

INTERNATIONAL

# NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

ISSN 2038-2553

2023 • Vol. 41 • SPECIAL EDITION

**Carenze micronutrizionali e allergie**  
*Micronutritional deficiencies and Allergies*  
*Deficiencias de micronutrientes y alergias*

**Real-World Evidence nell'immunoterapia specifica**  
*Real-World Evidence in Specific Immunotherapy*  
*Real-World Evidence en Inmunoterapia Específica*

**Nuove modalità di comunicazione  
nelle malattie allergiche**  
*New modalities of communication in allergic diseases*  
*Nuevos modos de comunicación en relación  
con las enfermedades alérgicas*

# SPECIAL EDITION

FESTEGGIA CON NOI  
CELEBRATE WITH US  
CELÉBRALO CON NOSOTROS



# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2023 • Vol. 41 • Special Edition

DIRETTORE RESPONSABILE  
EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL  
**Gianni Mistrello**

REDAZIONE  
EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN  
**Lorenzo Romagnoli**

PROGETTO GRAFICO  
GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO  
**Maura Fattorini**

STAMPA  
PRINT • IMPRENTA  
**Àncora Arti Grafiche**  
via Benigno Crespi, 30 - 20159  
Milano, Italia • Milan, Italy



AMMINISTRAZIONE  
ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.  
Viale Cassala 40, 20143  
Milano, Italia • Milan, Italy  
tel. +39 02 581981  
fax +39 02 8322512  
e-mail: [redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)  
[www.lofarma.com](http://www.lofarma.com)

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980  
Pubblicazione quadrimestrale

Registration with the Court of Milan n. 306 of 1.8.1980  
Four-monthly publication

Registro en el Tribunal de Milán n. 306 de 1.8.1980  
Publicación cuatrimestral

Il **Notiziario Allergologico** è on-line su  
The **Notiziario Allergologico** is on-line at  
El **Notiziario Allergologico** está en-línea en

**[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)**

COPERTINA • COVER • PORTADA



*Festeggia con noi*  
*Celebrate with us*  
*Celébralo con nosotros*

La magia degli spettacoli pirotecnici che illuminano il cielo notturno in un tripudio di colori, scie luminose e fontane sfavillanti affascina sempre lasciando tutti con uno sguardo all'insù pieno di stupore e meraviglia. Essi sono generalmente associati al festeggiamento e alla celebrazione rappresentando un simbolo di festa, di gioia, di allegria, ma anche un segno di buon augurio preannunciando l'arrivo di un'occasione speciale da condividere con gli altri.

L'immagine di fuochi di artificio usata per la cover di questo numero del Notiziario Allergologico è stata scelta proprio per preannunciare l'arrivo di un'occasione speciale nella storia di questa rivista rappresentata in questo caso dalla sua internazionalizzazione con la traduzione dei testi in spagnolo e inglese. Tutto ciò nella convinzione che il suo apprezzamento possa estendersi non solo in Italia ma anche in altri Paesi. Finalità della rivista è quella di offrire alla classe medica uno strumento di approfondimento scientifico su tematiche legate al mondo dell'allergologia. Questo grazie alla pubblicazione di articoli di carattere divulgativo da parte di autori di consolidata autorevolezza e competenza che potranno appagare la curiosità, l'interesse, il desiderio di aggiornamento di un numero sempre crescente di medici (questo è il nostro auspicio), non necessariamente specialisti in materia.

*The magic of fireworks displays lighting up the night sky in a riot of colours, light trails and sparkling fountains always fascinates, leaving everyone with an upturned gaze full of awe and wonder. They are generally associated with feasting and celebration, representing a symbol of festivity, joy and merriment, but also a sign of good luck heralding the arrival of a special occasion to be shared with others.*

*The image of fireworks used for the cover of this issue of the Notiziario Allergologico was chosen precisely to highlight a special occasion in the history of this journal, represented in this case by its internationalisation with the translation of the texts into Spanish and English. All this in the belief that its appreciation may extend not only in Italy but also in other countries. The aim of the journal is to offer the medical profession an in depth scientific tool on topics related to the world of allergology.*

*This is thanks to the publication of popular articles by authors of established authority and competence that will satisfy the curiosity, interest, and desire to keep up to date of a growing number of doctors (this is our hope), not necessarily specialists in the subject.*

*La magia de los fuegos artificiales que iluminan el cielo nocturno con un derroche de colores, estelas de luz y fuentes centelleantes siempre fascina, dejando a todo el mundo con la mirada al cielo, llena de asombro y maravilla. Generalmente se asocian con la fiesta y la celebración, representando un símbolo de festividad, alegría, jovialidad, pero también un signo de buena suerte que anuncia la llegada de una ocasión especial para compartir con los demás.*

*Hemos elegido la imagen de los fuegos artificiales utilizada para la portada de este número del Notiziario Allergologico precisamente para destacar una ocasión especial en la historia de esta revista, representada en este caso por su internacionalización con la traducción de los textos al español y al inglés. Lo hicimos porque estamos convencidos de que nuestra publicación puede apreciarse más allá de Italia, también en otros países. El objetivo de la revista es proporcionar a la profesión médica una herramienta de profundización científica sobre temas relacionados con el mundo de la alergología.*

*Contamos con lograrlo publicando artículos de carácter divulgativo escritos por autores de reconocida autoridad y competencia, que podrán satisfacer la curiosidad, el interés y el deseo de estar al día de un número creciente de médicos (este es nuestro deseo), que no necesariamente deben ser especialistas en la materia.*

# ÍNDICE

Notiziario Allergologico, 2023 Vol. 41, Special Edition

## EDITORIAL

79

Gianni Mistrello



## ACTUALIZACIONES

**Deficiencias de micronutrientes y alergias** 81

*Franziska Roth-Walter*

**Real-World Evidence en Inmunoterapia Específica** 91

*Giovanni Paoletti*

**Nuevos modos de comunicación en relación con las enfermedades alérgicas** 100

*Erisa Putro, Mario Lecce, Rosa Molfetta e Rossella Paolini*



## RESEÑAS

**Las dietas veganas desde un punto de vista alergológico** 109

*Reese I. et al.*

**Un caso extraordinario de dermatitis por contacto con níquel** 110

*Malinauskiene L.*

**Un caso inusual de alergia respiratoria ocupacional** 111

*Sander I. et al.*

**¿Skin prick test o pruebas moleculares en la detección de alergias respiratorias?** 113

*Gureczny T. et al.*



## LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

**Un enfoque innovador de la divulgación cultural sobre el tema AIT para jóvenes que cursan especialización en Alergología e Inmunología Clínica en Italia (EAACI 2023)** 115

**Inmunoterapia específica: certezas y expectativas para los jóvenes alergólogos** 116

## Notiziario Allergologico

VERSION PDF

El **Notiziario Allergologico** es una publicación cuatrimestral de actualización del sector de la Alergología y disciplinas afines. Se distribuye en Italia desde hace más de cuarenta años y ahora se vuelve internacional, con un nuevo diseño gráfico que incluye la traducción de los contenidos a tres idiomas: italiano, inglés y español. El objetivo de la revista sigue siendo el mismo: promover la cultura alergológica ofreciendo a los lectores la oportunidad de obtener información a fondo y al día sobre diversos temas, con un enfoque siempre atento al futuro de este sector. Esto es posible gracias a la competencia y autoridad de los autores de los artículos publicados. El carácter divulgativo de los artículos permite que sean accesibles a un gran número de especialistas, no sólo alergólogos, sino también neumólogos, pediatras y dermatólogos.



ESPAÑOL



## EDITORIAL

editado de Gianni Mistrello

Con este número del Notiziario Allergologico, fundado hace unos 40 años por el difunto doctor Falagiani, fallecido prematuramente en 2011, comienza una nueva aventura. Aunque el diseño gráfico de la revista ha cambiado varias veces hasta llegar al actual, nunca ha cambiado el objetivo para el que se creó la revista, a saber, promover la cultura alergológica como algo distinto de una información de mera propaganda, ofreciendo a los lectores la posibilidad de un conocimiento más a fondo y de estar al día sobre diversos temas relacionados con las alergias, también con vistas al futuro, gracias a la competencia y reconocimiento de los autores de los artículos publicados. El carácter divulgativo de los artículos hace que sean accesibles a un gran número de especialistas, no sólo alergólogos, sino también neumólogos, pediatras, dermatólogos, etc., que trabajan en Italia. Parte de la revista también incluye la reseña de una selección de artículos o informes de casos sacados de publicaciones científicas, que por su originalidad se consideran dignos de ser puestos en conocimiento de los lectores.

En este número se añade un espacio (la sección Lofarma Academy) reservado a los futuros especialistas, que pueden utilizarlo para hablar de sus primeras experiencias en la profesión o para abrir un diálogo no sólo con los profesionales y la industria del sector con vistas a mejorar sus conocimientos, sino también con los colegas de las distintas Escuelas de Especialización para intercambiar información sobre lo que han aprendido durante su carrera académica y, eventualmente, proponer iniciativas para hacerla lo más formativa posible.

Sin embargo, la parte más innovadora, que representa una especie de reto para nosotros, es la internalización de la revista, en virtud de la cual los textos se traducirán también al español y al inglés y la revista se distribuirá gratuitamente no sólo en Italia, sino también en otros países, con la esperanza de que suscite otro tanto interés y se convierta así en un instrumento de divulgación de la alergología fuera del contexto nacional, gracias también (así lo espero) a la participación de autores extranjeros.

Este número comienza con una interesante contribución de la doctora Roth-Walter (Universidad de Viena, Austria) sobre micronutrientes y alergia. "Que la comida sea tu alimento y el alimento, tu medicina", escribió Hipócrates hace 2000 años. Como es bien sabido, los alimentos se componen de macronutrientes (azúcares, grasas y proteínas) y micronutrientes (vitaminas, minerales, oligoelementos) que son igualmente esenciales. Recientemente se ha observado que una carencia prolongada de ciertos micronutrientes (hierro, zinc, vitamina A) puede favorecer un estado de inflamación crónica y actuar sobre el sistema inmunitario haciendo que sea especialmente hiperreactivo. Todo ello fomentaría una respuesta inmunitaria exagerada que contribuiría al desarrollo de un estado atópico, también porque se inhibiría al mismo tiempo la absorción de hierro en particular por parte de determinadas células inmunocompetentes. El artículo continúa describiendo un enfoque clínico original desarrollado por el grupo austriaco para compensar la carencia de hierro y seguidamente demostrar cómo la reposición de hierro se traduciría en una reducción de los síntomas y del consumo de fármacos en pacientes con polinosis.

---

Los ensayos clínicos aleatorizados (randomized clinical trials o RCT ) representan el criterio de referencia (gold standard) para demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento. Sin embargo, debido a los estrictos criterios de inclusión de estos trials, la población hiperseleccionada participante en ellos podría no reflejar plenamente la población del mundo real que acude a diario a los ambulatorios de alergias. Esto es especialmente crítico en el caso de los RCT realizados con inmunoterapia alérgeno-específica (AIT), que, entre otras cosas, prevén tiempos de tratamiento diferentes a los aplicados en la práctica clínica real. De ahí la importancia de los estudios en la vida real, objeto de la contribución del Dr. Paoletti (Humanitas IRSSR, Rozzano, Italia). Estos estudios se basan en datos sacados del 'mundo real' (Real World Evidence, RWE), recogidos en el curso de la práctica clínica real aplicada a una población mucho mayor. Por tanto, los resultados de seguridad y eficacia obtenidos en estos estudios serían más generalizables, especialmente si no se adaptan retrospectivamente para este fin.

Para destacar el creciente interés que están cobrando los estudios de RWE sobre AIT, el autor señala que incluso la EMA (Agencia Europea del Medicamento) está, al parecer, en proceso de reconocer que los datos derivados de estos estudios pueden representar también fuentes de pruebas clínicas complementarias y, por tanto, podrían utilizarse para respaldar tanto la fase previa a la autorización como la posterior a la aprobación de los productos de AIT.

Concluimos con un artículo del grupo de la profesora Paolini (Universidad La Sapienza, Roma, Italia) que de-

scribe de la forma más informativa posible el papel de determinadas microestructuras liberadas por las células en la matriz extracelular. Con el avance de los conocimientos, se ha demostrado que estas estructuras (en particular las microvesículas y los exosomas) representan sofisticados mensajeros intercelulares capaces de modular el comportamiento de las células receptoras mediante la liberación de moléculas bioactivas de diversos tipos, contribuyendo así a la regulación de varias funciones biológicas. Estas microestructuras son producidas por una amplia gama de células y contienen una serie de moléculas bioactivas. Las autoras se centran en particular en aquellas liberadas por los mastocitos, las principales células efectoras responsables de la respuesta alérgica. Dependiendo de los estímulos proporcionados por el microentorno, la composición de las vesículas producidas por los mastocitos puede cambiar y dar lugar a respuestas biológicas diferentes que pueden promover o no el proceso inflamatorio asociado a las enfermedades alérgicas. Las autoras concluyen su artículo subrayando como el potencial de estas microestructuras podría explotarse con fines de diagnóstico como posibles biomarcadores de diversas enfermedades, o con fines terapéuticos al favorecer, tras una oportuna ingenierización de dichas microestructuras, la entrega de principios activos únicamente a células diana específicas.

En cuanto a las reseñas, destaco el curioso informe de un caso sobre "meteoritos y alergia".

Deseo a todos una buena lectura.

*Gianni Mistrello*



# Deficiencias de micronutrientes y alergias

Franziska Roth-Walter

Instituto Interuniversitario de Investigación Messerli de la Universidad de Medicina Veterinaria de Viena, Universidad Médica de Viena y Universidad de Viena, Austria, Instituto de Investigación de Fisiopatología y Alergia de la Universidad Médica de Viena.

### INTRODUCCIÓN

Es imprescindible tener en cuenta que no todas las personas se vuelven alérgicas. A pesar de la exposición a los mismos alimentos y factores ambientales, sólo las personas atópicas tendrán una respuesta exagerada de su sistema inmunitario a las moléculas alergénicas y a los desencadenantes ambientales. Por ello, es fundamental comprender las condiciones que hacen que el sistema inmunitario de las personas atópicas sea "hipersensible".

Dado que muchas deficiencias de micronutrientes están relacionadas con el estado atópico, el cebado inmunitario y la inflamación, aquí se aportan pruebas sobre el impacto de las deficiencias nutricionales en las personas alérgicas.

Esta reseña se centrará principalmente en la biodisponibilidad de los micronutrientes hierro, zinc y vitamina A como moduladores clave de las células inmunitarias y su prevalencia en los sujetos atópicos. Se hablará del papel de los alérgenos como ligantes de nutrientes y las estrategias nutricionales clínicas para prevenir las deficiencias de micronutrientes con el fin de mejorar los síntomas alérgicos.

### RESUMEN

#### Palabras clave

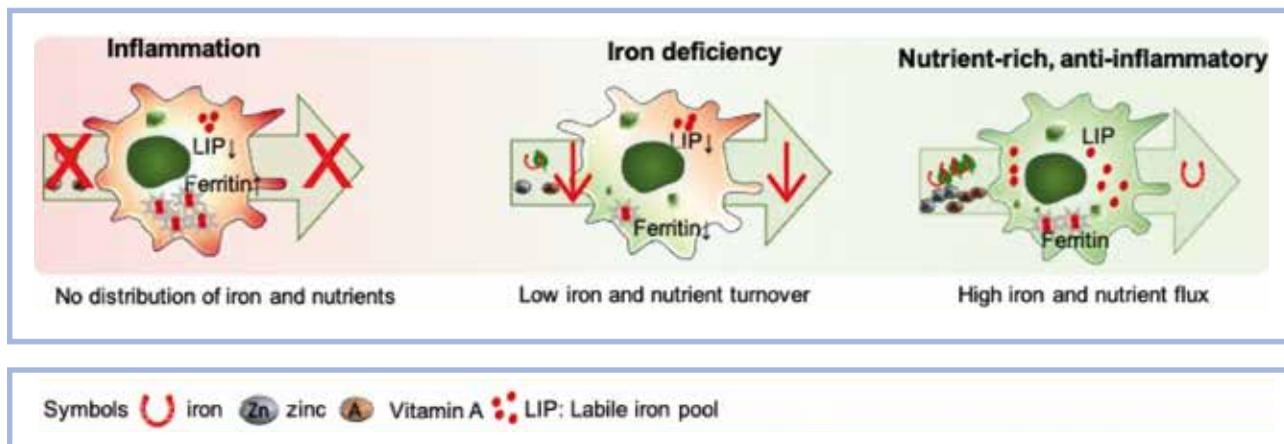
• alergia • atopía • deficiencias de micronutrientes • hierro • zinc • vitamina A • Th2 • IgE • linfa

Las personas que padecen dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis y asma se ven afectadas por deficiencias de micronutrientes. Estas carencias pueden contribuir al estado atópico, ya que las deficiencias prolongadas de minerales como el hierro, el zinc y la vitamina A están relacionadas con la inflamación, un perfil Th2, la maduración de las células presentadoras de antígenos y la generación de anticuerpos IgE. Por el contrario, una ingesta adecuada de estos micronutrientes fomenta la formación de células inmunitarias con un fenotipo regulador y tolerante. Aquí se discutirán brevemente las diferentes vías de absorción alimentaria de estos micronutrientes hasta los vasos sanguíneos o linfáticos, así como su biodisponibilidad en condiciones tanto sanas como inflamatorias. En general, la absorción de hierro, zinc y vitamina A se produce por ambas vías, mientras que la inflamación dificulta su absorción alimentaria en el torrente sanguíneo. Se analizarán brevemente las características principales de estas carencias de minerales y vitaminas, así como su conocido impacto preclínico y clínico en las células inmunitarias. Además, se resumirá la prevalencia de estas deficiencias en los sujetos atópicos. Se demostrará que los principales alérgenos son efectivamente capaces de ligarse con los micronutrientes, lo que podría explicar la capacidad de estas pocas familias de proteínas alergénicas para activar el sistema inmunitario en condiciones de escasez de nutrientes. Por otra parte, el enlace con estos micronutrientes, como se ha demostrado con la proteína lipocalina beta-lactoglobulina (holoBLG) -la principal proteína del suero- fomenta la tolerancia al suministrar estos valiosos micronutrientes a las células inmunitarias. Por último, resumiremos los estudios clínicos de intervención nutricional en enfermedades atópicas que utilizan la vía linfática para mejorar los síntomas alérgicos en pacientes con rinitis alérgica a los ácaros del polvo doméstico, al polen de abedul y de gramíneas, y a los gatos, estudios que demuestran que la vía linfática representa un enfoque dietético novedoso y causal para combatir la atopía.



