuación total de SNOT-22 (diferencia de medias de cuadrados mínimos, -5.98; IC95%, -10.45 a -1.51; p = 0.009) y los cuatro síntomas asociados con rinitis alérgica (congestión nasal, -0.60; IC95%, -0.96 a -0.25; rinorrea, -0.67; IC95%, -1.04 a -0.31; estornudos, -0.55; IC95%, -0.89 a -0.21; descarga retronasal, -0.49; IC95%, -0.83 a -0.16; todos p < 0.01). Dupilumab 200 mg demostró disminuciones numéricas, mas no estadísticamente significativas, en la puntuación total de SNOT-22 (-1.82; IC95%, -6.46 a 2.83; p = 0.443 *versus* placebo) y en cada síntoma asociado con rinitis alérgica. En pacientes sin rinitis alérgica, no se observaron diferencias para estas medidas *versus* placebo.[8]

Los autores del estudio concluyeron que la terapia sistémica con dupilumab, a dosis de 300 mg cada 2 semanas, cuando se agrega al tratamiento existente para el asma moderada a grave con corticoesteroides inhalados y un agonista β2 de acción prolongada, no solo reduce las exacerbaciones y mejora la función pulmonar y el control del asma grave, sino que también tiene el potencial de aliviar los síntomas nasales en pacientes que a su vez padecen rinitis alérgica. Éste es un hallazgo clínico importante porque la rinitis alérgica y el asma coexisten por la respuesta inmunológica de tipo 2, por lo que se establece que la rinitis alérgica tratada de manera inadecuada puede empeorar el control del asma en pacientes que padecen ambas afecciones. No obstante, se requieren estudios futuros para confirmar el beneficio del dupilumab en este importante grupo de pacientes con ambos padecimientos.

Asimismo, los enfoques diagnósticos y las estrategias terapéuticas de la dermatitis atópica son generalmente inconsistentes entre los médicos y las instituciones de salud. En un consenso entre expertos se llevó a cabo un estudio para reducir las variaciones en la práctica con respecto al diagnóstico y tratamiento de pacientes ≥ 12 años con dermatitis atópica para mejorar su atención.[9] Se sugirió para el diagnóstico, utilizar los criterios de Williams y la puntuación de gravedad SCORAD (por el médico) y POEM (por el paciente). Además de la atención general y la educación para el tratamiento, se propusieron cuatro pasos para el tratamiento según la gravedad; tratamiento tópico o sistémico con agentes antiinflamatorios, antihistamínicos-antileucotrienos (nivel bajo de evidencia), ciclosporina A y dupilumab, con la posibilidad de administrar antes este biológico si se necesitaba un efecto rápido. En la dermatitis atópica extrínseca debe evaluarse, a su vez, la adición de inmunoterapia con alergenos o una dieta de eliminación, si existe alergia alimentaria o respiratoria mediada por IgE.[9,10]

Anticuerpos anti-IgE

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. La administración de omalizumab beneficia significativamente a los pacientes con asma alérgica persistente moderada a severa no controlada a pesar de la administración de corticoesteroides inhalados en dosis altas. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el omalizumab podría desempeñar también un papel importante en el tratamiento de otros procesos de enfermedades potencialmente mediadas por IgE que incluyen urticaria y angioedema, dermatitis atópica, rinitis alérgica, poliposis nasal y

alergias oculares graves.[11] Además, se ha notado que la adición de omalizumab a los protocolos de inmunoterapia es altamente favorable. Aunque esta terapia es generalmente bien tolerada, los informes de posibles reacciones anafilácticas, así como una asociación con el síndrome de Churg-Strauss, requieren vigilancia estrecha. Los datos revisados se discuten con el objetivo de subrayar las necesidades no satisfechas y hacer recomendaciones para futuros estudios acerca de la administración de omalizumab. Esto podrá guiar mejor la práctica clínica futura con respecto al tratamiento con este biológico.[11]

Anticuerpos anti-IL13

Varios estudios han evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento con lebrikizumab en el asma no controlada. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios han sido pequeños y las conclusiones son inconsistentes. Además, aún no está claro si la periostina sérica puede actuar como buen predictor de la respuesta al tratamiento con lebrikizumab.[12]

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con lebrikizumab en el asma no controlada. En comparación con el placebo, el tratamiento con lebrikizumab redujo significativamente la tasa de exacerbaciones (RR = 0.66 [IC95%, 0.54-0.80]; p < 0.0001; n = 2039) y aumentó el FEV1% del valor predicho (WMD = 5.46 [IC95%, 2.48-8.43]; p < 0,0003; n = 351). Los pacientes con concentraciones altas de periostina sérica tuvieron mayor reducción en la tasa de exacerbación (RR = 0.59 [IC95%, 0.50-0.70]; p < 0.00001; n = 1157), así como mejoría del FEV1 (DMP = 7.18 [IC95%, 2.93-11.42]; p < 0.0009; n = 177) que los pacientes con concentraciones bajas de periostina en las reducciones de la tasa de exacerbación (RR = 0.73 [IC95%, 0.47-1.14]; p < 0.17; n = 882) y FEV1 (WMD = 3.79 [IC95%, 0.39-7.97]; p < 0.08; n = 174). No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en pacientes con lebrikizumab en comparación con placebo (RR= 1.03 [IC95%, 0.99-1.06]; p < 0.11; n = 2056).[12]

TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA NIÑOS CON ASMA

Las terapias biológicas disponibles actualmente son más efectivas en pacientes con asma con un perfil Th2. Por ello, para seleccionar la terapia biológica más efectiva en un paciente pediátrico, primero debe determinarse el fenotipo del asma.[13]

A medida que se conoce más la fisiopatología y la heterogeneidad del asma, las terapias son más específicas. Aunque la mayor parte de los estudios no estratifican los resultados por edad, la FDA ha aprobado la administración de omalizumab en mayores de 6 años, así como de mepolizumab y benralizumab para niños mayores de 12 años, mientras que se están realizando más estudios en niños de menor edad. Si bien se ha demostrado que los biológicos actuales para tratar el asma en algunos casos mejoran el FEV1, reducen la necesidad de corticoesteroides y la cantidad de exacerbaciones por año, debe recordarse que cada medicamento es efectivo para ciertos fenotipos específicos de asma, en este caso en el subgrupo Th2 en pacientes pediátricos con asma grave.[14]

La práctica de la medicina de precisión es primordial cuando se decide iniciar a un paciente con una terapia biológica contra el asma, para lograr el efecto deseado del medicamento y porque el costo exorbitante limita su prescripción a los pacientes que recibirán el mayor beneficio clínico.[14]

CONCLUSIÓN

Los productos biológicos que se han aprobado actualmente para tratar el asma son omalizumab para IgE y reslizumab y mepolizumab para IL-5, así como dupilumab para IL4r e IL-13. Muchos otros anticuerpos monoclonales se encuentran actualmente en diversas fases de desarrollo clínico. Las nuevas terapias biológicas para tratar enfermedades alérgicas a la larga se adaptarán a los endotipos de estas enfermedades y la identificación de nuevos biomarcadores. El desarrollo adicional de nuevos productos biológicos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas y el asma será posible con mejor comprensión de los mecanismos de las enfermedades alérgicas. Por consiguiente, se necesita un refinamiento adicional de los endotipos de la respuesta inmunitaria tipo 2 no específica del alergeno y los mediadores inflamatorios relacionados para el tratamiento óptimo de las enfermedades alérgicas.

En la actualidad se están estudiando medicamentos nuevos que se enfocan en la linfopoyetina estromal tímica y la IL-33. Estos medicamentos darán opciones para los asmáticos que no responden a las terapias actuales contra la IgE, la IL-5 y la IL-4/13. El asma es una enfermedad heterogénea que puede ser impulsada por diferentes mediadores inflamatorios en diferentes pacientes.

El elevado costo de los productos biológicos limita su prescripción, lo que hace que la combinación adecuada de pacientes y terapias sea aún más decisiva. En

la actualidad existen varias terapias para tratar el asma con Th2 alto, pero se espera que el desarrollo de fármacos eficaces para los asmáticos con Th2 bajo también esté disponible.[15]

REFERENCIAS

1. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. Rev Allergy 2015; 70:727-54.
2. Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:70.
3. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J Allergy Clin Immunol 2015;135:299-310.
4. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: where do we stand? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18:509-18.
5. Saco TV, Pepper AN, Lockey RF. Benralizumab for the treatment of asthma. Expert Rev Clin Immunol 2017;13:405-13.
6. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab *versus* interleukin-5 inhibitors: systematic review. Eur Respir J 2018;52:1801393.
7. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, Joish VN, Amin N, Maroni J, Rowe P, Graham NMH, Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol 2018;142:171-77.
8. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. Adv Ther 2018;35:737-48.
9. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults. Rev Alerg Mex 2018;65:s8-s88.
10. Saco TV, Pepper A, Casale TB. Uses of biologics in allergic diseases: What to choose and when. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120:357-66.
11. Ben-Shoshan M. Omalizumab: not only for asthma. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2008; 2:191-201.
12. Liu Y, Zhang S, Chen R, Wei J, Guan G, Zhou M, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the efficacy and safety of anti-interleukin-13 therapy with lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma. Allergy Asthma Proc 2018; 39:332-37.
13. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nat Med 2012;18:736-49.
14. Generoso A, Muglia-Chopra C, Oppenheimer J. Prospects for Monoclonal Antibody Therapy in Pediatric Asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2018;18:45.
15. Viswanathan RK, Busse WW. Biologic Therapy and Asthma. Semin Respir Crit Care Med 2018;39:100-14.

47

Inmunodeficiencias primarias

Sara Espinosa-Padilla, Edna Venegas-Montoya, Aidé Tamara Staines-Boone,
Francisco Javier Espinosa-Rosales, María del Carmen Zárate-Hernández

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades originadas por defectos intrínsecos o genéticos en el sistema inmunitario. Estas enfermedades tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio; sin embargo, en la mayoría de los casos el desenlace es un incremento en la susceptibilidad a las infecciones y complicaciones no infecciosas, como enfermedades autoinmunitarias, malignidad y alteraciones del conducto digestivo.[1]

Estas enfermedades son poco comunes, pero debido a los avances en el campo de la inmunología y la disponibilidad de más técnicas de laboratorio se ha incrementado su registro. Aun así, muchos médicos las desconocen, lo que hace que la mayoría de los pacientes reciba el diagnóstico tardíamente, lo que provoca: infecciones crónicas, daño irreversible a órganos o la muerte antes de establecer el diagnóstico y tratamiento definitivos. Otros factores que complican y retrasan el diagnóstico y tratamiento incluyen: limitado acceso a pruebas diagnósticas, baja cobertura en la realización de estudios por las instituciones de salud y difícil acceso al tratamiento con gammaglobulina.[1]

El diagnóstico y adecuado tratamiento son esenciales para un óptimo pronóstico y calidad de vida en los pacientes con sospecha de inmunodeficiencias primarias. Los programas de educación médica han mejorado el reconocimiento de estas enfermedades incrementando su reconocimiento y referencia con el médico especialista. Los avances en genética molecular ahora son posibles en laboratorios especializados o centros de referencia.

PREVALENCIA

Desde la primera inmunodeficiencia primaria diagnosticada en 1952 por el coronel Bruton,[2] la agammaglobulinemia ligada a X (aunque había reportes de otras enfermedades ahora catalogadas como inmunodeficiencias primarias) se han descrito ya más de 350, y aunque algunas de ellas son relativamente comunes, otras son muy raras. La prevalencia exacta de estas inmunodeficiencias se desconoce en la mayoría de los países y varía según el registro de cada país, creado para estimar su incidencia y prevalencia.[1]

La Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID), al igual que otras sociedades y países han desarrollado una base de datos para mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. El último reporte de ESID publicado en esid.org muestra que las enfermedades por deficiencias predominantemente de anticuerpos son las más frecuentes, con 56.66% de un total de 24,649 pacientes de 181 centros.[3]

Debido al esfuerzo de varias organizaciones médicas para la difusión y el conocimiento de estas enfermedades, como contar con unidades de referencia, médicos especialistas en inmunodeficiencias primarias y laboratorios con mejor equipo para el diagnóstico, los registros de pacientes con estas enfermedades se han incrementado. La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) reportó en su página más de 8000 casos de inmunodeficiencias primarias a octubre de 2018 en 134 centros (**Cuadro 1**).[4,5]

En este registro la deficiencia predominantemente de anticuerpos es la más frecuente. En México se han incrementado los registros. En un primer reporte realizado por el Instituto Nacional de Pediatría en 1998 se identificaron 118 pacientes; posteriormente, en 2007, un segundo reporte incluyó 399 pacientes y en el último, contenido en la página de LASID que abarca hasta octubre de 2018, la cifra fue de 1691 pacientes; México ocupa el segundo lugar con más centros registradores de pacientes, lo que indica el incremento en el conocimiento diagnóstico de estas enfermedades.[4-6]

Cuadro 1. Registro de las inmunodeficiencias primarias por ESID (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias) y LASID (Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias). Actualizado a octubre 2018

Registro de inmunodeficiencias primarias	ESID	LASID
Inmunodeficiencias combinadas	9.7%	6%
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas	14.2%	13.6%
Deficiencias predominantemente de anticuerpos	50.3%	54.6%
Enfermedades de disregulación inmunitaria	5.7%	1.6%
Defectos congénitos en fagocitos	9.2%	7.1%
Defecto de la inmunidad intrínseca e innata	1.7%	1.1
Trastornos autoinflamatorios	2.4%	0%
Deficiencias de complemento	5.2%	3.2%
Inmunodeficiencias no clasificadas	1.6%	2.7%
Total de pacientes registrados	20,867	8,000

CLASIFICACIÓN

Se han elaborado diferentes clasificaciones para propósito educacional y clínico, de acuerdo con el defecto inmunológico implicado en estas enfermedades. La clasificación actual se ha dividido en más de 330 inmunodeficiencias primarias dentro de nueve grupos, con base en las características clínicas y alteraciones específicas del estado inmunológico (**Cuadro 2**).[7]

En este capítulo se describen algunas inmunodeficiencias primarias que por su frecuencia o gravedad son las que deben conocerse mejor.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

Las inmunodeficiencias combinadas graves pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por linfopenia de células T, con o sin deficiencia de células B y en algunas ocasiones también de células NK; los pacientes afectados son susceptibles a infecciones causadas por toda clase de microorganismos.[8]

La inmunodeficiencia combinada grave (SCID, por las siglas en inglés de *Severe combined immunodeficiency*), como su nombre lo indica, es la inmunodeficiencia primaria más grave y se debe a mutaciones en genes que participan en el desarrollo y función de los linfocitos.[9]

Manifestaciones clínicas y complicaciones

A pesar de la heterogeneidad de los defectos moleculares en los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave, las manifestaciones clínicas de todos son similares y aparecen muy temprano en la vida, entre el tercer y el sexto mes. La presentación clínica suele in-

Cuadro 2. Enfermedades de inmunodeficiencias primarias: actualización en la clasificación del Comité de Expertos en Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas[7]

Grupo I. Inmunodeficiencias combinadas
Grupo II. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas
Grupo III. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
Grupo IV. Enfermedades de disregulación inmunitaria
Grupo V. Defectos congénitos en fagocitos en número, función o ambos
Grupo VI. Defectos en la inmunidad innata
Grupo VII. Trastornos autoinflamatorios
Grupo VIII. Deficiencias del complemento
Grupo IX. Fenocopias

cluir infecciones graves, recurrentes y potencialmente mortales que ponen en riesgo la vida en los primeros meses de vida como: diarrea crónica, neumonía y sepsis. Son niños que después de iniciar con las infecciones sufren detención de peso y talla. Son frecuentes las infecciones por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*, candidiasis y *criptosporidium*. También se pueden encontrar microorganismos intracelulares como toxoplasma y micobacterias.[10] Otras manifestaciones se deben a infecciones por *Aspergillus* sp o infecciones virales como adenovirus, virus sincicial respiratorio (RSV), citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (HSV) o virus Epstein-Barr (EBV). La sospecha de inmunodeficiencia combinada grave es una emergencia pediátrica con riesgo de evolución rápidamente mortal.[11]

Las vacunas con microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave. La vacunación con BCG causa infecciones diseminadas que pueden ser mortales.[12] En México se han presentado cuadros como lesiones infiltrantes y ulceradas en el sitio de aplicación, linfadenopatía regional, lesiones cutáneas papulares sistémicas violáceas, lesiones osteolíticas y puede ocurrir diseminación al bazo, hígado, pulmón y ganglios linfáticos. Por ello ante la sospecha de inmunodeficiencia combinada grave siempre debe interrogarse si hubo aplicación de BCG: si es así, se debe iniciar tratamiento antifímico aún en ausencia de cualquier manifestación clínica. En caso de vacunación con polio oral o de haber estado en contacto con una persona que recientemente recibió esta vacuna puede ocurrir infección del sistema nervioso central por polio o carditis.[13,14]

La transfusión de productos no radiados puede provocar enfermedad injerto contra hospedero fatal; por lo tanto, sólo deben transfundirse productos radiados y con filtro.[9]

A la exploración física estos niños muestran por lo general hipoplasia del tejido linfoide (ausencia de amígdalas y ganglios).

Incidencia

Se estima que la inmunodeficiencia combinada grave tiene una incidencia de uno por cada 50,000 a 100,000 recién nacidos vivos en todo el mundo.[15,16] En el caso de Suiza, se reportan 24.3 casos por 1,000,000 de recién nacidos vivos.[17] La incidencia actual comunicada según el tamizaje en cuatro estados de Estados Unidos es de 1:33,000.[18]

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de certeza para inmunodeficiencia combinada grave consisten en paciente masculino o femenino, menores de 2 años de edad con:[10]

- Injerto transplacentario de linfocitos maternos
- Cuenta absoluta de linfocitos menor a 3000/mm^3 y al menos uno de los siguientes:
  1) Mutación en la cadena gamma común
  2) Mutación en JAK3
  3) Mutación en RAG1 o RAG2
  4) Mutación en IL-7Ra
  5) Actividad de ADA menor de 2% o mutación en ambos alelos

Otros criterios son: menos de 20% de linfocitos T CD3, cuenta absoluta de linfocitos menor de 3000/mm^3, respuesta linfoproliferativa a mitógenos inferior a 10% con respecto al control y linfocitos maternos circulantes en el paciente.[19]

Los antecedentes familiares de varones afectados en la familia o de consanguinidad orientan a una herencia ligada al cromosoma X o autosómica recesiva (AR) respectivamente, por ello, siempre debe hacerse el interrogatorio para tener el árbol genealógico del paciente. Los antecedentes de muertes en la infancia, enfermedades autoinmunitarias o tumores en la familia también pueden resultar importantes.[20]

Los estudios básicos cuando se sospecha inmunodeficiencia combinada grave son biometría hemática completa, inmunoglobulinas séricas y radiografía de tórax. La biometría generalmente muestra linfopenia (menos de 500 linfocitos totales), aunque una cuenta de linfocitos normales no excluye la inmunodeficiencia combinada grave, pero se trata casi siempre de casos en los que los linfocitos T están presentes pero no son maduros, o de mutaciones hipomórficas que dan por resultado proteínas anormales en los linfocitos T. También puede ocurrir eosinofilia en algunos casos de inmunodeficiencia combinada grave. Las inmunoglobulinas (IgG, A, M, E) por lo general están disminuidas o ausentes. En algunos casos la IgG en los primeros tres meses de vida puede ser normal porque aún persisten las concentraciones de IgG que fueron transferidas a través de la placenta, mientras que IgA e IgM están casi ausentes.[21]

Cuando se sospecha una inmunodeficiencia combinada grave lo primero es contar con una citometría de flujo para ver poblaciones de linfocitos T (CD3+), linfoci-

tos B (CD19+) y linfocitos NK (CD16+/CD56+), y de ser posible, subpoblaciones de linfocitos T: CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3+/CD45 Ra+ (linfocitos T vírgenes) y CD3+/CD45 Ro+ (linfocitos T de memoria). Las poblaciones de linfocitos T, B y NK nos permiten clasificar al paciente en los diferentes tipos de inmunodeficiencia combinada grave.[22]

Se solicita una radiografía de tórax para buscar la sombra del timo, que no se observa en la mayoría de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave.[21,22]

Otros estudios importantes funcionales y moleculares sobre esta deficiencia que se realizan generalmente en centros de investigación, como la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría en México, son: linfoproliferación de linfocitos T con diferentes estímulos, que ayuda a valorar la función de los linfocitos T en este grupo de pacientes; así como la determinación de círculos de escisión del receptor de T (TREC's, por sus siglas en inglés *T-cell receptor excision circles*) que se encuentran casi ausentes, en valores entre cero y menos de 25 TREC/µL y actualmente se utilizan como tamizaje de este padecimiento en Estados Unidos.

Caracterizar el diagnóstico específico de inmunodeficiencia combinada grave con la mutación del gen responsable es una parte importante de la evaluación completa del paciente. Tiene un gran efecto en muchos aspectos de esta enfermedad que pone en peligro la vida, tales como el consejo genético, diagnóstico prenatal, modalidades de tratamiento y eventualmente el pronóstico;[23] sin embargo, no es necesario el diagnóstico molecular para iniciar el tratamiento en estos pacientes. Hoy en día, en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del INP se cuenta con varios protocolos de investigación, en donde se realizan estudios funcionales y moleculares para determinar el diagnóstico preciso.

El diagnóstico diferencial del paciente con inmunodeficiencia combinada grave debe incluir siempre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), y en caso de hipogammaglobulinemia se realiza la determinación de la carga viral, ya que la prueba de ELISA basada en la determinación de anticuerpos específicos no será de utilidad.[24]

Tratamiento y pronóstico

Ante la sospecha de inmunodeficiencia combinada grave, el paciente debe mantenerse en aislamiento y aplicar medidas de higiene drásticas para tratar de prevenir infecciones. Hay que administrar una adecuada profilaxis de antibióticos, y en caso de infección, tratarse de manera rápida y agresiva para prevenir recurrencias y secuelas. La sospecha de inmunodeficiencia combinada grave es siempre una emergencia pediátrica inmunológica que permite un tratamiento adecuado y rápido en centros especializados.[25]

Siempre debe tenerse cuidado que el antimicrobiano sea susceptible a *Pneumocystis jiroveci*, proteger contra hongos y si hay sospecha de infección por virus también debería darse terapia antiviral, según el caso. Estos niños deben recibir reemplazo de inmunoglobulina antes, durante y después del tratamiento definitivo (trasplante), hasta que la reconstitución inmunitaria definitiva se haya logrado.

En los niños que han recibido vacuna BCG se debe iniciar tratamiento antifímico, y en caso de manifestaciones clínicas causadas por la micobacteria, se debe dar tratamiento más específico.[26]

Los productos sanguíneos, si se requieren, deben ser siempre radiados para evitar complicaciones de injerto contra hospedero y negativos para citomegalovirus.[27]

En la actualidad el tratamiento curativo de elección para estos pacientes es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. El diagnóstico y tratamiento oportunos influyen directamente en el pronóstico, ya que los pacientes trasplantados en los primeros 3.5 meses de vida tienen supervivencia de 95% comparados con los que se trasplantan después, que es de 60 a 70%.[28,29]

INMUNODEFICIENCIAS DE ANTICUERPOS

Es el grupo de inmunodeficiencias primarias más frecuente; la mayoría de los pacientes inician con procesos infecciosos a partir de los seis meses de edad, posterior al descenso de anticuerpos maternos transplacentarios; por lo menos esto ocurre en los prototipos de inmunodeficiencias primarias humorales, como la gammaglobulinemia y el síndrome de hiper IgM; además, los pacientes con inmunodeficiencia común variable pueden experimentar síntomas en cualquier etapa de la vida, incluso en la edad adulta con otras manifestaciones: autoinmunidad y malignidad de manera inicial.

Los procesos infecciosos generalmente se localizan en las vías respiratorias superior e inferior, y los más frecuentes son otitis media, sinusitis y neumonía. Los microorganismos involucrados incluyen *Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, y* con menor frecuencia *Staphylococcus aureus y Streptococcus*

pyogenes. Pueden sufrir diarreas crónicas causadas por *Giardia lamblia.*

Todo paciente con procesos infecciosos de las vías respiratorias superior o inferior que sobrepasen la normalidad en número, es decir, que sean recurrentes o tengan características peculiares como: infecciones severas, persistentes o causadas por gérmenes inusuales; sea el paciente hombre (los prototipos son ligados al cromosoma X) o mujer deben hacer al clínico pensar en la posibilidad de inmunodeficiencia primaria con defecto en la producción de anticuerpos.[30,31]

En la exploración física puede apreciarse ausencia de tejido linfático y amígdalas (agammaglobulinemia, algunos tipos de híper IgM); el peso y la talla pueden estar perfectamente conservados o haber detención del crecimiento dado los procesos infecciosos.

Después de una historia clínica detallada y una exploración física escrupulosa, se solicitan los estudios iniciales, como biometría hemática e inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA. Con el resultado de estos dos estudios se tiene la posibilidad de diagnosticar la mayoría de las inmunodeficiencias primarias humorales; sin embargo, en caso de que resulten normales, específicamente la IgG, y nuestro pensamiento esté enfocado aún en inmunodeficiencia primaria humoral, debemos solicitar subclases de IgG, toma de IgG o ambas contra antígenos polisacáridos de neumococo de 14 o 23 serotipos, sobre todo si estamos ante un paciente con otitis media recurrentes o neumonías, ya que se puede tratar de un defecto de subclases de IgG o un defecto de anticuerpos específicos contra polisacárido de neumococo.

La mayoría de los pacientes con defectos de subclases de IgG son asintomáticos, y cuando son clínicamente significativos, generalmente se vinculan con un defecto en la capacidad de respuesta de anticuerpos.

AGAMMAGLOBULINEMIA

Es el prototipo de las inmunodeficiencias primarias humorales y fue descrita en 1952 por Odgen Bruton. Es causada por una mutación localizada en el cromosoma X (Xq21.3-Xq22) que codifica para la Btk (tirosina cinasa de Bruton), la cual participa en las diferentes vías de señalización intracelular.[32] En la mayoría de los pacientes el cuadro clínico se inicia a partir de los seis meses de edad, y en 85% aparecen síntomas antes de los cinco años.

Las infecciones típicas son: otitis media, sinusitis, neumonías y conjuntivitis. La sepsis o ectima gangrenoso por *Pseumonas* sp puede ser la manifestación inicial en un paciente con agammaglobulinemia.

Más de 50% de los pacientes con esta inmunodeficiencia primaria sufren habitualmente diarrea crónica causada por *Giardia lamblia*. Se ha reportado artritis ocasionada generalmente por *Ureaplasma urealyticum*.[33]

Estudios de laboratorio

Las concentraciones de IgG son generalmente menores de 200 mg/dL, la IgA e IgM son muy bajas o indetectables, es decir, los sujetos padecen panhipogammaglobulinemia, por lo que no pueden producir anticuerpos específicos a vacunas; muestran un descenso profundo y marcado de los linfocitos B circulantes, lo que se plasma en la citometría de flujo con células CD19+ menor de 2%, con cifras normales de linfocitos T y NK. La secuenciación del gen de Btk confirma las mutaciones y esto se realiza en nuestro país.[34]

Los pacientes con agammaglobulinemia pueden sufrir procesos oncológicos, especialmente cáncer gástrico, lo que contribuye sin duda alguna a la mortalidad.[35]

DEFICIENCIA ESPECÍFICA DE ANTICUERPOS

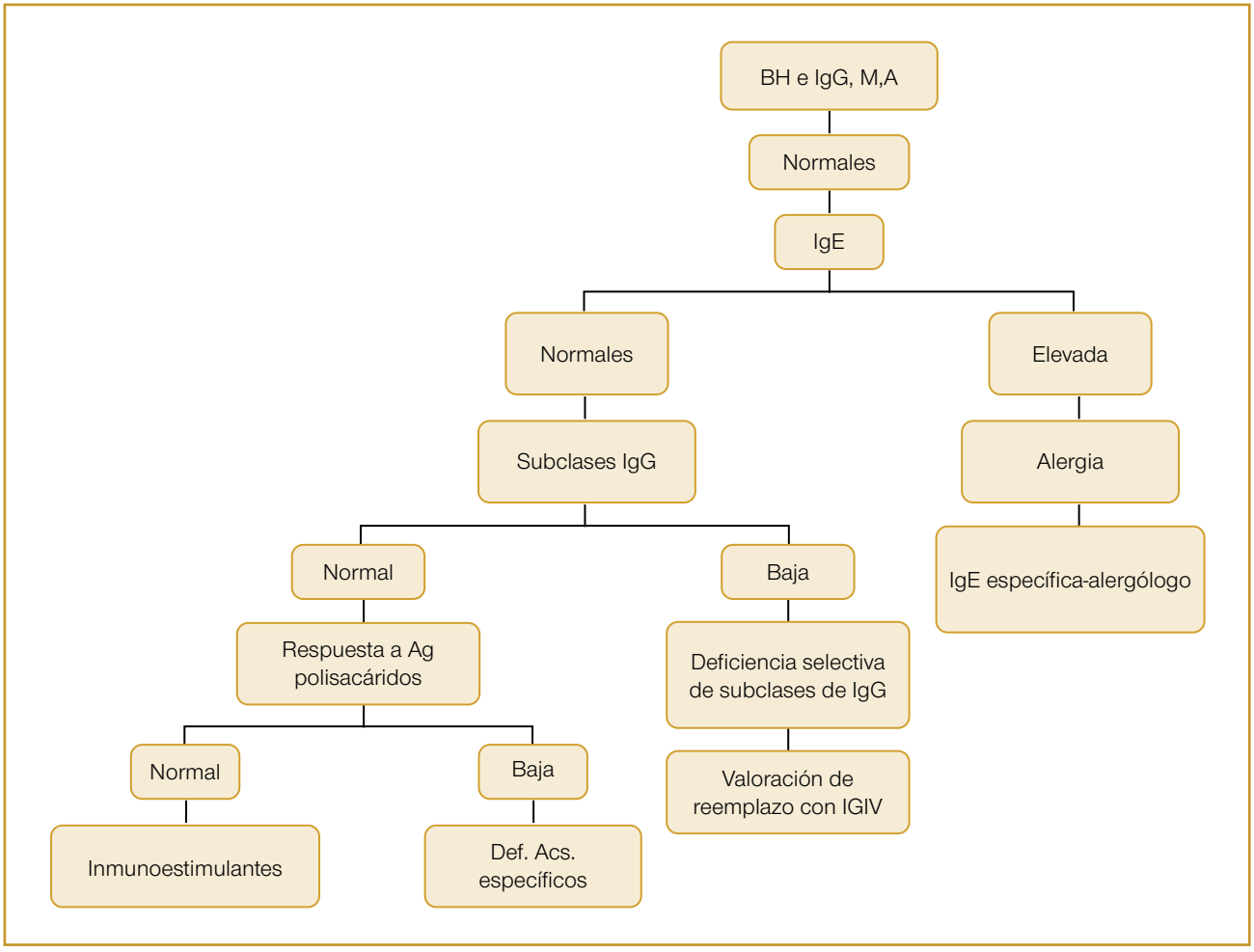
Ambrosino y Sorensen describieron la deficiencia en la producción de anticuerpos para gérmenes encapsulados *H. influenza*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *Branhamella catarrhalis* que pueden producir infecciones invasivas. Se conoce como deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales y sucede incluso en 15% de los pacientes con infecciones recurrentes. Los afectados generalmente sufren infecciones bacterianas recurrentes: sinusitis, otitis media o neumonías; en algunos casos se han reportado meningitis, osteomielitis y sepsis.

Se caracteriza por ausencia o disminución de la respuesta a la mayoría de los antígenos polisacáridos, con valores séricos normales, incluso elevados, de las inmunoglobulinas y de subclases de IgG (**Figura 1**).

Los pacientes se pueden clasificar en: deficientes específicos de anticuerpos (SAD por sus siglas en inglés); deficientes específicos de anticuerpos puros de polisacáridos (PPV-SAD), con base en la cantidad de polisacáridos a los que el paciente reacciona al medir las concentraciones de IgG como respuesta de anticuerpos por método de ELISA. Una respuesta inferior a 50% de los serotipos en menores de 6 años y menos de 70% en mayores de 6 años puede considerarse una SAD.[36]

Para muchos antígenos, el título adecuado de anticuerpos no se alcanza hasta los 2 años de edad, por lo que

Figura 1. Cronograma de flujo para toma de decisiones en pacientes con otitis media, sinusitis recurrentes o complicadas, o ambas, con inmunoglobulinas séricas normales.



la mayoría de los niños menores a 2 años tienen un defecto fisiológico en la respuesta a polisacáridos.

El diagnóstico establece, por lo general, en mayores de 2 años de edad por las características clínicas antes mencionadas; se debe medir el título de anticuerpos preinmunización con vacuna de neumococo y de 4 a 5 semanas posteriores a la inmunización, observando a qué porcentaje de la totalidad de los serotipos de neumococo contra los que se inmunizó al paciente se produjo una respuesta.[36,37]

Tratamiento

La decisión del tratamiento debe basarse en las condiciones clínicas del paciente más que en el resultado de la medición de los anticuerpos contra neumococo. En ocasiones es suficiente con la aplicación de una vacuna de neumococo de 23 serotipos para lograr estimular la respuesta contra neumococo.[36-38] Si esto no es suficiente, se deberá priorizar el combate riguroso de las infecciones, principalmente las invasivas, así que, la antibioticoterapia profiláctica puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La inmunoglobulina en las dosis habituales está indicada en los casos más graves desde el diagnóstico o en casos que clínicamente no respondan al tratamiento adecuado con la inmunización y el antibiótico profiláctico.[39]

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Se distingue por provocar infecciones recurrentes de inicio tardío, con disminución en las cifras de inmunoglobulinas séricas, escasa producción de anticuerpos específicos y mala respuesta a vacunas, con manifestaciones significativas de disregulación inmunitaria.

El primer informe de inmunodeficiencia común variable, en 1954, describió a una mujer con agammaglobulinemia de 39 años de edad, con bronquitis crónica,

neumonía bacteriana, meningitis por *H. influenzae*, diarrea crónica y pérdida de peso. Algunos investigadores encontraron que estos pacientes se mantenían sanos los primeros años de vida y que los procesos infecciosos iniciaban en la edad adulta o adolescencia.

Se observa en 1:10,000 a 1:100,000 habitantes, sin predominio de género. Afecta la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, y provoca agotamiento de las células plasmáticas en órganos linfoides, falla en la diferenciación de la célula B con alteración en la producción de citrinas y disminución de los T_{reg} con incremento de la autoinmunidad, entre otros aspectos.

Las manifestaciones más frecuentes de esta inmunodeficiencia primaria son infecciones respiratorias y gastrointestinales, granulomas no caseificantes, enteropatía, autoinmunidad y malignidad, así como linfoma no Hodgkin y adenocarcinoma gástrico.

Los criterios diagnósticos se enumeran en la **Figura 2**.

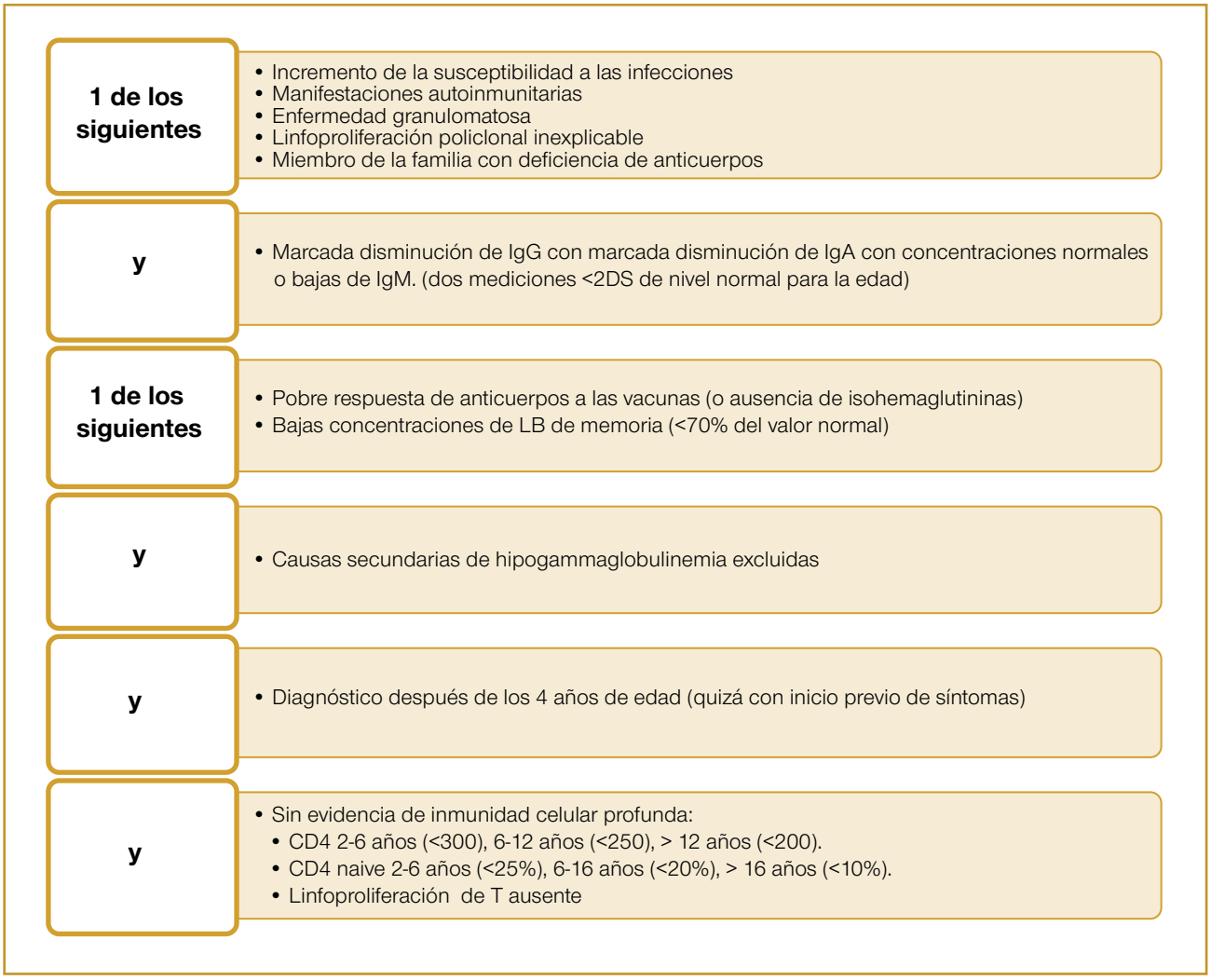
El tratamiento de la inmunodeficiencia común variable se muestra en el **Cuadro 3**.

DEFECTOS EN LA FAGOCITOSIS

El proceso de fagocitosis consiste en quimiotaxis, adhesión y reconocimiento, endocitosis, muerte intracelular y exocitosis, en cualquiera de estos pasos pueden existir errores que ocasionen inmunodeficiencias fagocíticas que por lo común aparecen en niños.

Algunas de las manifestaciones clínicas son comunes, como las infecciones por microorganismos catalasa positivo de forma recurrente en la piel. Los abscesos fríos, historial de cirugías de debridación frecuentes, fístulas, periodontitis, infecciones anorrectales, formación de granulomas, neumonías recurrentes, eccema crónico y albinismo oculocutáneo deben alertar al pediatra de la existencia de trastornos fagocitarios en un paciente y

Figura 2. Criterios diagnósticos de la inmunodeficiencia común variable.



Cuadro 3. Tratamiento de la inmunodeficiencia común variable

Complicación	Prevención	Tamizaje	Tratamiento
Infecciosa	Gammaglobulina de reemplazo Antibiótico Vacunación	Vigilancia por el paciente Seguimiento en consulta Examen frecuente de esputo	Altas dosis de gammaglobulina Antibiótico terapéutico
Pulmonar	Control de la infección Dosis altas de gammaglobulina	Espirometría TACAR Seguimiento en la consulta	Esteroide inhalado Antibióticos β2 agonistas Antagonistas del receptor de leucotrienos Trasplante pulmonar
Linfoproliferativa		Biopsia de ganglio Imagen Vigilancia	Esteroides Hidroxicloroquina Inmunosupresores
Autoinmunidad	Gammaglobulina	Bh, perfil tiroideo Vigilancia	Esteroides Rituximab Anti TNF-α
Gastrointestinal	Control de la infección, autoinmunidad y linfoproliferación	Endoscopia US Vigilancia	Inmunomoduladores Anti TNF-α
Neoplasia	Erradicar *H. pylori* No radiar	Vigilancia del cáncer	Quimioterapia Rituximab TCPH

suscitar la interconsulta oportuna con el personal calificado.[40]

Los defectos de fagocitosis son variados y pueden ser defectos de la producción de neutrófilos (neutropenia cíclica,[33,41] neutropenia congénita severa[32]), defectos en la adhesión leucocitaria (tipo 1, 2 y 3).[33] En este capítulo se refiere solo la enfermedad granulomatosa crónica como el prototipo de los defectos en la vía enzimática oxidativa.

Enfermedad granulomatosa crónica

La incidencia se reporta en 1:250,000 recién nacidos vivos. Es causada por un defecto en uno de los cinco componentes de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), enzima oxidativa compleja presente en una variedad de células, incluidos los fagocitos. El complejo de NADPH oxidasa consiste en dos subunidades de componente de membrana gp91phox y gp22 phox, así como tres componentes citosólicos gp47 phox, gp67phox, gp40phox, y dos moléculas de bajo peso llamadas Rac 1 y 2.

Aproximadamente 66% de todos los casos de enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y 79% en nuestro país[42] resultan de mutaciones ligadas al cromosoma X con mutaciones en el gen CYBB con defecto en la subunidad gp91phox.

La NADPH oxidasa es responsable de la producción de radicales reactivos de oxígeno que se requieren para llevar a cabo el "estallido respiratorio" y juegan un rol fundamental en la muerte del microorganismo intracelular; cuando los pacientes tienen alguna de las mutaciones ya descritas es imposible que las células fagocíticas, incluidos los neutrófilos, destruyan a los patógenos.[43]

Los patógenos involucrados son típicamente bacterias como *Staphylococcus aureus*, fúngicas por *Aspergillus species*, y algunas bacterias gramnegativas, entre ellas el grupo de las *Enterobacteriaceae* (*Salmonella, Klebsiella* y *Serratia*) y *Pseudomonas* (*Burkholderia cepacia*, *Actinomyces* y *Nocardia*).

Las manifestaciones clínicas que incluyen linfadenitis, abscesos, especialmente los perianales, y los abscesos hepáticos (32%), neumonías recurrentes (87%), osteomielitis y formación de granulomas en diversos órganos generalmente inician en 95% de los pacientes antes de los cinco años.[44]

En nuestro país se han reportado 71% de pacientes con BCGitis secundaria a la aplicación de vacuna del bacilo de Calmette-Guerin (BCG).[42]

Los granulomas obstructivos de las vías urinarias y respiratorias y el conducto gastrointestinal son frecuentes en estos pacientes.[32]

Existen reportes de la concomitancia de la enfermedad granulomatosa crónica con manifestaciones autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, etc.

Se sospecha clínicamente y se corrobora por medio de una prueba de NBT (nitro azul de tetrazolium), que requiere experiencia clínica del observador, por lo cual la citometría de flujo con la técnica de dihidrorodamina (DHR) ha demostrado ser más efectiva que la NBT, ya que además de evaluar el estallido respiratorio en las células del paciente, detecta portadoras en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X. El diagnóstico molecular es importante para pronóstico y asesoría genética.[45]

La susceptibilidad mendeliana asociada a micobacterias (MSMD por sus siglas en inglés) es un grupo de inmunodeficiencias primarias que se distinguen por infecciones severas causadas por micobacterias habitualmente no virulentas, como la del bacilo de Calmette-Guerin (BCG); actualmente se han documentado casos de pacientes con infecciones por *Cryptoccus neoformans* y *Paracoccidioides* en una etapa temprana de la vida, generalmente antes de los 3 años con infecciones serias y diseminadas causadas por micobacterias que pueden involucrar tejido celular subcutáneo, hueso, médula ósea, pulmón, piel o ganglios linfáticos, así como infección crónica por *Salmonella* spp. Los defectos genéticos subyacentes a la susceptibilidad mendeliana asociada a micobacterias se relacionan con el eje interleucina 12-23 (IL12, IL-23) interferón gamma (IFN-γ). Hace poco se describieron las mutaciones y se encontraron hasta ahora 18 causas genéticas, entre ellas autosómico recesivas (IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, STAT1, IRF8, ISG15) y ligados al X (NEMO, CYBB); la más frecuente es la mutación en IL12RB1 (40%).[46]

Los pacientes con historia compatible con susceptibilidad mendeliana asociada a micobacterias (BCGitis, tuberculosis diseminada o salmonelosis crónica) deben ser referidos de manera inmediata a un centro de inmunología para confirmar el diagnóstico, ya que identificar el defecto genético es esencial para su tratamiento óptimo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

El tratamiento y pronóstico de las inmunodeficiencias primarias varía mucho según la gravedad del defecto, y puede ir desde la aplicación de dosis extra de vacunas, la indicación profiláctica de antibióticos y la administración puntual de inmunoglobulinas de reemplazo, hasta el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o terapia génica.

Vacunas

La aplicación de una cuarta dosis de vacuna antineumocócica puede ser el tratamiento único que requiere un paciente con defecto de anticuerpos específicos contra polisacáridos de neumococo. La vacuna conjugada antimeningococo es obligada en pacientes con defectos de complemento.

Tratamiento profiláctico con antimicrobianos

Aunque el tratamiento más importante de los defectos de anticuerpos es el reemplazo con IgG, la administración de antibióticos es una práctica común. La persistencia de infecciones es frecuente en estos pacientes a pesar del tratamiento adecuado y de tener valores de IgG preinfusión aparentemente protectores. Debido a que las manifestaciones son por lo general no graves, el tratamiento más aceptado es el enérgico de las infecciones, y en ocasiones la profilaxis con antibióticos.[47]

La falta de transporte de IgG a las mucosas y la deficiencia en producción de IgA e IgM en las mucosas se ha propuesto como la principal causa que contribuye la persistencia de infecciones recurrentes. En otras ocasiones, el daño estructural anatómico (bronquiectasias) es lo que favorece las infecciones.

La administración profiláctica de antibióticos es el tratamiento único recomendado para pacientes con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, deficiencia selectiva de IgA y defectos de subclases de IgG, y también puede ser el tratamiento inicial en pacientes con defecto de anticuerpos específicos. En estos casos, la recomendación más popular en los últimos años son los macrólidos, como la azitromicina a 5 mg/kg/dosis tres veces por semana o 10 mg/kg/semana, debido a que tiene efecto antiinflamatorio y modificador de la flora microbiana de la vía aérea. De segunda elección es trimetoprima-sulfametoxazol a 5 mg/kg/día.[47]

En pacientes con defectos graves de anticuerpos, en los que ocurren infecciones recurrentes, se recomiendan los antibióticos profilácticos.

Los antimicrobianos profilácticos también están indicados en el tratamiento previo al trasplante de células progenitoras (**Cuadro 4**).

Cuadro 4. Tratamiento antimicrobiano recomendado como profilaxis en diferentes inmunodeficiencias primarias

Defecto	Tratamiento antimicrobiano recomendado
Inmunodeficiencia combinada grave	Profilaxis de *Pneumocystis jirovecci* con TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas Profilaxis de virus herpes simple con aciclovir 20 mg/kg/dosis 3 veces al día Profilaxis antifúngica con fluconazol 6 mg/kg/dosis cada 24 horas Profilaxis antivirus sincicial respiratorio con palivizumab 15 mg/kg intramuscular durante la temporada de mayor incidencia Tratamiento antituberculoso (*Mycobacterium bovis*) con al menos 3 agentes antimicrobianos (evitar pirazinamida) en pacientes que recibieron BCG
Síndrome de hiper IgM	Profilaxis de *Pneumocystis jirovecci* con TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas en pacientes con defecto en CD40L o CD40
Enfermedad granulomatosa crónica	TMP-SMX 5 mg/kg dividido en dos dosis al día, itraconzol 100 mg/día en menores de 13 años (< 50 kg) y 200 mg/día en mayores de 13 años o con peso mayor de 50 kg
Defecto de adhesión leucocitaria	TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas o amoxacilina en pacientes alérgicos (20 mg/kg/día)
Neutropenia congénita (la recomendación varía según la respuesta al factor estimulante de colonias de granulocitos)	TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas o amoxacilina en pacientes alérgicos (20 mg/kg/día)
Síndrome de WHIM	TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas o amoxacilina en pacientes alérgicos (20 mg/kg/día)
Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas o amoxacilina en pacientes alérgicos (20 mg/kg/día)
Defectos en TLRs (IRAK4 y Myd88)	TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas o amoxacilina en pacientes alérgicos (20 mg/kg/día)
Susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias	Tratamiento antituberculoso (*Mycobacterium bovis*) con al menos 3 agentes antimicrobianos (evitando pirazinamida) en pacientes que recibieron BCG Azitromicina 5 mg/kg 3 veces por semana
Defectos de complemento	Penicilina benzatínica mensual o amoxacilina en pacientes alérgicos (20 mg/kg/día)
Síndrome de hiper IgE	TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas. Puede ser necesaria la profilaxis antifúngica con itraconazol en pacientes con neumatoceles y otras alteraciones anatómicas
Síndrome de Wiskott-Aldrich	TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas o penicilina en pacientes con más incidencias alérgicas; tratamiento con aciclovir en pacientes con infección por virus herpes simple o varicela Los pacientes que requieren esplenectomía son especialmente vulnerables y necesitan tratamiento antimicrobiano profiláctico
Síndrome de DiGeorge	Profilaxis para *Pneumocystis jirovecci* con TMP-SMX 5 mg/kg cada 24 horas

Tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina G (IgG)

El tratamiento de reemplazo con IgG es de elección en todos los defectos graves de producción (agammahipogammaglobulinemia) o función de anticuerpos (defecto de anticuerpos específicos). La vía de administración puede ser intravenosa o subcutánea. La IgG IV está disponible en la mayor parte de los sistemas de salud públicos. Es preferible usar preparaciones al 10% que pueden infundirse a mayor velocidad y con menos reacciones adversas. La administración de IgG subcutánea en casa permite mantener concentraciones más estables de IgG y menos días de pérdida de escuela (paciente) y trabajo (padres) por acudir a recibir el tratamiento en un centro de infusión hospitalario.[48]

La dosis debe individualizarse para cada paciente con el fin de lograr la concentración biológica protectora de IgG que le ayude a permanecer libre de infecciones graves (sinusitis, otitis, neumonías). En general, el intervalo de dosis varía entre 400 y 600 mg/kg/mes; sin embargo, en algunos pacientes debe aumentarse hasta 800 mg/kg/mes. Existe evidencia documentada de que a mayor dosis de IgG hay menor riesgo de padecer infecciones graves en pacientes con inmunodeficiencias de anticuerpos. Se considera que por cada 100 mg/kg/mes aumenta el valor preinfusión de IgG en 125 mg/dL. De esta manera, pacientes con agammaglobulinemia y cifras menores de 100 mg/dL de IgG al diagnóstico podrán lograr concentraciones de 750 g/dL con dosis de IgG de 600 mg/kg/mes.[48]

Tratamiento con citocinas

El factor estimulante de colonias de granulocitos es el tratamiento de elección en pacientes con neutropenia congénita grave concomitante con infecciones recurrentes mientras se logra un tratamiento definitivo (curativo) con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). La dosis inicial es de 0.3 a 3 µg/kg/día y se aumenta progresivamente hasta encontrar la menor dosis necesaria para alcanzar una cifra de neutrófilos ³ 1500/mm^3. Los pacientes que requieren dosis mayores de 20 µg/kg/día generalmente no lograrán mantener concentraciones adecuadas de granulocitos en sangre y son aptos para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) tan pronto como sea posible.[49]

El interferón gamma (Imukin®) se usa como tratamiento de sostén del paciente con enfermedad granulomatosa crónica en conjunto con el tratamiento profiláctico con trimetoprima-sulfametoxasol e itraconasol. En México, este medicamento se otorga de manera gratuita a todos los pacientes a través de la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias, AC, que recibe este medicamento como donativo del laboratorio Boehringer-Ingelheim México. La dosis es de 50 µg/m^2 por vía subcutánea tres veces por semana.[42]

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Éste es el tratamiento de elección en las inmunodeficiencias combinadas graves y otras formas de inmunodeficiencias por defecto de fagocitosis, defectos de la inmunidad innata en los que no se logra controlar las infecciones. En México, existe un número limitado de centros donde se realiza este tipo de tratamiento de manera rutinaria.[50]

La fuente de células progenitoras hematopoyéticas ideal es la de un donador familiar (generalmente un hermano sano) idéntico en los antígenos de histocompatibilidad (HLA). En segundo lugar se prefiere un donador no relacionado HLA idéntico. En casos donde no se cuenta con donadores idénticos y se trata de una inmunodeficiencia grave y mortal, en la que no se puede esperar a encontrar un donador idéntico, pueden realizarse trasplantes de donadores haploidénticos (padre o madre).[50]

Las células progenitoras hematopoyéticas pueden obtenerse de médula ósea, sangre de cordón umbilical o sangre periférica. Mientras más temprano se realiza el trasplante, mayor es la posibilidad de éxito y supervivencia a largo plazo. Otro factor de extrema relevancia es que el trasplante se efectúe cuando el paciente no tenga infección activa. Esta situación plantea obstáculos a la población mexicana, dado que más de 90% de los recién nacidos reciben la vacuna BCG al nacer.