Figura 1

Los macrófagos son fundamentales para la respuesta inmunitaria



**Figura 1** Los macrófagos son fundamentales para la respuesta inmunitaria, pero también suministran a los tejidos circundantes nutrientes como el hierro. Sin embargo, en caso de inflamación, se reducen la absorción y el suministro de hierro y también a nivel intracelular el contenido de hierro citosólico, denominado pool de hierro lábil (LIP) y que representa el hierro metabólicamente activo, disminuye debido a la incorporación a la ferritina. Las carencias nutricionales simulan la inflamación, ya que también en este caso el LIP es menor, lo que alarma a los macrófagos y los hace más propensos a la inflamación. Por el contrario, los macrófagos ricos en nutrientes actúan de forma antiinflamatoria y tienen un LIP elevado para proporcionar nutrientes a los tejidos circundantes.

## 1. Las deficiencias "funcionales" de micronutrientes fomentan la inflamación

En general, las carencias micronutricionales están relacionadas con la inflamación y la enfermedad, y esto es especialmente evidente en el caso del hierro. El centro de distribución del hierro en nuestro organismo son los macrófagos. De hecho, sólo los macrófagos antiinflamatorios distribuyen hierro y tienen una gran reserva de hierro metabólicamente activo. Por el contrario, los macrófagos proinflamatorios no participan en la retención o la exportación de hierro y reducen intracelularmente su hierro metabólicamente activo incorpo-

rándolo a la ferritina (1). A nivel intracelular, el hierro metabólicamente activo está representado por la reserva de hierro lábil (Labile Iron Pool, LIP) (Figura 1).

De hecho, la deficiencia nutricional de hierro está asociada a una inflamación de bajo grado (2). La deficiencia de hierro está relacionada con la proteína C reactiva (C-Reactive Protein, CRP) y a niveles elevados de IgE (3), independientemente de la causa, lo que se asocia a un perfil más proinflamatorio en el compartimento de células monocíticas de niños (4) y lactantes (5) con deficiencia de hierro. Además, también los mastocitos de la piel son sensibles al desferal (deferroxamina) quelante del hierro, lo que provoca su degranulación y

la liberación de mediadores inflamatorios, mientras que la transferrina saturada de hierro, la lactoferrina y la beta-lactoglobulina (holoBLG) impiden la degranulación de los mastocitos (3,6,7).

Además, la deficiencia de zinc se ha relacionado con la pérdida de tolerancia oral y la inflamación de las mucosas (7), mientras que se sabe que la carencia grave de zinc provoca manchas cutáneas rojas y eccematosas (8), mientras que el zinc también fomenta la producción de células T reguladoras y suprime las citocinas proinflamatorias (7). Del mismo modo, la carencia de vitamina A fomenta la inflamación y se asocia a un aumento de los niveles de IFN- $\gamma$  y CRP (3,7,9). Las deficiencias graves de vitamina



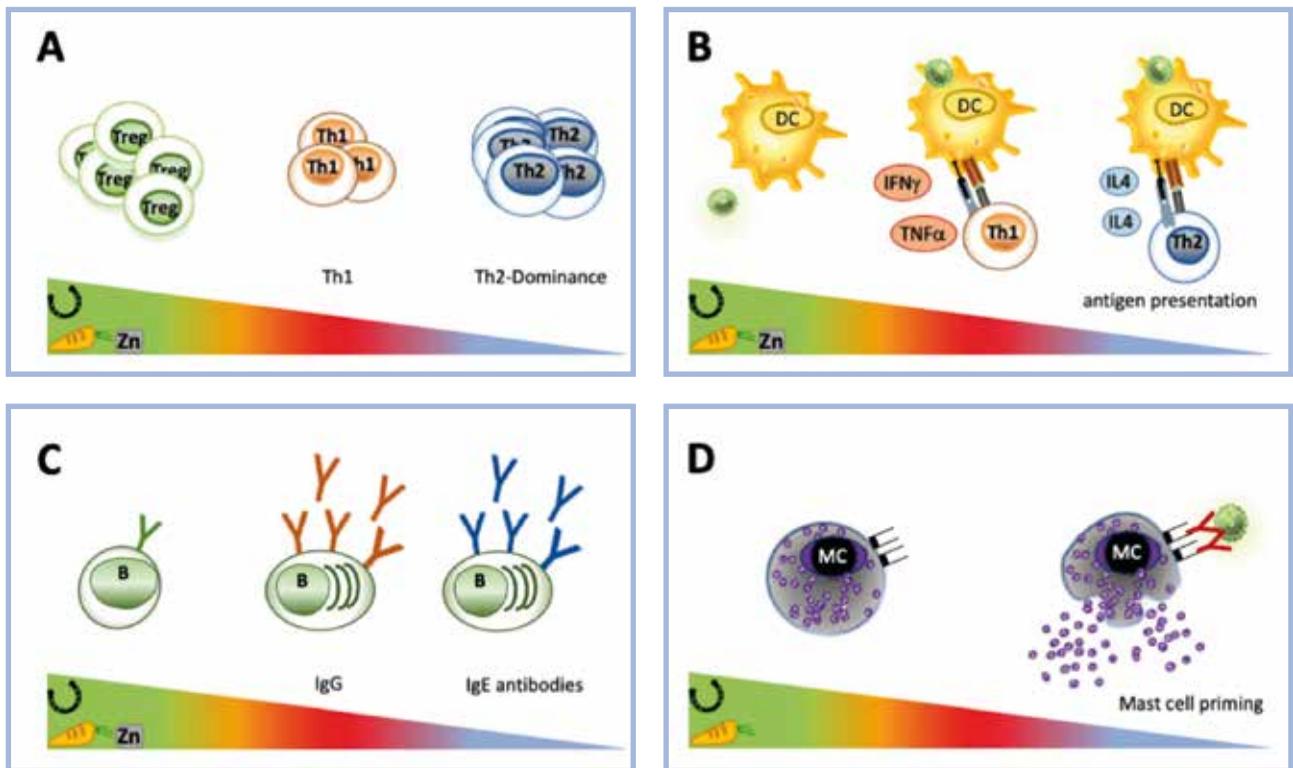
A también se asocian con una perfil Th2, altos niveles de IgE (7) y una mayor mortalidad in vivo (7). En cambio, en estudios preclínicos la suplementación oral con carotenoides inhibe la sensibilización oral y la alergia alimentaria (10,11) y una cantidad suficiente de vitamina A fomenta la

formación de células reguladoras T y células B inmaduras y estabiliza los mastocitos in vivo (7).

Por lo tanto, en condiciones de restricción nutricional, las células inmunitarias se activan y fomentan la inflamación. En cambio, en condiciones nutricionales norma-

les, se instaura una tolerancia inmunitaria con células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas y los linfocitos B, que se mantienen inmaduros, con el fomento de la producción de linfocitos T reguladores y la estabilización de los mastocitos (Figura 2).

**Figura 2** Las deficiencias de micronutrientes estimulan las células inmunitarias



**Figura 2** Las deficiencias de micronutrientes estimulan las células inmunitarias. En un entorno rico en nutrientes **A**, se fomenta la producción de linfocitos T reguladores, mientras que no se diferencian **B**, las células dendríticas (DC) y **C**, los linfocitos B y **D**, los mastocitos se estabilizan y son menos propensos a degranular. Por otra parte, la falta de hierro, zinc y vitamina A puede llevar a una activación inmunitaria y dar lugar a **A**, una respuesta inmunitaria dominada por las células Th1 con **B**, una maduración eficaz de las DC y la presentación del antígeno y **C**, la generación de anticuerpos IgG. Solamente cuando persisten estas deficiencias se genera un entorno Th2 debido a la mayor capacidad de estas células para sobrevivir en condiciones de deficiencia de nutrientes, con lo que la producción de anticuerpos se desplaza hacia las IgE. **D**. Localmente, la depleción de hierro es suficiente para el cebado de mastocitos y para evocar la degranulación, mientras que en condiciones ricas en nutrientes se dificulta la propensión para degranular por parte de los mastocitos.



### 2. Biodisponibilidad de hierro, zinc y vitamina A en estado estacionario y en caso de inflamación

La absorción de nutrientes a través de los alimentos puede seguir dos vías principales: o bien la absorción pasa a través de los enterocitos directamente al sistema sanguíneo y a través de la vena lleva al hígado, o bien la absorción puede producirse a través del sistema linfático sin involucrar al hígado. En este caso, las moléculas alimentarias entran en la circulación a través de la vena subclavia.

La mayoría de los nutrientes están biodisponibles a través de ambas vías. Sin embargo, en condiciones de inflamación, la "vía sanguínea" suele estar bloqueada para la vitamina A, el hierro y el zinc (7). Además, se sabe que muchas proteínas alimentarias, como las proteínas del lactosuero que suelen pertenecer al brazo de las defensas innatas, entran en el cuerpo a través de los vasos linfáticos (7).

En general, la absorción del hierro tiene lugar en el duodeno y en la parte superior del yeyuno y se ve favorecida por la vitamina C, los productos lácteos y las grasas. En cambio, los fitatos y los taninos ligan el hierro y dificultan su absorción (12). Aunque se ha informado de que el calcio impide la absorción del hierro, esto parece ser cierto sólo en el caso de una ingesta excesivamente alta de calcio (13). Estudios clínicos han demostrado que, en presencia de inflamación de bajo grado, la adición de vitamina A mejora la absorción del hierro alimentario en las adolescentes (14).

La biodisponibilidad del zinc mejora con las proteínas y los citratos, mientras que los fitatos y el calcio alimentario inhiben su

absorción. El zinc también puede competir por la absorción con otros oligoelementos, como el hierro y el cobre, pero sólo cuando éstos están presentes en cantidades elevadas. En caso de inflamación, los niveles de zinc en la sangre (suero) disminuyen debido a un mayor almacenamiento en el hígado y a una menor absorción alimentaria (7).

Los retinoides y las provitaminas se absorben en la luz intestinal, se convierten en ésteres de retinilo y se empaquetan en quilomicrones para su absorción a través de los vasos linfáticos. El índice de conversión del betacaroteno en éster retinílico es de 12:1, mientras que para los demás carotenoides de la provitamina A es de 24:1, lo que es bastante bajo (7,9). Sin embargo, la adición de aceite puede aumentar enormemente su biodisponibilidad mejorando la absorción linfática. A diferencia del éster retinílico, el retinol se transporta principalmente a través del torrente sanguíneo a los tejidos diana, como la retina. Es importante destacar que la absorción de retinol se ve afectada durante la inflamación.

### 3. Micronutriente hierro

La deficiencia de hierro es la carencia de nutrientes más común en el mundo, y se calcula que afecta a 1.400 millones de personas en todo el planeta. La prevalencia de la carencia de hierro es mayor en los niños menores de 5 años, los adolescentes y las mujeres en edad fértil; se ha notificado que la prevalencia global conjunta de la anemia ferropénica y la carencia de hierro en 2022 fue del 16% y el 18%, respectivamente (15).

Solamente en los casos más graves la carencia de hierro provoca anemia, baja función

inmunitaria, deterioro cognitivo en los niños, parto prematuro y bajo peso al nacer en los neonatos, también se asocia a un aumento de la mortalidad (7,9).

Cabe destacar que existen dos tipos de ferropenia: además de la forma extrema de anemia ferropénica -definida por niveles bajos de hemoglobina-, también existe la "ferropenia funcional". En este último caso, el "hierro metabólicamente activo" es escaso y la inflamación está siempre presente. En este caso, las reservas de hierro del organismo pueden ser adecuadas, pero el hierro no es accesible, porque se almacena en la ferritina de las células reticuloendoteliales, que consisten principalmente en macrófagos y monocitos (3) (Figura 2). De hecho, se ha descrito una deficiencia funcional de hierro en personas con enfermedades infecciosas, inflamatorias o malignas. Además, los atletas de alto rendimiento -debido a la inflamación inducida por el ejercicio- y las personas obesas -debido a la presencia de inflamación de bajo grado- pueden padecer deficiencia funcional de hierro (3).

En el caso de la "ferropenia funcional", los niveles de ferritina son normales o elevados y oscilan entre 30 y 500 µg/, mientras que los valores de saturación de transferrina (TSAT) son inferiores al 20% y, en función de la gravedad de la inflamación, los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (CRP) (para la inflamación de bajo grado, la CRP de alta sensibilidad) o la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida (AGP) son elevados (16).

#### 3.1 Carencia de hierro y enfermedades alérgicas

Existen pruebas irrefutables de que los niños y adultos que padecen enfermeda-



des atópicas presentan una "deficiencia funcional de hierro" (17) o son anémicos (3). Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (18), Corea (19) y Japón (20) han demostrado que los niños con sibilancia, rinitis/conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica tienen hasta 8 veces más probabilidades de ser anémicos que los niños sin alergias. Estudios más limitados han informado de una alta prevalencia de deficiencia de hierro y zinc en niños con dermatitis atópica, con un bajo nivel de hierro sérico asociado a una disminución de la función pulmonar (3,7,9).

El mayor riesgo de alergia se transmite de las embarazadas a sus hijos: un buen nivel de hierro durante el embarazo se asocia a un menor riesgo de que el niño sufra dermatitis atópica o asma, mientras que un nivel más bajo se asocia a sibilancias, disminución de la función pulmonar y sensibilización atópica en el niño (3,6,7). En cambio, la administración de suplementos de hierro durante el embarazo, en combinación con ácido fólico, ha sido asociada por Fortes C (21) con un riesgo cuatro veces menor de dermatitis atópica, mientras que Shaheen SO (22) calculó, en el seguimiento de un estudio clínico aleatorizado en Finlandia, que la integración de hierro durante el embarazo redujo notablemente el riesgo de asma en casi un 70% de los hijos de madres asmáticas (22). Además, pudimos demostrar que la ingesta de hierro alimentario durante seis meses para la absorción linfática en mujeres alérgicas al polen de abedul y gramíneas produjo una mejora del 40% en los síntomas de rinitis alérgica y una mejora en el estado del hierro (23).

No sólo la prevalencia de la anemia es

mayor en los sujetos alérgicos, sino que la tendencia a desarrollar anemia también es mayor en los sujetos atópicos. Efectivamente, los asmáticos sin anemia tienen un riesgo 5 veces mayor de desarrollarla en un plazo de 5 años (24) y los niños alérgicos a los 2 años tienen casi el doble de riesgo de padecer anemia en el plazo de un año (20). En resumen, la deficiencia de hierro es frecuente en los sujetos atópicos y el riesgo de anemia es mayor en los sujetos alérgicos. Es importante destacar que la mejora del estado del hierro se ha asociado sistemáticamente a una reducción de los síntomas y las enfermedades alérgicas.

#### 4. Carencia de zinc

La falta de un marcador fiable y ampliamente aceptado del estado del zinc dificulta la estimación precisa del número de personas con carencia de zinc, estimándose que el 20% de la población mundial corre el riesgo de padecer carencia de zinc (9). Los niveles de zinc en plasma, suero, cabello y eritrocitos no son lo suficientemente sensibles como para detectar una carencia de zinc leve o moderada.

La carencia de zinc está estrechamente relacionada con la de hierro, ya que ambos minerales se encuentran en alimentos similares (carne, aves, pescado) y ambos son inhibidos por los fitatos. Sin embargo, a diferencia del hierro, el zinc no se ve afectado por la pérdida de sangre.

##### 4.1 Carencia de zinc y enfermedades alérgicas

Los estudios sobre la carencia de zinc no han asociado este mineral con la atopía

en los niños (7) ni se ha demostrado que la ingesta de zinc por parte de la madre reduzca el riesgo de enfermedades alérgicas (25), sibilancias o eczemas en la descendencia (26). Sin embargo, la ingesta materna de zinc durante el embarazo se asocia a una mejor función pulmonar (7) en los niños y una menor probabilidad de sibilancias durante la infancia, pero no con enfermedades atópicas o asma. De todas maneras, en las personas con dermatitis atópica se observan continuamente niveles bajos de zinc en el suero, el cabello y los glóbulos rojos (7), aunque los niveles de zinc no cambian con la gravedad de la enfermedad. En personas con asma atópica, los niveles bajos de zinc se asocian a niveles más altos de IgE total (27). Un metaanálisis de estudios reveló que una disminución de los niveles de zinc y selenio se asocia a un mayor riesgo de asma (28).

Por lo tanto, aunque la deficiencia de zinc no está directamente relacionada con el desarrollo de alergias, su disponibilidad disminuye en las personas con patologías atópicas, probablemente debido a una inflamación de bajo grado.

La administración de suplementos de zinc para las enfermedades atópicas sigue siendo controvertida, ya que algunos estudios demuestran una mejoría de la dermatitis atópica en comparación con la no administración de suplementos y otros no (7). Un estudio demostró un efecto beneficioso en el asma infantil con la administración de suplementos de zinc durante 8 semanas, lo que produjo una mejora de los síntomas clínicos y de la función pulmonar, pero no de los niveles totales de IgE (29).



En general, las pruebas sobre la relación entre el zinc y las enfermedades atópicas son contradictorias. Son necesarias más investigaciones para aclarar el papel del zinc en el desarrollo y la progresión de estas patologías.

### 5. Micronutriente Vitamina A

La OMS estima que alrededor de 250 millones de niños en edad preescolar en todo el mundo tienen niveles bajos de vitamina A en suero, subclínica o clínicamente relevantes, mientras que la administración de suplementos de vitamina A se asocia con una reducción de la "mortalidad por todas las causas", especialmente en los niños (7,9).

La vitamina A es fundamental para muchas funciones corporales, como la vista, la integridad del tejido epitelial y la inmunidad. Las formas graves de carencia de vitamina A pueden manifestarse con signos clínicos oculares como ceguera nocturna y xeroftalmia. Por otra parte, la deficiencia subclínica de vitamina A está relacionada con un empeoramiento de la evolución y el resultado de la enfermedad en una serie de afecciones y está asociada con la deficiencia de hierro y la inflamación (3,7,9).

#### 5.1 Carencia de vitamina A en las enfermedades alérgicas

La carencia de vitamina A en el periodo neonatal y la primera infancia se relaciona con el desarrollo posterior de alergias (7). Los estudios realizados en niños que padecían dermatitis atópica informaron de niveles de retinol en suero significati-

### Figura 3 Enfoque dietético linfoide con holoBLG

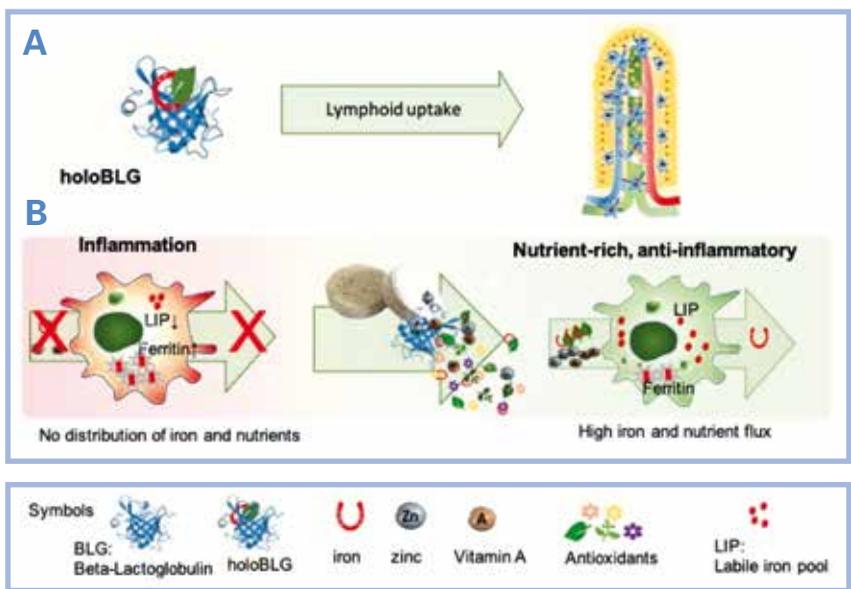


Figura 3 Enfoque dietético linfoide con holoBLG. A: la beta-lactoglobulina, una proteína del lactosuero, como portadora de numerosos micronutrientes (hierro, zinc, vitaminas) (holoBLG), cuya absorción alimentaria se produce a través de la linfa B. Esto permite proporcionar micronutrientes a las células inmunitarias y favorece su perfil antiinflamatorio.

vamente más bajos, así como de un deterioro de la señalización mediada por retinoides en la piel, en comparación con los controles sanos, mientras que los niños con asma mostraron niveles circulantes de vitamina A más bajos (7).

Efectivamente, la carencia de retinol puede empeorar el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica (7,30). En cambio, no se observó que la administración de suplementos de retinol durante la infancia aumentara el riesgo de atopia a los 7 años (7). Además, la ingesta de los carote-

noides beta-criptoxantina y alfa-caroteno está inversamente asociada a la sensibilización alérgica de la piel. Sin embargo, la ingesta excesiva de retinol ( $\geq 2,5$  veces la dosis recomendada) durante el embarazo se ha asociado a un mayor riesgo de asma en niños en edad escolar (7).

En cuanto a la vitamina A, la cantidad y la forma utilizadas son decisivas para su biodisponibilidad, ya que una cantidad demasiado escasa o excesiva provoca inflamación. Es importante destacar que la biodisponibilidad de los carote-



nos aumenta considerablemente con la adición de aceites que favorecen su absorción linfoide (7,9,31). Esto se pone de relieve en el estudio prospectivo de cohortes de nacimiento que muestra que la suplementación de niños en el primer año de vida con vitaminas A y D en forma hidrosoluble multiplicaba por dos el riesgo de alergia alimentaria y asma a los cuatro años, en comparación con los niños que recibían la misma formulación en suspensión oleosa (32). Del mismo modo, en niños de 7 años, la ingesta con la alimentación de una cantidad elevada de vitamina A preformada, pero no de  $\beta$ -caroteno, se asoció con una mayor función pulmonar y un menor riesgo de asma (7). La ingesta con la alimentación de  $\beta$ -caroteno se ha asociado a un menor riesgo de sensibilización alérgica y a niveles más bajos de IgE en niños de 5 y 8 años y en mujeres (33), mientras que otros estudios han asociado la ingesta de  $\beta$ -caroteno con un mayor riesgo de fiebre del heno en adultos (34).

Así pues, aunque se haya demostrado que los alimentos que contienen vitamina A pueden ayudar a prevenir las enfermedades atópicas, la forma de la vitamina A es esencial para su biodisponibilidad y probablemente explica algunos de los resultados contradictorios de varios estudios.

## 6. Alérgenos en la encrucijada: ligadores nutricionales como cebadores inmunitarios o tolerogénicos

Solamente muy pocas familias de proteínas son propensas a convertirse en alérgenos. Efectivamente, los alérgenos

están incluidos en muy pocas familias de proteínas y los principales alérgenos en los sistemas de mamíferos siempre pertenecen a las mismas superfamilias/familias de proteínas. Los alérgenos de mamíferos suelen pertenecer a la superfamilia de las "lipocalinas" (3) y los principales alérgenos vegetales a la familia de proteínas relacionadas con la patogénesis PR10, a la superfamilia de las prolaminas (familias de proteínas de almacenamiento de semillas 2S albúmina y proteínas no específicas de transporte de lípidos nsLTP); a las proteínas reguladas por la giberelina GRP (35), a la superfamilia de proteínas cupinas (vicilina-7S y legumina-11S) y a las familias Ole e 1 (36). Un aspecto común a la mayoría de los principales alérgenos es su capacidad para ligarse con nutrientes como el hierro (como muestran las lipocalinas, las proteínas 7S, 11S y PR10) (37-45), zinc (46,47), lípidos (como muestran las lipocalinas, PR10 y LTP) (46), vitamina A y vitamina D (como muestran las lipocalinas y las moléculas PR10) (39-41). También se ha demostrado una menor inmunogenicidad al enlace con el hierro con los alérgenos del cacahuete Arah1 (proteína 7S) y Arah3 (proteína 11S) (45), proteínas del huevo como la ovotransferrina (48), beta-lactoglobulina lipocalina (BLG) (42,44) y el alérgeno del abedul Bet v 1 (37,43). Además, nosotros y otros hemos demostrado, en una serie de experimentos, que las proteínas PR10 como la Bet v 1 y en particular la proteína de suero beta-lactoglobulina, que representan las lipocalinas, sólo se vuelven alérgicas en un estado de privación de nutrientes, mientras que en condiciones nutricionales normales son bastante tolerantes y pro-

mueven la resiliencia inmunitaria in vitro, así como en estudios preclínicos de forma preventiva y terapéutica (37-40,42-44).

Además, para la mayoría de estas familias de proteínas, su implicación en la respuesta al estrés y la inmunidad nutricional en las respectivas plantas y organismos es bien conocida (3,6). Recientemente, hemos ampliado la lista de proteínas implicadas en la inmunidad nutricional añadiendo el principal alérgeno fúngico Alt a 1 como proteína capaz de ligar complejos de hierro con alta afinidad (49).

En este sentido, nuestro concepto actual es que, dada su función y su capacidad para ligarse con los nutrientes, las proteínas alérgicas pueden convertirse en alérgenos en condiciones de deficiencia de nutrientes. Pueden empobrecer localmente el entorno circunstante de nutrientes como el hierro, los lípidos o las vitaminas, desencadenando así una señal de peligro y evocando una respuesta inmunitaria en las personas atópicas. En cambio, en condiciones de abundancia de nutrientes, estas proteínas transportan micronutrientes y se presentan con su compañero de enlace nutricional como proteínas holo-(cargadas). En estas condiciones de abundancia de nutrientes, contribuyen al equilibrio nutricional de la célula inmunitaria aportando estos nutrientes esenciales, por lo que pueden contribuir activamente a la tolerancia.

## 7. Intervenciones dietéticas enfocadas que utilizan la vía linfoide en estudios clínicos

La lipocalina y la proteína BLG de la leche de vaca son estructuralmente



muy similares a la lipocalina 2 humana LCN2, una proteína con una baja concentración en las personas alérgicas (50) e implicada en la inmunidad nutricional humana. De hecho, la LCN2 es capaz de regular una respuesta inmunitaria dependiendo de si importa o exporta hierro de las células inmunitarias (3). Efectivamente, nuestros estudios preclínicos sugieren una función nutricional e inmunomoduladora similar a la de LCN2. La BLG posee algunas características importantes para la vía alimentaria, ya que es resistente a la digestión, pero sensible al calor (51), y tras su ingestión se transporta principalmente a través de los vasos linfáticos directamente a las células inmunitarias humanas (Figura 3).

Basándonos en nuestros resultados preclínicos y en los estudios clínicos realizados con proteína del lactosuero en niños con asma atópica, en los que la ingesta de un suplemento oral a base de lactosuero durante un mes redujo los anticuerpos IgE y mejoró la función pulmonar (52), y el RCT realizado en Brasil, en el que las bebidas lácteas enriquecidas con micronutrientes (vitamina A, hierro, zinc), ácido docosahexaenoico y prebióticos (polidextrosa, galacto-oligosacáridos y extracto de levadura) tomadas durante 6 meses redujeron el riesgo de manifestaciones alérgicas en un 36% (53), hemos creado una traducción clínica y desarrollamos un comprimido que combinara proteínas del lactosuero, que contuviese predominantemente la proteína lipocalina beta-lactoglobulina, con catequinas, hierro, zinc y vitamina A (comprimido holoBLG). El prototipo de comprimido

contenía menos de 1 mg de hierro por comprimido, pero en una forma adecuada para ser transportado y vehiculado a través de la linfa. En un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, realizado con mujeres alérgicas al polen de abedul y/o gramíneas, 6 meses de suplementación con la formulación en comprimidos de holoBLG dieron lugar a una mejora del 42% en la puntuación total de los síntomas nasales (TNSS) en comparación con una mejora del 13% en el grupo placebo tras la estimulación nasal. La puntuación combinada de síntomas y medicación, considerada el estándar por excelencia de la inmunoterapia con alérgenos, también fue un 45% inferior en el grupo holoBLG durante la temporada alta de polen de abedul y un 40% inferior durante la temporada de polen de gramíneas (23).

En otro estudio clínico realizado con pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico, 3 meses de suplementación con holoBLG llevaron a una reducción del 60% de la TNSS. Esta reducción también se observó 7-8 meses después de dejar de tomar el comprimido (54,55).

Además, los resultados se reprodujeron en pacientes alérgicos a los gatos, con una suplementación de 3 meses que llevó a una reducción del 50% de la puntuación total

de los síntomas TNSS (56). Por lo tanto, en todos los estudios clínicos realizados, la mejora del estado inmunitario nutricional mediante la promoción de la vía linfoide es capaz de mejorar los síntomas alérgicos de forma completamente no específica con respecto al alérgeno.

### CONCLUSIÓN

Los micronutrientes son fundamentales y su carencia está fuertemente asociada a un sistema inmunitario hipersensible. Las personas atópicas sufren carencias micronutricionales ("funcionales"), sobre todo de hierro y vitamina A liposoluble, ya que la absorción alimentaria de estos valiosos micronutrientes parece verse dificultada por la inflamación de bajo grado. Hasta la fecha, la inmunoterapia con alérgenos específicos se considera la única opción terapéutica causal para mejorar las enfermedades atópicas. Sin embargo, aquí se demuestra que la aportación de micronutrientes a las células inmunitarias presenta una eficacia sorprendentemente similar, y ello de forma totalmente independiente de los alérgenos. Esto indica que la aportación de micronutrientes representa una ulterior opción terapéutica causal contra las alergias que debería incluirse en la práctica corriente.



### Bibliografía

1. Corna G, Campana L, Pignatti E, et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages. *Haematologica*. 2010;95(11):1814-1822.
2. Baum P, Toyka KV, Bluher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. *Int J Mol Sci*.



## Bibliografía

- 2021;22(19).
3. Roth-Walter F. Iron-Deficiency in Atopic Diseases: Innate Immune Priming by Allergens and Siderophores. *Front Allergy*. 2022;3:859922.
  4. Dhankar N, Gupta R, Jain SL, Mandal S, Sarkar B. Perturbation of monocyte subsets in iron-deficient children - a shift to a pro-inflammatory state? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(6):42-47.
  5. Munoz C, Olivares M, Schlesinger L, Lopez M, Letelier A. Increased in vitro tumour necrosis factor-alpha production in iron deficiency anemia. *Eur Cytokine Netw*. 1994;5(4):401-404.
  6. Roth-Walter F, Pacios LF, Bianchini R, Jensen-Jarolim E. Linking iron-deficiency with allergy: role of molecular allergens and the microbiome. *Metallomics*. 2017.
  7. Peroni DG, Hufnagl K, Comberiat P, Roth-Walter F. Lack of iron, zinc, and vitamins as a contributor to the etiology of atopic diseases. *Front Nutr*. 2022;9:1032481.
  8. Saritha M, Gupta D, Chandrashekar L, Thappa DM, Rajesh NG. Acquired zinc deficiency in an adult female. *Indian J Dermatol*. 2012;57(6):492-494.
  9. World Health O. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
  10. Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, et al. Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy. *J Agric Food Chem*. 2010;58(12):7180-7186.
  11. Bando N, Yamanishi R, Terao J. Inhibition of immunoglobulin E production in allergic model mice by supplementation with vitamin E and beta-carotene. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003;67(10):2176-2182.
  12. DellaValle DM, Glahn RP, Shaff JE, O'Brien KO. Iron Absorption from an Intrinsically Labeled Lentil Meal Is Low but Upregulated in Women with Poor Iron Status. *J Nutr*. 2015;145(10):2253-2257.
  13. Gaitan D, Olivares M, Lonnerdal B, Brito A, Pizarro F. Non-heme iron as ferrous sulfate does not interact with heme iron absorption in humans. *Biol Trace Elem Res*. 2012;150(1-3):68-73.
  14. Htet MK, Fahmida U, Dillon D, Akib A, Uto-mo B, Thurnham DI. Is Iron Supplementation Influenced by Sub-Clinical Inflammation?: A Randomized Controlled Trial Among Adolescent Schoolgirls in Myanmar. *Nutrients*. 2019;11(4).
  15. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and Associated Factors of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia Among Under-5 Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health*. 2022;9:2333794X221110860.
  16. Pita-Rodriguez GM, Chavez-Chong C, Lambert-Lamazares B, et al. Influence of Inflammation on Assessing Iron-Deficiency Anemia in Cuban Preschool Children. *MEDICC Rev*. 2021;23(3-4):37-45.
  17. Petje LM, Jensen SA, Szikora S, et al. Functional iron-deficiency in women with allergic rhinitis is associated with symptoms after nasal provocation and lack of iron-sequestering microbes. *Allergy*. 2021;76(9):2882-2886.
  18. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):29-34.
  19. Rhew K, Oh JM. Association between atopic disease and anemia in pediatrics: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):455.
  20. Yang L, Sato M, Saito-Abe M, et al. Allergic Disorders and Risk of Anemia in Japanese Children: Findings from the Japan Environment and Children's Study. *Nutrients*. 2022;14(20).
  21. Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Di Lallo D. Pre-natal folic acid and iron supplementation and atopic dermatitis in the first 6 years of life. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(5):361-367.
  22. Shaheen SO, Gissler M, Devereux G, et al. Maternal iron supplementation in pregnancy and asthma in the offspring: follow-up of a randomised trial in Finland. *Eur Respir J*. 2020;55(6).
  23. Bartosik T, Jensen SA, Afify SM, et al. Ameliorating Atopy by Compensating Micro-nutritional Deficiencies in Immune Cells: A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1889-1902 e1889.
  24. Rhew K, Choi J, Kim K, Choi KH, Lee SH, Park HW. Increased Risk of Anemia in Patients with Asthma. *Clin Epidemiol*. 2023;15:31-38.
  25. Yang L, Sato M, Saito-Abe M, et al. Maternal Dietary Zinc Intake during Pregnancy and Childhood Allergic Diseases up to Four Years: The Japan Environment and Children's Study. *Nutrients*. 2023;15(11).
  26. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy*. 2010;65(6):758-765.
  27. Mohamed NA, Rushdy M, Abdel-Rehim ASM. The immunomodulatory role of zinc in asthmatic patients. *Cytokine*. 2018;110:301-305.
  28. Chen M, Sun Y, Wu Y. Lower circulating zinc and selenium levels are associated with an increased risk of asthma: evidence from a meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2020;23(9):1555-1562.
  29. Ghaffari J, Khalilian A, Salehifar E, Khorasani E, Rezaei MS. Effect of zinc supplementation in children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2014;20(6):391-396.
  30. Yang H, Chen JS, Zou WJ, et al. Vitamin A



## Bibliografía

- deficiency exacerbates extrinsic atopic dermatitis development by potentiating type 2 helper T cell-type inflammation and mast cell activation. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(8):942-953.
31. Meza-Meza MR, Ruiz-Ballesteros AI, de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(11):3042-3062.
32. Kull I, Bergstrom A, Melen E, et al. Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1299-1304.
33. Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, et al. Dietary intake of seaweed and minerals and prevalence of allergic rhinitis in Japanese pregnant females: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol*. 2006;16(8):614-621.
34. Nagel G, Nieters A, Becker N, Linseisen J. The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy*. 2003;58(12):1277-1284.
35. Iizuka T, Barre A, Rouge P, et al. Gibberellin-regulated proteins: Emergent allergens. *Front Allergy*. 2022;3:877553.
36. Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):518-525.
37. Regner A, Szepannek N, Wiederstein M, et al. Binding to Iron Quercetin Complexes Increases the Antioxidant Capacity of the Major Birch Pollen Allergen Bet v 1 and Reduces Its Allergenicity. *Antioxidants (Basel)*. 2022;12(1).
38. Afify SM, Pali-Scholl I, Hufnagl K, et al. Bovine Holo-Beta-Lactoglobulin Cross-Protects Against Pollen Allergies in an Innate Manner in BALB/c Mice: Potential Model for the Farm Effect. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:176.
39. Hufnagl K, Afify SM, Braun N, et al. Retinoic acid-loading of the major birch pollen allergen Bet v 1 may improve specific allergen immunotherapy: In silico, in vitro and in vivo data in BALB/c mice. *Allergy*. 2020;75(8):2073-2077.
40. Hufnagl K, Ghosh D, Wagner S, et al. Retinoic acid prevents immunogenicity of milk lipocalin Bos d 5 through binding to its immunodominant T-cell epitope. *Sci Rep*. 2018;8(1):1598.
41. Hufnagl K, Kromp L, Bianchini R, et al. Bet v 1 from birch pollen is a hypoallergen with vitamin D3 in the pocket. *Allergy*. 2021;76(12):3801-3804.
42. Roth-Walter F, Afify SM, Pacios LF, et al. Cow's milk protein beta-lactoglobulin confers resilience against allergy by targeting complexed iron into immune cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):321-334 e324.
43. Roth-Walter F, Gomez-Casado C, Pacios LF, et al. Bet v 1 from Birch Pollen is a Lipocalin-like Protein acting as Allergen only when devoid of Iron by promoting Th2 lymphocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2014.
44. Roth-Walter F, Pacios LF, Gomez-Casado C, et al. The major cow milk allergen Bos d 5 manipulates T-helper cells depending on its load with siderophore-bound iron. *PLoS one*. 2014;9(8):e104803.
45. Ghatak SK, Majumdar D, Singha A, et al. Peanut protein sensitivity towards trace iron: a novel mode to ebb allergic response. *Food Chem*. 2015;176:308-313.
46. Chruszcz M, Chew FT, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Allergens and their associated small molecule ligands—their dual role in sensitization. *Allergy*. 2021;76(8):2367-2382.
47. Pali-Scholl I, Bianchini R, Afify SM, et al. Secretory protein beta-lactoglobulin in cattle stable dust may contribute to the allergy-protective farm effect. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(2):e12125.
48. Tong P, Gao L, Gao J, et al. Iron-induced chelation alleviates the potential allergenicity of ovotransferrin in a BALB/c mouse model. *Nutr Res*. 2017;47:81-89.
49. Fakhimhadi A, Hasanaj I, Hofstetter G, et al. Nutritional Provision of Iron Complexes by the Major Allergen Alt a 1 to Human Immune Cells Decreases Its Presentation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15).
50. Roth-Walter F, Schmutz R, Mothes-Luksch N, et al. Clinical efficacy of sublingual immunotherapy is associated with restoration of steady-state serum lipocalin 2 after SLIT: a pilot study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):21.
51. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy*. 2008;63(7):882-890.
52. Lothian JB, Grey V, Lands LC. Effect of whey protein to modulate immune response in children with atopic asthma. *Int J Food Sci Nutr*. 2006;57(3-4):204-211.
53. Pontes MV, Ribeiro TC, Ribeiro H, et al. Cow's milk-based beverage consumption in 1- to 4-year-olds and allergic manifestations: an RCT. *Nutr J*. 2016;15:19.
54. Bergmann K-C, Raab J, Krause L, et al. Long-term benefits of targeted micronutrition with the holoBLG lozenge in house dust mite allergic patients *Allergo J Int*. 2022;accepted.
55. Bergmann KC, Graessel A, Raab J, et al. Targeted micronutrition via holo-BLG based on the farm effect in house dust mite allergic rhinoconjunctivitis patients – first evaluation in a standardized allergen exposure chamber. *Allergo Journal International*. 2021.
56. Bergmann KC, Raab J, Graessel A, et al. The holo beta-lactoglobulin lozenge reduces symptoms in cat allergy-Evaluation in an allergen exposure chamber and by titrated nasal allergen challenge. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(7):e12274.