Una de las mayores dificultades para realizar el trasplante oportuno de células progenitoras hematopoyéticas a pacientes con inmunodeficiencias primarias graves en México es la disponibilidad de donadores compatibles. Es muy bajo el número de pacientes que tienen hermanos sanos compatibles, no existe un registro nacional de donadores de células progenitoras hematopoyéticas y los bancos de sangre de cordón umbilical cuentan con un número limitado de unidades. La obtención de células de donadores registrados en otros países es extremadamente costosa y al momento de escribir este capítulo los sistemas de seguridad social (IMSS, ISSSTE, etc.) aún no la cubrían.[50]

TERAPIA GÉNICA

Debido a que las inmunodeficiencias primarias graves son por lo general enfermedades monogénicas de herencia mendeliana, la introducción de una copia de ADN complementario (cADN) que codifica para el gen defectuoso en las células progenitoras hematopoyéticas puede corregir la expresión del gen y la proteína codificada por éste.[51]

Para introducir el gen corregido en estas células se han utilizado vectores virales derivados del virus de inmunodeficiencia humana. Los primeros ensayos con terapia génica se realizaron en la década de 1990, y aunque efectivos para lograr la reconstitución inmunológica, los vectores se vincularon con efectos adversos graves en un número considerable de los pacientes tratados, que resultaron con leucemia de células T. Esto se debe a que el vector viral se integraba cerca de un oncogene. A partir de finales de la década de los años 2000, se desarrolló una nueva generación de vectores virales (gamma retrovirus autoinactivables) que han demostrado ser seguros y han resultado muy prometedores en el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosina desaminasa y cadena gamma común del receptor de IL-2 y para otras inmunodeficiencias primarias potencialmente mortales como el síndrome de Wiskott-Aldrich y la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X. Existen muchos otros casos de inmunodeficiencias graves y potencialmente mortales en los que se están desarrollando modelos animales de terapia génica con diversos grados de avance.[51]

REFERENCIAS

1. Leiva LE, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. Allergol Immunopathol (Madr) 2011;39(2):106-110.
2. Bruton OC. Agamaglobulinemia. Pediatrics 1952;9:722-728.
3. Registry www.esid.org
4. Leiva LE, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second Report of the LAGID Registry. J Clin Immunol 2007;27(1):101-8.
5. Registro de LAGID, Grupo latinoamericano de Inmunodeficiencias primarias, hasta 9/Enero/2015. http://imuno.unicamp.br:8080/estatistica_mensal.html
6. Corona Ramírez E, et al. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. Rev Alergia México 2010;57(5), Sep-Oct.
7. Waleed Al-Herz, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Frontiers in Immunology 2014;5(162):1-33.
8. Roifman CM, et al. Defining combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2012;130(1):177-83.
9. Rezaei N, Aghomahammadi A, Notarangelo L, editors. Primary Immunodeficiency Diseases Definition Diagnosis and Management. Berlin: Springer, 2008.
10. De Vries E, et al. Patient-centered screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. Clin Exp Immunol 2011;167:108-119.
11. Le Deist F, Moshous D, Howe S, Nahum A, Kavadas P, Lavine E, Roifman C, Fischer A. Chapter 2. Combined T and B cell immunodeficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L, editors. Primary immunodeficiency diseases. Berlin: Springer, 2008: 39-95.
12. Buckley RH, et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in 108 infants. J Pediatr 1997;130:378-387.
13. Antaya R, et al. Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immune disorders: Two cases and a review of the literature. Pediatr Dermatol 2001;18(3):205-209.
14. Clark M, Cameron W. The benefits and risks of bacilli Calmette-Guerin vaccination among infants at high risk for both tuberculosis and severe combined immunodeficiency: assessment by Markov model BMC. Pediatrics 2006;6:5.
15. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2005;115:391-8.
16. McGhee Sean A, et al. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. J Pediatr 2005;147:603-8.
17. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. J Clin Immunol 1988;8:479-85.
18. Modell V, Knaus M, Modell F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. Immunol Res 2014;60(1):145-152.
19. Gathmann B, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. Clin Exp Immunol 2009;157(Suppl 1):3-11.
20. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clinical Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S182-94.
21. Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency J Clin Pathol 2001;54:191-195.
22. Felgentreff K, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. Clin Immunol 2011;141(1):73-82.
23. Tasher D, Dalal I. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. App Clin Genet 2012;5:67-79.
24. Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency J Clin Pathol 2001;54:191-195 .
25. Griffith LM, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 2009;124(6):1152-60.
26. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2008;122(6):1082-6.
27. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Br J Haematol 2011;152(1):35-51.
28. Buckley R, Shiff SE, Shif RI, Markert L, Willimas LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 1999;340:508-16.
29. Minegishi M, et al. Successful transplantation of soy bean agglutinin fractions, histo-incompatible, maternal marrow in a patient with severe combined immunodeficiency and BCG. Eur J Pediatr 1985;143: 291-294.
30. Costa-Carvalho BT, et al. Porras O, Bezrodnik L, Oleastro M, Sorensen RU, Condino-Neto A. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. J Clin Immunol 2014;34(1):10-22.
31. López-Herrera G, et al. Bruton's tyrosine kinase–an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. Leukoc Biol 2014;95(2):243-50.
32. Roques G, Munzae M, Donadieu J, et al. Neurological findings and genetic alterations in patients with Kostmann Syndrome and HAX 1 mutations. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1041-1048.
33. Routes J, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. J Clin Immunol 2014;34(4):398-424.
34. López-Herrera G, et al. Characterization of Bruton's tyrosine kinase mutations in Mexican patients with X-linked agammaglobulinemia. Mol Immunol 2008;45(4):1094-8.
35. Staines-Boone AT, et al. Gastric adenocarcinoma in the context of X-linked agammaglobulinemia: case report and review of the literature. J Clin Immunol 2014;34(2):134-7.
36. Sorensen RU, Leiva LE. Measurement of pneumococcal polysaccharide antibodies. J Clin Immunol 2014;34(2):127-8.
37. Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Recurrent respiratory infections, specific antibody deficiencies, and memory B cells. J Clin Immunol 2013;33 Suppl 1:S57-61.
38. Espinosa-Padilla SE, et al. Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among Mexican children. Arch Med Res 2012;43(5):402-5.
39. Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Modulatory role of intravenous gammaglobulin (IgIV) on the *in vitro* antibody response to a pneumococcal polysaccharide antigen. J Clin Immunol 2015;35(2):206-212.
40. Staines-Boone AT, et al. Inmunodeficiencias por alteraciones en las células fagocitarias: un desafío para el pediatra. Alergia e Inmunol Pediatr 2005;14(1).
41. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, Bonilla MA, Dale D. The diversity and mutations and clinical outcomes for ELANE associated neutropenia. Curr Opin 2015;22(1).
42. Álvarez-Cardona A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE. Enfermedad granulomatosa crónica. Rev Alerg Mex 2009;56(5):165-74.
43. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. J Infect 2014;(69):532-535.
44. Marciano BE, Fitzgerald A, Holland S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. Clinic Infec Dis on line 2014;23.
45. Berrón-Ruiz L, et al. Detection of inheritance pattern in thirty-three Mexican males with chronic granulomatous disease through 123 dihydrorhodamine assay. Allergol immunopathol (Madr) 2014;42(6):580-5.
46. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Galicia LB, Prando C, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. Nat Immunol 2011;12(3):213-21.
47. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:573-82.

48. Condino-Neto A, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. Allergol Immunopathol (Madr) 2014;42:245-60.

49. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and Management of Patients with Isolated Neutropenia. Semin Hematol 2013;50:198-206.

50. Kang E, Gennery A. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. Hematol Oncol Clin North Am 2014;28(6):1157-70.

51. Qasim W, Gennery AR. Gene therapy for primary immunodeficiencies: current status and future prospects. Drugs 2014;74:963-969.

48

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Palmira Delgado-Barrera

INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se mantiene como uno de los grandes asesinos de humanos desde la década de 1980. *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium falciparum* y VIH, en conjunto, matan más de 5 millones de personas cada año en todo el mundo.

HISTORIA

El VIH se deriva del virus simiano de la inmunodeficiencia (SIV); en particular, de la variedad del chimpancé (SIVcpz). A través de filogenética del ARN viral se ha estimado que el paso entre especies ocurrió alrededor de 1908 en África, probablemente a partir de la cacería y destazamiento de un chimpancé en una aldea de Camerún, y que se extendió por el África central mediante el comercio fluvial y sexual. La densidad poblacional y el transporte favorecieron que la epidemia "prendiera" y se sostuviera. De África, el VIH viajó a Haití, entre 1963 y 1971; y de ahí, por medio del comercio de sangre para transfusión, a New York entre 1969 y 1974, de donde se extendió a San Francisco (1978) y la costa Este (1979).

Los primeros casos que llamaron la atención de la comunidad médica se publicaron en el verano de 1981 e involucraban a varones jóvenes homosexuales de San Francisco y Nueva York con neumonía por *Pneumocystis carinii*, infecciones por citomegalovirus y cándida, sarcoma de Kaposi o ambos, con una rápida evolución fatal.

Para 1983, Luc Montagnier en el Instituto Pasteur aísla y observa por primera vez el virus, que denomina LAV (virus asociado a linfomadenopatía), y en 1984 Robert Gallo en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) lo rebautiza HTLV-III (virus T-linfotrópico tipo 3). Una investigación llevada a cabo en 1990 demostró que el virus de Gallo provenía del laboratorio de Montagnier, y el premio Nobel en Fisiología o Medicina fue otorgado a Montagnier y su asistente en 2008.

La comunidad homosexual debió luchar por sus vidas y contra los prejuicios en la década de 1980. La presión social aceleró la investigación, difusión y aprobación de medicamentos antirretrovirales. Para 1985 se contaba con el método de tamizaje diagnóstico de anticuerpos antivirales por ELISA, y para 1987 con el primer tratamiento efectivo, la zidovudina o AZT. En ese año se lograron también las transfusiones seguras y poco después se desarrollaron los inhibidores de proteasas del VIH.

El otro gran adelanto en el tratamiento del VIH se dio en 1996-97, con la disponibilidad del coctel de tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART). Recientemente hubo otros avances, con el descubrimiento de pacientes con progresión lenta con una variante genética heterocigota protectora en CCR5; la disponibilidad del fármaco combinado de emtricitabina-tenofovir (Truvada) como profilaxis preexposición; y la curación de algunos pacientes a quienes se les practicó trasplante de médula ósea (empezando por el paciente de Berlín Timothy Ray Brown).

EL VIRUS

El VIH es un retrovirus (familia) lentivirus (género) de ARN de una sola cadena, con dos tipos: VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es más patogénico y está más extendido en todo el mundo, mientras que el VIH-2 se mantiene predominantemente en África, y su progresión es más lenta. Su estructura incluye una cápside con proteínas de envoltura glucosilada (los icónicos "picos" en su superficie, env gp120 y gp41) que le sirven para anclarse e introducirse a las células anfitrionas, proteínas estructurales (p24, p17, p55, etc.), una proteasa (p66, p51, p31), integrasa, ribonucleasa y una transcriptasa reversa que le permite transcribirse en cDNA antes de ingresar al núcleo e incorporarse al genoma humano. El genoma viral abarca 9kb e incluye tres genes estructurales (env, gag y pol), y seis genes regulatorios.

El contagio se da por las vías sexual, parenteral y vertical (gestación, nacimiento y lactancia). El VIH muestra tropismo por las células T CD4+ y macrófagos. La primoinfección puede ocasionar una respuesta inmunitaria de inflamación; con el tiempo, la proliferación viral con destrucción celular resulta en linfopenia progresiva CD4+, con el desarrollo de infecciones oportunistas y cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA, RIESGO Y PREVENCIÓN

A la fecha hay más de 70 millones de infectados en el mundo; aproximadamente 1% de los adultos o 0.5% de la población mundial; y cada año hay 2 millones de nuevos casos. Cada hora que pasa se infecta un paciente más en el mundo. Al menos uno de cada cinco infectados ignora su condición. La pandemia que inició en los años 80 ha causado más de 40 millones de muertos. Las regiones con más casos son Estados Unidos, la India y el centro-sudeste de África, seguidos por Rusia, China, Tailandia y Brasil. En edades pediátricas, la transmisión es principalmente perinatal.

El uso del condón reduce el riesgo de transmisión en 95%; la circuncisión ha demostrado disminuir el contagio heterosexual incluso en 60% en poblaciones de alta prevalencia de África. El espermicida nonoxynol-9, utilizado en lubricantes y condones, no ayuda a evitar el contagio por VIH ni otras enfermedades de transmisión sexual (STD). Mientras que la transmisión del VIH por vía vaginal es ineficiente, la abrasión epitelial durante la exposición anal facilita el ingreso del virus a través de la lámina propia. Otros factores de riesgo incluyen: más de una pareja sexual en el último mes y antecedente de otras infecciones de transmisión sexual.

FISIOPATOLOGÍA

En la infección primaria se generan altas cifras de replicación viral durante los primeros meses, que en 40 a 90% de los pacientes se vinculan con síntomas transitorios. Las primeras células infectadas son los macrófagos y células dendríticas, y después el linfocito T CD4+. Suele observarse panhipergammaglobulinemia por activación anormal persistente de células B. Durante la infección crónica, la respuesta del sistema inmunitario anfitrión determinará la progresión hacia linfopenia profunda y SIDA. La mutación constante del VIH le permite evadir la respuesta inmunitaria.

La glucoproteína de envoltura gp120 se une a CCR5 (CD195) en la membrana celular del linfocito T (macrófagos, monocitos, células dendríticas, astrocitos y microglia) CD4+, lo que desencadena cambios conformacionales, la unión con el correceptor CD4 y la fusión de la cápside con la membrana para ingresar a la célula.

La progresión lenta se ha vinculado además con HLA-B*5701, B*5801 y B*2705. En pacientes controladores élite se ha medido un incremento de IL-1 e IL-21, una mayor actividad de linfocitos CD8+ y de anticuerpos neutrolizantes. Una deleción homocigota de 32 nucleótidos en CCR5 (D32), presente como alelo (heterocigoto) en 5 a 10% de individuos con ascendencia europea, resulta en la falta de expresión del correceptor en la superficie celular, e impide el ingreso del virus. En respuesta, el VIH puede desarrollar tropismo por otro receptor, CXCR4 (se convierte de una variante R5 en una X4), e ingresar a través de esta proteína de superficie a la célula, con lo cual inicia la progresión rápida hacia linfopenia y SIDA.

Las principales células diana, las más destruidas, son la subpoblación de linfocitos T cooperadores foliculares (TFh) residentes de los centros germinales, que funcionan como reservorio del virus. Las células infectadas

liberan viriones principalmente en ganglios linfáticos y tejido linfoide asociado con mucosas (MALT). Los antirretrovirales no alcanzan bien estos reservorios donde el virus permanece latente.

CLÍNICA

Entre 40 y 90% de los pacientes recientemente infectados experimentan un síndrome retroviral agudo durante las primeras 4 semanas de exposición, que se resuelve en 14 días y consiste en: fiebre, escalofríos, exantema, cefalea y malestar; a veces también mialgias y artralgias, úlceras orales, pérdida de peso, sudoración nocturna, fatiga, odinofagia y linfadenopatía. Un pequeño porcentaje desarrolla enfermedad rápidamente progresiva; la mayoría es asintomática, hasta que la disminución progresiva de CD4+ se vuelve aparente, en un lapso de 7 a 12 años.

La aparición de infecciones y los marcadores de progresión condicionan el tránsito de un paciente de la categoría A (asintomático) a la B (síntomas relacionados con defecto celular) y la C (infecciones oportunistas y procesos crónicos definitorios de SIDA). **Cuadro 1**

Se denomina tiempo de progresión al periodo entre la adquisición del virus y el SIDA. El descenso del conteo celular por debajo de 500/mm^3 (linfopenia grave) se corresponde con un incremento logarítmico del número de copias virales en suero, y la aparición, sobre todo por debajo de 200 céls/mm^3 (linfopenia profunda), de infecciones oportunistas. En niños, el tiempo es menor, con 10% de rápidos progresores entre los 2 y 3 años.

Los no progresores (menos de 5%) son pacientes que no han recibido antirretrovirales y mantienen cuentas estables de células T CD4+, asintomáticos durante al menos 7 a 10 años. Las copias de ARN de VIH se mantienen en menos de 1000/mL. Los controladores de élite (menos de 1%) mantienen menos de 50 copias virales/mL.

DIAGNÓSTICO

El periodo de ventana para la detección de anticuerpos contra el virus, con los métodos de detección actuales, va de 10 días a 3 meses. La prueba de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) detecta anticuerpos del anfitrión contra el virus. Como toda prueba de tamizaje está pensada para ser altamente sensible (pocos falsos negativos, algunos falsos positivos). Toda prueba de tamizaje requiere confirmación mediante Western-blot (inmunoelectrotransferencia), que detecta las proteínas virales. Otras pruebas permiten detectar complicaciones, evaluar el estado de la función inmunitaria, y seguir la progresión con marcadores de enfermedad en seropositivos, principalmente conteo de CD4+ y carga viral.

En lactantes, la prueba de ELISA que detecta anticuerpos no es confiable, y se indica realizar conteo viral (**Figuras 1 y 2**).

TRATAMIENTO

El inicio temprano del tratamiento antirretroviral está indicado en todos los individuos con VIH, sin importar su conteo de CD4+, para retrasar el inicio del SIDA, prolongar la vida y reducir el riesgo de transmisión. Especialmente en mujeres embarazadas, en menores de 18 meses y en cualquier paciente con infección reciente (últimos 6 meses), conteos de CD4+ menores de 200 cels/mm^3 o infecciones oportunistas o enfermedades neoplásicas definitorias de SIDA, urge iniciar el tratamiento inmediatamente al confirmar el diagnóstico.

El arsenal de tratamiento que constituye el coctel altamente activo (HAART) incluye: análogos de nucleósidos (zidovudina, abacavir, emtricitabina, tenofovir), no análogos de nucleósidos (efavirenz, evirapina), inhibidores de proteasa (tipranavir, elfinavir, indinavir, amprenavir), inhibidores de integrasa (raltegravir, elvitegravir) e inhibidores de fusión (enfuvirtide).

En la mayoría de los adolescentes y adultos se puede iniciar con bictegravir-tenofovir-emcitrabina en una sola tableta una vez al día. En niños, se recomienda iniciar también con tres fármacos juntos: dos inhibidores nucleósidos-nucleótidos de transcriptasa reversa (NRTI) como base, y ya sea un inhibidor de integrasa (ISTI) o un inhibidor no nucleótido de transcriptasa (NNRTI), o un inhibidor de proteasa, individualizando el régimen de acuerdo con la edad, maduración sexual y otras características del paciente, y ajustando la dosis ponderal pediátrica (ver lineamientos actualizados en aidsinfo.nih.gov).

El síndrome inflamatorio de reconstitución aqueja de 15 a 25% de los pacientes a 2 a 12 semanas de iniciado el HAART, con una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada contra infecciones contraídas previamente y una mortalidad cercana a 50%.

La profilaxis preexposición (PreP) con emtricitabina y tenofovir permite a individuos seronegativos de alto riesgo (por ejemplo, con una pareja seropositiva) evitar o retrasar el contagio.

Cuadro 1. Sistema de clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adultos (CDC 1993)

Categorías clínicas			
	A	B	C
Categoría de linfocitos CD4	Infección aguda, asintomática o LPG	Infección sintomática no A o C	Condiciones indicadoras de SIDA
>500 cél/μL	A1	B1	C1
200 a 499 cél/μL	A2	B2	C2
<200 cél/μL	A3	B3	C3

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; LPG: linfadenopatía progresiva

Categoría A: comprende a adolescentes o adultos con VIH más una o más de las siguientes infecciones, siempre y cuando no se hayan manifestado las categorías B o C:

- Infección por VIH asintomática
- Infección aguda (primaria) con enfermedad acompañante
- Linfadenopatía persistente generalizada

Categoría B: comprende a individuos con alguno de los siguientes padecimientos que no estén comprendidos en la categoría C, que cumpla con al menos uno de los siguientes criterios:

- Las condiciones son atribuibles a la infección por VIH o indican defecto en la inmunidad mediada por células.
- Las condiciones que se manifiestan se consideran una complicación de la infección por VIH en cuanto a su curso clínico o su necesidad de tratamiento.