# Real-World Evidence en Inmunoterapia Específica

Giovanni Paoletti

Departamento de Ciencias Biomédicas  
Humanitas University, Pieve Emanuele, Italia.  
Instituto de Medicina Personalizada,  
Asma y Alergia, Centro Clínico y de  
Investigación Humanitas IRCCS, Rozzano, Italia

### INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia específica contra los alérgenos inhalantes (AIT) es el único tratamiento actualmente disponible para modificar el curso de las enfermedades alérgicas mediadas por Inmunoglobulinas de tipo E (IgE) (1,2).

Esta clase de Inmunoglobulinas se define por la presencia de la cadena pesada épsilon y resulta estar altamente especializada en la activación de los mastocitos presentes en los tejidos epiteliales, a los que se unen fuertemente, estimulando potentes reacciones inflamatorias en presencia de antígenos específicos como los alérgenos.

La AIT puede ofrecer beneficios clínicos a largo plazo que pueden persistir durante años incluso después de interrumpir el tratamiento. Ya en 1911, Noon demostró la eficacia de las inyecciones subcutáneas de un extracto de polen de gramíneas en pacientes con rinitis alérgica, utilizando un enfoque empírico. Aunque la base teórica de la intuición de Noon de que la "vacunación" contra las "toxinas aerógenas" podía inducir "tolerancia" era errónea, sirvió para demostrar que la administración subcutánea de extractos de polen era eficaz

para reducir los síntomas de la rinitis alérgica. Este descubrimiento allanó el camino para el desarrollo de los protocolos modernos de desensibilización (3).

En 1964, Frankland y sus colegas dieron

un paso importante en esta dirección con el primer estudio aleatorizado en doble ciego, controlado con placebo, sobre la inmunoterapia subcutánea (SCIT), y en 1968 Johnstone y Dutton aportaron

### RESUMEN

#### Palabras clave

• Real-World Evidence • inmunoterapia específica • metodología de la investigación

La inmunoterapia específica (AIT) para las alergias respiratorias puede contar con las evidencias de los estudios Real-World Evidence (RWE) con vistas a la eficacia y seguridad de este tratamiento. La AIT es el método principal para modificar el curso de las alergias mediada por las Inmunoglobulinas de tipo E (IgE). El artículo explica la evolución de los estudios clínicos a lo largo del tiempo, desde las pruebas no aleatorizadas hasta las pruebas controladas aleatorizadas (RCT), destacando los retos y limitaciones de ambos enfoques.

La diversidad de planteamientos y métodos de estudio dificulta la comparación de los estudios de AIT, destacando la necesidad de estandarizar los criterios de valoración clínicos para permitir una comparación precisa de los resultados. El uso de las RWE en el ámbito de la AIT permite proporcionar datos a largo plazo sobre la seguridad y la eficacia del tratamiento. Sin embargo, es importante garantizar una metodología de alta calidad para evitar parcialidades.

Una herramienta clave son los registros de AIT, una posible fuente de datos para futuros estudios basados en RWE, que podrían garantizar la aprobación por parte de los organismos normativos de los tratamientos de AIT para alérgenos menos comunes. En conclusión, los estudios basados en la RWE son complementarios a los RCT tradicionales y proporcionan información importante sobre la AIT, pero es necesario abordar los retos metodológicos para obtener resultados fiables.



pruebas de que la SCIT podía modificar la historia natural de las alergias respiratorias (4,5).

Durante más de 70 años, la SCIT siguió siendo la única forma disponible de AIT y se utilizó de forma empírica hasta el descubrimiento de las IgE por parte de Ishizaka en 1965 (6). La SCIT puede presentar desventajas, como la necesidad de inyecciones repetidas a lo largo del tiempo y el mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas. Las preocupaciones por la seguridad y la necesidad de un régimen de administración más sencillo impulsaron la búsqueda de vías alternativas de administración, con el objetivo de desarrollar tratamientos eficaces para la rinitis alérgica que pudieran ofrecer mayor comodidad, seguridad y una menor posibilidad de error humano, en comparación con la SCIT convencional. A principios de la década de 1980, se habían explorado varias vías de administración nuevas, como la inhalación bronquial, los tópicos nasales y las vías orales; sin embargo, se abandonaron por falta de eficacia en la reducción de los síntomas o por un mayor riesgo de efectos secundarios (7).

Sin embargo, en esos mismos años, se realizaron varios estudios fundamentales que demostraron la seguridad y eficacia de la inmunoterapia sublingual (SLIT). En 1986, Scadding llevó a cabo la primera prueba aleatorizada, en doble ciego, controlada con placebo de un preparado sublingual de AIT, demostrando su eficacia para aliviar los síntomas en casi tres cuartas partes de los pacientes con rinitis alérgica perenne a los ácaros del polvo doméstico (8). En 1998, el primer estudio mecanístico de la SLIT, publicado en The Lancet (9), reveló que un alergoide total-

**Tabla 1** Esquema recopilador de los tipos más comunes de estudios clínicos con su descripción

TIPO DE ESTUDIO CLÍNICO	DESCRIPCIÓN
ABIERTO	Estudio clínico sin grupo de control, contrapuesto a un estudio clínico controlado.
CONTROLADO	Estudio clínico en el que hay un grupo bajo tratamiento y un grupo de control.
CIEGO SIMPLE	El paciente participante en el estudio, pero no el operador, desconoce cuál de los posibles tratamientos recibe.
DOBLE CIEGO	Tanto el paciente participante como el observador ignoran el tratamiento administrado.
TRIPLE CIEGO	El paciente participante, el investigador que realiza el estudio y el investigador que analiza los datos ignoran el tratamiento administrado.
CRUZADO	Cada paciente participante recibe consecutivamente cada uno de los tratamientos sometidos a estudio.
UN PACIENTE	La población se limita a un solo paciente y el orden de administración de los tratamientos comparados se determina aleatoriamente.
EXPLICATIVO	Estudio cuyo objetivo es básicamente obtener conocimientos científicos y explicaciones biológicas acerca de la eficacia.
UNICÉNTRICO	Realizado por un único investigador o equipo de investigación.
MULTICÉNTRICO	Realizado en 2 o más centros con un protocolo de investigación idéntico.
PARALELO	Cada grupo de pacientes recibe simultáneamente un solo tratamiento.
SECUENCIAL	Las observaciones se evalúan paso a paso cuando se producen y el número total de participantes no está predeterminado, sino que depende de los resultados obtenidos.
COMUNITARIO	Los elementos asignados de forma impredecible son comunidades o poblaciones, en lugar de individuos.
PILOTO	Estudio inicial a pequeña escala de un protocolo de estudio, con vistas a comprobar si el proyecto es adecuado y viable.
OBSERVACIONAL	En este estudio, el investigador no determina la asignación de los pacientes a cada grupo, sino que se limita a observar lo que ocurre.



**Tabla 1** Overview of the most common types of clinical trials with their description

<b>TRANSVERSALES</b>	Cada paciente representa un momento en el tiempo. El objetivo de este estudio es examinar la relación entre distintas variables en una población definida a lo largo de un periodo de tiempo determinado.
<b>LONGITUDINALES</b>	En este tipo de estudio, existe un lapso de tiempo entre las distintas variables, de modo que se pueda establecer una relación temporal entre las mismas variables.
<b>ANALÍTICO</b>	Diseñado para examinar asociaciones, cuyo objetivo es identificar o medir los efectos de factores de riesgo o de actuaciones específicas sobre la salud.
<b>DE PERSPECTIVA</b>	Los pacientes se incluyen desde el momento en que se decide su inicio.
<b>RETROSPECTIVO</b>	Los datos recogidos se refieren a hechos ya ocurridos.
<b>CASOS Y CONTROLES</b>	Identifica a las personas con una enfermedad y las compara con un grupo de control sin esa patología.
<b>COHORTE</b>	Estudio en el que hay un grupo de sujetos con una característica o conjunto de características en común que son objeto de seguimiento a lo largo del tiempo.
<b>PRAGMÁTICO</b>	Estudio puesto a punto para averiguar los efectos de un determinado tratamiento sobre la población en la vida real.
<b>ALEATORIZADO</b>	La asignación del tratamiento a los sujetos participantes debe realizarse con un método aleatorio (random). Esto aumenta la probabilidad de que otras variables, no tenidas en cuenta en el proyecto del estudio, se distribuyan uniformemente en el grupo experimental y en el de control.
<b>NO ALEATORIZADO</b>	En este estudio, la exposición al agente investigado no se atribuye de manera aleatoria.

tis alérgica y dos "documentos de posición" de la Organización Mundial de Alergia (WAO) dedicados a la SLIT (11,12,13).

Tanto la SCIT como la SLIT han demostrado una buena eficacia clínica para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma alérgico, y la disponibilidad de ambas formulaciones ofrece a médicos y pacientes una amplia selección de tratamientos. Sin embargo, debido a la gran variedad de alérgenos y composiciones de extractos, es y será difícil desde el punto de vista organizativo y económico realizar pruebas controladas aleatorizadas (RCT) para cada producto.

Una investigación sistemática sobre la AIT revela un problema importante, es decir que muchos estudios no son comparables entre sí en muchos aspectos. Por ejemplo, se han utilizado diferentes tipos de extractos de alérgenos en la preparación de terapias (AIT), adoptando incluso diferentes esquemas de posología. Además, incluso los proyectos de estudio, los criterios de inclusión y las evaluaciones de los resultados difieren ampliamente entre ellos. La diversidad en la composición de los productos utilizados para la AIT exige que se demuestre la eficacia de cada producto individual, en lugar de la eficacia de clase, como ocurre con otros medicamentos. Además, en los distintos estudios, la eficacia clínica de la AIT se midió utilizando herramientas y puntuaciones diferentes, y también los criterios de valoración primarios y secundarios de los estudios muy a menudo no eran comparables uno con otro. Con vistas a poder comparar los resultados, en el futuro será necesaria una mayor normalización también de los criterios de valoración clínicos que se analicen (14,15).

Todo esto conlleva un riesgo inherente:

mente novedoso (alergoide monomérico), con respecto a los alergoides tradicionales conocidos como poliméricos y por tanto no administrables por vía sublingual (10), era capaz de inducir una menor expresión de marcadores de inflamación alérgica, asociada a una reducción notable de los

síntomas. Ese mismo año, la Organización Mundial de la Salud reconoció por primera vez la SLIT como una alternativa viable a la vía subcutánea. Posteriormente, se publicaron las directrices de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) sobre la AIT para el tratamiento de la rini-



como el proceso de registro de medicamentos es caro, puede que las empresas farmacéuticas no recuperen lo suficiente las inversiones necesarias para alergias menos presentes entre la población. La creciente necesidad de que las autoridades normativas sigan y normalicen los estudios de aprobación de la AIT podría hacer que las empresas farmacéuticas no inviertan en la investigación de este tipo de productos. En última instancia, esta situación puede llevar a la imposibilidad de prescribir una terapia de desensibilización a personas con alergias poco comunes.

En la actualidad, los estudios de fase III aleatorizados, en doble ciego, controlados con placebo han proporcionado las pruebas necesarias para la aprobación de algunos productos AIT como fármacos (17,18,19,20,21).

Se realizaron varios metaanálisis (una técnica clínico-estadística cuantitativa que permite combinar datos de varios estudios realizados sobre un mismo tema, generando un único dato concluyente para responder a una pregunta clínica específica) para evaluar la eficacia y la seguridad de la SCIT o la SLIT para el tratamiento del asma alérgico y la rinitis alérgica en poblaciones tanto adultas como pediátricas. Los resultados de los estudios de investigación incluidos en los metaanálisis son, en general, favorables a la AIT; pero, como ya se ha mencionado, debido a las diferencias en los productos, dosis, protocolos y regímenes terapéuticos elegidos, así como en la selección de los instrumentos para evaluar los resultados, estas dificultades metodológicas pueden impedir que los metaanálisis lleguen a conclusiones sentadas y definitivas (22,23,24,25,26,27,28).

Por lo tanto, es obligatorio realizar un análisis y una evaluación producto por producto a la hora de elegir un tratamiento AIT para uso clínico, tal y como indica claramente la WAO (15) y la EAACI (29,30).

La gama de estudios clínicos es amplia y articulada, cuyos conceptos más importantes se resumen en la tabla 1.

### 1. Cómo han evolucionado los estudios clínicos

Hasta la década de 1940, el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos se basaba en estudios no aleatorizados. Posteriormente, se reconoció cada vez más que los informes anecdóticos basados en observaciones de la práctica clínica a menudo eran engañosos. Esto ha llevado a sustituir casi por completo el anterior enfoque no aleatorizado por el uso de pruebas clínicas aleatorizadas y controladas. Las limitaciones del enfoque anecdótico han demostrado ser reales en la historia de la medicina, que de hecho está repleta de ejemplos en que los datos observacionales han sido engañosos, incluso con respecto a prácticas clínicas establecidas (31). Esto reforzó la idea común y generalizada sobre los estudios no aleatorizados de que, independientemente de su amplitud o rigor en el análisis, el riesgo de parcialidades (es decir, factores de confusión, como por ejemplo en la selección de los pacientes o la evaluación de las relaciones de causalidad) limitaba la certeza de los datos obtenidos. Por el contrario, los defensores de los estudios de RWE no aleatorizados creen que los estudios RCT aleatorizados a menudo pueden no representar plenamente situaciones de la vida real, porque

emplean estrictos criterios de inclusión definidos por el protocolo para identificar a los pacientes idóneos. Esto podría significar que algunos pacientes queden excluidos de dichos estudios en función de características como la gravedad de la enfermedad, la edad, las comorbilidades o el uso de fármacos concomitantes.

### 2. Real-World Evidence y Real-World Data

El término "Real World Evidence" (RWE) - Evidencia procedente del Mundo Real - se utiliza a menudo como definición genérica y ha dado lugar a un uso impropio del término. La Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. ha proporcionado algunas directrices, definiendo las RWE como "prueba clínica sobre el uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico derivada del análisis de datos del mundo real (Real-World Data - RWD)". La RWE pueden generarse a partir de diferentes tipos de proyectos de estudio o análisis, incluidos los estudios aleatorizados, los grandes estudios simples, los estudios pragmáticos y los estudios observacionales (de perspectiva y/o retrospectivos)". Del mismo modo, la FDA define los RWD como "datos relacionados con el estado de salud de los pacientes y/o la prestación de curas sanitarias recogidos de forma rutinaria a partir de diversas fuentes, por ejemplo: historiales médicos electrónicos, actividades de facturación electrónica, registros de productos y enfermedades, datos generados por los pacientes, incluidos los datos recogidos en entornos domésticos, y datos recogidos de otras fuentes que pueden proporcionar información sobre el estado de salud, como



los dispositivos móviles" (32).

Una importante crítica y limitación de este tipo de estudios es que los RWD se recogen a menudo sin la intención inicial de utilizarlos para investigaciones referentes a la seguridad o eficacia de un producto, sino que se readaptan retrospectivamente para este fin. Sin embargo, mediante el rigor científico y una correcta visión prospectiva, con el uso de herramientas como los registros de patología, se pueden obtener datos del mundo real para evaluar no sólo tratamientos farmacológicos aún no aprobados, sino también incluir fármacos ya comercializados y poblaciones de pacientes amplias y diversas.

## 2.1 ¿En qué se diferencian los estudios RCT tradicionales de los no aleatorizados? ¿Cuáles son los puntos fuertes y las limitaciones de estos dos tipos?

Los RCT tradicionales pueden responder a una pregunta específica de forma más sólida y tienen un menor riesgo de parcialidad, pero a veces su aplicabilidad puede ser limitada. Además, los criterios restrictivos de enrolamiento de los pacientes y una concentración de centros de experimentación en determinados sistemas sanitarios dificultan la participación de algunos pacientes en los RCT, especialmente si tienen comorbilidades o si su movilidad o sus capacidades cognitivas están deterioradas.

Por su parte, los estudios no aleatorizados pueden evaluar poblaciones más amplias y numerosas y, por tanto, los resultados son más generalizables, pero pueden ser engañosos debido a un mayor riesgo de parcialidades. Por lo tanto, ambos enfoques tienen

sus limitaciones inherentes, y es claramente necesario un compromiso a la hora de elegir un enfoque respecto al otro. Sin embargo, es un error enfrentarlos entre sí, en lugar de considerarlos fuentes complementarias de evidencias para ayudar al proceso de toma de decisiones con vistas a obtener indicaciones clínicas fiables.

## 2.2 El grado de evidencia de los estudios RWE en la AIT

Los datos utilizados que pueden obtenerse como RWD y comunicarse en un artículo científico pueden tener diferente peso en la importancia de la evidencia resultante. En el documento de posición, "position paper", de la EAACI publicado en 2021, intentamos hipotetizar e idear una jerarquía de la Evidencia procedente de estudios del mundo real relacionados con la inmunoterapia para las alergias mediante la representación de una pirámide donde en su cumbre situamos las herramientas más rigurosas e impactantes y en su base las herramientas que pueden aportar evidencias de menor calidad. Esta pirámide se estructuró a partir de los conocimientos más recientes de la RWE y de las recomendaciones de autoridades y sociedades científicas (Figura 1) (33).