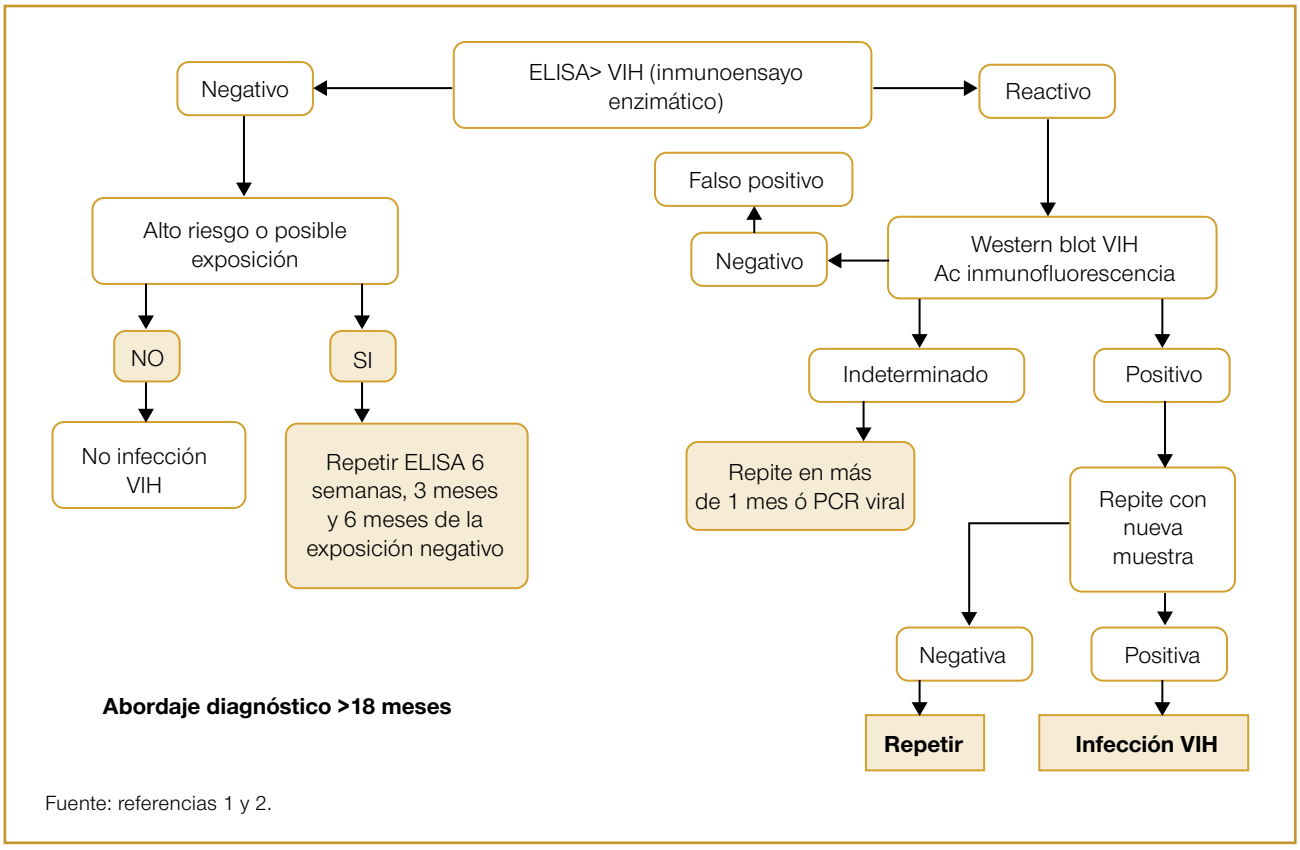
Algunos ejemplos incluyen:

Agiomatosis bacilar
Candidiasis vulvovaginal u oral resistente al tratamiento
Displasia de cuello uterino o cáncer cervicouterino no invasivo
Enfermedad pélvica inflamatoria
Fiebre < 38.5°C o diarrea > 1 dermatoma afectado
Leucoplasia oral vellosa
Neuropatía periférica
Púrpura trombocitopénica idiopática

Categoría C: incluye afecciones que cumplen criterios para definición de SIDA, infecciones por oportunistas

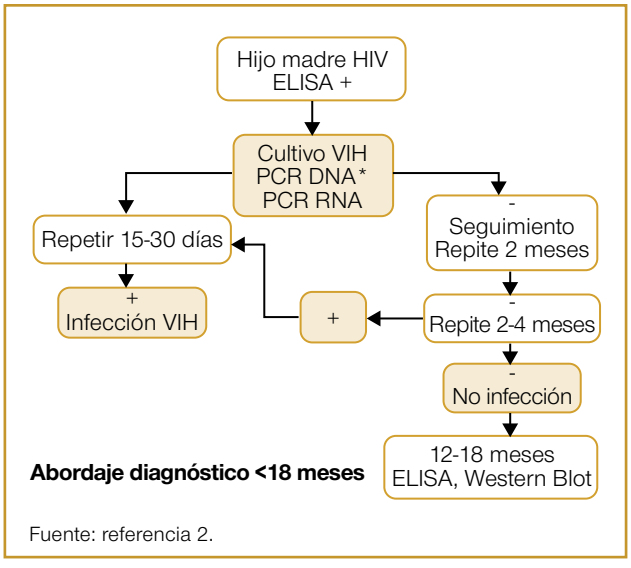
Sepsis por salmonela recurrente (diferente *S. Typhy*)
Tuberculosis
Infección por complejo *Mycobacterium avium*
Infección por micobacterias atípicas
CMV (retinitis o diseminada)
VHS, crónica, neumonitis, esofagitis
Aspergilosis
Candidiasis, diseminada, esófago, tráquea, pulmones
Coccidiomicosis, extrapulmonar o diseminada
Criptococosis extrapulmonar
Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Neumonía *P. jiroveci*
Toxoplasmosis neurológica
Criptosporidiosis intestinal crónica
Isosporiasis intestinal crónica
Procesos cronificados
Bronquitis, neumonía
Procesos asociados directos VIH
Demencia relacionada con VIH
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Síndrome de desgaste
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt
Linfoma no Hodgkin, linfoma inmunoblástico, linfoma cerebral primario o linfoma de células B
Carcinoma invasivo de cuello uterino

Figura 1. Abordaje diagnóstico en mayores de 18 meses.



Fuente: referencias 1 y 2.

Figura 2. Abordaje diagnóstico en menores de 18 meses.



Fuente: referencia 2.

VACUNAS, Y LA VACUNA QUE NO LLEGA

Las vacunas BCG y Sabin están contraindicadas en pacientes con VIH. La vacuna contra varicela está contraindicada en pacientes sintomáticos (con progresión). Todas las demás, incluida la triple viral, se consideran seguras. Lactantes y preescolares con VIH tienen alto riesgo de contraer sarampión, que puede causar neumonitis con mortalidad de 30%. Se recomienda vacunar contra sarampión a todos los pacientes con conteo de CD4+ mayor a 15%.

Desde el inicio de la pandemia hemos soñado con el desarrollo de una vacuna eficaz para prevenir la infección por VIH. La tremenda variabilidad genética del virus, que muta constantemente, le permite evadir anticuerpos específicos. Se ha intentado superar con el diseño de vacunas a partir de anticuerpos ampliamente neutralizantes. Recientemente RV144, un régimen de dos vacunas en seis dosis mostró en Tailandia una reducción de la tasa de contagio de 31.2% (lo cual es inaceptable pero ha permitido lanzar nuevos ensayos clínicos).

MOVIMIENTO NEGACIONISTA

De manera increíble, y a pesar de todo lo que se ha avanzado en el conocimiento del virus, hay quienes

hoy niegan su existencia y creen en teorías de la conspiración, afirmando que el SIDA es un problema de intoxicación. A través de blogs y entrevistas en medios dudosos, con lenguaje pseudocientífico, datos falsos o fuera de contexto, confunden al público y entorpecen los esfuerzos de prevención, diagnóstico y tratamiento, complicando la pandemia. Este movimiento y sus dichos no merecen mayor consideración que advertir a los clínicos para que orienten a sus pacientes.

PERSPECTIVA

La cura del VIH/SIDA se anticipa para la década de 2020. Pero, claro, la vacuna originalmente se esperaba para 1986, y cada década desde entonces ha sido de optimismo y desilusión contenidos.

En un giro audaz y descarado, el *Homo sapiens* hoy ha sido capaz de "amaestrar" el VIH y de utilizarlo como vector en terapia génica, modificado y desprovisto de su capacidad de replicación. La carrera hacia la cura y la vacuna definitivas se prolonga, pero con cada década que pasa se avizora la meta con mayor optimismo. Alternativamente, sabemos que a lo largo de la historia los huéspedes más exitosos son aquellos que aprenden a convivir con el anfitrión. Por selección natural o cuellos de botella genéticos, puede esperarse que la tasa de mortalidad del VIH alcance una meseta y pase de ser nuestro peor azote, a establecerse como otro huésped molesto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iwasaki, A. Innate Immune Recognition of HIV-1. Immunity 2012;37.
2. Adkinson NF. Middleton's Allergy. Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby, 2008.
3. Perreau M. Immune response to HIV. Curr Opin HIV AIDS 2013:8:333-340.
4. Thornhill JP, Fidler S, Klenerman P, et al. The Role of CD4+ T Follicular Helper Cells in HIV Infection: From the Germinal Center to the Periphery. Front Immunol 2017;8:46. doi: [10.3389/fimmu.2017.00046]
5. Quammen D. Spillover: animal infections and the next human pandemic. New York: WW Norton & Company, 2013. ISBN: 978-0393346619.
6. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf.
7. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf
8. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al; Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. MMWR Recomm Rep. 2009 Sep 4;58(RR-11):1-166. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5811a1.htm

49

Inmunoglobulina humana

Julia Irene Méndez-León, Dolores Mogica-Martínez, Marco Núñez-Velázquez

INTRODUCCIÓN

El campo de la inmunología continúa avanzando en forma exponencial y la indicación de la inmunoglobulina humana se extiende a más padecimientos. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y la subcutánea (IGSC) son productos de la sangre obtenidos del suero de entre 1000 y 15000 donadores, una preparación muy enriquecida de inmunoglobulinas G (95-98%) y A (2 a 3%) policlonales.

FRACCIONES DE LA MOLÉCULA DE IgG

La IgG: monómero que tiene la FC o "fracción cristalizable" o "fracción constante" y la Fab (del inglés *fragment antibody*), conocida como fracción variable, siempre es variable y no es cristalizable (**Figura 1**).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA IGIV

Éstos son complejos y dependen aparentemente de la dosis y la patogénesis de la enfermedad en la que se prescriba (**Cuadro 1**).

INDICACIONES DE LA INMUNOGLOBULINA

Las especialidades médicas que prescriben inmunoglobulina humana frecuentemente son: inmunología, neurología, hematología, reumatóloga, nefrología y dermatología, aunque en menor medida casi todas las especialidades han incursado en la administración de inmunoglobulina para modular diversas enfermedades.

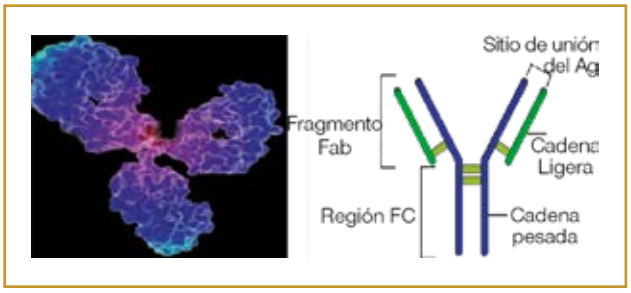
En Estados Unidos la Dirección de Alimentos y Fármacos (FDA) autoriza la administración de IG humana en ocho padecimientos (**Cuadro 2**); sin embargo, hay una lista amplia de indicaciones que se denominan "fuera de las autorizadas" y existen varias publicaciones en las que se señala que se han prescrito con ventajas para el paciente que no responde a la terapia convencional.

INDICACIONES EN DIFERENTES PADECIMIENTOS DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA

Inmunodeficiencias primarias

La OMS reconoce la existencia de más de 200 inmunodeficiencias primarias, asociadas en 60%

Figura 1. A. IgG bidimensional. **B.** Diferentes partes de la IgG.



Cuadro 1. Mecanismos de acción de la inmunoglobulina intravenosa

Inmunodeficiencias primarias y secundarias

Suplementación

Los procesos implicados en esta protección son muchos, se mencionan los más importantes:

1. **Neutralización**. Se manifiesta como la pérdida de la capacidad patogénica de materiales ambientales (agentes infecciosos, superantígenos, toxinas y venenos), debido a que al quedar combinados con sus anticuerpos (Acs), pierden la capacidad de unirse a sus receptores en las células del hospedero e iniciar los procesos de proliferación o de toxicidad.
2. **Activación de la vía clásica del sistema del complemento** que promueve fenómenos de amplificaciones de la inflamación, quimiotaxis de neutrófilos, adherencia a células y lisis celular.
3. **Opsonización.** Inmunoglobulina intravenosa con excelente actividad de opsonina *vs* una variedad de bacterias, así como contra estreptococo A, B, C y D, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa*.

Enfermedades autoinmunitarias

Mediados por la fracción Fab

a. Acs-antiidiotipo que neutralizan autoanticuerpos.

b. Modulación de la activación y supervivencia de células T, ↑ de CT reguladoras.

c. Modulación de la supervivencia, proliferación y repertorio de CB

d. Inhibición de la diferenciación, maduración, activación y presentación de antígenos (Ags) en células dendríticas.

e. Inhibición de la activación del complemento, secuestro de auto-antígenos y neutralización de citocinas.

Mediados por la fracción Fc

a. Inhibición competitiva de la unión y activación de receptores-Fc

β. ↑ de los receptores-Fc inhibidores (FγRIIb), ↑ en el aclaramiento de auto-anticuerpos por el sistema retículo-endotelial,

↓ de la vida media de auto-anticuerpos por unión competitiva al FcRn.

CB= células B CT= células T FcRn

Cuadro 2. Indicaciones aprobadas por la FDA para la administración de inmunoglobulina humana o gammaglobulina

Inmunodeficiencias primaria	Terapia sustitutiva de Acs
Púrpura trombocitopénica inmunitaria	Aumentar la cantidad de plaquetas para prevenir o controlar el sangrado
Enfermedad de Kawasaki	Prevención de aneurismas coronarios
Leucemia linfocítica crónica de células B	Prevención de infecciones bacterianas en pacientes con hipogammaglobulinemia
Trasplante de médula ósea	
Infección por VIH en niños	Prevención de infecciones bacterianas severas
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Mejoría de la función y reversión de síntomas
Neuropatía motora multifocal	Mejoría de la función y reversión de síntomas

humorales y con la deficiencia en la producción de anticuerpos, lo que los expone a infecciones crónicas, recurrentes y graves en niños y adultos que requieren la sustitución con IGIV para su tratamiento. La dosis de IGIV es de 400-600 mg/kg cada 21 a 28 días; vía SC 100-150 mg/kg por semana o 200-300 mg/kg cada dos semanas.

Inmunodeficiencias secundarias

Predominantemente humorales resultantes de otras enfermedades, como leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, VIH pediátrico, prematurez, geriatría, síndromes genéticos asociados con inmunodeficiencia e hipogammaglobulinemia posterior al trasplante de médula ósea y órganos sólidos, así como en pacientes tratados con terapias que disminuyen las células B.

En otros padecimientos como: profilaxis en trastornos linfoproliferativos con hipogammaglobulinemia e infecciones de repetición. Profilaxis de trasplante de células madre hematopoyéticas e infección por VIH en niños.

Prescripción fuera de indicación: síndrome nefrótico, sepsis en pacientes pediátricos, infección neonatal, prevención de enterocolitis necrosante e infección por rotavirus en neonatos pretérmino de bajo peso o epilepsia resistente.

Padecimientos autoinmunitarios

Existen múltiples estudios de aplicación de inmunoglobulina humana en padecimientos autoinmunitarios. El **Cuadro 3** menciona algunos de éstos.

Aplicación subcutánea (IGSC). Ésta se reintrodujo en Scandinavia en 1991 como un método de infusión rápida (20 mL/h/en bomba). La terapia de infusión rápida SC por medio de técnica de push está emergiendo

Cuadro 3. Estudios realizados en la diversas enfermedades reumatológicas
(continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Dosis administrada	Duración	Resultados
Lupus eritematosos sistémico			
Trombocitopenia Pancitopenia Glomerulonefrits	2 g/kg/mes	1 a 6 meses	Remisión en 4 pacientes-mejoría de SLEDAI en todos
Crisis lúpica	400 mg/kg/dosis	Dosis única	Mejoría clínica y serológica
Nefritis lúpica	2 g/kg/mes	1 a 6 meses	Disminución de la proteinuria
Miocarditis lúpica	2 g/kg	Dosis única	Normalización de la función cardiaca
Neuropatía lúpica	2 g/kg	Dosis única	Remisión del dolor, depresión, agitación, reincorporación escolar. Remisión de la epilepsia
Artritis idiopática juvenil			
Artritis idiopática juvenil sistémica, fiebre, artritis esteroide-dependiente	1.5 a 2 g/kg/mes	6 meses	Mejoría clínica, 50% de reducción de la fiebre, artritis o dosis de prednisona
Pericarditis severa + artritis idiopática juvenil sistémica	2 g/kg	Dosis única	Remisión ecocardiográfica, disminución de marcadores inflamatorios
Síndrome de activación de macrófago			
	2 g/kg + 1-2 mg/kg prednisona	Dosis única	Remisión en 2 de 6 pacientes
Miopatías inflamatorias (dermatomiositis, polimiositis, dermatomiosisitis juvenil)			
Miositis severa Insuficiencia respiratoria Recaída	2 g/kg/mes	1 a 12 meses	Mejoría clínica, remisión en algunos casos. Pérdida de eficacia al suspender
Resistencia a corticoesteroides		2 años	Mejoría en DAS Persistencia a 4 años de seguimiento
Calcinosis			Remisión clínica y radiológica
Síntomas esofágicos severos resistentes		7 meses	90% mostraron alivio de los síntomas, disminución de la dosis de esteroide
Esclerodermia			
Daño articular resistente al tratamiento	2 g/kg/mes	6 meses	6 pacientes con disminución de VAS, mejoría en la función de las manos, mejoría en la calidad de vida
Miastenia gravis			
Exacerbación	1.2 a 2 g/kg/mes	Dosis única	Mejoría del índice muscular de miastenia
Control	400 mg/kg/mes	5 años	Mejoría clínica, no se logró remisión. Disminución de la dosis de otros inmunosupresores

Cuadro 3. Estudios realizados en la diversas enfermedades reumatológicas (continuación)

Enfermedad	Dosis administrada	Duración	Resultados
Vasculitis asociada con anticuerpos anti-neutrófilos			
Granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica con glomerulonefritis o hemorragia alveolar	2 g/kg/mes	6 meses	Remisión en algunos casos
Churg-Strauss con neuropatía	2 g/kg	6 meses	Remisión de síntomas
Púrpura de Henoch-Schönlein			
Casos resistentes al tratamiento o con complicaciones graves cutáneas, gastrointestinales o hemorragia cerebral, resistente a esteroide	2 g/kg	Dosis única	Remisión de síntomas y alivio del cuadro clínico

como una alternativa para la autoadministración o administración asistida en hospital o en domicilio. La IGSC tiene algunas ventajas clínicas sobre la IGIV, menos efectos adversos, mantiene concentraciones más estables de IgG en sangre, se sugiere que puede reducir las reacciones adversas en pacientes con deficiencia de IgA que ameritan suplementación con IG (**Cuadro 4**).

Los pacientes aptos para administración subcutánea son primordialmente los que tengan: dificultad para el acceso venoso, antecedente de efectos adversos a la IGIV, antecedente de efectos adversos serios relacionados con la administración de IGIV como meningitis aséptica, evento tromboembólico o insuficiencia renal, preferencia del paciente, mejor costo y accesibilidad del producto. Existen contraindicaciones relativas para la administración de IGSC, como trombocitopenia severa, trastornos hemorrágicos, terapia anticoagulante, eccema diseminado, tejido subcutáneo limitado.

Para la administración subcutánea suele elegirse el torso, abdomen o zonas extensoras de los muslos. Se introduce una aguja tipo mariposa calibre 22 a 23 en el espacio SC, con un ángulo de 45º respecto al eje de la

Cuadro 4. Características de diversas inmunoglobulinas subcutáneas

	Gammunex-C 10% Grifols	Hizentra 20% CSL Behring	Subglobin 16.5% Octapharma
Parámetros de infusión	20 mL/h/sitio 10 mL/h/sitio (<25kg) 15 mL/h/sitio (>25kg) Volumen ≤ 34 mL/sitio	**1a infusión** ≤ 15 mL/sitio **Inf. subsecuente:** ≤ 25 mL/sitio **Máximo:** ≤ 50 mL/sitio	**Primera infusión:** 10 mL(h/sitio) **Infusión subsecuente:** 40 mL/h/sitio)
Monómeros	100%	90%	NR
Estabilizador	Glicina (0.16-0.24 mg/mL)	L-Prolina (250 mmol/L)	Glicina 20 mg/mL
Cont. sodio	0	Trazas	2.5 mg/mL
Azúcar	0	0	0
pH	4.0-4.5	4.6-5.2	7
Cont. de IgA	46 µg/mL	≤ 50 µg/mL	< 82.5 µg/mL
Osmolalidad	258 mosm/kg	380 mosm/kg	320 mosm/kg
IgG%		≥ 98	

NR: no reportado.

piel, y se administran 20 mL por sitio a una velocidad de 1 mL/min. La IGSC no puede administrarse por gravedad, por lo que se usan bombas de infusión, portátiles o fijas, o por técnica de "push".

Hay que considerar la aplicación en diferentes áreas porque no pueden administrarse grandes volúmenes. Las áreas idóneas para su aplicación se muestran en la **Figura 2**.

REACCIONES ADVERSAS

Las más comunes: escalofríos, fiebre, cefalea y dolor muscular. Las severas se manifiestan en menos de 1% de los pacientes. Se han identificado diversos factores asociados con mayor tasa de reacción adversa (Tabla 8).

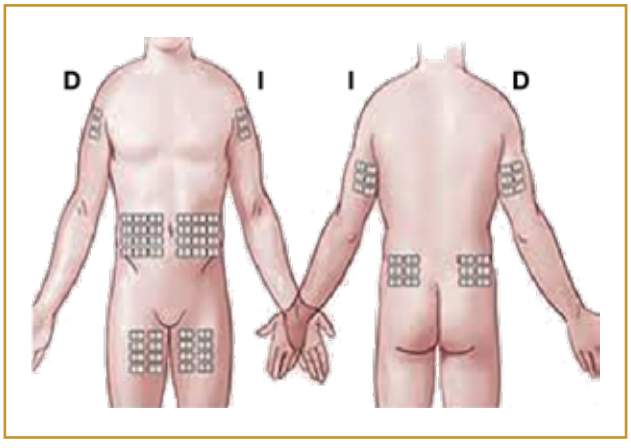
Tratamiento de las reacciones adversa a inmunoglobulina intravenosa

Leves: en las que no se alteran los signos vitales y no hay daño de órgano, debe disminuirse la velocidad de infusión o se detiene temporalmente hasta que los síntomas desaparezcan, generalmente se manejan con un AINE más un antihistamínico H1.

Premedicación

En pacientes que han tenido reacciones adversas repetidas a la infusión de IGIV, a pesar de evitar factores de riesgo y ajustar la velocidad de infusión. Se administra AINE, más comúnmente paracetamol o ibuprofeno, más anti-H1 como difenhidramina. El paciente que continúa con reacciones puede agregarse un antihistamínico anti H2 e hidrocortisona o prednisona. La prehidratación es otra medida que se ha utilizado a razón de 10 a 20 mL/kg de solución salina. Hasta 75% de los pacientes tienen molestia por el edema y eritema en el sitio de infusión.

Figura 2. Sitios donde se puede aplicar la SCIG. Tomada y modificada de A Self-Administered, Subcutaneous (SCIg) Infusion Therapy www.hizentra.com



BIBLIOGRAFÍA

1. Orange JS, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2006;117:525-553.
2. Perez EE. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017;139:S1-S46.
3. Bonilla FA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1186-1205.
4. Heitink-Pollé KMJ, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. Blood 2018;132:883-891.
5. Stiakaki E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: Twenty years of experience in a single center. Pediatr Int 2012;54:524-527.
6. Kim HK, Oh J, Hong YM, Sohn S. Parameters to guide retreatment after initial intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. Korean Circ J 2011;41:379-384.
7. Raanani P, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane database Syst Rev 2008;1-140.
8. DeVincenzo J, Hirsch R, Fuentes R, Top F. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of lower respiratory tract infection in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation – a compassionate use experience. Bone Marrow Transplant 2000;25:161-165.
9. Grisaru-Soen G, et al. Randomized controlled trial of short-term withdrawal of i.v. immunoglobulin therapy for selected children with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Int 2007;49:972-977.
10. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane database Syst Rev CD001797 (2013). doi:10.1002/14651858.CD001797.pub3
11. Oaklander AL, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. Cochrane database Syst Rev 1, CD010369 (2017).
12. Hahn AF, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2013;18:321-330.
13. Mohamed El Mashad G, Abd El Hady Ibrahim S, Abd Allah Abdelnaby S. Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. Electron Physician 2017;9:3728-3732.
14. De Fátima Pereira W, et al. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: A review of clinical and experimental studies. Inflamm. Res 2014;63:1-12.
15. Wu HM, Tang J, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 3-5 (2012). doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3
16. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev (2013). doi:10.1002/14651858.CD000361.pub3
17. Ohlsson A, Lacy J. in Cochrane Database of Systematic Reviews (ed. Ohlsson, A.) (John Wiley & Sons, Ltd, 2010). doi:10.1002/14651858.CD001239.pub3
18. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane database Syst Rev 9, CD001090 (2013).
19. Jp F, et al. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates (Review). (2017). doi:10.1002/14651858.CD001816.pub3.www.cochranelibrary.com

20. Pammi M, Haque KN. Oral immunoglobulin for the prevention of rotavirus diarrhea in low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev CD003742 (2011). doi:10.1002/14651858.CD003742.pub2
21. Geng J, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy (Review) Summary of findings for the main comparison. (2017). doi:10.1002/14651858.CD008557.pub3.www.cochranelibrary.com
22. Williams KA, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2016;55:860-867.e2.
23. Hughes R, Swan A, van Doorn P. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev CD002063 (2014). doi:10.1002/14651858.CD002063.pub6.www.cochranelibrary.com
24. Kamali S, et al. Experience with monthly, high-dose, intravenous immunoglobulin therapy in patients with different connective tissue diseases. Rheumatol Int 2005;25:211-214.
25. Wenderfer SE, Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. Autoimmune Dis 2012;2012:1-10.
26. Suri V, et al. Lupus myocarditis: Marked improvement in cardiac function after intravenous immunoglobulin therapy. Rheumatol Int 2010;30:1503-1505.
27. Levy Y, et al. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. Ann Rheum Dis 2003;62:1221-1223.
28. Lim KS, Cheong KL, Tan CT. Periodic lateralized epileptiform discharges in neuropsychiatric lupus: Association with cerebritis in magnetic resonance imaging and resolution after intravenous immunoglobulin. Lupus 2010;19:748-752.
29. Lim E, Tao Y, White AJ, French AR, Cooper MA. Hypogammaglobulinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus 2013;22:1382-7.
30. Giannini EH, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Rheumatol 1996;23:919-24.
31. Aizawa-Yashiro T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy leading to dramatic improvement in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and severe pericarditis resistant to steroid pulse therapy. Rheumatol Int 2012;32:1359-1361.
32. Lin CI, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. Clin. Rheumatol 2012;31:1223-1230.
33. Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am 2013;39:877-904.
34. Lam CG, Manlhiot C Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis 2011;70:2089-2094.
35. Peñate Y, et al. Calcinosis cutis associated with amyopathic dermatomyositis: Response to intravenous immunoglobulin. J Am Acad Dermatol 2009;60:1076-1077.
36. Marie I, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:1748-55.
37. Cervera R, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the 'CAPS Registry'. J Autoimmun 2009;32:240-245.
38. Nacci F. et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: A pilot study. Ann Rheum Dis 2007;66:977-979.
39. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol 1997;41:789-96.
40. Kelly A, Tizard EJ. Vasculitis in children. Paediatr Child Health (Oxford) 2010;20:65-72.
41. Martinez V, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. Arthritis Rheum 2008;58:308-317.
42. Kierzkowska, B. et al. Takayasu's arteritis mimicking Kawasaki disease in 7-month-old infant, successfully treated with glucocorticosteroids and intravenous immunoglobulins. Rheumatol Int 2012;32;3655-3659.
43. Velásquez C.J. Respuesta a gamaglobulina endovenosa en arteritis de Takayasu de difícil manejo. Acta Medica Colomb 2010;35:139-142.
44. De Maddi F, et al. Intravenous immunoglobulin in Henoch-Schönlein purpura complicated by cerebral hemorrhage. Rheumatol Int 2013;33:2451-2453.
45. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Lotan I, Steiner I. Maintenance IVIg therapy in myasthenia gravis does not affect disease activity. J Neurol Sci 2014;338;39-42.
46. Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: A twenty-year review and current update. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:151-166.
47. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: In-depth review of excipients and acute kidney injury risk. Am J Nephrol 2013;38:275-284.
48. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. Pharmacotherapy 2005;25.
49. Siegel J. Intravenous immune globulins: therapeutic, pharmaceutical, and cost considerations. Pharm Pract News 2005;Jan:19-23.
50. de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. J Clin Immunol 2000;20:77-82.
51. Wymann S, et al. Monomeric and dimeric IgG fractions show differential reactivity against pathogen-derived antigens. Scand J Immunol 2011;74:31-41.
52. Tremblay T, Paré I, Bazin R. Immunoglobulin G dimers and immune complexes are dispensable for the therapeutic efficacy of intravenous immune globulin in murine immune thrombocytopenia. Transfusion 2013;53:261-269.
53. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. Transfus Med Rev 2013;27:171-178.
54. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:558-566.
55. Melamed I, Testori A, Spirer Z. Subcutaneous immunoglobulins: product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease. Int Rev Immunol 2012;31:451-61.
56. Esp AP. Experiencia con inmunoglobulina subcutánea en inmunodeficiencias humorales. 2012;70:385-391.
57. Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again. J Clin Immunol 2012;32:1153-1164.
58. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1238-1239.
59. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. Front Immunol 2018;9:1299.