En la cúspide de esta pirámide encontramos la "Prueba controlada aleatorizada pragmática". Este tipo de trabajo se diseña de forma similar a los RCT clásicos, donde, sin embargo, no se establecen criterios de inclusión y exclusión. De este modo, se definen a priori los "resultados" que se van a analizar, cómo analizarlos, pero se pueden obtener datos sobre una población más amplia y variada. Por ejemplo, se incluyen pacientes fumadores o

con comorbilidades que normalmente no se incluyen en los estudios RCT tradicionales. A continuación, otra herramienta que puede producir datos muy valiosos es el "Registro de patología o tratamiento". Se trata de un sistema organizado para recopilar datos uniformes sobre resultados específicos en una población definida por una determinada enfermedad, afección o tratamiento. Normalmente, los registros permiten obtener los que se denominan "Big Data", es decir, conjuntos de datos más grandes y complejos, tan voluminosos que los programas informáticos normales de tratamiento de datos no pueden manejarlos. Por supuesto, estos enormes volúmenes de datos pueden utilizarse para responder a preguntas que de otro modo no podrían abordarse. Bajando un peldaño más en la pirámide encontramos los estudios derivados de datos de "Evidencia de perspectiva del mundo real". Un tipo de estudio de cohorte, en que los participantes son enrolados en el estudio antes de que desarrollen esa enfermedad específica. Los otros estudios con menor impacto en la evidencia son los derivados de bases de datos multicéntricas con datos retrospectivos limitados por el uso de una base de datos existente para responder a preguntas clínicas específicas, con el riesgo inherente de parcialidades relacionado con la "adaptación" de los datos de que se dispone. Hasta llegar a la base de la pirámide, donde se identificó el escalón relacionado con la "Experiencia de un experto del sector".

Con estas premisas, se puede afirmar que los estudios RWE son una fuente importante de datos con relación a la AIT. Baste pensar en que gracias a ellos se pueden prever seguimientos de años tras el cese del tratamiento médico y comprender lo que



ocurre en nuestros pacientes que se han sometido a una determinada terapia de desensibilización.

Aunque la mayoría de los estudios no aleatorizados sobre la de eficacia en RWE de la AIT son de tipo retrospectivo e incluyen un número limitado de pacientes, siempre más a menudo se están utilizando grandes bases de datos de prescripciones y datos de facturación para permitir el análisis de un mayor número de pacientes que en el pasado (con las limitaciones y precauciones descritas anteriormente).

De este tipo de enfoque se derivan algunos resultados importantes. Por ejemplo, el trabajo de Wahn demostró retrospectivamente sobre una base de datos de prescripciones, que incluía pacientes con rinitis alérgica y/o asma asociados al polen de abedul, los beneficios de la AIT hasta 6 años después del cese del tratamiento, con una reducción notable de la ingesta de fármacos para estas patologías y una disminución del riesgo de utilizar fármacos para controlar el asma durante el tratamiento (34). Un análisis parecido, realizado por Jutel, investigó la eficacia en RWE de la AIT con alérgenos en el tratamiento de la rinitis alérgica y/o el asma alérgico inducidos por los ácaros del polvo. El trabajo demostró una reducción drástica de la medicación para controlar las dos patologías en los pacientes sometidos a AIT en comparación con los pacientes de control (59,7% frente a 10,8%) y también en el grupo de tratamiento una reducción del riesgo de desarrollar asma con una prolongación del seguimiento hasta seis años (35). Por último, otro ejemplo procede de un estudio retrospectivo que incluyó a más de cien pacientes adultos con asma alérgico que habían utilizado corticosteroides



Figura 1

La pirámide de las evidencias de RWE en la AIT



Figura 1. La propuesta de jerarquía de la evidencia procedente del mundo real sobre la inmunoterapia específica frente a alérgenos inhalantes, desde la mayor a la menor calidad - RCT, prueba controlada aleatorizada; RWE, evidencia del mundo real. Tomado del artículo (33).

inhalados (ICS) durante más de 1 año en un único hospital de Corea. Dicho estudio comparó los parámetros clínicos y los resultados entre el grupo sometido a AIT y el grupo no sometido a AIT y llegó a la conclusión de que, independientemente del tipo de alérgeno, la AIT, a largo plazo, ayudaba a reducir la ingesta diaria de ICS y a conseguir un mejor control en los pacientes con asma alérgico.

### 2.3 Los registros sobre la AIT

El enfoque RWE relacionado con la AIT se está evaluando cada vez más en la comunidad científica europea, donde están empezando a surgir los primeros registros de tratamiento sobre la AIT. En la actualidad, existen el registro promovido por "The British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI)" denominado



"British Registry for Immunotherapy" (BRIT) y el promovido por la "Società di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)" denominado "Italian Registry of Allergen Immunotherapy (RIAIT)" (36,37).

El BRIT es un registro que recoge datos de inmunoterapia de pacientes asistidos por consultores de la BSACI que ejercen en el Reino Unido, pero está siendo adoptado rápidamente por todos los centros donde se practica la inmunoterapia en el Reino Unido.

Este registro se centra en la inmunoterapia contra polen y ácaros, el tratamiento de las reacciones al veneno de avispas y abejas, y el uso de Omalizumab para la urticaria crónica.

El más joven registro RIAIT italiano tiene como objetivo establecer un grupo de pacientes tratados con inmunoterapia específica, con la posibilidad de disponer de datos nacionales, evaluados por centros con experiencia específica en el sector, capaces por tanto de prescribir la AIT de acuerdo con las directrices, y monitorizar la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo en relación con la actuación terapéutica.

De estos registros se espera que en pocos años podamos obtener importantes evidencias sacables de los Big Data similares a las obtenidas de los registros sobre el Asma grave a nivel mundial, europeo y nacional.

## 2.4 Calidad de los estudios RWE sobre la AIT

Como ya se ha abordado en la investigación observacional, así como en los RCT, garantizar una metodología de alta

calidad es fundamental para evitar las parcialidades que comprometan la fiabilidad y validez de los resultados.

Aunque existen diversas herramientas para guiar el proyecto de la investigación observacional con vistas a garantizar procesos sistemáticos y rigurosos, algunas de las más conocidas y utilizadas, también pensadas para las patologías y los planteamientos clínicos en el ámbito respiratorio, son la "Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I)" (38) y más recientemente la "REal Life EVidence AssessmeNt Tool (RELEVANT)" (39).

La herramienta ROBINS-I, puesta a punto por la Cochrane Collaboration, se basa en un enfoque parecido a las herramientas que evalúan el riesgo de parcialidad en los RCT.

La ROBINS-I abarca siete dominios principales utilizando unas preguntas para ayudar a evaluar el riesgo de parcialidad dentro de cada uno de los dominios. Estas evaluaciones dan una puntuación global del riesgo en todos los dominios para el resultado examinado.

La herramienta RELEVANT fue creada en 2019 por miembros del Respiratory Effectiveness Group (REG) y la EAACI y fue puesta a punto inicialmente para aplicarla al asma. La versión final de esta herramienta consta de 21 subtemas (11 de los cuales se consideran críticos y se denominan "subtemas primarios") distribuidos en siete diferentes dominios: Background-Base, Design-Proyecto, Measures-Medidas, Analysis-Análisis, Results-Resultados, Discussion/Interpretation-Discusión/ Interpretación y Conflict of Interest-Conflito de intereses.

Di Bona y sus colegas aplicaron RELEVANT en 2021 con el objetivo de evaluar sistemáticamente la calidad de los estudios observacionales comparativos publicados sobre la AIT. Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica sobre estudios observacionales que analizaban y comparaban la AIT con la farmacoterapia para las alergias respiratorias, evaluando como "resultado" la reducción de los síntomas y/o la reducción del uso de fármacos. Los 14 estudios identificados respaldaron el beneficio real de la AIT en la vida real, que persiste incluso tras la interrupción del tratamiento. Sin embargo, ninguno de ellos cumplía los 7 criterios principales de RELEVANT. Las principales deficiencias se encontraron en el proyecto del estudio (28,6% de los estudios), en los métodos de medición utilizados y en el análisis realizado (64,3% de los estudios) y, por último, en los resultados (78,6% de los estudios), debido a una parcialidad de selección y a la falta de métodos para ajustar los controles. Además, otra deficiencia importante de estos estudios es que en la mitad de ellos no se informó del conflicto de intereses de los autores. Por lo tanto, está claro que es necesario realizar investigaciones observacionales más sólidas sobre la AIT (40).

## CONCLUSIONES

Los estudios RWE sobre ITA son una herramienta útil y necesaria que debería utilizarse junto con los estudios RCT tradicionales para aumentar las evidencias existente sobre este enfoque terapéutico. También la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en un informe reciente



de 2023 sobre el uso de las evidencias del mundo real para las decisiones normativas, afirmaba que estos datos respaldan su uso tanto en la fase de pre-autorización como en las evaluaciones post-aprobación de los medicamentos. El documento también destaca que aún queda trabajo por hacer para anticipar la necesidad de este

tipo de estudios y acelerar su inicio, con vistas a garantizar a los distintos organismos normativos un acceso puntual a las evidencias del mundo real (41). Este paso es fundamental para permitir en particular a los alérgenos menos comunes en la población tener en el futuro una aprobación como medicamentos sostenible

pero con el debido rigor científico.

En conclusión, se puede afirmar que actualmente existen limitaciones metodológicas en muchos trabajos de RWE, pero pueden ser un punto de partida útil para considerar en el futuro resultados de mayor y más importante evidencia en las conclusiones que puedan obtenerse.



### Bibliografía

1. Arasi S, Corsello G, Villani A, Pojano GB. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0519-4>
2. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2020;75(5):1107-1120. <https://doi.org/10.1111/all.14113>
3. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911;177:1572-1573.
4. Frankland AW. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1965;28(1):1-11. <https://doi.org/10.1159/000229629>
5. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics.* 1968;42(5):793-802
6. Ogawa M, Kochwa S, Smith C, Ishizaka K, McIntyre OR. Clinical aspects of IgE myeloma. *N Engl J Med.* 1969;281(22):1217-1220. <https://doi.org/10.1056/NEJM196911272812204>
7. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):437-448. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.129>
8. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy.* 1986;16(5):483-491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1986.tb01983.x>
9. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet.* 1998;351(9103):629-632. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07055-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07055-4)
10. G. Mistrello. Evolution of immunotherapy against pollen allergy. *Current Protein and Peptide Science,* 2023, 24, 488-502.
11. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAAI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>
12. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sublingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2009. *World Allergy Organ J.* 2009;2(11):233-281. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013.e3181c6c379>
13. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-6>
14. Larenas-Linnemann D, Cox LS, Immunotherapy, Allergy Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy A, Immunology, European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):137-145. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60422-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60422-X)
15. Bachert C, Larche M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0078-8>
16. Muraro A, Roberts G. EAAI Guidelines – Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations. [https://www.eaaci.org/documents/Part\\_II\\_-\\_AIT\\_Guidelines\\_-\\_web\\_edition.pdf](https://www.eaaci.org/documents/Part_II_-_AIT_Guidelines_-_web_edition.pdf). Accessed December 15, 2020
17. European Medicines Agency; Committee for medicinal products for human use (CHMP), eds. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006. London, 20. November 2008. Available from website: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf)
18. 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(8):943-948. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
19. Larenas-Linnemann D. How does the efficacy and safety of Oralair® compare to other



## Bibliografia

- products on the market? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:831-850. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S70363>
20. 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(5):969-975. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.030>
21. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(11):1597-1631. <https://doi.org/10.1111/all.13201>
22. Calderón MA, Boyle RJ, Penagos M, Sheikh A. Immunotherapy: the meta-analyses. What have we learned? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):159-173. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.02.002>
23. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(12):1825-1848. <https://doi.org/10.1111/all.13208>
24. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(8):1301-1309. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840>
25. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):339. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1298>
26. Passalacqua G, Canonica GW, Bagnasco D. Benefit of SLIT and SCIT for allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(12):88. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0666-x>
27. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008;133(3):599-609. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1425>
28. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>
29. Muraro A, Roberts G. EAACI Guidelines - Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic Reviews. [https://www.eaaci.org/documents/AIT\\_Guidelines-web\\_version.pdf](https://www.eaaci.org/documents/AIT_Guidelines-web_version.pdf). Accessed December 15, 2020
30. Muraro A, Roberts G, Halcken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. *Allergy.* 2018;73(4):739-743. <https://doi.org/10.1111/all.13420>
31. Fanaroff AC, Califf RM, Harrington RA, et al. Randomized trials versus common sense and clinical observation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):580-589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.069>
32. US Food and Drug Administration. Real-World Evidence. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>. Accessed December 15, 2020
33. Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy: The growing role of observational and randomized trial "Real-World Evidence". *Allergy.* 2021;76:2663-2672. <https://doi.org/10.1111/all.14773>
34. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2019;74(3):594-604. <https://doi.org/10.1111/all.13598>
35. Jutel M, Brüggjenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2020;75(8):2050-2058. <https://doi.org/10.1111/all.14240>
36. Khan S, Krishna MT, Michaelis LJ, et al. BSACI Registry for Immunotherapy (BRIT): Providing safe and effective immunotherapy for allergies and urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2021 Aug;51(8):985-988. doi: 10.1111/cea.13887. PMID: 34337808
37. (s.d.). [riait](https://riait.siaaic.org/). <https://riait.siaaic.org/>
38. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
39. Campbell JD, Perry R, Papadopoulos NG, et al. The REal Life Evidence Assessment Tool (RELEVANT): development of a novel quality assurance asset to rate observational comparative effectiveness research studies. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:21. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0256-9>
40. Di Bona D, Paoletti G, Chu DK, Pepys J, Macchia L, Heffler E, Canonica GW. Allergen immunotherapy for respiratory allergy: Quality appraisal of observational comparative effectiveness studies using the REal Life Evidence Assessment Tool. An EAACI methodology committee analysis. *Clin Transl Allergy.* 2021 Jun 14;11(4):e12033. doi: 10.1002/ctlt.12033. PMID: 34141180; PMCID: PMC8203181
41. Use of real-world evidence in regulatory decision making - EMA publishes review its studies - European Medicines Agency. (s.d.). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-real-world-evidence-regulatory-decision-making-ema-publishes-review-its-studies>



# Nuevos modos de comunicación en relación con las enfermedades alérgicas

Erisa Putro, Mario Lecce, Rosa Molfetta  
y Rossella Paolini

Departamento de Medicina Molecular,  
Laboratorio afiliado al Instituto Pasteur Italia  
Fondazione Cenci Bolognetti,  
Universidad Sapienza de Roma

### INTRODUCCIÓN

Los mastocitos (MC) derivan de células progenitoras hematopoyéticas que colonizan los tejidos vascularizados donde completan su maduración bajo la influencia de factores de crecimiento y estímulos locales (1). Los MC desempeñan un papel clave en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa y son las principales células efectoras de la respuesta alérgica (2-5).

Efectivamente, los MC se caracterizan por la expresión constitutiva del receptor de alta afinidad para las inmunoglobulinas IgE (FcεRI) y la presencia de numerosos gránulos citoplasmáticos que contienen una amplia gama de moléculas bioactivas. La agregación de receptores, que se produce como resultado de la interacción con las inmunoglobulinas de clase E y el antígeno multivalente, proporciona una señal activadora que conduce a la liberación de las moléculas bioactivas contenidas en los gránulos citoplasmáticos, proceso conocido como degranulación de mastocitos, y a la síntesis ex novo de mediadores proinflamatorios (4). Además de liberar mediadores en forma soluble, los MC secretan vesículas extracelulares (EVs) de forma constitutiva o en res-

puesta a diferentes estímulos incluida la activación IgE y dependiente de antígenos (6,7). Las EVs incluyen un grupo heterogéneo de vesículas rodeadas de membrana que, en función de su biogénesis y tamaño, pueden subdividirse en tres subgrupos:

microvesículas, exosomas y cuerpos apoptóticos (8-10). El tamaño de las microvesículas oscila entre 100 y 1.000 nm y se forman por gemación de la membrana plasmática. Los exosomas son vesículas de tamaño más homogéneo (30-150 nm) y

### RESUMEN

#### Palabras clave

- El receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) • IgE • mastocitos
- vesículas extracelulares • microvesículas • exosomas

#### Abreviaturas

- Células dendríticas (DC) • Cuerpos multivesiculares (CMV)
- Lavado broncoalveolar (BAL) • Linfocitos innatos il de tipo 2 (ILC2)
- Linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) • Mastocitos (MC)
- Mastocitos derivados de la médula ósea (BMMC) • Vesículas extracelulares (EVs)

*Los mastocitos residen en tejidos cercanos a las supuestas puertas de entrada de patógenos y actúan "patrullando" su entorno gracias a su capacidad para responder a una plétora de estímulos diferentes. Una vez activados por estos estímulos, los mastocitos activan diferentes respuestas inmunitarias, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, y son las principales células efectoras responsables de la respuesta alérgica. El mecanismo más conocido de activación de los mastocitos implica la agregación del receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) por obra de alérgenos y anticuerpos de clase IgE, pero también algunas toxinas, lipopolisacáridos y complejos antígeno-anticuerpo de clase IgG constituyen estímulos activadores muy comunes. Dependiendo de la vía de activación, los mastocitos responden liberando una amplia gama de mediadores* ▶



## RESUMEN

*proinflamatorios preformados y neosintetizados.*

*Más recientemente, los mastocitos han atraído una considerable atención por su capacidad para liberar vesículas extracelulares (VE), incluidos exosomas y microvesículas, que representan un nuevo modo de comunicación intercelular. Efectivamente, dichas vesículas transportan lípidos, proteínas y ácidos nucleicos derivados de las células donantes, modificando de esta forma la composición y la capacidad funcional de las células receptoras.*

*Pruebas recientes demuestran que la composición de las vesículas derivadas de los mastocitos cambia en función de los estímulos activadores proporcionados por el microentorno, lo que hace que las vesículas liberadas sean capaces de transmitir mensajes diferentes y controlar respuestas biológicas distintas.*

*Este artículo ofrece una visión general de la capacidad de las nano- y micro-vesículas liberadas por los mastocitos para comunicarse con otras células situadas cerca o en puntos distantes y modular, en particular, el proceso inflamatorio asociado a las enfermedades alérgicas.*

*También se hablará de su uso potencial como agentes terapéuticos o como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades alérgicas y otros trastornos relacionados con la activación desregulada de los mastocitos.*

de origen endocítico: vesículas intraluminales que geman dentro de los Cuerpos Multivesiculares (CMV) y se liberan al espacio extracelular en forma de exosomas tras la fusión de los CMV con la membrana plasmática. Los cuerpos apoptóticos son vesículas extremadamente heterogéneas (con un diámetro medio que varía entre 1.000 y 5.000 nm) que son liberados por células en fase de muerte celular programada (Figura 1).

Las microvesículas y los exosomas, una vez liberados en el espacio extracelular, circulan por los fluidos corporales (11) y modulan el comportamiento de las células receptoras, cercanas y lejanas, mediante la transferencia horizontal de moléculas bioactivas, incluidas proteínas, lípidos, ADN, ARN y microARN (12,13). Por ello, se han implicado tanto en fenómenos fisiológicos como en procesos patológicos

que incluyen procesos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y cáncer (14,15).