50

Síndromes autoinflamatorios

Francisco Alberto Contreras-Verduzco, Sara Elba Espinosa-Padilla,
Eduardo Liquidano-Pérez, Gibert Maza-Ramos

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios son un grupo de enfermedades poco frecuentes y de inicio temprano en la vida caracterizados por episodios espontáneos, recurrentes y muchas veces persistentes de inflamación sistémica en ausencia de causa infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria demostrable. En la actualidad se sabe que son resultado de la mala regulación de los procesos inflamatorios por lo que en 2009 se incluyeron en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias por el grupo de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS).[1]

En general, todos los síndromes autoinflamatorios tienen baja prevalencia, el más frecuente es la fiebre mediterránea familiar con prevalencia aproximada de 1:500 en Armenia y 0.0027 a 0.8% en Turquía. El síndrome periódico asociado con el receptor 1 de TNF, TRAPS por sus siglas en inglés, es el más frecuente entre los de herencia autosómica dominante, se han descrito algunas familias y aproximadamente 200 casos esporádicos. El grupo de las enfermedades por criopirinas alcanza alrededor de 200 casos reportados de cada una en el mundo.[2]

La característica patogénica común en los síndromes autoinflamatorios es la disfunción del inflamosoma, resultado de la activación automática y anormal de la inmunidad innata. La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa contra patógenos y estímulos nocivos, mediante el reconocimiento de marcadores moleculares asociados con patógenos infecciosos (PAMP) o con daño (DAMP). Ambos receptores inician la respuesta inflamatoria y llevan a la formación de estructuras multiproteicas denominadas inflamosomas. La función principal del inflamosoma es la generación de la forma activa de la caspasa-I, que dará lugar a la síntesis de las formas activas de diferentes citocinas inflamatorias, primordialmente IL-1β.[3,4]

Si bien es cierto que cada síndrome autoinflamatorio tiene manifestaciones clínicas que lo caracterizan, casi todos comparten generalidades, como el inicio en la infancia o incluso en el periodo neonatal, la aparición de brotes recurrentes de fiebre, inflamación multisistémica y una gran variedad de manifestaciones cutáneas.

CLASIFICACIÓN

Los síndromes autoinflamatorios pueden clasificarse de diversas formas con base en la heredabilidad: hereditarios y no hereditarios; en el patrón de la fiebre: periódicos o persistentes y de acuerdo con las principales manifestaciones cutáneas del síndrome. Esta última, al parecer de los autores, resulta la más práctica para el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de síndrome autoinflamatorio (**Cuadro 1**).[3-5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síndromes urticariformes

Criopirinopatías

Las criopirinopatías, o síndrome periódico asociada con criopirina (CAPS), representan una familia de síndromes asociados con mutaciones en la criopirina, ahora denominada NLRP3, que es una proteína de soporte que permite el ensamblaje del inflamosoma. Las mutaciones en NLRP3 presentes en los CAPS son

Cuadro 1. Clasificación por manifestación cutánea de los síndromes autoinflamatorios

Síndromes urticariformes	1. Criopirinopatías a. Síndrome autoinflamatorio familiar por frío b. Síndrome de Mucke-Wells c. Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal-síndrome articular cutáneo neurológico infantil crónico 2. Síndromes de fiebre periódica a. Fiebre mediterránea familiar b. Deficiencia de mevalonato cinasa-síndrome de hiperinmunoglobulinemia D c. Síndrome periódico asociado con factor de necrosis tumoral alfa d. Síndrome PLAID/APLAID e. Síndrome AISLE f. Síndrome NAIAD
Síndromes pustulosos	1. Deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1 2. Deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 36 3. Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné 4. Síndrome de Majeed 5. Síndrome autoinflamatorio asociado con pirinas con dermatosis neutrofílica
Síndromes con ulceraciones cutáneo-mucosas	1. Síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis-síndrome de Marshal 2. Síndrome de fiebre periódica, inmunodeficiencia y trombocitopenia 3. Síndrome autoinflamatoria semejante a Behçet con haploinsuficiencia A20 4. Síndrome de Behçet
Síndromes hisitiocíticos-macrofágicos	1. Síndrome de Blau-sarcoidosis de inicio temprano 2. Síndrome H 3. Dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada
Síndromes vasculopáticos	1. Interferonopatías tipo 1 a. Síndrome de Aicardi-Goutières b. Lupus sabañón familiar c. Vasculopatía asociada con proteína estimuladora de genes de interferón con inicio en la infancia d. Déficit de C1q e. Déficit de adenosin-deaminasa 2

Fuente: adaptado de las referencias 4 y 5.

activadoras, lo que conduce a la producción aberrante de IL-1β. Las criopirinopatías son poco frecuentes, con prevalencia estimada de 1 en 360,000.[6]

Los síndromes de fiebre periódica asociada con criopirina engloban tres síndromes clínicos con características superpuestas:

Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS1). Antes llamado urticaria familiar por frío, es el más leve de los síndromes de fiebre periódica asociada con criopirina. Es una afección inusual en la que la exposición al frío ambiental produce una respuesta inflamatoria sistémica que incluye fiebre, exantema urticariforme, inyección conjuntival y artralgias importantes. La urticaria seguida de fiebre comienza aproximadamente 7 horas después de la exposición al frío; la leucocitosis comienza aproximadamente 10 horas después de la exposición al frío y comienza a disminuir a las 12 a 14 horas y se alivia en 24 horas, aunque existe variabilidad considerable entre individuos y también depende de la extensión y duración de la exposición al frío.[7]

Síndrome de Muckle-Wells. Es una afección poco frecuente, caracterizada por la tríada fiebre intermitente, cefalea, exantema urticariforme y artralgias-artritis; otras manifestaciones incluyen pérdida auditiva neurosensorial progresiva, amiloidosis secundaria con nefropatía. Los episodios febriles ocurren a intervalos irregulares cada pocas semanas, con duración de 12 a 36 horas antes de aliviarse espontáneamente. La edad de inicio es variable. La pérdida auditiva neurosensorial comienza en la infancia y puede ser profunda. La amiloidosis se produce en un subconjunto de pacientes y se manifiesta de forma similar a la amiloidosis secundaria en otros trastornos.[8]

Trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal (NOMID). También conocido como síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CINCA), es la criopirinopatía autoinflamatoria más grave. Las características clínicas incluyen exantema urticariforme migratorio, fiebre, retraso del crecimiento, facies anormal con protuberancias frontales, ojos prominentes y nariz en silla de montar de manifestación neonatal o cerca del nacimiento. Otras manifestaciones son meningitis crónica, pérdida auditiva neurosensorial, atrofia cerebral, uveítis, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. El dolor en las extremidades y las articulaciones es común y la proliferación cartilaginosa focal exuberante en las placas de crecimiento y epífisis semeja tumores. El trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal puede causar muerte prematura y la inflamación crónica puede conducir a amiloidosis secundaria.[6,8]

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con episodios recurrentes de inflamación sistémica inexplicable, fiebre y exantema urticariforme. Los criterios diagnósticos incluyen marcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva y amiloide sérico) aunado con al menos dos de las seis manifestaciones típicas de los síndromes de fiebre periódica asociada con criopirina: exantema urticariforme, episodios desencadenados por frío, hipoacusia neurosensorial, síntomas musculoesqueléticos, meningitis aséptica crónica y anomalías esqueléticas; sin embargo, el diagnóstico definitivo de los síndromes de fiebre periódica asociada con criopirina se confirma mediante pruebas genéticas para mutaciones de NLRP3.[9]

El tratamiento de elección de estos síndromes apunta al bloqueo de la IL-1. La administración de anakinra ha demostrado ser exitosa en estos pacientes. Otros medicamentos prescritos incluyen canakinumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-1β), talidomida y tocilizumab (anticuerpo antirreceptor de IL-6).[9]

Síndromes de fiebre periódica

Este grupo incluye síndromes caracterizados por exantema maculopapular o eritematoso, acompañado frecuentemente por dolor abdominal y cuadros febriles recurrentes, con duración variable de unos a otros. Esta variabilidad temporal de la fiebre constituye una de sus principales características diferenciales.

Fiebre mediterránea familiar. La fiebre mediterránea familiar es más frecuente en individuos de ascendencia turca, armenia, norteafricana, judía y árabe, aunque no está restringida a estos grupos. La fiebre mediterránea familiar resulta de mutaciones con ganancia de función en el gen MEFV que codifica la proteína pirina, lo que lleva a la construcción del inflamosoma en ausencia de un desencadenante externo conocido. El resultado de este proceso es la secreción de IL-1β, IL-18 y otros mediadores de la inflamación que aumentan la quimiotaxis y la neutrofilia.[4,10]

La fiebre mediterránea familiar se distingue por episodios esporádicos de fiebre que duran uno a tres días y se alivian de manera espontánea. El ataque inicial ocurre antes de los 10 y 20 años en 65 y 90% de los casos, respectivamente. La mayoría de los pacientes experimenta dolor abdominal, pleuritis y artralgias o artritis, resultado de serositis y sinovitis concomitantes que suelen ser de inicio abrupto y alcanzar su punto máximo poco después del inicio. Los pacientes están asintomáticos entre los ataques. La frecuencia de los ataques es muy variable con intervalos irregulares, desde una

semana hasta varios meses o años. Por lo general, los pacientes con fiebre mediterránea familiar no pueden describir un evento desencadenante consistentemente; sin embargo, el ejercicio vigoroso, el estrés emocional, las infecciones intercurrentes, la exposición al frío, la cirugía y la menstruación se han asociado con un ataque en algunos pacientes. Durante el embarazo, el curso de la fiebre mediterránea familiar puede empeorar en aproximadamente un tercio de los pacientes, mejorar en otro tercio de los pacientes y permanecer sin cambios en el resto. Los ataques están acompañados por una leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda, mientras que el líquido de las articulaciones inflamadas exhibe leucocitosis con predominio de neutrófilos. La inflamación persistente puede conducir a amiloidosis secundaria, complicación más grave y potencialmente mortal de la fiebre mediterránea familiar.[2,4,10] El diagnóstico es fuertemente sugerido por la etnia del paciente y se basa en los síntomas clínicos y antecedentes familiares. Los criterios de clasificación-diagnóstico de Eurofever facilitan el diagnóstico y diferenciación de los síndromes familiares febriles (**Cuadro 2**). Sin embargo, el diagnóstico definitivo de fiebre mediterránea familiar puede establecerse solo sobre una base genética.[2,11]

Los objetivos del tratamiento son: prevenir los ataques agudos, minimizar la inflamación subclínica entre los ataques y prevenir la aparición y progresión de la amiloidosis. El tratamiento inicial de la fiebre mediterránea familiar es con colchicina. La colchicina se recomienda en todos los pacientes, independientemente de la frecuencia e intensidad de los ataques. No se recomienda la administración de colchicina intermitente en dosis altas para el tratamiento de ataques agudos de fiebre mediterránea familiar, porque no protege contra la amiloidosis como resultado de la inflamación de bajo grado que puede ocurrir durante intervalos asintomáticos. Una minoría de pacientes es resistente o intolerante a la colchicina, en estos casos se han prescrito bloqueadores de IL-1, como anakinra, canakinumab, rilonacept, otros agentes cuyo beneficio es incierto son talidomida, etanercept, adalimumab, infliximab y tocilizumab.[12]

Deficiencia de mevalonato cinasa-síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS). Es un trastorno genético autosómico recesivo debido a una mutación homocigótica en el gen de la mevalonato cinasa (MVK). Es más frecuente en personas de ascendencia holandesa o francesa, aunque no es exclusivo. La deficiencia de mevalonato cinasa-síndrome de hiperinmunoglobulinemia D se manifiesta típicamente durante el primer año de vida, se caracteriza por episodios de fiebre que dura varios días acompañada de linfadenopatía, esplenomegalia, artralgia-artritis, dolor abdominal y exantema maculopapular eritematoso confluente de predominio acral o de aspecto urticariforme. A medida que desaparece la fiebre, el resto de los síntomas desaparecen, con excepción de las manifestaciones cutáneas y articulares, que tienden a persistir, aunque suelen aliviarse antes del inicio del próximo ataque. El intervalo entre ataques suele ser de 4 a 8 semanas, pero puede variar significativamente. Los pacientes están prácticamente libres de síntomas entre los ataques. Los factores desencadenantes incluyen vacunaciones, traumatismos menores, cirugía y estrés, aunque no siempre es evidente un detonante.[2,4,13]

Debe sospecharse la deficiencia de mevalonato cinasa-síndrome de hiperinmunoglobulinemia D en pacientes con fiebre constante que dura varios días, lo que se acompaña de uno o más de los siguientes: linfadenopatía, esplenomegalia, artralgia-artritis, dolor abdominal y erupción cutánea (**Cuadro 2**).[11] Si el diagnóstico se sospecha por motivos clínicos, debe medirse la inmunoglobulina D (IgD) sérica, el hallazgo de IgD sérica elevada es suficiente para confirmar el diagnóstico.[3] Los casos sospechosos de deficiencia de mevalonato cinasa-síndrome de hiperinmunoglobulinemia D clásica con IgD en suero normal pueden diagnosticarse mediante pruebas genéticas, de lo contrario, no es necesaria la prueba genética.[2]

En el tratamiento es esencial la adecuada información de los padres y pacientes respecto al pronóstico que, si bien afecta la calidad de vida, no repercute en la esperanza de vida, de ahí que el tratamiento sea primordialmente sintomático durante los ataques con la administración de AINE. En los pacientes en los que no hay alivio pueden administrarse glucocortidoides orales y en la minoría resistente a éstos se han prescrito anakinra, canakinumab o rilonacept. En los pacientes intolerantes a los bloqueadores de IL-1 se ha administrado etanercept y tocilizumab con resultados prometedores, pero escasa evidencia.[4,13,14]

Síndrome periódico asociado con factor de necrosis tumoral alfa (TRAPS). Es un trastorno raro, con prevalencia aproximada de 1:1'000,000; con herencia autosómica dominante de penetrancia incompleta. El defecto genético en síndrome periódico asociado con factor de necrosis tumoral alfa reside en el gen que codifica el receptor para el factor de necrosis tumoral (TNFR1). No se ha encontrado relación genotipo/fenotipo; sin embargo, el riesgo de amiloidosis secundaria es mayor en los portadores de mutaciones en los residuos de cisteína. El mecanismo patogénico exacto se desconoce, se cree que la mutación produce modificaciones

Cuadro 2. Índice Eurofever

FMF		MKD		CAPS		TRAPS	
Presente	Puntuación	Presente	Puntuación	Presente	Puntuación	Presente	Puntuacón
Fiebre < 2 días	9	Edad de inicio < 2 años	10	Exantema urticariforme	25	Edema periorbitario	27
Dolor torácico	13	Estomatitis aftosa	11	Sordera neurosensorial	25	Fiebre > 6 días	19
Dolor abdominal	9	Adenomegalia dolorosas	13	Conjuntivitis	10	Eritema doloroso	18
Ascendencia del este del Mediterráneo	22	Adenomegalias o esplenomegalia	8			Mialgias	6
Ascendencia del norte del Mediterráneo	7	Diarrea regularmente siempre	 20 37			Familiares afectados	7
Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
Estomatitis aftosa	9	Dolor torácico	11	Faringitis exudativa	25	Vómito	14
Exantema urticariforme	15			Dolor abdominal	15	Estomatitis aftosa	15
Adenomegalias cervicales	10						
Duración > 6 días	13						
Corte	≥ 60	Corte	≥ 42	Corte	≥ 52	Corte	≥ 43

FMF: fiebre mediterránea familiar; MKD: deficiencia de mevalonato cinasa; CAPS: criopirinopatías; TRAPS: síndrome periódico asociado con factor de necrosis tumoral alfa.

Fuente: adaptado de la referencia 11.

estereométricas que impiden la unión de proteínas de terminación de respuesta perpetuando la transducción de señales inflamatorias.[15] Se distingue por fiebre recurrente durante meses o años cada 5 a 6 semanas, no se ha identificado un factor precipitante claro, aunque algunos pacientes observan que el estrés suele desencadenar los ataques. Simultáneamente es habitual que los pacientes refieran dolor abdominal repentino e intenso, mialgias, artralgias, conjuntivitis recurrente, uveítis anterior y afección cutánea caracterizada por placas eritematosas de crecimiento centrífugo migratorias de aspecto urticariforme que ha recibido el nombre de eritema doloroso porque se asienta sobre las zonas con mialgias. Se han descrito, con menor frecuencia, otras manifestaciones, como pleuritis, pericarditis, dolor escrotal, cefalea, meningitis aséptica, neuritis óptica y alteraciones del comportamiento. Durante los episodios febriles se detecta en los laboratorios gammapatía policlonal, leucocitosis, trombocitosis y aumento de VSG, PCR, ferritina, proteína amiloide sérica y del fibrinógeno, que según la gravedad y cronicidad podrían no llegar a normalizarse en los periodos intercrisis.[4,15]

Las manifestaciones clínicas suelen ser suficientes para el diagnóstico del síndrome periódico asociado con factor de necrosis tumoral alfa (**Cuadro 2**); sin embargo el diagnóstico definitivo siempre será con la confirmación genética.[11,15] Los objetivos del tratamiento del síndrome periódico asociado con factor de necrosis tumoral alfa son: controlar los síntomas, prevenir ataques recurrentes y reducir el riesgo de amiloidosis asociada con múltiples ciclos de fiebre e inflamación, particularmente en pacientes con mutaciones de cisteína. Siempre que sea posible, se buscará la normalización de los parámetros inflamatorios, así como la ausencia de brotes recurrentes. Los AINE pueden ayudar a controlar la fiebre, pero los glucocorticoides generalmente se requieren para aliviar las otras características clínicas de un ataque. Los pacientes con inflamación en curso por ataques frecuentes, severos o ambos pueden beneficiarse de la terapia con anti-TNF; sin embargo, los

datos de eficacia parecen favorecer el bloqueo de la interleucina 1 (IL-1) sobre la terapia anti-TNF.[3,4,15]

Síndrome PLAID/APLAID (deficiencia de anticuerpos asociados con PLCGE y desregulación inmunitaria con autoinmunidad). Este síndrome, también llamado síndrome autoinflamatorio familiar por frío 3, es causado por mutaciones heterocigotas del gen de la fosfolipasa C-gamma-2 (PLCG2). Se caracteriza por cuadros urticariformes con eritema, ardor y granulomas tras la explosión ambiental al frío, que pueden estar asociados con infecciones sinopulmonares. Entre las alteraciones en la analítica se describen aumento de IgE, disminución de IgM, IgG, IgA y linfocitos B CD19 y ANA positivos en PLAID y negativos en APLAID.[15]

Síndrome autoinflamatorio con linfedema (AISLE). Este síndrome se debe a mutaciones del gen MDFIC que contiene el dominio inhibidor de la familia MyoD. En términos clínicos, cursa con fiebre, acompañada de linfedema escrotal y de las extremidades inferiores progresivo con exantema urticariforme.[4]

Síndrome NAIAD. Este síndrome, denominado así por las siglas en inglés de artritis autoinflamatoria con disqueratosis asociada con NLRP1, es causado por mutaciones activadoras constitutivas de NLRP, un componente del inflamosoma, que resulta en el incremento de la función de caspasa 1 y de la producción de IL-18. Se caracteriza por fiebre recurrente no periódica, artritis, artralgias y en piel pápulas eritematosas de aspecto espinuloso queratósicas en el tronco y las extremidades.[4]

Síndromes pustulosos

Deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina-1 (DIRA)

Se caracteriza por la aparición neonatal de osteomielitis multifocal estéril, periostitis y una pustulosis neutrofílica que semeja a la psoriasis pustulosa. Se debe a mutaciones germinales homocigotas con pérdida de la función en IL1RN. La enfermedad se manifiesta al nacer o en los dos meses posteriores al parto. Otros hallazgos clínicos incluyen aumento de volumen periarticular por sobrecrecimiento epifisario, lesiones de la mucosa oral y vasculitis siempre en ausencia de fiebre. Los pacientes que no reciben tratamiento pueden morir por insuficiencia multiorgánica. Se observan elevaciones marcadas de la VSG y la proteína C reactiva. El diagnóstico de certeza se establece mediante pruebas genéticas para mutaciones que implican IL1RN. El diagnóstico diferencial incluye dermatosis neutrofílicas neonatales, como melanosis pustular transitoria y pustulosis cefálica. El tratamiento con medicamentos AINE, medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y glucocorticoides es parcialmente efectivo; sin embargo, como es esperado, el tratamiento con anakinra es sumamente efectivo en la mayoría de los pacientes.[16-18]

Deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina-36 (DITRA)

Se hereda con patrón autosómico recesivo y se manifiesta como psoriasis pustular generalizada. Los brotes cutáneos tienen frecuencia variable y se asocian con fiebre elevada, malestar y astenia, sin afectación de otros órganos. Es de inicio en la edad pediátrica, aunque de forma infrecuente puede iniciar en la edad adulta. Se han identificado múltiples desencadenantes, como infecciones, menstruación y embarazo. Los pacientes buscan atención por la fiebre elevada y el mal estado general. En la analítica se encuentra PCR elevada, eritrosedimentación y lactato con disminución de la albúmina, cinc y calcio.[11]

SÍNDROME ARTRITIS PIÓGENA ESTÉRIL, PIODERMA GANGRENOSO, ACNÉ (PAPA)

Es una afección poco frecuente, autosómica dominante, que se manifiesta en la primera década de la vida con artritis oligoarticular y destructiva, que generalmente afecta el codo, la rodilla, el tobillo o los tres. El acné es quístico y se manifiesta durante la adolescencia temprana, mientras que el pioderma gangrenoso y los abscesos estériles en los sitios de inyección, con fenómeno de patergia, ocurren en un subconjunto de pacientes. Se debe a mutaciones en el gen PSTPIP1, que codifica una proteína que interacciona con la pirina; estas mutaciones aumentan la unión de la proteína PSTPIP1 a la pirina, interfiriendo con el efecto inhibidor de la pirina en la producción de IL-1b activa. Los glucocorticoides son el tratamiento de referencia, aunque la terapia biológica con anti-TNF, como etanercept, así con anakinra, parece ser prometedora.[19]

Síndrome de Majeed

Este síndrome autosómico recesivo se caracteriza por osteomielitis multifocal recurrente crónica, anemia diseritropoyética congénita y dermatosis inflamatoria. Se debe a mutaciones en LPIN-2 que codifica para la lipina-2 responsable de la regulación del inflamasoma al inhibir la activación y la sensibilización del receptor P2X7, reduciendo así el flujo de potasio que se requiere para la formación del inflamosoma. Hay

evidencia de que la lipina-2 también regula la síntesis de pro-IL-1β a través de sus efectos en pMAPK. La aparición de la enfermedad suele ser durante el periodo neonatal y los ataques consisten en varios días de fiebre, dolor intenso e inflamación de los tejidos blandos periarticulares. Las complicaciones a largo plazo son retraso del crecimiento y las contracturas por flexión. De acuerdo con la comprensión actual de la patogenia, se han informado buenas respuestas al bloqueo de IL-1.[11,19]

Síndrome autoinflamatorio asociado con pirinas con dermatosis neutrofílica

Se hereda de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones monoalélicas en el gen MEFV diferentes a las implicadas en la fiebre mediterránea familiar. Se caracteriza por fiebre, artralgias, miositis y en la piel por múltiples pústulas faciales y úlceras que recuerdan pioderma gangrenoso. En la analítica se documenta elevación de los reactantes de fase aguda.[11]

Síndromes con ulceraciones cutáneo-mucosas

Síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA)