Las EVs liberadas por los MC pueden transmitir y transferir información biológica, activando tanto los procesos inflamatorios asociados a la respuesta alérgica como la progresión tumoral (6,7). En el curso de la respuesta inmunitaria, los propios MC son plasmados fenotípica y funcionalmente por las EVs derivadas de otras células del sistema inmunitario y liberadas en el punto del daño (16).

Las siguientes secciones ilustrarán brevemente la contribución de las microvesículas y los exosomas como mensajeros intercelulares y, a continuación, se centrarán en el papel de los exosomas liberados por los MC en la modulación de la respuesta inflamatoria asociada a las reacciones alérgicas. También se hablará del uso

potencial de los exosomas como agentes terapéuticos o como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades alérgicas y otros trastornos relacionados con una activación desregulada de los mastocitos.

## 1. Microvesículas y exosomas en la comunicación célula-célula

Un nuevo mecanismo de comunicación celular descrito en la última década se basa en la liberación de vesículas recubiertas de membrana que transportan mensajeros moleculares (8-10). En particular, recientemente las microvesículas y los exosomas han suscitado un gran interés. Los exosomas son nanovesículas de origen endocítico, homogéneas en cuanto a tamaño y morfología, mientras que las microvesículas se generan por gemación de la membrana plasmática y varían en tamaño entre 100 y 1.000 nm (Figura 1). Sin embargo, es importante destacar que las microvesículas y los exosomas también pueden tener dimensiones superponibles y llevar marcadores de identificación similares, lo que a menudo hace que tanto su biogénesis como su clasificación sean ambiguas. A este respecto, de acuerdo con las nuevas directrices publicadas por la Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares, se recomienda utilizar el término "EV" cuando haya incertidumbre sobre el origen subcelular de las vesículas (17). Cada vez son más las pruebas experimentales que atribuyen a estas vesículas diversas funciones, tanto fisiológicas como patológicas, y en la actualidad es generalmente aceptada su contribución a la regulación de la transformación neoplásica,



las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades inflamatorias (14,15).

### 1.1 Los exosomas como vehículos de potenciales biomarcadores y de agentes terapéuticos

Los exosomas son secretados por una amplia gama de células que incluyen tanto

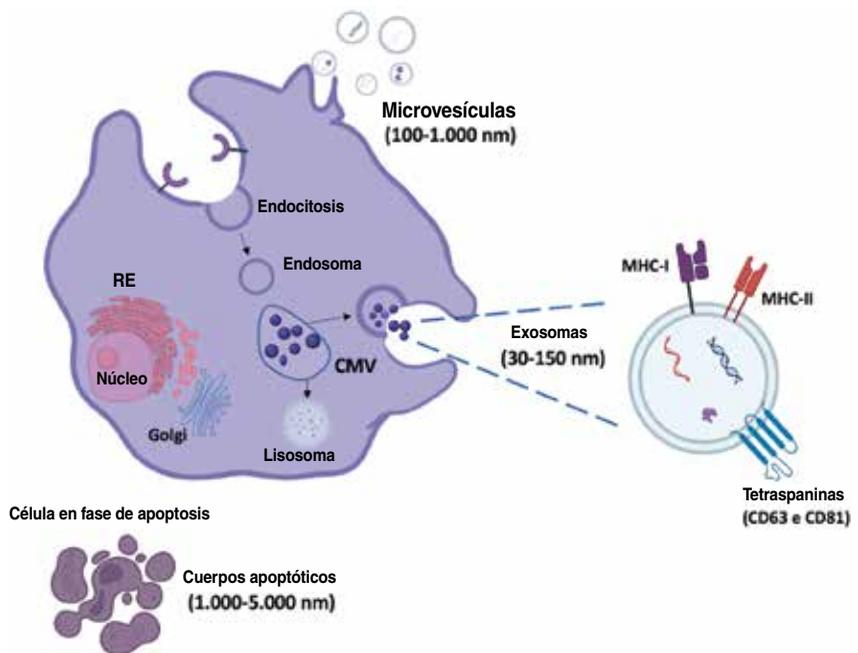
células del sistema inmunitario como las tumorales, y se considera que funcionan como mensajeros intercelulares no sólo a nivel local, sino también a distancia, ya que se han encontrado en la mayoría de los fluidos biológicos, incluidos la sangre, la orina, la saliva y en los lavados broncoalveolares (BAL) (8-11).

Los exosomas están formados por una

doble capa lipídica, contienen proteínas tanto expuestas en su superficie como transportadas internamente junto con numerosos ácidos nucleicos, incluidos ADN, ARNm y microARN, como se ilustra esquemáticamente en la Figura 1. Las proteínas y los ácidos nucleicos están protegidos por una doble capa lipídica que les confiere un alto grado de estabilidad, y entre los componentes moleculares que transportan hay numerosos micro-ARN que han demostrado su utilidad como biomarcadores tanto con fines diagnósticos como para el seguimiento de tratamientos terapéuticos (12-15).

De considerable interés fueron los resultados obtenidos del análisis de los perfiles proteómicos y transcriptómicos de estas vesículas, que revelaron tanto la presencia ubicua de proteínas, incluidas las tetraspaninas, como de moléculas específicas de tejido (18). Esta característica puede aprovecharse para dirigir exosomas ingenierizados y cargados con fármacos específicos únicamente hacia concretas células diana (Figura 2).

**Figura 1** Biogénesis y composición de las vesículas extracelulares



**Figura 1.** Las vesículas extracelulares incluyen microvesículas, exosomas y cuerpos apoptóticos. Las microvesículas son liberadas por la membrana plasmática mediante protrusión o gemación de la membrana plasmática; los exosomas son nanovesículas liberadas por compartimentos endosómicos específicos, denominados Cuerpos Multivesiculares (CMV), tras su fusión con la membrana plasmática; los cuerpos apoptóticos se generan por la invaginación de la membrana plasmática de células en fase de apoptosis. La ampliación de la derecha muestra los principales componentes moleculares de los exosomas. La mayoría de ellos son compartidos con las microvesículas. Modificado por Lecce et al. (2020) utilizando Biorender.com.

## 2. Enfoques terapéuticos basados en el uso de exosomas en enfermedades alérgicas

### 2.1 Exosomas y patologías alérgicas

Durante las reacciones alérgicas, los exosomas liberados por distintos tipos celulares contribuyen potenciando o inhibiendo distintas fases de la reacción y potencialmente se podrían manipular para pensar nuevos enfoques terapéuticos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas (19,20).

Durante la instauración de una reacción



alérgica, la fase de sensibilización se produce como consecuencia de la alteración de la barrera cutánea o pulmonar, a nivel de la cual las señales inflamatorias procedentes de las células epiteliales, incluidas las proporcionadas por la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) y de las citocinas IL-25 e IL-33, son capaces de promover la activación de los linfocitos innatos il de tipo 2 (ILC2), marcando el inicio de una respuesta preferente de tipo T helper 2 (Th2) (21). En este contexto, es interesante destacar que las células dendríticas (DC) activadas por TSLP son capaces de liberar exosomas que guían la prolifera-

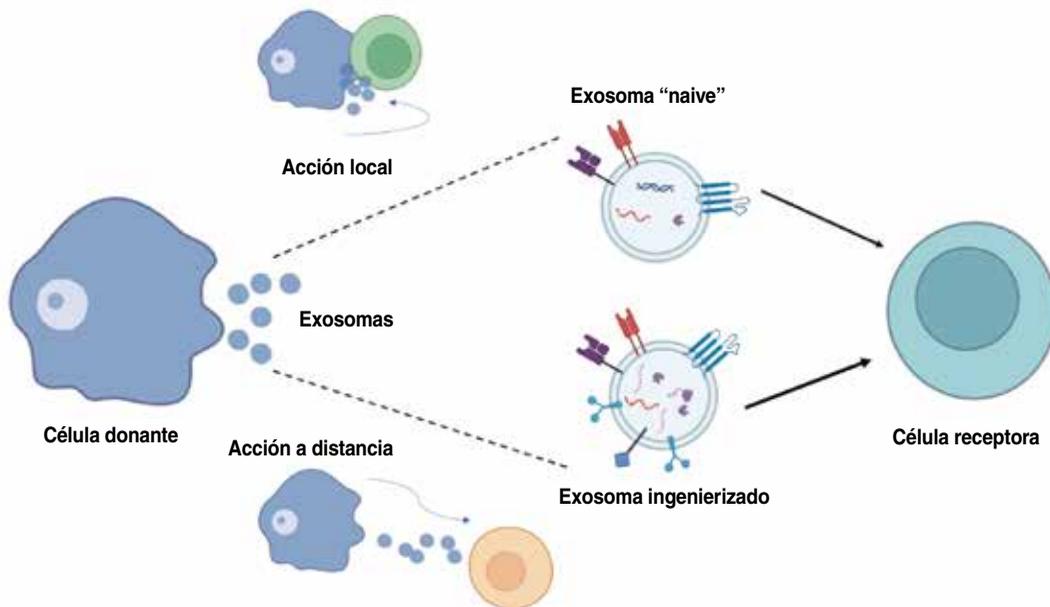
ción de linfocitos T CD4+ y la diferenciación de la subpoblación Th2. Además, tanto los exosomas liberados por las DC como los linfocitos B pueden transportar alérgenos en su interior y son capaces de promover la producción de citocinas de tipo Th2 (22,23).

Al analizar el contenido de los exosomas liberados en los BAL de pacientes con asma, se encontró la presencia de numerosos microARN que promueven la producción de citocinas de tipo Th2 (24,25). Durante la fase desencadenante, tanto los MC, como se describe en detalle en la siguiente subsección, como los eosinófilos

son capaces de liberar exosomas que regulan positivamente la reacción alérgica.

En particular, los exosomas derivados de los eosinófilos actúan de forma autocrina promoviendo tanto la migración de los eosinófilos de la sangre al tejido del lugar de reacción como su función efectora induciendo la producción de especies reactivas del oxígeno y de óxido nítrico (26). En los pacientes asmáticos, esto contribuye a la muerte de las células epiteliales alveolares, retrasa el proceso de reparación y aumenta la proliferación de las células musculares lisas, provocando la obstrucción de las vías respiratorias y la remodelación de los tejidos.

**Figura 2** Los exosomas como vehículos de biomoléculas y de agentes terapéuticos



**Figura 2.** Los exosomas son secretados por una gran variedad de células tanto del sistema inmunitario como tumorales, y actúan como mensajeros intercelulares no sólo a nivel local, sino también a distancia. El exosoma "naive" se puede ingenierizar para aumentar su capacidad de transportar biomoléculas y/o fármacos. El exosoma ingenierizado también podrá ser captado por la célula receptora con mayor eficacia que el exosoma "naive". Creado por Biorender.com.



dos (27). También los neutrófilos pueden participar en la fase tardía de la reacción y actuar con un mecanismo parecido al que se acaba de describir, que implica pues la liberación de exosomas capaces de actuar de forma autocrina, amplificando el proceso inflamatorio y provocando una mayor remodelación de las vías respiratorias (28). En este contexto, el uso de fármacos para inhibir la producción de exosomas podría interferir en su acción deletérea y aliviar los síntomas asociados a la fase tardía del asma alérgica.

## 2.2 Papel de los exosomas derivados de mastocitos y su potencial terapéutico

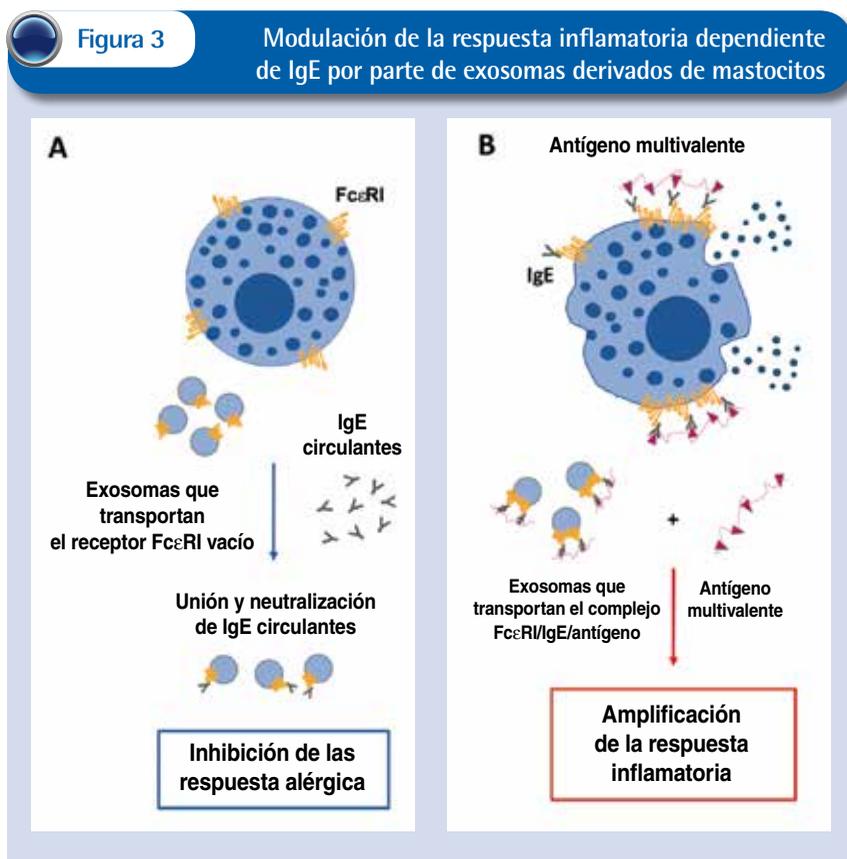
Numerosos estudios han demostrado que durante una reacción alérgica, el diálogo entre los MC y otros efectores celulares está mediado principalmente por EVs producidas por los propios MC tras la activación inducida por la agregación del receptor FcεRI (29).

En uno de estos primeros estudios, Kormelink y sus coautores demostraron que los MC liberan microvesículas y exosomas incluso en ausencia de activación, pero que tras la estimulación dependiente de antígenos aumenta la cantidad de vesículas liberadas en el medio de cultivo (30). Además, las EVs derivadas de los MC activados están enriquecidas con el marcador CD63, difieren en tamaño y composición lipídica y contienen una mayor cantidad de mediadores biológicamente activos con respecto a las derivadas de MC en reposo (30).

Al analizar la composición molecular de las EVs aisladas de cultivos primarios de

MC generadas a partir de precursores de médula ósea (BMDC), se ha destacado la presencia de mayores cantidades de proteasas (triptasa y carboxipeptidasa A) e IL-4 en las EVs liberadas tras una estimulación dependiente de antígeno en

comparación con las vesículas liberadas de forma constitutiva (31), lo que sugiere su función reguladora. En relación con la actividad biológica de las EVs liberadas por los MC activados, Valadi y coautores también informaron de la presencia de



**Figura 3.** (A) En ausencia de un estímulo, los mastocitos liberan exosomas portadores de receptores FcεRI vacíos que son capaces de unirse y neutralizar la IgE circulante, reprimiendo la respuesta alérgica. (B) Tras la agregación del receptor inducida por la unión de un antígeno multivalente con las IgE ligadas al receptor FcεRI, los mastocitos liberan exosomas que transportan en su superficie todo el complejo FcεRI/IgE/antígeno, que actúa, cooperando con el antígeno multivalente soluble, en la amplificación de la respuesta alérgica. Creado parcialmente por Biorender.com.



miRNA que pueden transferirse a células receptoras distintas de los MC alterando su función (12, 32).

En el caso de los MC humanos activados por la agregación del receptor FcεRI, las EVs liberadas por los MC son reconocidas e internalizadas por los ILC2 y son capaces, al portar un miRNA selectivo (miR103a-3p), de aumentar la producción de IL-5, potenciando así el proceso inflamatorio (33).

Mediante la producción de exosomas, los MC pueden regular indirectamente la respuesta adaptativa, induciendo in vivo la maduración de las DC y la presentación del antígenos a los linfocitos T (34). Además, los exosomas fomentan, in vitro, la expansión y diferenciación de los linfocitos TCD4+ "naive" en linfocitos Th2, mediante el enlace directo entre el ligando de OX40, expuesto en su superficie, y el receptor OX40 presente en la superficie de los linfocitos T (35). EVs derivadas de MCs de pacientes con psoriasis, también pueden liberar fosfolipasa A2 de forma selectiva, contribuyendo a una mayor respuesta T específica en estos pacientes (36). Varios estudios han informado de un papel crítico de los MC, atribuible a su producción de exosomas, también en la regulación de la neuroinflamación. En respuesta a infecciones y toxinas, los MC interactúan con las células de la microglía, que se activan liberando citocinas proinflamatorias. Recientemente se ha demostrado que la interacción entre los MC y la microglía tiene lugar gracias a la liberación de EVs por parte de los MC activados por lipopolisacárido y la transferencia selectiva de miR-409-3p desde el interior de las vesículas a la microglía. Esto provoca la

activación de NF-κB como resultado de la escasa expresión de receptores nucleares específicos, fomentando la activación de la microglía con consiguiente manifestación de neuroinflamación (37).

A pesar de estas evidencias experimentales, el papel de las EVs derivadas de los MC en la regulación de las reacciones alérgicas sigue siendo controvertido. Un estudio reciente ha demostrado que las EVs liberadas por MC murinos cultivados in vitro exponen el receptor FcεRI y que la inyección intravenosa de estas vesículas en un modelo murino de asma alérgica inducida por exposición a ovoalbúmina disminuye las IgE séricas específicas para la ovoalbúmina (38). Estos datos sugieren que el uso de exosomas portadores del receptor FcεRI libre (es decir, no unido a IgE) podría representar un nuevo enfoque terapéutico capaz de limitar la fase de sensibilización de los MC.

Más recientemente, mi grupo de investigación demostró que los exosomas aislados de MC murinos activados tras la estimulación antigénica llevan tanto el receptor FcεRI como inmunocomplejos IgE/antígeno multivalente en su superficie y que estos exosomas son capaces de ser captados por los MC sensibilizados y fomentar su degranulación de forma dependiente de la dosis y a niveles comparables a los inducidos por el antígeno multivalente (39). A partir de sueros de individuos atópicos, también hemos aislado exosomas que transportan IgE en cantidades proporcionales a los niveles de anticuerpos presentes en el suero (39). Por tanto, estas nanovesículas podrían actuar favoreciendo la fase de sensibilización.

También es verosímil que los exosomas

liberados por los MC activados que exponen el complejo IgE/antígeno también sean reconocidos e internalizados por monocitos y DC de sujetos atópicos que expresan el receptor FcεRI (40). Su captación por las DC podría favorecer el procesamiento y la presentación del antígeno a los linfocitos T, contribuyendo a amplificar aún más la respuesta alérgica.