Conocido también como síndrome de Marshal, es el más común de todos los síndromes de fiebres periódicas. Es una enfermedad de causa desconocida, esporádica y sin base genética conocida hasta ahora. Durante las crisis se manifiesta elevación del interferón gamma, TNF e IL-6. Se caracteriza por ser esporádico en la mayoría de los casos y por alivio espontáneo antes del final de la primera década de la vida. Los episodios tienen periodicidad de 4 a 6 semanas con duración de 4 a 5 días y ceden espontáneamente; la fiebre es elevada, de hasta 40°C, con afectación del estado general, pero sin dejar secuelas. Es frecuente que se acompañe de faringoamigdalitis agudas de repetición con cultivos negativos y adenopatías cervicales. Puede acompañarse de síntomas constitucionales, dolor abdominal, cefalea, artralgias, tos, náuseas o diarrea. La afección mucocutánea se caracteriza por pequeñas úlceras aftosas escasas en los labios, la mucosa yugal o ambos, acompañadas, en un número limitado de pacientes, de eritema urticariforme inespecífico. En la analítica, al igual que en el resto de las fiebres periódicas, se observa aumento de los reactantes de fase aguda. El curso suele ser de alivio espontáneo entre 6 y 10 años en promedio, lo que genera controversia de la conducta más adecuada, ya sea el tratamiento abortivo con corticoesteroides o la amigdalectomía. La revisión 2014 de Cochrane incluyó dos ensayos controlados pequeños en los que se informaron efectos benéficos significativos de la cirugía en comparación con ninguna cirugía en el alivio inmediato y completo de los síntomas; sin embargo, la evidencia es de calidad moderada, es decir, es probable que nuevas investigaciones modifiquen la estimación del efecto.[2,11,20]

Síndrome de fiebre periódica, inmunodeficiencia y trombocitopenia

Es causado por mutaciones en el gen regulador de actina WDR1. Descrito en 2017 en dos niñas pakistaníes hijas de padres consanguíneos con episodios de fiebre de 3 a 7 días de duración y periodicidad de 6 a 12 semanas con elevación de reactantes de fase aguda, hiperferritinemia y trombocitopenia con normalización de estos parámetros con el alivio de la fiebre; ambas tenían inflamación oral recurrente y ulceración perianal, además de padecer infecciones sinopulmonares graves. Hasta ahora no hay un tratamiento eficaz.[21]

Síndrome autoinflamatorio semejante a behçet con haploinsuficiencia A20

Las variantes patógenas en la proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNFAIP3) que codifica el factor nuclear kappa, potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NF-kappa B), la proteína reguladora A20, conducen al trastorno autosómico dominante haploinsuficiencia A20 (HA20). La enfermedad es similar al síndrome de Behçet, pero tiene inicio más temprano (antes de los 10 años), causa úlceras orales, genitales o gastrointestinales recurrentes y dolorosas. Otras manifestaciones clínicas son variables y pueden incluir síntomas gastrointestinales, síntomas musculoesqueléticos, fiebre episódica, infecciones virales y bacterianas recurrentes, uveítis anterior, vasculitis retiniana, vasculitis del sistema nervioso central y daño cardiaco. Los hallazgos de laboratorio incluyen reactantes de fase aguda elevados durante brotes y existencia variable de autoanticuerpos. Algunos pacientes responden a la colchicina, mientras que otros mejorarán con la monoterapia o terapia combinada con agentes inmunosupresores, incluidos los glucocorticoides sistémicos, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad y los inhibidores de citocinas.[22]

Síndromes histiocíticos-macrofágicos

Síndrome de Blau

También llamado granulomatosis sistémica juvenil, es una afección autosómica dominante que se caracteriza por inflamación granulomatosa de la piel, los ojos y las articulaciones. El síndrome de Blau se debe a mutaciones en NOD2 (también llamada proteína 15 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa, CARD15). Los pacientes padecen exantema papular discreto y ocasionalmente transitorio asociado con artritis durante la primera década de la vida, a menudo como inflamación mínimamente sintomática en las muñecas, los tobillos, las rodillas o los codos con contracturas de flexión progresiva de los dedos (camptodactilia); los pacientes pueden padecer uveítis granulomatosa que puede llevar a glaucoma y ceguera. Las manifestaciones atípicas incluyen fiebre, neuropatías craneales, arteritis y afectación granulomatosa de los órganos viscerales.[23]

Síndrome H

Fue descrito inicialmente en 2008, se hereda con un patrón autosómico recesivo. Se denomina síndrome H por las características asociadas: hiperpigmentación, hipertricosis, hepatoesplenomegalia, hipogonadismo, anomalías cardiacas (*heart anomalies*) y pérdida de audición (*hearing loss*); es causado por mutaciones en el gen SCL29A3. Además, se han descrito talla baja, contracturas en flexión, ginecomastia, dilatación venosa en las piernas y, como consecuencia del hipogonadismo, pubertad retrasada y azoospermia. La analítica demuestra deficiencia de hormona del crecimiento e hipogonadismo hipogonadotrópico.[24]

Dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada (Candle)

El síndrome Candle es uno de varios trastornos superpuestos que resultan de mutaciones, generalmente homocigotas, en la subunidad beta del tipo 8 del proteasoma (PSMB8). PSMB8 codifica la subunidad B5 inducible del inmunoproteosoma, estructura responsable de la degradación de proteína ubiquitinizadas en el interior de los macrófagos. El fracaso de la proteólisis conduce a aumento del estrés celular. El perfil de las citocinas y el análisis del transcriptoma son consistentes con la desregulación de la vía de IFN. Los pacientes manifiestan placas edematosas eritematovioláceas anulares de bordes sobreelevados que afectan principalmente al tronco que al aliviarse dejan hiperpigmentación residual, el hallazgo cutáneo característico de Candle es la lipodistrofia progresiva de la cara, las extremidades y el tronco. Otras manifestaciones son hepatomegalia, edema digital e inflamación sistémica, que a veces incluyen fiebre. A diferencia de la mayor parte de las enfermedades autoinflamatorias, la inflamación no es muy sensible al bloqueo de IL-1. Los intentos de tratamiento, incluidos los agentes anti-TNF y el bloqueador del receptor de IL-6 tocilizumab, han demostrado ser parcialmente eficaces. Un enfoque más racional es prescribir inhibidores de la Janus cinasa para reducir la producción de proteína 10 inducible por IFN-γ, y hay un ensayo en curso del síndrome Candle.[11,19]

Síndromes vasculopáticos

Interferonopatías tipo 1

Síndrome de Aicardi-Goutières. Se describió por primera vez en 1984 como una encefalopatía familiar de inicio temprano. Se hereda con patrón autosómico recesivo. El diagnóstico se basa en encefalopatía de inicio temprano con signos extrapiramidales y microcefalia adquirida; calcificación de los ganglios basales; anomalías de la sustancia blanca cerebral; atrofia cerebral, linfocitosis crónica e IFN-α elevado en líquido cefalorraquídeo, fiebres recurrentes, sabañones en los dedos y las orejas y requiere la exclusión de infecciones perinatales, particularmente el complejo TORCH. En más de 90% de los pacientes se encuentra una causa genética; sin embargo, esta afección es genéticamente heterogénea con siete genes identificados hasta la fecha. Se postula que las mutaciones resultan en el procesamiento inadecuado de los residuos de ácido nucleico, con la consiguiente estimulación crónica de la inmunidad innata y adquirida. El tratamiento es sintomático.[19]

Vasculopatía asociada con proteína estimuladora de genes de interferón con inicio en la infancia. Es causada por mutaciones con ganancia de la función en el gen que codifica STING, éste participa en la inducción de la vía del interferón por ADN de patógenos virales y bacterianos. La activación constitutiva de STING conduce a la regulación positiva de la transcripción de IFN-β y la expresión de genes regulados por IFN y la fosforilación constitutiva de STAT1. Los pacientes manifiestan en la infancia temprana taquipnea, erupciones cutáneas (telangiectasia, pústulas o ampollas o las tres), o ambas, en la cara, las manos y los pies. La mayoría de los pacientes tiene fiebres recurrentes de bajo grado y todos padecen inflamación vascular marcada limitada a los capilares y manifestaciones de daño vascular y tisular. Las manifestaciones pulmonares incluyen enfermedad

pulmonar intersticial, linfadenopatía paratraqueal o hiliar y fibrosis pulmonar. Los pacientes no responden al tratamiento con glucocorticoides sistémicos, a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o a los agentes biológicos. Hasta ahora el bloqueo de la señalización de IFN con un inhibidor de la Janus cinasa parece ser una estrategia terapéutica potencial.[25]

Déficit de C1q. C1q, además de activar el complemento, funciona como inhibidor de la producción de interferón. Las mutaciones con pérdida de la función de C1q causan un fenotipo similar al lupus eritematoso sistémico con la existencia de eritema en alas de mariposa en la cara y placas que recuerdan lupus discoide y fenómeno de Raynaud. Las manifestaciones extracutáneas incluyen glomerulonefritis segmentaria mesangial e infecciones recurrente graves. En la analítica se encuentra CH50 y C1q bajos con C2, C4 y C1Inh normales o elevados con positividad de ANA, factor reumatoide y anti-SM.[25]

Déficit de adenosina-deaminasa 2 (DADA2). Este síndrome autoinflamatorio se asemeja a la poliarteritis nodosa. Las características incluyen episodios de fiebre, erupciones cutáneas (incluida la característica livedo racemosa), úlceras cutáneas, hipertensión, neuropatía periférica y derrames cerebrales isquémicos recurrentes o, con menos frecuencia, hemorragias intracraneales. El fenotipo también puede incluir citopenia, hipoglobulinemia e infecciones. El DADA2 es causado por mutaciones hereditarias recesivas en el gen ADA2 que resultan en concentraciones bajas de enzima circulante. ADA2 es un importante regulador del desarrollo inmunológico; la deficiencia se asocia con un desarrollo de macrófagos sesgado hacia el fenotipo proinflamatorio M1. Los macrófagos M1 producen TNF-α, lo que puede explicar la efectividad de los agentes anti-TNF en DADA2. El éxito del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se informó en una cohorte reciente de 14 casos.[19]

¿Qué hacer con un paciente en quien se sospecha síndrome autoinflamatorio?

En un primer nivel de sospecha se recomienda realizar estudios complementarios durante el brote con la finalidad de descartar razonablemente causa infecciosa del cuadro, buscando intencionadamente virus respiratorios, cultivos bacterianos, citometría hemática completa y reactantes de fase aguda. Fuera del brote es necesario determinar estudios del estado inmunológico basal del paciente, como inmunoglobulinas, incluida IgD, autoanticuerpos (ANA, factor reumatoide, anti-SM), LDH, ferritina y reactantes de fase aguda. Con estos datos, habiendo descartado otras causas y orientados por las manifestaciones clínicas, podremos orientarnos hacia el tipo de síndrome autoinflamatorio más probable y, en consecuencia, iniciar el tratamiento oportunamente, con lo que se limitan las secuelas y se mejora la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies; Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1161-78.
2. Hernandez P. Enfermedades autoinflamatorias en pediatría. Rev Med Clin Condex 2012;23:473-483.
3. Seoane Reula ME. Fiebre recurrente o prolongada: Síndromes autoinflamatorios. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017;127-31.
4. Hernández-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirotagaros G, Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology-Part 1: Urticaria-like Syndromes, Pustular Syndromes, and Mucocutaneous Ulceration Syndromes. Actas Dermosifiliogr 2017;108:609-619.
5. Hernández-Ostiz S, Xirotagaros G, Prieto-Torres L, Noguera-Morel L, Torrelo A. Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology-Part 2: Histiocytic, Macrophage Activation, and Vasculitis Syndromes. Actas Dermosifiliogr 2017;108:620-629.
6. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, Delpech M, Amselem S, Touitou I; French CAPS study group. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. Ann Rheum Dis 2011;70:495-9.
7. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. Ann Rheum Dis 2015;74:2043-9.
8. Jimenez-Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndrome autoinflamatorios. Bol Pediatr 2011;51:194-203.
9. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Ann Rheum Dis 2017;76:942-947.
10. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean fever. Acta Medica (Hradec Kralove) 2014;57:97-104.
11. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis 2015;74:799.
12. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016;75:644-51.
13. Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? Semin Immunopathol 2015;37:371-6.
14. Kostjukovits S, Kalliokoski L, Antila K, Korppi M. Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. Eur J Pediatr 2015;174:707-14.
15. López Montesinos B. Síndromes hereditarios de fiebre recurrente. Protoc Diagn Ter Pediatr 2014;1:203-10.
16. Minkis K, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Magro C, Scott R, Davis JG, et al. Interleukin 1 receptor antagonist deficiency presenting as infantile pustulosis mimicking infantile pustular psoriasis. Arch Dermatol 2012;148:747.
17. Brau-Javier CN, Gonzales-Chavez J, Toro JR. Chronic cutaneous pustulosis due to a 175-kb deletion on chromosome 2q13: excellent response to anakinra. Arch Dermatol 2012; 148:301.

18. Cowen EW, Goldbach-Mansky R. DIRA, DITRA, and new insights into pathways of skin inflammation: what's in a name? Arch Dermatol 2012;148:381.

19. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017;31:596-609.

20. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane Database Syst Rev 2014;9:CD008669.

21. Standing AS, Malinova D, Hong Y, Record J, Moulding D, Blundell MP, et al. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. J Exp Med 2017;214:59-71.

22. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. Ann Rheum Dis 2018;77:728.

23. Rose CD. Blau Syndrome: A Systemic Granulomatous Disease of Cutaneous Onset and Phenotypic Complexity. Pediatr Dermatol 2017;34:216-218.

24. Molho-Pessach V, Agha Z, Aamar S, Glaser B, Doviner V, Hiller N, et al. The H syndrome: a genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented, and hypertrichotic skin with systemic manifestations. J Am Acad Dermatol 2008;59:79-85.

25. Xirotagaros G, Hernández-Ostiz S, Aróstegui JI, Torrelo A. Newly described autoinflammatory diseases in pediatric dermatology. Pediatr Dermatol 2016;33:602-614.

51

Artritis idiopática juvenil

J Alonso Gutiérrez Hernández

En el mapa curricular del ejercicio profesional del especialista en alergia e inmunología clínica pediátrica se consideran los conocimientos y aptitudes para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del sistema inmunitario que incluyen con igual peso los temas de alergias, inmunodeficiencias y autoinmunidad. Este último rubro ha sido subestimado, al asumir que pueden cubrirlo los reumatólogos pediatras; sin embargo, el número de dichos especialistas es muy pequeño y en muchos casos el alergólogo o inmunólogo serán la mejor opción para atender a estos pacientes. Por ello se considera fundamental este capítulo, y se espera que estos conocimientos sirvan en la práctica profesional.

La importancia de las enfermedades musculoesqueléticas se establece de acuerdo con su potencial de generar discapacidad en los individuos, y se calcula que al menos 30% de los norteamericanos requieren o requerirán tratamiento en esta área. Los costos directos e indirectos en Estados Unidos del diagnóstico y atención de todas las personas con enfermedades musculoesqueléticas en 2002 a 2004 fueron de 849 billones de dólares anuales, por lo que se declararon los años 2002 a 2011 como la década de los huesos y las articulaciones.[1]

La pediatría no es la excepción en este rubro; se considera que la artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumatológica infantil más común, con incidencia estimada de 1 a 22 por 100,000 menores de 16 años, y que probablemente es subdiagnosticada y con derivación inadecuada.[2]

La artritis idiopática juvenil es un grupo de enfermedades que tienen en común una afección inflamatoria articular crónica autoinmune. Para definir la afección articular crónica se ha estipulado una duración de por lo menos 6 semanas, en la cual no se identifiquen causas detonantes de la artritis. Para hacer este diagnóstico es necesario excluir causas infecciosas y traumáticas, procesos neoplásicos y otros (como los metabólicos). Y finalmente, para definirla como artritis idiopática juvenil debe haberse manifestado antes de los 16 años.[3]

Se han creado diferentes sistemas de clasificación de pacientes pediátricos con artritis crónica: el del Colegio Americano de Reumatología (ACR) –que la clasifica en oligoarticular, poliarticular y sistémica–; el de la

Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), que la clasifica en sistémica, poliarticular, pauciarticular y artritis psoriásica; el de la Liga Internacional y Asociación de Reumatología (ILAR), que la clasifica en sistémica, poliarticular con factor reumatoide positivo y negativo, oligoarticular (persistente o extendida), psoriásica, entesitis relacionada con artritis y el grupo de artritis indiferenciadas; esta última es actualmente la más usada (ver **Cuadro 1**).[4]

Habrá que tener en consideración las nuevas propuestas de reagrupación de esta clasificación como sugerencia de manejo y destacar que hasta el momento sólo está referida con estos fines y no sustituye a la clasificación de ILAR.[5]

El grupo italiano PRINTO (Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation) está probando una nueva clasificación que pueda sustituir en algunos años a la clasificación ILAR.[6]

La incidencia por subtipos difiere según la región, sobre todo en el caso de la artritis sistémica: 20% en Japón y 10% en Europa y Estados Unidos; en tanto que la artritis poliarticular es más frecuente en Japón y la artritis oligoarticular en Europa y Estados Unidos.[7]

La incidencia y prevalencia de la enfermedad en México se desconoce, aunque en la clínica de artritis del Instituto Nacional de Pediatría se diagnostican en promedio 31 casos al año y se tiene registro de 182 pacientes de acuerdo con el último concentrado de pacientes de la consulta externa de 2015, en el que predomina el género femenino con una relación 1.5:1. La distribución de los subtipos es la siguiente: artritis idiopática juvenil oligoarticular, 18%; artritis idiopática juvenil poliarticular FR negativo, 29%; artritis idiopática juvenil poliarticular FR positivo, 10%; artritis idiopática juvenil asociada a entesitis, 19%; y artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico, 24% (**Figura 1**). Hay que destacar que el envío a nuestra institución es muy importante, y por sesgos de memoria puede ser que las artritis idiopáticas juveniles oligoarticulares extendidas estén incluidas en el rubro poliarticular FR negativo. No se identificaron casos de artritis idiopática juvenil psoriásica. No es frecuente la necesidad de hospitalización de nuestros pacientes: 3 fueron hospitalizados en 2008, 4 en 2009 y 11 en 2010 (**Figuras 2 y 3**).[8]

EFECTO DE LA ENFERMEDAD

La clasificación de la Liga Internacional y Asociación de Reumatología (ILAR) es pronóstica; cada una de las variantes descritas puede tener un comportamiento muy distinto. La evaluación de estos niños implica el reto de considerar la actividad de la enfermedad, su funcionalidad motriz, daño articular establecido y potencial reversibilidad, afectación de otros órganos y sistemas (ojos, tubo digestivo, pulmones, renal, etc.), y las repercusiones psicológicas y sociales que tiene en su calidad de vida.

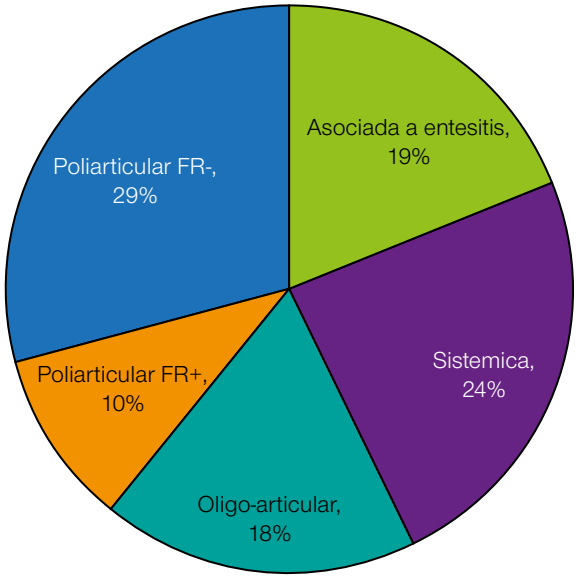
En el paciente pediátrico un punto especial a tomar en cuenta es el crecimiento, que puede verse alterado por la enfermedad y el tratamiento administrado.

Cuadro 1. Sistemas de clasificación de pacientes pediátricos con artritis crónica

Tipo	Características	Proporción de casos (%)
Artritis sistémica	Una o más articulaciones, con o antecedente de fiebre por lo menos de dos semanas, eritema evanescente, crecimiento ganglionar, hepatomegalia, esplenomegalia (o ambas), serisitis	5-10
Oligoartritis	Afectación de una a cuatro articulaciones durante los primeros seis meses	40-50
• Persistente	Afecta a no más de cuatro articulaciones a lo largo de la enfermedad	25-35
• Extendida	Afecta a más de cuatro articulaciones después de los primeros seis meses de la enfermedad	15-20
Poliartritis (-)	Artritis que afecta cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad	30-40
• Factor reumatoide (-)	Prueba de FR (-)	25-35
• Factor reumatoide (+)	Con dos o más determinaciones de FR (+) durante los seis primeros meses de la enfermedad	5
Otras	Artritis psoriásica, entesitis relacionada con artritis, otras (indiferenciadas y sobreposición)	5-30

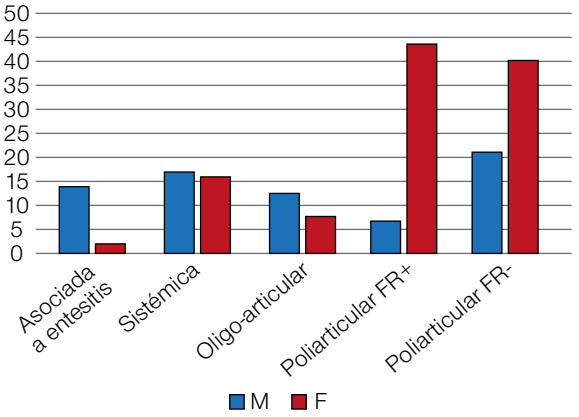
Fuente: Petty R, et al. J Rheumatol 2004;31:390-392.

Figura 1. Distribución de los subtipos de artritis reumatoide juvenil en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, 2015.



Fuente: reportes diarios del médico, Departamento de Archivo Clínico, INP.

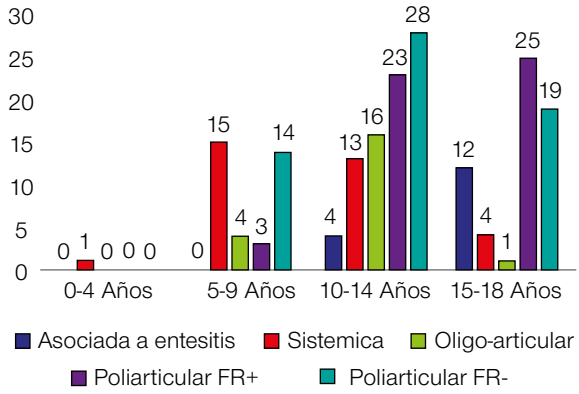
Figura 2. Distribución por género de los subtipos de artritis idiopática juvenil en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, 2015.



Fuente: reportes diarios del médico, Departamento de archivo clínico, INP.

Todas inciden en la escolaridad, con graves repercusiones psicológicas y sociales. Los matices de los daños dependen de la edad, del grado de resiliencia familiar, factores sociales, culturales y económicos, así como de las redes de apoyo a la familia.

Figura 3. Distribución por grupo etario de los subtipos de artritis idiopática juvenil en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, 2015.



Fuente: reportes diarios del médico, Departamento de Archivo Clínico, INP.

En cuanto al pronóstico a mediano y largo plazo, se ha descrito lo siguiente en cada subgrupo:

Artritis de inicio febril sistémico

En la variante sistémica, 60 a 85% logra remisión completa o parcial y 37% desarrolla enfermedad agresiva y destructiva. Los síntomas sistémicos desaparecen en un promedio de 6 años.

Factores de mal pronóstico son tener menos de 6 años al momento del diagnóstico, duración de la enfermedad mayor a 5 años, síntomas sistémicos persistentes (fiebre duradera o tratamiento esteroide prolongado), trombocitosis (más de 600,000 plaquetas/mL) en los primeros 6 meses de evolución y alteraciones radiográficas con erosiones articulares tempranas.[9] También se considera de mal pronóstico la actividad significativa de la enfermedad por más de 6 meses. Dos terceras partes de la mortalidad reportada en pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil están vinculadas con su complicación con el síndrome de activación de macrófagos.

Poliarticulares FR +

Afectación temprana y simétrica de articulaciones pequeñas, como son las interfalángicas y del carpo. Este daño es destructivo y temprano, por lo que se ha comparado con la forma de artritis reumatoide de los adultos. En los niños, la actividad de la enfermedad puede afectar el cartílago de crecimiento y por tanto tener repercusiones importantes en la talla final de quie-

nes la padecen. Se ha descrito la existencia de nódulos reumatoides y la asociación con HLA-DR4.[8]

Los factores de pronóstico adverso para ambos grupos de artritis poliarticulares son: artritis en cadera o columna cervical, la serología positiva para factor reumatoide y para anticuerpos contra péptido cíclico citrulinado, así como daño radiográfico articular demostrado.[5]

Poliarticulares FR -

Afectación temprana y asimétrica de pequeñas y grandes articulaciones.

Oligoarticular

Predomina en niñas e inicia antes de los 6 años de edad, 70 a 80% ANA +, reactantes de fase aguda normales o levemente aumentados. Los marcadores genéticos asociados son DR B1*0801, DR5, DR8, DR11;DQA1;DP2; HLA-A2. El daño extraarticular más importante para este subgrupo está dado por mayor riesgo de iridociclitis crónica, que en algunas series ha sido de 30%.[9]

Las articulaciones más afectadas son: rodilla, 80%; monoarticular, 30 a 50% y 50% evoluciona a forma extendida los 3 a 4 primeros años. Son predictores para curso extendido la afectación de las extremidades superiores y la velocidad de sedimentación globular elevada. El pronóstico depende de la discapacidad funcional que ocasionan.[9]

También se han descrito como factores de pronóstico adverso: artritis de la cadera o de la columna cervical, de los tobillos, marcadores inflamatorios con notorias elevaciones o por tiempo prolongado, así como daño articular radiográfico (erosión o pérdida del espacio articular).[5]

Artritis con entesitis

Se considera que esta variante evolucionará probablemente a espondiloartropatía. No es común que los pacientes pediátricos inicien con afección del eje axial, sino de miembros pélvicos. Hay que recordar que también es posible diagnosticar a este grupo por la sacroileítis, y que actualmente esto se hace con mayor facilidad por medio de la resonancia magnética.

Los factores de mal pronóstico son la manifestación poliarticular y el daño temprano de cadera. La uveítis se describe como recurrente pero no severa. La aortitis (rara) siempre constituye mal pronóstico.[9]

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica no ha sido un diagnóstico frecuente en la clínica del Instituto Nacional de Pediatría, y según comunicaciones verbales, parece que tampoco lo ha sido en otros centros de tercer nivel en México. Se ha descrito que inicialmente se diagnostican como oligoarticulares extendidas o concomitantes con entesitis, y posteriormente los hallazgos cutáneos determinan algunos casos que no tenían antecedente familiar.

Factores de mal pronóstico son la afectación poliarticular, las alteraciones radiográficas con daño óseo temprano y la velocidad de sedimentación globular elevada.[9]

EVALUACIÓN SISTEMÁTICA EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

La evaluación sistematizada es imprescindible para hacer el diagnóstico diferencial, cuantificar inflamación articular y nivel de funcionalidad, identificar otros órganos potencialmente afectados y su repercusión en la calidad de vida. Permite detectar grados subclínicos de inflamación y en los nuevos esquemas inclusive determinar el efecto en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes.

El diagnóstico diferencial es muy amplio y el abordaje debe individualizarse de acuerdo con el contexto clínico, por lo que hay que averiguar la existencia de síntomas autoinmunes, traumáticos, infecciosos y hematooncológicos, como en las artritis monoarticulares, con insistencia en las causas traumáticas, así como considerar los antecedentes, el abordaje radiológico y, en adolescentes, incluso se puede considerar la punción diagnóstica articular (no olvidar la gonorrea como causa de artritis). En la artritis idiopática juvenil sistémica de inicio febril hay que recordar que la artritis puede ser el último signo en manifestarse y que puede ocurrir semanas o meses después.

En todos los casos se debe interrogar sobre síntomas sistémicos para considerar manifestaciones sistémicas de la misma enfermedad (uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal) y complicaciones asociadas con el tratamiento, como las infecciones.

También debe hacerse a la brevedad la valoración e integrar a los servicios de rehabilitación. Esta valoración debe incluir la descripción del número y localización de articulaciones afectadas, idealmente con la cuantificación objetiva de los ángulos de los arcos de movimiento, además de la aplicación de algún instrumento de medición de funcionalidad.

Todos los pacientes deben ser evaluados por el oftalmólogo, debido a que los que padecen artritis idiopática juvenil están en riesgo de padecer uveítis autoinmunitaria. Habrá que considerar urgente esta valoración cuando el paciente refiera ojo rojo, dolor ocular o disminución aguda de la capacidad visual.

Por lo general se observan síntomas neurológicos concomitantes en sujetos con artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico complicados por síndrome de activación de macrófagos.

Los pacientes también deben ser tratados en caso de que se detecte caries dental. Recordemos que se iniciará inmunosupresión.

En los pacientes con la variante sistémica, sobre todo, es muy útil hacer una placa de tórax en la valoración inicial y cuando se sospeche reactivación para identificar datos de serositis, tanto pericarditis como derrame pleural.

El abdomen se debe revisar en busca de visceromegalias, que también es un dato diagnóstico y de actividad en la variante sistémica, al igual que las adenomegalias.

La piel también debe explorarse; el exantema evanescente asalmonado se describe en la artritis idiopática juvenil sistémica. Las petequias obligan a la toma de muestras de laboratorio por la posibilidad de que exista síndrome de activación de macrófagos y pancitopenia.

En las uñas se busca puntilleo, que se vincula con la variante psoriásica.

De manera indiscutible, es muy importante la valoración musculoesquelética. Se aconseja que se evalúen los movimientos y ángulos articulares, sin olvidar las articulaciones temporomandibulares en busca de chasquido o limitación en la apertura. También hay que poner atención a la debilidad que puede estar relacionada con la cronicidad del padecimiento y ocasionar limitación funcional del área que a largo plazo producirá atrofia muscular. Las contracturas musculares son comunes en los pacientes, y tienen relación con la sobrecarga que soporta el lado menos afectado en forma compensatoria al limitar los movimientos del lado opuesto y que contribuyen a limitar más los arcos de movimiento.

A pesar de que se ha descrito como poco frecuente la afección del eje axial, siempre debe evaluarse, sobre todo en los pacientes con variante concomitante con entesitis. Hay que revisar la flexión de la columna midiendo la distancia dedos-piso, la maniobra de Schöber para cuantificarla, la lateralización de la columna, la amplexación de la caja torácica y la distancia occipucio-pared.

La evaluación radiológica generalmente refleja estadios avanzados e irreversibles. Se ha analizado la posibilidad de usar el ultrasonido articular para identificar lesiones y actividad de la enfermedad, lo que requiere de un entrenamiento especial; en niños plantea la posibilidad de que se confunda la vascularidad de los núcleos de crecimiento con actividad de la enfermedad.[10,11] La resonancia magnética se ha calificado como un instrumento útil, sobre todo para explorar las articulaciones de difícil acceso debido a tejidos blandos circundantes, como la cadera, o para cuantificar inflamación, como en la sacroileítis.[12]

Hay que buscar entesitis, es decir, dolor e inflamación de las entesis (sitio donde se insertan los ligamentos musculares al hueso). La sacroileítis también es un dato importante y se debe sospechar en pacientes con dolor en dicho sitio. Se ha comprobado que el método más útil para confirmar el diagnóstico es la resonancia magnética.

Se recomienda realizar valoraciones periódicas de un mínimo de parámetros para determinar (con datos objetivos) si se ha conseguido la meta terapéutica de inactividad o remisión de la inflamación articular, así como de los datos clínicos de inflamación, como calor local y eritema en la articulación, idealmente mediante la cuantificación de los arcos de movimiento, rigidez matutina y dolor. También se sugiere evaluar y registrar las contracturas musculares existentes, ya que éstas contribuyen a la pérdida de funcionalidad. Para dar seguimiento a la funcionalidad se aconseja aplicar cuestionarios de funcionalidad como el CHAQ, que es un instrumento diseñado específicamente para individuos con esta enfermedad. En el Instituto se realizó una evaluación de apoyo social y calidad de vida mediante el cuestionario COOP-Darmouth, que ofrece la ventaja de identificar la esfera específica (psicológica, social, de redes de apoyo), lo que permite la pronta intervención por parte de los servicios de salud mental.

En cuanto al manejo, hoy en día existen diferentes guías de diagnóstico y tratamiento que incluyen medidas higiénicas y dietéticas, intervención farmacológica y de rehabilitación.[5,9] Todas coinciden en que el diagnóstico y tratamiento temprano, la educación al paciente y la rehabilitación oportuna son esenciales.

Entre las opciones terapéuticas se encuentran los antiinflamatorios no esteroides, esteroides intraarticulares, esteroides sistémicos, fármacos modificadores de la enfermedad, como sulfazalacina, cloroquínicos e inmunosupresores, y el metotrexato, que se postula como fármaco de primera elección. También se han citado otros inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato y ciclosporina. Una nueva opción son las terapias biológicas, la más conocida para los

pacientes con artritis son los anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept), pero también se han usado otras terapias biológicas, como gammaglobulina intravenosa, anti-IL-1 (anakinra), anti-IL6 (tocilizumab), anti-CD20 (rituximab) y anti-CD80 (abatacept), y como última opción el trasplante de células madre hematopoyéticas.[13]

Con todas estas variantes de la enfermedad, tomar en cuenta la intensidad de la afección y los tratamientos disponibles no es tarea fácil.[4] Se requiere apoyo para solventar el alto costo del tratamiento médico y las consecuencias muchas veces catastróficas para la familia, por lo que se sugiere utilizar una de las herramientas clínicas más importantes, la Guía de práctica clínica aprobada por el sistema de salud mexicano, disponible en línea en el sitio del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de la Secretaría de Salud.[15]

Si bien estoy convencido de que el ejercicio de la medicina no es una receta de cocina que se pueda aplicar a todos los pacientes, sino el arte de interrogar, explorar e identificar variables a favor o de riesgo y dar un manejo acorde con las condiciones de salud física y emocional, sociales y económicas de cada paciente teniendo la mejor evidencia actualizada de su utilidad que sólo un profesional de la salud comprometido es capaz, estas guías pueden convertirse en una arma útil para alcanzar estos objetivos.

Cuadro 2. Criterios para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico, Estocolmo 2004

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenia periférica en dos o más líneas • Hb menor de 10 g/dL • Trombocitopenia menor de 100,000 • Neutropenia menor de 1000/μL
Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia • Triglicéridos mayores de 265 mg/dL • Fibrinógeno menor de 150 mg/dL
• Hemofagocitosis ○ Médula ósea ○ Bazo ○ Nódulo linfático ○ Líquido cefalorraquídeo
• Actividad de células NK baja o ausente
• Ferritina mayor de 500 μg/dL
• CD 25 soluble mayor de 2400 U/m
Asociación de diagnóstico molecular con 5/8 de los siguientes criterios

Cuadro 3. Criterios propuestos para diagnóstico de más complicando una artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico

• Laboratorio ~ Trombocitopenia menor de 262,000/μL ~Elevación de AST mayor de 59 U/L ~Leucopenia menor de 4000/μL ~Hipofibrinogenemia menor a 250 mg/dL
• Clínicos
~SNC • Irritabilidad • Cefalea • Letargia • Desorientación • Convulsiones • Coma
~Hemorragias • Equimosis • Púrpura • Sangrado en mucosas
~Hepatomegalia • Mayor de 3 cm debajo del borde costal
• Al menos dos criterios

Int Arch Allergy Immunol 2010;153:109-120.

Por último, habrá que considerar replantear el diagnóstico, sobre todo cuando no se logran los objetivos de control, tomando en cuenta otros padecimientos autoinmunitarios concomitantes con artritis, tal como ocurre con pacientes con lupus, vasculitis sistémicas que incluyen enfermedad de Takayasu y panarteritis nodosa.

REFERENCIAS

1. Terri M. Laufer. Inflammatory arthritis-an exciting confluence of human and animal research. Immunol Rev 2010;233:5-8.
2. Weiss J. Juvenile idiopathic artritis. Pediatr Clin N Am 2005:52:413-442.
3. Gare BA. Juvenile arthritis-who gets it where and when? A review of current data on incidence and prevalence. Clin Exp Rheumatol 1999;17:367-374.
4. Petty RE, Southwood TR, Manner P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31(2):390-2.
5. Ramsey S, Cabral D. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. J Rheumatol 2000;27:1283-1286.
6. Foeldvari I. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2000;27:1069-1072.
7. Beukelman, et al. Arthritis Care Res 2011;63(4):465-482.
8. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization Inter-

national Consensus. J Rheumatol 2018 Oct 1 pii: jrheum.180168. doi: 10.3899/jrheum.180168. [Epub ahead of print].

9. Yokota S, Mori M, Takei T, et al. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists. Mod Rheumatol 2007;17:353-63.
10. Reportes diarios del médico. Departamento de archivo clínico, INP.
11. Ministerio de Salud. Guía Clínica Artritis Reumatoidea Juvenil/Artritis Idiopática Juvenil. Santiago, MINSAL: 2008.
12. Magni-Manzoni S. Ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2016 May 27;14(1):33. doi: 10.1186/s12969-016-0096-2.
13. Ventura-Ríos L, Faugier E, Barzola L, et al. Reliability of ultrasonography to detect inflammatory lesions and structural damage in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2018 Sep 17;16(1):58. doi: 10.1186/s12969-018-0275-4.
14. Lambert RGW, Østergaard M, Jaremko JL. Magnetic Resonance Imaging in Rheumatology. Magn Reson Imaging Clin N Am 2018 Nov;26(4):599-613. doi: 10.1016/j.mric.2018.06.008.
15. Beukelman, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res 2011;63(4):465-482.
16. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update on pharmacology. Bull NYU Hosp Jt Dis 2011;69(3):264-76.
17. Roord STA, Jager W, Boon L, Wulffraat N, Martens A, Prakken B. Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells. Blood 2008;111(10):5233-5241.
18. Ringold, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. Arthritis Care Res 2013;65(10):1551-1563.
19. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/369_GPC_Tratamiento_ARTITIS_IDIOPATICA_JUVENIL/GER_TX_ARTRITIS_IDIOPATICA_JUVENIL.pdf

52

Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)

Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Palmira Delgado-Barrera

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangeítis, antes conocida como de Wegener, es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica de origen desconocido, que consiste en vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre. Las manifestaciones son principalmente respiratorias (nariz, senos paranasales, pulmones), en niños y adultos. La evidencia de que Wegener fue un miembro activo del partido nazi ha motivado el abandono gradual de su epónimo.

EPIDEMIOLOGÍA

Este padecimiento es raro en niños, se calcula que afecta a menos de 1 en 1 millón por año y la edad media de inicio es de 41 años; sin embargo, puede manifestarse en adolescentes con rinosinusitis crónica resistente y fiebre, disfonía y síntomas constitucionales. En niños hay predominio femenino de 4:1, que no se observa en adultos. La estenosis subglótica y la deformidad nasal parecen ser también más comunes en niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes, sobre todo en adultos, mediante:

Síntomas constitucionales: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de apetito, pérdida de peso.

Síntomas otorrinolaringológicos: sinusitis crónica resistente, rinitis y epistaxis, deformidad de nariz en *silla de montar*, otitis media serosa, pérdida de audición, masas granulomatosas y ulceración necrótica en faringe, tráquea o debajo de la glotis, estenosis subglótica y disfonía.

Síntomas pulmonares: infiltrados, tos, hemoptisis, disnea, hemorragia alveolar difusa, nódulos pulmonares, pleuritis.

Síntomas musculoesqueléticos: artralgias poliarticulares y simétricas, de articulaciones pequeñas y grandes, con o sin artritis.

Síntomas renales: insuficiencia renal, glomerulonefritis necrosante con semilunas, con sedimento urinario de más de 5 eritrocitos/hpf, o cilindros eritrocitarios.

Síntomas del sistema nervioso: polineuropatía sensorimotora, mononeuritis múltiple, parálisis de nervios craneales. Vasculitis de vasos de pequeño o mediano calibre en el cerebro o la médula espinal; masas granulomatosas en órbita, nervio óptico, meninges o cerebro.

Síntomas cutáneos: púrpura palpable o ulceración cutánea.

Síntomas cardiacos: pericarditis, arteritis coronaria, infarto de miocardio.

No hay estudios de laboratorio específicos. Se pueden reportar: urea y creatinina elevadas, hipoalbuminemia, complemento sérico elevado; anemia leve con esquistocitos y equinocitos; leucocitosis con neutrofilia, reactantes de fase aguda aumentados; proteinuria de grado variable, hematuria microscópica y cilindros eritrocitarios; anticuerpos antinucleares e hipergammaglobulinemia.

ANCAs. Los C-ANCA dirigidos contra PR3 es la prueba más específica para establecer el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis. Algunos pacientes, sin embargo, dan positivo para P-ANCA contra MPO, y muy pocos son ANCA-negativos.

Las imágenes pueden mostrar opacidad en placas de los senos paranasales y nódulos o infiltrados múltiples en la telerradiografía de tórax.

La biopsia habitualmente confirma la granulomatosis con poliangeíitis, por lo que se recomienda obtener una biopsia siempre que sea posible. Los sitios que proporcionan más información suelen ser el pulmón y el riñón. El reporte histopatológico es de vasculitis leucocitoclástica con inflamación granulomatosa, y de glomerulonefritis necrosante segmentaria en medias lunas, respectivamente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se muestra en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de granulomatosis con poliangeítis

Linfoma de células T/NK	Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Goodpasture	Poliangeítis microscópica
Policondritis	Neumonía
Abuso de cocaína	Poliarteritis nodosa
Pioderma gangrenoso	Síndrome de Churg-Strauss
Glomerulonefritis	Crioglobulinemia
Rinoescleroma	Síndrome hemolítico-urémico
Granulomatosis linfomatoide	Endocarditis infecciosa
Sarcoidosis	Histiocitosis de células de Langerhans
Cáncer	Vasculitis leucocitoclástica
	Absceso pulmonar
Y otras enfermedades asociadas con ANCA: artritis idiopática juvenil, fibrosis quística.	

TRATAMIENTO

La enfermedad se califica de acuerdo con la severidad y actividad en:

1. Localizada: en las vías respiratorias, sin síntomas constitucionales o daño sistémico.
2. Sistémica temprana: extensión sin órgano amenazado ni riesgo para la vida.
3. Generalizada: enfermedad que amenaza un órgano, cifras de creatinina < 5.6 mg/dL.
4. Severa: falla de órgano vital, creatinina sérica por arriba de 5.6 mg/dL.
5. Refractaria: progresiva sin respuesta a glucocorticoides ni ciclofosfamida.

La enfermedad generalizada o severa requiere tratamiento agresivo. La inducción a la remisión se logra con ciclofosfamida (oral o intravenosa) y glucocorticoides a dosis alta (prednisona 1 mg/kg al día). Al parecer, los niños alcanzan mejores tasas de inducción exitosa a la remisión que los adultos.

Una alternativa a la ciclofosfamida es el rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20), que consigue una depleción de células B incluso por 6 meses y ha demostrado ser comparable a la ciclofosfamida en inducción a la remisión. El metotrexate también es efectivo junto con esteroides en los casos localizados o tempranos, cuando no está en peligro la vida.

En pacientes con glomerulonefritis o hemorragia alveolar debe administrarse metilprednisolona en pulsos. En caso de linfocitopenia profunda agregar profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprim-sulfametoxazol.

Una vez que se logra inducir la remisión, el tratamiento de mantenimiento debe continuarse por al menos 18 meses con azatioprina, metotrexato o leflunomida, que resultan menos tóxicos que la ciclofosfamida a largo plazo.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, 90% de los enfermos mueren en dos años a consecuencia de insuficiencia renal o respiratoria. El 90% de los pacientes responde a ciclofosfamida, 75% alcanzan remisión completa y 30 a 50% sufren al menos una recaída.

En niños, la evolución hacia insuficiencia renal terminal es de 6 a 10%, menor que en adultos. La mortalidad en niños en tratamiento es de 12%.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMahon NS, Cooper M, Iorember F, English R. Just chronic sinusitis? Clin Pediatr (Phila) 2012 Nov;51(11):1099-102.
2. Stević R, Jovanović D, Obradović LN, Milenković B, Skodrić-Trifunović V, Stanković I. Wegener's granulomatosis: clinico-radiological finding at initial presentation. Coll Antropol 2012 Jun;36(2):505-11.
3. Kim HW, Kim JW, Im CH, Shin KC, Lee EY, Lee EB, Song YW. The clinicopathologic characteristics of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a retrospective study of 45 patients in Korea. Mod Rheumatol 2013 Sep;23(5):864-71.
4. Gajic-Veljic M, Nikolic M, Peco-Antic A, Bogdanovic R, Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children: report of three cases with cutaneous manifestations and literature review. Pediatr Dermatol 2013 Jul-Aug;30(4):e37-42.
5. Uppal P, Taitz J, Wainstein B, Soma M, Belessis Y, Gray P. Refractory otitis media: an unusual presentation of childhood granulomatosis with polyangiitis. Pediatr Pulmonol 2014 Mar;49(3):E21-4.
6. Bui T, Chandrakasan S, Poulik J, Fathalla BM. Granulomatosis with polyangiitis presenting as Henoch-Schönlein purpura in children. J Clin Rheumatol 2013 Jun;19(4):199-202.
7. Kara O, Demirel F, Acar BC, Cakar N. Wegener granulomatosis as an uncommon cause of panhypopituitarism in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2013;26(9-10):959-62.

53

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)

Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Palmira Delgado-Barrera

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, denominada también síndrome de Churg-Strauss, es una enfermedad multisistémica caracterizada por rinosinusitis crónica, asma y eosinofilia, que afecta vasos de pequeño y mediano calibre.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad de inicio es entre 15 y 70 años, con media de 38 a 50 años. Por lo general, son adultos con asma *de novo*, de inicio tardío y eosinofilia. Sin embargo, hay varios reportes de casos (alrededor de 50) de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis en niños (edad promedio de aparición de 13 años; edad promedio de diagnóstico, 15 años; ligera mayoría de mujeres). En este grupo de edad el ANCA suele ser negativo y la enfermedad puede tener un curso grave y mortal.

FISIOPATOLOGÍA

Se asocia con anticuerpos contra antígenos citoplásmicos de neutrófilos (c-ANCA). La causa se desconoce, es de origen autoinmunitario. El HLA-DRB4 se relaciona como factor de riesgo genético. Se ha señalado la aparición de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis en pacientes con asma descontrolada tratados con antileucotrienos, al tiempo que se reducía la dosis de esteroide oral. Es probable que se trate de desenmascaramiento, aunque no está claro. También se ha reportado la inducción por mesalazina, propiltiuracilo, metimazol y cocaína.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se distinguen diferentes fases clínicas durante la evolución de la enfermedad:

1. *Fase prodrómica*: puede haber rinitis alérgica y asma.

2. *Fase eosinofílica*: se caracteriza por eosinofilia en sangre periférica, infiltrados eosinofílicos en múltiples órganos, predominio en el pulmón y el aparato gastrointestinal.
3. *Fase vasculítica*: con inflamación granulomatosa vascular y extravascular.

Los síntomas incluyen:

Manifestaciones constitucionales: fatiga, pérdida de peso, fiebre, mialgias, artralgias.

Manifestaciones alérgicas: rinitis alérgica, asma (en 90% pacientes precede a la fase vasculítica aproximadamente 8 a 10 años).

Manifestaciones respiratorias: rinosinusitis (recurrente y con poliposis), tos y hemoptisis por hemorragia alveolar (capilaritis).

Manifestaciones cutáneas: púrpura palpable, nódulos, exantema urticariforme, bula necrótica, isquemia digital, livedo reticularis, necrosis, gangrena.

Manifestaciones cardiacas: insuficiencia cardiaca, miocarditis, percarditis, infarto.

Manifestaciones gastrointestinales: vasculitis del aparato gastrointestinal, gastritis eosinofílica o colitis (diarrea, dolor abdominal, sangrado), isquemia y perforación intestinal.

Manifestaciones en el sistema nervioso: infarto, neuropatía periférica (mononeuritis múltiple).

Manifestaciones renales: hipertensión, uremia, insuficiencia renal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos (eosinofilia, asma rinitis alérgica). Los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología se muestran en el **Cuadro 1**.

Estudios de laboratorio: eosinofilia (5000-9000 cél/µL o al menos 10%) y anemia. En niños se puede observar reacción leucemoide, con leucocitos entre 20,000 y 50,000.

Pueden encontrarse elevados: los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), la urea y creatinina, la IgE sérica, con hipergammaglobulinemia y factor reumatoide positivo. El sedimento urinario se encuentra anormal, con proteinuria, hematuria microscópica, cilindros eritrocitarios. Los ANCA están presentes en 40% de los pacientes, la mayor parte son *p-ANCA anti-MPO*.

Estudios de imagen: en la radiografía de tórax pueden encontrarse opacidades pulmonares parenquimatosas, bilaterales, periféricas y en parches. Estos infiltrados pueden ser transitorios. También puede haber derrame pleural y congestión parahilar.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos (Colegio Americano de Reumatología 1990)

1. Asma (sibilancias, estertor grueso espiratorio)
2. Eosinofilia de más de 10% en sangre periférica
3. Rinosinusitis
4. Infiltrados pulmonares (transitorios)
5. Vasculitis con eosinofilia extravascular
6. Mononeuritis múltiple o polineuropatía.
Cuatro o más criterios tienen sensibilidad de 85% y especificidad de 99.7%.

Biopsia: es útil obtener de piel, pulmón, riñón, nervio o músculo. El hallazgo histopatológico es de granulomas necrosantes pequeños, vasculitis necrosante en vasos pequeños, con núcleo central eosinofílico, rodeado por macrófagos y células epitelioides gigantes, principalmente en los pulmones. Cuando hay glomerulonefritis es focal y segmentaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis debe hacerse con: asma, síndrome hipereosinofílico, isquemia aguda mesentérica, endocarditis infecciosa, síndrome de Goodpasture, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia, gastroenteritis eosinofílica, neumonía, glomerulonefritis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener (granuloma con poliangeítis) y poliangeítis microscópica.

TRATAMIENTO

Los glucocorticoides (prednisona o prednisolona oral a dosis de 0.5-1 mg/kg/día) pueden bastar para el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. El desenlace es mejor si se inician de manera temprana. En los pacientes que no reaccionan favorablemente pueden agregarse agentes citotóxicos.

Cuando hay daño importante a órgano blanco se pueden dar bolos de metilprednisolona o ciclofosfamida (500 mg/m^2). Otro recurso útil es la gammaglobulina intravenosa. Se ha prescrito también rituximab, infliximab, interferón alfa y micofenolato de mofetilo.