Como se ilustra en la Figura 3, se puede suponer que los MC en ausencia de un estímulo antigénico sean capaces de liberar exosomas portadores del receptor FcεRI vacío y sean capaces de unirse a la IgE circulante y regular negativamente la respuesta inflamatoria (Figura 3, panel A). Los MC sensibilizados (es decir, con IgE unida al receptor FcεRI) activados por el reconocimiento del antígeno multivalente, liberan exosomas que transportan todo el complejo FcεRI/IgE/antígeno y, por lo tanto, pueden actuar juntamente con el antígeno multivalente, amplificando la reacción alérgica (Figura 3, panel B).

En general, los resultados ilustrados y discutidos en esta sección demuestran que los exosomas y las microvesículas liberadas por los MC pueden transportar mensajeros moleculares a las células receptoras capaces de modular la respuesta inflamatoria en sentido negativo o positivo, y que se necesitan más estudios para aclarar su función real in vivo.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Conclusiones y perspectivas futuras  
Los exosomas, debido a su papel tanto en condiciones fisiológicas como patológicas y a los recientes avances tecnológicos que



permiten su rápida purificación y caracterización, han cambiado significativamente muchas áreas de la ciencia clínica. La fase de experimentación es alentadora y los exosomas también podrían representar un valioso apoyo terapéutico en las enfermedades alérgicas, que se están convirtiendo en una importante amenaza sanitaria a escala mundial y también representan una importante carga económica.

Las reacciones alérgicas pueden considerarse como una reacción exagerada del sistema inmunitario caracterizada por una producción masiva y desregulada de anticuerpos IgE en respuesta a un antígeno extraño pero inocuo. El uso de exosomas ingenierizados para portar el receptor FcεRI0 vacío capaz de unirse a la IgE libre

presente en el suero podría tener efectos inmunomoduladores beneficiosos, lo que sugiere su potencial uso prometedor con vistas a enfoques terapéuticos dirigidos a inhibir la respuesta inflamatoria mediada por IgE en sujetos atópicos. Además, la puesta a punto de vesículas modificadas para que tengan una mayor propensión a fusionarse con las membranas de células receptoras específicas podría aumentar las capacidades terapéuticas.

Desde otro punto de vista, las alergias pueden considerarse como una respuesta caracterizada por una infraproducción de anticuerpos IgG específicos de antígeno de alta afinidad capaces de proteger al cuerpo frente a las funciones efectoras mediadas por IgE. En este caso, como alternativa a

la terapia hiposensibilizante actual se podrían administrar a individuos alérgicos los exosomas ingenierizados para transportar moléculas capaces de corregir la respuesta privilegiando la diferenciación de los linfocitos Th1 en detrimento de los Th2.

Por último, otro enfoque que está en fase de desarrollo como posible estrategia terapéutica, en particular para las personas asmáticas, consiste en el uso de inhibidores de la producción de EVs para impedir que las vesículas amplifiquen la respuesta inflamatoria.

La plena aplicación de lo descrito no es fácil ni inmediata, por lo que son necesarios nuevos estudios que, en función de sus resultados, podrían garantizar futuras innovaciones terapéuticas.



## Bibliografía

1. Gurish MF, Austen KF. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity*. 2012;37(1):25-33. doi: 10.1016/j.immuni.2012.07.003
2. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2004 Oct;4(10):787-99. doi: 10.1038/nri1460.
3. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2007 May;7(5):365-78. doi: 10.1038/nri2072.
4. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):693-704. doi: 10.1038/nm.2755.
5. Frossi B, Mion F, Tripodo C, et al. Rheostatic Functions of Mast Cells in the Control of Innate and Adaptive Immune Responses. *Trends Immunol*. 2017 Sep;38(9):648-656. doi: 10.1016/j.it.2017.04.001.
6. Carroll-Portillo A, Surviladze Z, Cambi A, et al. Mast cell synapses and exosomes: membrane contacts for information exchange. *Front Immunol*. 2012 Mar 15;3:46. doi: 10.3389/fimmu.2012.00046.
7. Groot Kormelink T, Arkesteijn GJ, van de Lest CH, et al. Mast Cell Degranulation Is Accompanied by the Release of a Selective Subset of Extracellular Vesicles That Contain Mast Cell-Specific Proteases. *J Immunol*. 2016 Oct 15;197(8):3382-3392. doi: 10.4049/jimmunol.1600614.
8. Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2009 Aug;9(8):581-93. doi: 10.1038/nri2567.
9. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013 Feb 18;200(4):373-83. doi: 10.1083/jcb.201211138
10. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:255-89. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.
11. Caby MP, Lankar D, Vincendeau-Scherrer C, et al. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *Int Immunol*. 2005 Jul;17(7):879-87. doi: 10.1093/intimm/dxh267
12. Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic



## Bibliografía

- exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007 Jun;9(6):654-9. doi: 10.1038/ncb1596.
13. Zaborowski MP, Balaj L, Breakefield XO, et al. Extracellular Vesicles: Composition, Biological Relevance, and Methods of Study. *Bioscience.* 2015 Aug 1;65(8):783-797. doi: 10.1093/biosci/biv084.
14. Dini L, Tacconi S, Carata E, et al. Microvesicles and exosomes in metabolic diseases and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Feb;51:27-39. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.008.
15. Ciardiello C, Cavallini L, Spinelli C, et al. Focus on Extracellular Vesicles: New Frontiers of Cell-to-Cell Communication in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 6;17(2):175. doi: 10.3390/ijms17020175.
16. Shefler I, Salamon P, Mekori YA. Extracellular Vesicles as Emerging Players in Inter-cellular Communication: Relevance in Mast Cell-Mediated Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 25;22(17):9176. doi: 10.3390/ijms2217917616.
17. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018 Nov 23;7(1):1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.
18. Simpson RJ, Lim JW, Moritz RL, et al. Exosomes: proteomic insights and diagnostic potential. *Expert Rev Proteomics.* 2009 Jun;6(3):267-83. doi: 10.1586/epr.09.17.
19. Admyre C, Telemo E, Almqvist N, et al. Exosomes - nanovesicles with possible roles in allergic inflammation. *Allergy.* 2008 Apr;63(4):404-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01600.x.
20. Alashkar Alhamwe B, Potaczek DP, Miethel S, et al. Extracellular Vesicles and Asthma-More Than Just a Co-Existence. *Int J Mol Sci.* 2021 May 7;22(9):4984. doi: 10.3390/ijms22094984.
21. Huang L, Zhang X, Wang M, et al. Exosomes from Thymic Stromal Lymphopoietin-Activated Dendritic Cells Promote Th2 Differentiation through the OX40 Ligand. *Pathobiology.* 2019;86(2-3):111-117. doi: 10.1159/000493013.
22. Vallhov H, Gutzeit C, Hultenby K, et al. Dendritic cell-derived exosomes carry the major cat allergen Fel d 1 and induce an allergic immune response. *Allergy.* 2015 Dec;70(12):1651-5. doi: 10.1111/all.12701.
23. Admyre C, Bohle B, Johansson SM, et al. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Dec;120(6):1418-24. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.040.
24. Levänen B, Bhakta NR, Torregrosa Paredes P et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):894-903. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.039
25. Simpson LJ, Patel S, Bhakta NR, et al. A microRNA upregulated in asthma airway T cells promotes TH2 cytokine production. *Nat Immunol.* 2014 Dec;15(12):1162-70. doi: 10.1038/ni.3026.
26. Cañas JA, Sastre B, Mazzeo C, et al. Exosomes from eosinophils autoregulate and promote eosinophil functions. *J Leukoc Biol.* 2017 May;101(5):1191-1199. doi: 10.1189/jlb.3AB0516-233RR.
27. Cañas JA, Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells. *Clin Exp Allergy.* 2018 Sep;48(9):1173-1185. doi: 10.1111/cea.13122
28. Sadik CD, Luster AD. Lipid-cytokine-chemokine cascades orchestrate leukocyte recruitment in inflammation. *J Leukoc Biol.* 2012 Feb;91(2):207-15. doi: 10.1189/jlb.0811402.
29. Lecce M, Molfetta R, Milito ND, et al. FcεRI Signaling in the Modulation of Allergic Response: Role of Mast Cell-Derived Exosomes. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 30;21(15):5464. doi: 10.3390/ijms21155464.
30. Groot Kormelink T, Arkesteijn GJ, van de Lest CH et al. Mast Cell Degranulation Is Accompanied by the Release of a Selective Subset of Extracellular Vesicles That Contain Mast Cell-Specific Proteases. *J Immunol.* 2016 Oct 15;197(8):3382-3392. doi: 10.4049/jimmunol.1600614.
31. Liang Y, Huang S, Qiao L et al. Characterization of protein, long noncoding RNA and microRNA signatures in extracellular vesicles derived from resting and degranulated mast cells. *J Extracell Vesicles.* 2019 Dec 6;9(1):1697583. doi: 10.1080/20013078.2019.1697583.
32. Ekström K, Valadi H, Sjöstrand M, et al. Characterization of mRNA and microRNA in human mast cell-derived exosomes and their transfer to other mast cells and blood CD34



Bibliografía

progenitor cells. *J Extracell Vesicles*. 2012 Apr 16;1. doi: 10.3402/jev.v1i0.18389.

33. Toyoshima S, Sakamoto-Sasaki T, Kurosawa Y, et al. miR103a-3p in extracellular vesicles from FcεRI-aggregated human mast cells enhances IL-5 production by group 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May;147(5):1878-1891. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.002.

34. Skokos D, Botros HG, Demeure C, et al. Mast cell-derived exosomes induce phenotypic and functional maturation of dendritic cells and elicit specific immune responses in vivo. *J Immunol*. 2003 Mar 15;170(6):3037-45. doi: 10.4049/jimmunol.170.6.3037.

35. Li F, Wang Y, Lin L, et al. Mast Cell-

Derived Exosomes Promote Th2 Cell Differentiation via OX40L-OX40 Ligation. *J Immunol Res*. 2016;2016:3623898. doi: 10.1155/2016/3623898.

36. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med*. 2016 Oct 17;213(11):2399-2412. doi: 10.1084/jem.20160258.

37. Hu L, Si L, Dai X, et al. Exosomal miR-409-3p secreted from activated mast cells promotes microglial migration, activation and neuroinflammation by targeting Nr4a2 to activate the NF-κB pathway. *J Neuroinflammation*. 2021 Mar 9;18(1):68. doi:

10.1186/s12974-021-02110-5.

38. Xie G, Yang H, Peng X, et al. Mast cell exosomes can suppress allergic reactions by binding to IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):788-791. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.040.

39. Molfetta R, Lecce M, Quatrini L, et al. Immune complexes exposed on mast cell-derived nanovesicles amplify allergic inflammation. *Allergy*. 2020 May;75(5):1260-1263. doi: 10.1111/all.14103.

40. Groot Kormelink T, Mol S, de Jong EC, et al. The role of extracellular vesicles when innate meets adaptive. *Semin Immunopathol*. 2018 Sep;40(5):439-452. doi: 10.1007/s00281-018-0681-1.



Since 1945, a constant commitment to improving the health of allergic patients





## RESEÑAS

### Las dietas veganas desde un punto de vista alergológico

Vegan diets from an allergy point of view  
Position paper of the DGAKI working group on food allergy

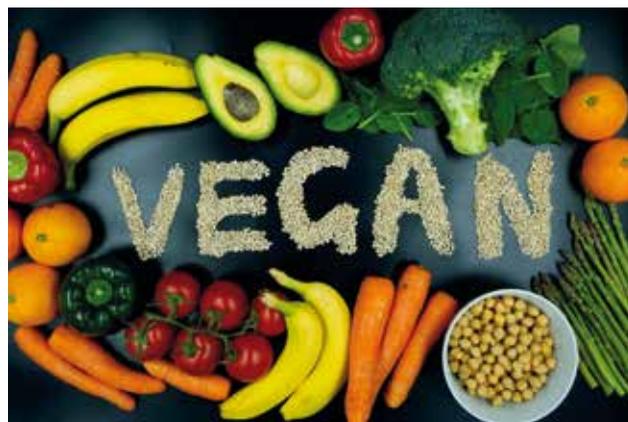
Reese I. et al. *Allergologie select* vol. 7, 57-83, 2023

La dieta vegana es una dieta que excluye por completo el consumo de productos de origen animal y parece conquistar cada vez más popularidad. Por ejemplo, se calcula que el número de veganos en Alemania ha pasado de menos de 80.000 en 2008 a casi 1,6 millones en 2022, y que la producción de productos sustitutos de la carne ha aumentado un 37% en solo un año, entre 2019 y 2020. Según una encuesta de mercado de 2016, la decisión de acogerse a una dieta vegana está relacionada principalmente con el bienestar de los animales (en el 60 % de los casos) y sólo en menor medida (8 %) con motivos de salud, pero también pueden ser decisivos otros factores, como razones religiosas o el deseo de adoptar un estilo de vida más sostenible. En general, se considera que las dietas a base de productos vegetales son más sanas, sobre todo en relación con las enfermedades cardiovasculares, la diabetes de tipo 2 y el cáncer, pero a menudo corren el riesgo de ser deficitarias en determinados macro y micronutrientes. Además, el uso de sucedáneos veganos, a menudo ultraprocesados, también puede plantear riesgos relacionados con las alergias, ya que no siempre se dispone de información precisa sobre los ingredientes presentes.

Estos temas se han tratado a fondo en un documento de posición de la Sociedad Alemana de Alergología e Inmunología Clínica (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, DGAKI). En dicho documento, los autores presentan los beneficios, limitaciones y riesgos de las dietas veganas, especialmente en relación con las alergias. En cuanto a los aspectos nutricionales, destacan que para garantizar la ingesta diaria recomendada de los distintos nutrientes es indispensable consumir a diario legumbres, especialmente soja, frutos secos, semillas, patatas y otras verduras, así como cereales integrales, y presentan un ejemplo de plan de dieta vegana equilibrada (para adultos; Tabla 1 del documento original). La dieta vegana suele ser pobre en calcio, hierro, vitamina B12, zinc, yodo, selenio y ácidos grasos

omega-3 de cadena larga. Además de complementar estos importantes elementos, es indispensable garantizar un aporte adecuado de proteínas, sobre todo en términos de calidad. Esto está relacionado con la proporción de aminoácidos esenciales en la fuente proteica, y suele ser significativamente mayor en las fuentes animales que en las vegetales. Entre las estrategias útiles para satisfacer las necesidades proteínicas se incluyen el consumo de mayores cantidades de la fuente de proteínas, la combinación de diferentes fuentes de proteínas vegetales, el uso de suplementos de aminoácidos o de aislados y concentrados de proteínas en la producción de productos veganos.

Los sucedáneos de la leche de vaca son un buen ejemplo del riesgo de no satisfacer las necesidades nutricionales utilizando productos sustitutos. Efectivamente, en comercio se puede encontrar una gran variedad de bebidas alternativas a la leche, elaboradas a partir de distintas fuentes vegetales (por ejemplo, "leche de" soja, arroz, almendras, anacardos, avena, cebada...), pero el perfil nutricional de estos productos es bastante diferente al de la leche, sobre todo en lo que se refiere a proteínas, calcio y vitaminas. Los autores discuten estos aspectos y, en la Tabla 4 del artículo original, presentan una comparación de los valores nutricionales (valor energético, proteínas, carbohidratos, grasas y calcio) de la leche de vaca y el yogur con los de algunos productos alternativos con una base vegetal. La recomendación para quienes decidan pasarse a una dieta vegana es sustituir la leche por bebidas a base de soja enriquecidas con calcio. Además de los aspectos nutricionales, también hay que tener en cuenta el potencial alergénico de





las bebidas vegetales, que no sólo está relacionado con el ingrediente principal, sino también con la presencia de otros componentes, como los aislados de proteínas vegetales (utilizados para aumentar el contenido proteínico de las bebidas) que pueden no figurar en la etiqueta.

Reese y sus colegas también analizan otros productos vegetales sustitutivos desde la perspectiva de las alergias. Uno de los riesgos es que los pacientes alérgicos a proteínas animales elijan productos veganos por considerarlos seguros. Sin embargo, la etiqueta "vegano" sólo se refiere a la ausencia de componentes de origen animal entre los ingredientes, pero no excluye una posible contaminación relacionada con la producción, como demuestra un estudio sobre 30 alimentos veganos, en el que se detectó la presencia accidental de leche en algunos productos de confitería. Además, las principales fuentes de proteínas vegetales, como las legumbres y los frutos secos, se encuentran entre las causas más importantes de reacciones anafilácticas. Los autores evalúan detalladamente los distintos grupos, como las legumbres (cacahuets, soja, altramuces, guisantes), los frutos de cáscara y las semillas (anacardos, avellanas, sésamo, semillas de cáñamo) y el trigo, proporcionando información sobre su uso, prevalencia, alérgenos, posibles reacciones cruzadas y etiquetado.

Otro aspecto interesante que los autores destacan es que muchos productos veganos listos para el consumo están muy procesados y elaborados (alimentos ultraprocesados) para hacerlos más apetecibles y parecidos a los productos animales en cuanto a sabor, aspecto y consistencia. Esto lleva a tener alimentos demasiado ricos en sal, azúcar y almidón, pero pobres en proteínas, fibra y micronutrientes, lo que compromete la calidad nutricional y reduce o anula los beneficios asociados a una dieta vegana. Además, debido a su procesamiento intensivo, el potencial alérgico de estos productos no puede evaluarse por completo y es necesario efectuar más estudios al respecto. También hay que tener en cuenta que el escaso contenido de fibras alimentarias en los alimentos ultraprocesados podría alterar el microbioma intestinal y tener efectos negativos en las respuestas inmunitarias.

Los autores concluyen insistiendo en que las personas que opten por una dieta vegana deben ser conscientes de sus limitaciones e implicaciones para la salud, y recomiendan que acudan a un experto para un asesoramiento nutricional.

## Un caso extraordinario de dermatitis por contacto con níquel

Contact allergy to a meteorite: An interesting consequence of nickel allergy

Malinauskiene L. *Contact Dermatitis*, vol. 79, issue 1, 36-37 Jul 2018.  
doi: 10.1111/cod.12974.

Este informe de caso bastante curioso apareció en la revista *Contact Dermatitis* en 2018. Un joven (28 años) padecía desde hacía seis meses una dermatitis en la mano derecha, concretamente en la cara interna del dedo meñique, con lesiones eritematosas y picazón en la zona en contacto con la alianza de boda. El hombre también tenía dermatitis en el abdomen a la altura de la hebilla del cinturón. Lo que hizo especialmente interesante un caso que parecía bastante común de dermatitis de contacto fue la peculiaridad del anillo. La joya, de oro blanco, estaba decorada con incrustaciones procedentes de un meteorito\*. El anillo se muestra en la Figura 1 de la obra original y el artículo sólo indica que se compró en una boutique especializada.