Los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis suelen necesitar inmunosupresores de manera prolongada. Además del estado clínico, hay que

vigilar la velocidad de sedimentación globular y la eosinofilia como marcadores de actividad.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la supervivencia a cinco años es de 25% y con tratamiento es de 62%. El pronóstico parece ser peor en niños. Las principales causas de muerte son miocarditis e infarto de miocardio secundario a arteritis coronarias, insuficiencia renal, hemorragia cerebral, sangrado gastrointestinal, estado asmático, sepsis y absceso pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gendelman S, Zeft A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. J Rheumatol 2013;40(6):929-35.
2. Liu J, Xu Y, Chen Z, Xu X, Lu M, Wang Y, Zhou Y, Gu W. A possible case of Churg-Strauss syndrome in a 9-year-old child. Clinics (Sao Paulo) 2012 Aug;67(8):977-80.
3. Uyar M, Elbek O, Bakır K, Kibar Y, Bayram N, Dikensoy Ö. Churg-Strauss syndrome related to montelukast. Tuberk Toraks 2012;60(1):56-8.
4. Watanabe S, Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K, Takahashi T, Ito E, Tanaka H. Successful multidrug treatment of a pediatric patient with severe Churg-Strauss syndrome refractory to prednisolone. Tohoku J Exp Med 2011;225(2):117-21.
5. Kumar N, Vaish AK. Hemiplegia due to Churg-Strauss syndrome in a young boy. J Assoc Physicians India 2011 Mar;59:172-3.
6. Ghaffar TY, Elfaramawy AA, El Saied S, El Adawy M, Sakr MA, Zalata K. Hepatic venous outflow obstruction complicating Churg-Strauss syndrome in a 5-year-old child. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 Feb;52(2):217-8.
7. Demircin G, Baysun S, Bülbül M, Erdoğan O, Oner A. Mycophenolate mofetil therapy in a child with Churg-Strauss syndrome. Pediatr Int 2010 Jun;52(3):e164-6.
8. Salerno T, Cutrera R, Schiavino A, Pedace C, Rossi FP, Cortis E, Bush A. Churg-Strauss syndrome in a 14-year-old girl. Pediatr Pulmonol 2010 May;45(5):518-20.
9. Mutsaers ER, Witteveen R, van den Bosch-Ruis W, Kuijpers TW, van Houten MA, van den Berg JM. A pseudoleukemic blood differentiation in a 13-year-old child: an extraordinary presentation of Churg-Strauss syndrome. Clin Rheumatol 2013 Mar;32 Suppl. 1:S7-9.

54

Lupus eritematoso sistémico

Francisco Eduardo Rivas Larrauri

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multisistémica causada por la producción de anticuerpos, activación del complemento y depósito de complejos inmunitarios que dañan a un órgano determinado.[1] Algunos autores agregan en su definición la asociación de agentes agresores medioambientales y la susceptibilidad genética.[2]

Se calcula que entre 20 y 30% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico inician el padecimiento antes de los 20 años.[2]

Existen diferencias bien establecidas en el comportamiento de los pacientes en quienes el lupus eritematoso sistémico se inicia en la edad adulta y los que lo padecen desde niños.

La prevalencia de esta enfermedad multisistémica se calcula en 3.3 a 8.8 por cada 100,000 niños, con mayor frecuencia en afroamericanos, asiáticos e hispanos; su incidencia estimada es de 0.3 a 0.9 casos por cada 100,000 niños por año.[3]

Algunas de las diferencias más reconocidas entre niños y adultos con esta enfermedad son: cronicidad, severidad y relación mujer:hombre porque en lupus eritematoso sistémico ésta es de 9:1, mientras que en lupus eritematoso sistémico en niños es de 4.4:1, este último dato corresponde, también, a población mexicana.[2,3]

La edad promedio de inicio de los síntomas del lupus es de 12 años.

FISIOPATOLOGÍA

Entre los factores inmunológicos reconocidos como causantes de esta enfermedad están: la alteración en la inducción de apoptosis (muerte celular programada), que permite la exposición a autoantígenos en potencia, que son reconocidos por clonas autorreactivas de linfocitos T y B, estos últimos tienen la capacidad de producir autoanticuerpos, que forman complejos inmunes circulantes que se depositan en diversos tejidos, con cierto trofismo por el riñón. Después de ser depositados, esos complejos inmunes circulantes tienen la capacidad de activar la vía clásica y la alterna del complemento e inducir un daño amplificado y el consumo de proteínas, que explica la hipocomplementemia. En la bibliografía

está descrito que la ausencia de la fracción C4 de complemento se asocia con disminución en la eliminación de linfocitos B autorreactivos (que afectan la selección negativa). La pérdida de fracción C1q vuelve deficiente la eliminación de tejido necrótico. Algunos factores de C3a y C5a magnifican la respuesta inmune y activan el sistema fagocítico-mononuclear. Esto puede dar pie a complicaciones más graves, como el síndrome de activación de macrófagos. También se ha identificado el papel que juega la respuesta TH17 y la familia de los interferones tipo 1 en la aparición de esta enfermedad.[4-8]

La importancia respecto del conocimiento de la fisiopatología del lupus eritematosos sistémico radica en identificar los mecanismos de acción de los fármacos y los nuevos puntos de acción de su tratamiento; para ello son fundamentales los conocimientos en inmunología básica y biología molecular.

DIAGNÓSTICO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que se caracteriza por su cuadro clínico sumamente heterogéneo. Al ser de un comportamiento sistémico puede afectar cualquier órgano y manifestarse con diferentes combinaciones. Por lo anterior, en 1971 la Asociación Americana de Reumatología, ahora Colegio Americano de Reumatología (ACR), realizó una clasificación, que se ha modificado en dos oportunidades (1982 y 1997).[9] **Cuadro 1**

De acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología deben identificarse 4 de los 11 para que el paciente complete la clasificación.[9]

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología son útiles para el diagnóstico porque en la mayoría de los estudios 90 a 95% de los pacientes cumplen más de cuatro criterios.

Estos criterios se establecieron y validaron en adultos, más que en pacientes pediátricos; ciertas manifestaciones, como el lupus discoide, son poco frecuentes en niños. Aun así, son eficaces en el diagnóstico de lupus.[9]

Hace poco comenzó a estudiarse otro grupo de criterios para definir su validez como herramienta diagnóstica de lupus eritematoso sistémico en niños y en adultos. Estos criterios, desarrollados por el grupo clínico de colaboración internacional de lupus sistémico (SLICC por sus siglas en inglés) han demostrado, en pacientes adultos, una sensibilidad de 97% en comparación con 83% del Colegio Americano de Reumatología y una especificidad menor (84 *vs* 96%).

Respecto al lupus eritematoso sistémico se han evaluado en algunos estudios, como reporta Sag E y su grupo, una sensibilidad de 98.7 *vs* 76.6% del Colegio Americano de Reumatología, y especificidad de 85.3 vs 93.4% del ACR, lo que arroja resultados muy similares a los obtenidos en adultos.[10]

Los criterios de clasificación de SLICC se dividen en clínicos e inmunológicos, como se muestra en el **Cuadro 2**.[14]

Los criterios son acumulativos y no siempre coexisten al mismo tiempo. Estos criterios de SLICC ofrecen mayor sensibilidad respecto de los criterios de ACR; la especificidad disminuye. Es de suma importancia que el médico tenga en mente el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en todo paciente que cumpla, al menos, cuatro criterios de los mencionados.

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico suele ser todo un reto para el clínico porque, en buena medida, es una enfermedad que requiere la exclusión de otras causas oncológicas, infecciosas o autoinmunitarias; por ello, el índice de sospecha es fundamental para establecer un diagnóstico temprano. **Figura 1**

Después de evaluar el daño sistémico, si el paciente cumple al menos cuatro criterios, ya sea de ACR o SLICC, el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico es por demás probable. No debe olvidarse que ningún algoritmo o ruta de diagnóstico-tratamiento es capaz de suplir un adecuado interrogatorio y exploración física ni el conocimiento médico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que cursa con un cuadro clínico muy heterogéneo, de hecho, Berrón R y su grupo sugieren dividir, para su estudio, en órganos y sistemas según sea la afectación.[2] Entre los principales diagnósticos diferenciales que el clínico debe contemplar están las enfermedades de causa infecciosa, oncológicas y otras autoinmunitarias.

En México, los principales gérmenes que deben descartarse son: micobacterias, parvovirus B19, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, sin olvidar, que todo paciente con lupus eritematoso sistémico puede cursar con sobreinfección.

Es de suma importancia sospechar inmunodeficiencias primarias relacionadas con el lupus eritematoso sistémico cuando se trata de niños menores de 5 años, en asociación con infección por micobacterias o algunos gérmenes oportunistas, cuando exista una mala respuesta al tratamiento, persistencia de hipocomplementemia o síndrome de activación de macrófago asociado con infección por virus de Epstein-Barr.[11]

Cuadro 1. Criterios de clasificación de 1982 para lupus eritematoso sistémico, revisados en 1997

Criterio	Definición
Rash malar	Eritema fijo, plano o de bordes elevados, sobre las eminencias malares, sin afectar los pliegues naso labiales.
Rash discoide	Lesiones eritematosas en parches de bordes elevados, violáceas y queratóticas que al hacerse crónicas pueden volverse atróficas.
Fotosensibilidad	Eritema resultante de una reacción inusual a los rayos del sol, identificado por un médico o referido por el paciente.
Úlceras orales	Ulceras orales o nasofaríngeas, pocas veces dolorosas, observadas por un médico.
Artritis	Artritis habitualmente no erosiva, que involucra dos o mas articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor, hinchazón y derrame.
Serositis	Pleuritis; historia de dolor pleurítico, frote pleural auscultado por un médico, o evidencia de derrame pleural. Pericarditis; documentada por ECG o evidencia de derrame pericárdico.
Afección renal	Proteinuria persistente mayor de 0.5 g en 24 h (o más de 3+ en EGO si no tiene recolección). Cilindros celulares (pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)
Alteraciones neurológicas	Crisis convulsivas o psicosis que no se asocien con fármacos o alteraciones metabólicas (uremia, cetoacidosis, alteraciones electrolíticas) que las expliquen.
Alteraciones hematológicas	Anemia hemolítica con reticulocitos elevados. Leucopenia (<4,000/mm^3) en 2 o más ocasiones. Linfopenia (<1,500/mm^3) en 2 o más ocasiones. Trombocitopenia (<100,000/mm^3) en ausencia de fármacos que la expliquen.
Alteraciones inmunológicas	a) Anticuerpos anti-ADN nativo positivos. b) Anticuerpos anti-SM c) Anticuerpos anti fosfolípidos positivos basados en: concentraciones elevadas de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM. • Resultado positivo para anticoagulante lúpico por métodos estandarizados. • Estudio serológico falso positivo para treponema pálido.
Anticuerpos antinucleares	Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o su estudio equivalente en algún momento de la evolución y en ausencia de fármacos conocidos como inductores de lupus asociado a fármacos.

Entre los diagnósticos diferenciales oncológicos están las leucemias y los linfomas. Es necesario considerar que el paciente con una enfermedad autoinmunitaria tiene mayor susceptibilidad a las enfermedades oncológicas como consecuencia de la pérdida en la selección negativa y positiva, en la autorregulación, consumo de fármacos inmunosupresores, como los agentes alquilantes (ciclofosfamida). En la bibliografía hay reportes de leucemia o linfoma que coexisten en pacientes con lupus eritematoso sistémico.[12,13]

En lo que respecta a otras enfermedades autoinmunitarias, las que con más frecuencia deben considerarse como diagnóstico diferencial son: artritis idiopática juvenil, dermatomiositis juvenil y otros tipos de vasculitis.[3] También deben considerarse los síndromes de sobreposición, que incluyan al lupus eritematoso sistémico.

Siempre debe tenerse en mente que el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de cuadro clínico muy heterogéneo, que puede coexistir con infecciones e inmunodeficiencias, y que las principales causas de morbilidad y mortalidad a corto plazo se relacionan con los procesos infecciosos; la insuficiencia renal es una de las principales complicaciones a largo plazo.

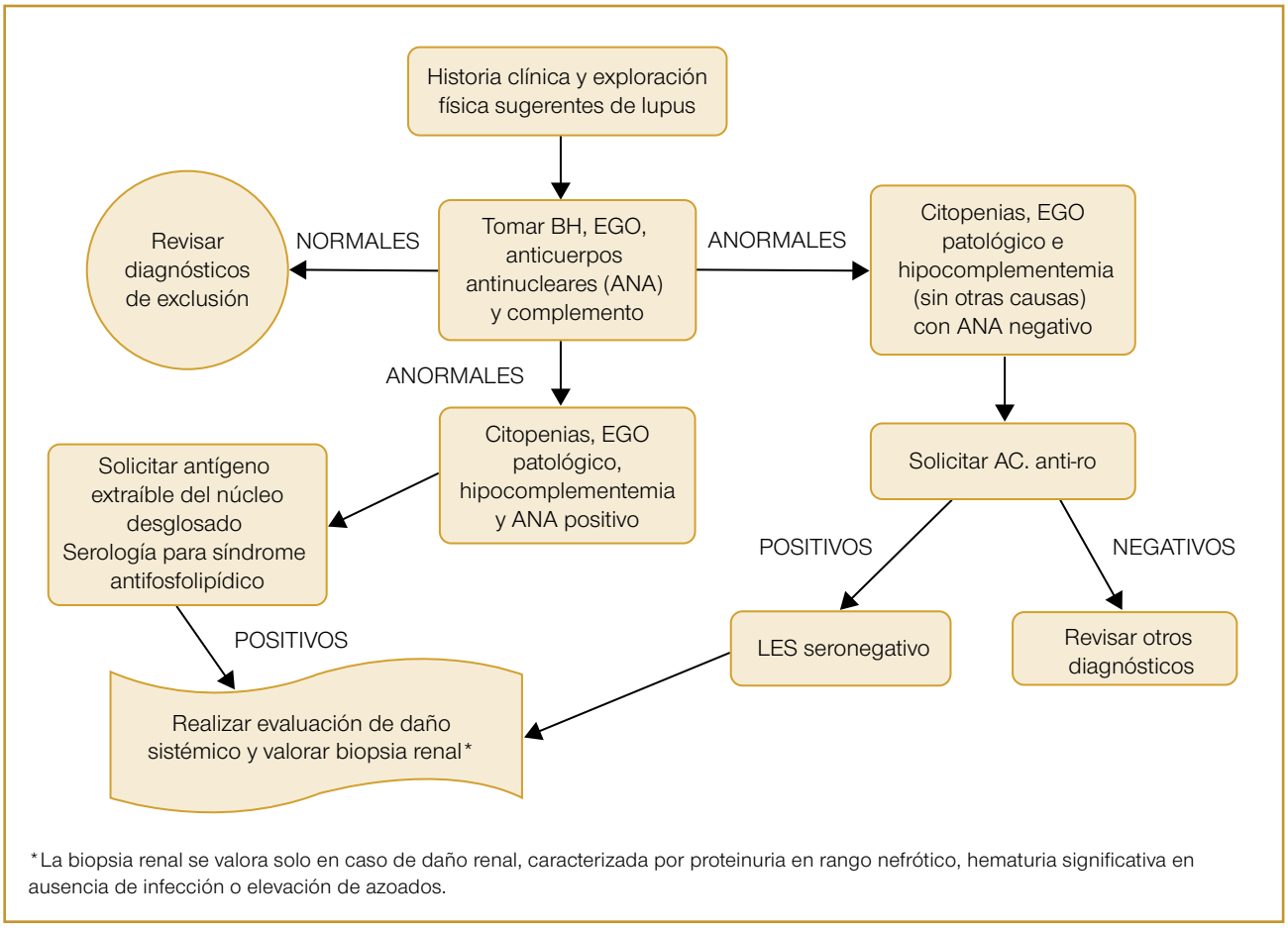
TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con lupus debe ser multidisciplinario, dependiendo de los órganos afectados y los requerimientos del paciente; el propósito es limitar el daño a otros órganos, inducir la remisión de la enfermedad y disminuir el riesgo de muerte.

Cuadro 2. Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico

Criterios clínicos	
1. Lupus cutáneo agudo	Exantema malar, lupus bulloso, variante lúpica de necrolisis epidérmica tóxica, exantema lúpico máculo-papular, exantema secundario a fotosensibilidad en ausencia de dermatomiositis, o lupus agudo subcutáneo.
2. Lupus crónico cutáneo	Eritema discoide clásico (localizado o generalizado), lupus hipertrófico, lupus profundo (paniculitis), lesiones lúpicas en mucosas, lupus eritematoso túmido, lupus pernio, lupus discoide–sobreposición con liquen plano.
3. Úlceras orales	En el paladar, boca, lengua u orales (en ausencia de otras causas como vasculitis, Behcet, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o alimentos ácidos).
4. Alopecia	Difusa, con fragilidad de cabello y zonas visibles.
5. Sinovitis	Implica dos o más articulaciones caracterizada por aumento de volumen, y derrame articular, o dolor y rigidez en 2 o más articulaciones con duración mayor de 30 minutos en las mañanas.
6. Serositis	Derrame o frote pleural de más de 1 día de duración. Dolor pericárdico por más de 1 día, derrame pericárdico, frote o pericarditis detectada por ECG. (En ausencia de otras causas como infección, uremia o pericarditis de Dressler).
7. Renal	Relación proteína-creatinina (o proteinuria de 24 h) que represente más de 500 mg de proteínas en 24 h o cilindros hemáticos en orina.
8. Neurológico	Crisis convulsivas, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas, como vasculitis primaria). Mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infecciones o diabetes mellitus), estados confusionales agudos (en ausencia de otras causas, incluidas las tóxicas-metabólicas, uremia y fármacos).
9. Anemia hemolítica.	Coombs positivo
10. Leucopenia	(Menos de 4000/mm^3 al menos en una ocasión). En ausencia de otras causas conocidas como síndrome de Felty, fármacos, hipertensión porta o linfopenia (menos de 1000/mm^3 al menos en una ocasión). En ausencia de otras causas conocidas como corticoesteroides, fármacos e infecciones.
11. Trombocitopenia	Menos de 100,000/mm^3 al menos en una medición, en ausencia de otras causas conocidas como: fármacos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica trombótica.
Criterios inmunólogicos	
1. Anticuerpos antinucleares positivos	En concentraciones superiores al rango normal del laboratorio.
2. Anticuerpos anti-DNA nativo positivos	En concentraciones superiores al rango normal del laboratorio. O 2 desviaciones estándar por encima del rango si es por técnica de ELISA.
3. Anticuerpos anti-SM	Anticuerpos dirigidos contra el antígeno SM nuclear.
4. Anticuerpos antifosfolipídicos positivos	Determinados por alguno de los siguientes: Resultado positivo para anticoagulante lúpico. Resultado falso positivo de reagina en plasma. Anticuerpos anticardiolipinas positivas a títulos moderados o altos (IgG, IgM, IgA) Anticuerpos anti beta-2 glicoproteína 1 positivo (IgG, IgM, IgA).
5. Bajas concentraciones de complemento	Fracción C3, C4 y CH50.
6. Coombs directo positivo	

Figura 1. Algoritmo para la conducta médica ante un paciente con sospecha de lupus eritematoso sistémico.



*La biopsia renal se valora solo en caso de daño renal, caracterizada por proteinuria en rango nefrótico, hematuria significativa en ausencia de infección o elevación de azoados.

A partir del decenio de 1950 la mortalidad debida a esta enfermedad disminuyó considerablemente, gracias a la aparición de los corticoesteroides.[15]

En la actualidad, la piedra angular del tratamiento del lupus eritematoso sistémico son los esteroides, a dosis de 1-2 mg/kg/día ya sea de prednisona o bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día (máximo 1 g) en pacientes con daño autoinmunitario en un órgano específico que ponga en riesgo la función o su vida. Los fármacos esteroides se asocian con otros medicamentos inmunosupresores que buscan inducir la remisión de la enfermedad.

Los agentes inmunosupresores más indicados se describen en el **Cuadro 4**.

La selección del fármaco inmunosupresor debe ser individualizada, de acuerdo con los órganos afectados, el género, edad y condiciones generales del paciente.

Existen otros fármacos, como los anticuerpos monoclonales, que también tienen indicación en los pacientes con lupus: rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) y belimumab (anticuerpo monoclonal anti-BAFF o Blys), con lineamientos muy puntuales para su prescripción con base en los estudios que apoyan su indicación.

Cuando los pacientes con lupus eritematoso sistémico se tratan con rituximab, se requiere vigilancia estrecha de sus concentraciones de inmunoglobulinas porque incluso 43% de quienes lo reciben pueden tener hipogammaglobulinemia, con lo que se incrementa el riesgo de infecciones.

Otra opción terapéutica es la gammaglobulina intravenosa a dosis inmunomoduladoras (1-2 gr/kg/día) con indicaciones muy específicas, como el síndrome de activación de macrófagos, hipogammaglobulinemia, infección y lupus eritematoso sistémico activo.[16]

La gammaglobulina también puede administrarse a dosis sustitutivas (400-800 mg/kg/día) cada 21 a 28 días en los casos de lupus eritematoso sistémico que cursen con hipogammaglobulinemia.

Cuadro 3. Diagnósticos diferenciales de lupus eritematoso sistémico

Diagnósticos diferenciales con lupus eritematoso sistémico	
Lupus eritematoso sistémico	Neoplasias
Citomegalovirus	Leucemias
Virus de Epstein-Barr	Linfoma (Hodgkin/no Hogdkin)
Parvovirus B19	Neuroblastoma
Virus de inmunodeficiencia humana	Histiocitosis de Langerhans
Virus Herpes Humano-6	
Bacterianas	*Autoinmunitarias*
Sepsis por estreptococo o salmonela	Síndrome antifosfolipídico
Brucela	Artritis idiopática juvenil
Leptospira	Dermatomiositis juvenil
	Síndrome de Sjögren
	Enfermedad mixta de tejido conectivo
	Vasculitis sistémicas
	Sarcoidosis
	Síndrome hemofagocítico
Otros	
Tuberculosis	
Enfermedad de Lyme (espiroquetas)	
Fiebre Q (Coxiella)	
Toxoplasmosis	

Cuadro 4. Inmunosupresores de indicación frecuente en lupus eritematoso sistémico

1. Ciclofosfamida IV 500 a 1000 mg/m^2 dosis cada 15 a 30 días.
2. Azatioprina 2 a 3 mg/kg/día.
3. Ácido micofenólico 1 a 2 g al día.
4. Ciclosporina 2 a 6 mg/kg/día.
5. Metotrexato 10 a 15 mg/m^2 por semana.
6. Hidroxicloroquina 3 a 6 mg/kg/día.

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, de manifestaciones clínicas muy heterogéneas, por lo que el médico debe tener un alto índice de sospecha para su diagnóstico, referencia oportuna y tratamiento porque los cuadros severos pueden poner en riesgo la vida de los pacientes.

Conforme se ha avanzado en el conocimiento de la inmunología básica y la biología molecular se ha comprendido más a fondo su fisiopatología, lo que a su vez ha permitido la creación de nuevos fármacos con actividad muy específica, como los anticuerpos monoclonales, que han contribuido a prolongar la supervivencia de los pacientes como consecuencia de la remisión de la enfermedad.

El diagnóstico temprano y la referencia oportuna al especialista correspondiente son decisivos para la buena evolución de estos pacientes.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que requiere ser tratada por un equipo médico multidisciplinario que garantice el tratamiento óptimo.

Los fármacos inmunosupresores ayudan a disminuir el consumo de corticoesteroides y a limitar los efectos relacionados con su consumo crónico.

REFERENCIAS

1. Zuhre N. The definition and classification of systemic lupus erythematosus. Cap 2. Dubois´Lupus Erythematosus. 7a ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
2. Berrón R. Lupus eritematosos sistémico. Enfermedades autoinmunitarias en el niño.
3. Berrón R. Lupus eritematoso sistémico. México: Alfil, 2007;19-43.
4. Tsokos G. Systemic Lupus Erythematosus Mechanisms of disease. N Eng J Med 2011; 365;22.
5. Parodi A, Davi S, Pringe A. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2009; 60 (11): 3388-99.
6. Brkic Z, Corneth O, Van Helden-Meeuwsen C. T-helper 17 cell cytokines and interferon type 1: partners in crime in systemic lupus erythematosus? Arthritis Research & Therapy 2014;16:R62.
7. Lauwerys B, Ducreux J, Houssiau F. Type 1 interferon blockade in systemic lupus erythematosus: where do we stand. Rheumatology 2014; 53:1369-76.
8. Kalliolias G, Ivashkiv L. Overview of the biology of type 1 interferons. Arthritis Research & Therapy. 2010;12 (Suppl 1):S1
9. Silverman E, Eddy A. Systemic Lupus Erythematosus. Cap. 21. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6a ed. Elsevier Saunders, 2011.
10. Sag E. Tartaglione A. Batu E. Ravelli A. Khalil S. Marks S. Ozen S. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. Clin and Exp Rheum. 2014 1-5.
11. Ramírez N. Blancas L. Yamazaki M, et al. Molecular analysis for patients with IL-12 receptor B1 deficiency. Clin Genet. 2014; 86 (2): 161-6.
12. Gokce M. Bulus D. Bilginer Y. Acute lymphoblastic leukaemia in a child with systemic lupus erythematosus. Lupus 2012; 21(8):910-3.
13. Suzuki A. Shoji N. Aoki N. Systemic lupus erythematosus as the concomitant manifestation of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Mod Rheumatol 2014;17: 1-4.
14. Petri M, Orbai A, Alarcon G. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2012; 64(8): 2677-86.
15. Medical Research Council. Treatment of systemic lupus erythematosus with steroids. British Medical Journal. 1961;915-19.
16. Badillo R, Rivas F. Lupus eritematoso sistémico y gammaglobulina intravenosa. Acta Pediatr Mex. 2013; 34:353-57.

Sensibit

2 DÉCADAS
DE SENSACIONES

8790069