El paciente acudió al Centro de Neumología y Alergología de la Universidad de Vilnius (Lituania), donde se le realizaron pruebas epicutáneas con la serie estándar europea y la serie metales (Chemotchenique Diagnostic). Las lecturas del segundo día (D2) mostraron una reacción muy fuerte al níquel (+++; sulfato de níquel 5% pet.) y reacciones claramente positivas al cobalto y al paladio (++; cloruro de cobalto 1% pet.; cloruro de paladio 2% pet.). El anillo se examinó minuciosamente en el Departamento de Geología y Mineralogía de la Universidad de Vilnius, utilizando un microscopio binocular y un espectrómetro de energía dispersiva acoplado a un microscopio electrónico de barrido. El material meteorítico se identificó como de tipo ferroso (clase IVA), compuesto por un 90% de hierro y un 7% de níquel, además contenía fósforo (0,3%) y cobalto (0,7%). Según el artículo, se trata-



ba de fragmentos de los meteoritos Gibeon (descubierto en Namibia en 1836) y Muonionalusta (descubierto en el norte de Escandinavia en 1906).

Para evaluar la liberación de níquel y cobalto del anillo, se utilizaron test comerciales, respectivamente, el Chemo Nickel Test™ (prueba de dimetilglioxima) y el Chemo cobalt test™ (que contiene sal nitrosa), ambos producidos por Chemotchenique Diagnostic. La prueba del cobalto dio negativo, mientras que la del níquel dio positivo, pero sólo en la parte con los fragmentos de meteorito, lo que confirma que el níquel fue la causa de la dermatitis de contacto en la mano y, posiblemente, también de la reacción en el abdomen. El paciente dejó de llevar el anillo y la dermatitis se resolvió.

En realidad, se trata del segundo caso, descrito en la literatura de alergia de contacto, debido a una pieza de joyería fabricada con partes de meteorito. El primer caso fue publicado en 2014 por un grupo de dermatólogos suizos e informaba de un caso sorprendentemente similar de

un hombre de 31 años que durante ocho semanas tuvo dermatitis en el dedo anular, donde llevaba la alianza de boda, y en el vientre, cerca de la hebilla del cinturón. Las pruebas epicutáneas mostraron positividad para el sulfato de níquel (+++) y la prueba de la dimetilglioxima en el anillo detectó la presencia de níquel. También en este caso, el anillo, comprado en París, estaba hecho de un material meteorítico (meteorito de Gibeon). Ambos trabajos representan casos "extraordinarios" de dermatitis de contacto, relacionados con la sensibilización a un alérgeno más bien "ordinario", por así decirlo, como el níquel.

*\*En los últimos años se ha desarrollado un mercado muy provechoso y miles de fragmentos de meteoritos se ponen a la venta en Internet. Además de ofrecerse en sitios especializados, también acaban en diversos canales de venta e incluso Christie's celebró recientemente una subasta con varios lotes de meteoritos sold out muy rápidamente.*



Figura 1. Imagen de meteorito ferroso Widmanstätten

## Un caso inusual de alergia respiratoria ocupacional

Unusual allergen in a butcher with respiratory symptoms

Sander I. et al. *Allergologie select*  
vol. 4, 105-109, 2 Dec. 2020

En este trabajo se describe un caso inusual de alergia ocupacional. Se trataba de un hombre de 37 años, fumador desde hacía 20 años y con antecedentes de alergias al polen y asma bronquial, que también llevaba ocho años padeciendo problemas respiratorios, no de temporada, relacionados con su trabajo en una gran empresa de procesamiento de carnes de Frankfurt (Alemania). El paciente presentaba ataques de tos seca y estornudos mientras preparaba salchichas y utilizaba mezclas de especias. Por la tarde, cuando pasaba a la producción de croquetas de pollo (Figura 1), sus síntomas empeoraban llegando a



manifestar disnea y erupciones cutáneas hasta tal punto que tuvo que duplicar la dosis del aerosol para el asma (dipropionato de beclometasona y fumarato de formeterol 200 µg/6 µg por administración).

Entre los posibles factores desencadenantes figuraban algunas especias (por ejemplo, el pimentón y la pimienta) y algunos aditivos en polvo que contenían transglutaminasas de origen bacteriano. La transglutaminasa (o "pegamento para carne") es una enzima capaz de inducir la reticulación de las proteínas y se utiliza cada vez más en la producción de productos a base de carne, pescado y lácteos, ya que mejora la consistencia y el aspecto de los productos procesados. Además de la transglutaminasa, los aditivos utilizados en la empresa podían contener otros componentes capaces de facilitar la estabilización, como proteínas del trigo o de la leche.

El paciente fue sometido a exámenes instrumentales y de laboratorio. Las pruebas de función pulmonar (pletismografía corporal) mostraron una obstrucción leve e hiperreactividad bronquial. Utilizando técnicas electroforéticas se analizaron las proteínas de dos muestras de la mezcla de enzimas utilizada en la planta. Dado que se desconocía la composición de la mezcla y, por tanto, no podía excluirse la presencia de otros componentes capaces de inducir sensibilización, se incluyó también en el análisis un preparado comercial que contenía específicamente la transglutaminasa de la bacteria *Streptomyces mobaraensis* (Activa). En los preparados utilizados en la producción, era evidente la presencia de múltiples bandas a 67, 40, 33, 16, 15, 13 y 12 kDa, mientras que en la muestra Activa, sólo eran visibles tres bandas a 67, 40 y 12 kDa. Los resultados de la electrotransferencia (Western blot) mostraron que sólo la banda de 40 kDa era reconocida por el suero del paciente, tanto en la mezcla utilizada en el trabajo como en la muestra Activa. Los experimentos de inhibición del suero con transglutaminasa al 0,7% o al 2,8% (p/v) mostraron una inhibición del enlace ya en la concentración más baja. El análisis serológico confirmó la positividad frente a ambas preparaciones de transglutaminasa. (7.12 y 7.48 kU/l). El mismo análisis efectuado en muestras de varias especias (cilantro, macis, nuez mosca-



Figura 1. Croquetas de pollo

da, cardamomo y pimentón) reveló un resultado positivo, aunque débil, sólo para el cilantro 0,74 kU/l.

Las pruebas cutáneas (Prick test) con la muestra de transglutaminasa utilizada en Producción arrojaron resultado positivo, al igual que las pruebas de provocación nasal y bronquial con pimentón. Por razones de seguridad, no se realizaron pruebas de provocación con transglutaminasa. Los síntomas mejoraron tras trasladar al trabajador a una empresa en la que no se utilizaban enzimas.

En la literatura se han descrito casos de alergia ocupacional a proteínas de la carne, especias o enzimas (papaína) en trabajadores expuestos a dichas sustancias, pero éste es el primer caso de un procesador de carnes que ha desarrollado una sensibilización alérgica a la transglutaminasa.



## ¿Skin prick test o pruebas moleculares en la detección de alergias respiratorias?

Allergy screening with extract based skin prick tests demonstrates higher sensitivity over in vitro molecular allergy testing

Gureczny T. et al. *Clinical and translational allergy*  
vol. 13,2 (2023): e12220

La prueba de reacción cutánea *skin prick test* (SPT) es un método de primera línea para el diagnóstico alergológico y un porcentaje notable de alergólogos europeos la consideran la herramienta de diagnóstico más eficaz en caso de alergias respiratorias (1). La prueba SPT ofrece la ventaja de proporcionar un resultado inmediato del que se puede hablar enseguida con el paciente y exige competencias de nivel especialista para interpretarla correctamente. En algunos casos, la lectura de los resultados puede verse dificultada por

determinados factores, como la sensibilidad a panalérgenos no relevantes clínicamente o condiciones de excesiva reactividad cutánea, como el dermatografismo, mientras que el uso de determinados medicamentos puede dar falsos negativos (por ejemplo, los antihistamínicos).

También se utilizan ampliamente con fines diagnósticos las pruebas *in vitro* para dosificar las IgE alérgeno-específica (sIgE) en el suero de los pacientes. De todas maneras, la prueba puede dar falsos negativos si el paciente está sensibilizado a alérgenos menores y el análisis sólo incluye los componentes moleculares alérgénicos mayores. Normalmente, se realizan de forma rutinaria tanto la SPT con el extracto como la dosificación de sIgE para los principales alérgenos moleculares. Sin embargo, si sólo se pudiera utilizar uno de los dos métodos, ¿cuántos pacientes se identificarían falsamente como no alérgicos? Esta es la pregunta a la que el estudio de Gureczny y sus colegas se propone dar una respuesta. Estos autores realizaron un análisis retrospectivo de una gran cohorte de pacientes que se presentaron en 2018 en el Floridsdorfer Allergie Zentrum, un centro grande de Viena que se ocupa de alergias. En el estudio se incluyeron solamente los pacientes con un historial claro de alergia respiratoria y



Figura 1

Resultados de las comparaciones entre SPT, sIgE y SPT+sIgE

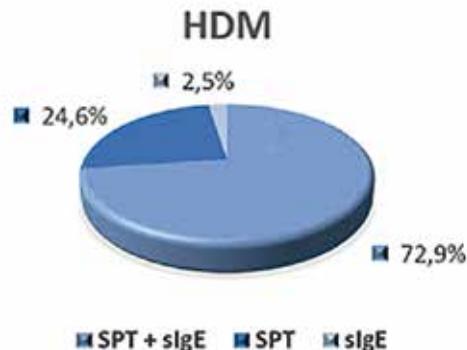
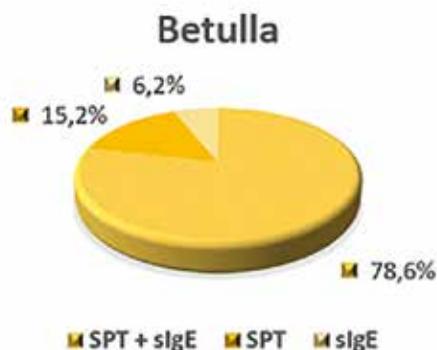




Figura 1

Resultados de las comparaciones entre SPT, sIgE y SPT+sIgE



con copias completas de pruebas SPT con extracto y sIgE a los principales alérgenos de abedul (Bet v 1), gato (Fel d 1), gramíneas (Phl p 1; Phl p 5) y HDM (Der p 1; Der p 2; Der p 23), por un total de 2646 pacientes (edad media 32,7 años; 53,7% mujeres), incluyendo personas sensibilizadas a múltiples alérgenos (1281 alergias al abedul, 1362 a los HDM, 1577 a las gramíneas y 709 al gato). Los principales síntomas fueron rinoconjuntivitis alérgica (35%), asma bronquial/tos alérgica (11%) y dermatitis atópica (7%). Con vistas a comparar la sensibilidad de las dos pruebas, sólo se tomaron en cuenta los casos con un resultado positivo en por lo menos una de las dos pruebas ( $\varnothing$  pápula  $\geq 3$  mm y/o sIgE  $\geq 0,35$  kU/L). El análisis demostró que, para todas las fuentes de alérgenos respiratorios, la prueba cutánea sola tenía una mayor sensibilidad (del 15,2% para el abedul al 27,8% para el gato) que el mero análisis in vitro (del 2,5% para los HDM al 8,1% para las gramíneas) (Figura 1). Para todos los cuatro alérgenos, se observó una correlación positiva entre el tamaño de la pápula y los niveles de sIgE. Los autores también demostraron que la inclusión de la dosificación de las sIgE para Der p 23 con vistas al diagnóstico de alergia a los HDM no aumentaba significativamente la sensibilidad de

las pruebas (sIgE sola o en combinación con SPT).

En la discusión, los autores destacan las ventajas e inconvenientes del uso de extractos naturales en las pruebas diagnósticas, comparando críticamente los resultados obtenidos con los de otros estudios y discuten algunas limitaciones de su estudio (por ejemplo, la falta de pruebas de provocación debido al gran número de pacientes participantes).

En conclusión, el estudio confirma la importancia diagnóstica de la SPT en alergología clínica, haciendo hincapié en que no puede sustituirse por el análisis in vitro de las sIgE debido a la menor sensibilidad de este último, cuyo uso, no obstante, sigue recomendándose para complementar los resultados de las pruebas cutáneas y garantizar una sensibilidad óptima.



### Bibliografía

1. Cardona V, Demoly P, Dreborg S, Kalpaklioglu AF, Klimek L, Muraro A, Pfaar O, Popov TA, Hoffmann HJ. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe. *Allergy*. 2018; 73(2):323-327. doi: 10.1111/all.13306.



## Proporcionar información, crear una profesión



editado de Franco Frati

*Especialista en Pediatría, Alergología e Inmunología Clínica  
Director de la Lofarma Academy*

**Lofarma Academy es un proyecto de información científica dirigido a quienes se están especializando en Alergología e Inmunología clínica. El Notiziario Allergologico dedica esta Sección a Lofarma Academy, ofreciendo a los jóvenes alergólogos un espacio cultural para comparar y compartir sus experiencias.**

### En este número:

- La presentación del proyecto Lofarma Academy en el Congreso EAACI 2023
- La moderna inmunoterapia específica vista por jóvenes que cursan especialización

## Un enfoque innovador de la divulgación cultural sobre el tema AIT para jóvenes que cursan especialización en Alergología e Inmunología Clínica en Italia (EAACI 2023)

**F. Frati, N. De Beni, C. Ferrero,  
L. Ladina, L. Gentile, E. Compalati**  
Lofarma S.p.A, Milano

Durante los cursos universitarios, la inmunoterapia alérgico-específica (AIT) se aborda a veces de forma teórica, muy alejada de la práctica clínica. A falta de un itinerario didáctico específicamente dedicado a la AIT para quienes cursan especialización en Alergología e Inmunología Clínica, es necesario implantar itinerarios educativos alternativos, que permitan integrar los conocimientos teóricos con las habilidades de la práctica clínica. La encuesta presentada en EAACI exploró el impacto de un proyecto de formación dedicado a los futuros alergólogos, centrado en temas relacionados con la AIT, desde el recorrido diagnóstico hasta el tratamiento del paciente alérgico, así como la gestión de los posibles efectos secundarios. En concreto, la encuesta se refería a Lofarma Academy, un curso de formación dedicado a futuros alergólogos, fundada en 2021 y que ofrece seminarios web a distancia y reuniones presenciales impartidas por expertos en la materia, sobre temas clínicos y casos reales de la práctica clínica en el contexto de las alergias y la inmunoterapia, libres de influencias comerciales. En este proyecto piloto participaron 18 de las 21 Escuelas italianas de Especialización en Alergología e Inmunología Clínica, con un total de 191 alumnos matriculados. Al final de la formación, se invitó a los participantes a responder a un breve cuestionario web para recabar su opinión sobre su experiencia de aprendizaje.



La mayoría de los encuestados declararon estar muy satisfechos con la experiencia formativa en la Lofarma Academy, considerándola una excelente herramienta educativa de apoyo al curso académico tradicional con vistas a conseguir conocimientos más a fondo y prácticas de AIT. Entre las actividades propuestas, la discusión de casos clínicos y la citología nasal fueron las más apreciadas. Todos los participantes valoraron muy positivamente la oportunidad de intercambiar puntos de vista, tanto con alumnos de otras Escuelas de Italia como con los expertos Ponentes, y recomendarían este recorrido formativo a otros colegas. Estos resultados iniciales ponen de manifiesto la importancia de un enfoque docente innovador para los futuros alergólogos, útil para aumentar la competencia de los profesionales en el campo de la AIT, en sinergia con lo que se aprende en el currículo académico tradicional, con el objetivo de optimizar la gestión del paciente alérgico en la práctica clínica.

Compartir el know how de las empresas farmacéuticas en el ámbito de la divulgación en asociación con instituciones como sociedades científicas y universidades puede representar una perspectiva futura para optimizar los recorridos de formación existentes en apoyo de la AIT, teniendo en cuenta las exigencias de los alumnos que cursan especialización.

### Inmunoterapia específica: certezas y expectativas para los jóvenes alergólogos

**F. Villani**

Médico cursando especialización en Alergología e Inmunología Clínica, Policlínico Umberto I, Roma

**N**egli En los últimos años, ha aumentado notablemente el número de pacientes que acuden al especialista en alergias por síntomas de carácter alérgico, siendo la oculorinitis, el asma alérgica, la alergia alimentaria y la alergia al veneno de himenópteros algunos de los cuadros clínicos más frecuentes. Las enfermedades alérgicas constituyen hoy en día un importan-

te problema de salud pública, no sólo por la incidencia registrada, sino sobre todo por la merma de la capacidad laboral de la persona afectada. Por lo tanto, es fundamental actuar lo antes posible para limitar las secuelas y las complicaciones.

La inmunoterapia específica (AIT) parece ser la única terapia disponible en la actualidad, un valioso aliado en el trabajo diario de un alergólogo. El objetivo último del uso de la AIT no es sólo reducir los síntomas específicos del paciente, sino sobre todo modular la historia clínica de la enfermedad (efecto disease modifying - modificador de la enfermedad).

El uso en la vida real ha demostrado la eficacia general de la terapia. La AIT siguen siendo un arma poderosa a nuestra disposición, sobre todo en un universo sanitario que aspira a una medicina de precisión "cortada y cosida" a la medida de las necesidades y exigencias del individuo.

Nuestros esfuerzos en el futuro deben dirigirse a una mayor especificidad terapéutica, con vistas a lograr una reducción del grupo de pacientes que responden sólo parcialmente a la terapia.

También sería oportuno prestar atención a los pacientes alérgicos polisensibles, que acuden cada vez más numerosos a la observación del clínico.

Puede ser útil, para resolver cualquier duda sobre el enfoque desensibilizante, formular unos algoritmos terapéuticos apropiados con vistas a optimizar la terapia.

Se podría, en el futuro, modular la formación de una red territorial para el manejo de aquellos pacientes alérgicos que clínicamente se beneficiarían mucho de la ingesta de AIT pero que no logran hacerlo por razones socioeconómicas.

Por último, lograr una estandarización de los reembolsos en todo el territorio italiano podría ampliar el número de pacientes usuarios, brindando a todos la oportunidad de acceder a la terapia.

Es sumamente importante concienciar a la opinión pública sobre los problemas relacionados con las alergias con vistas a optimizar los recursos disponibles en campo y reducir a largo plazo el gasto sanitario relacionado con las complicaciones de las enfermedades alérgicas.



## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il **Notiziario Allergologico** è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline a essa correlate, rivolta ai Medici e ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati con il Direttore responsabile e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Direttore responsabile o della Redazione.

- I **manoscritti** per la pubblicazione devono essere inviati tramite posta elettronica a:

**redazione@lofarma.it**

Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.

- Il **testo** dovrà essere in formato Word o analogo, senza usare programmi di impaginazione specifici.

- Le **illustrazioni**, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in file separati (formati JPG, TIFF, PDF).

**Notiziario Allergologico** is a quarterly publication for updates in the field of Allergology and related disciplines, aimed at Physicians and Researchers. Notiziario Allergologico does

not publish experimental articles, but updates and reviews agreed upon with the Editor in Chief and Authors, both in content and length. The statements and opinions expressed in the articles are those of the Authors and do not necessarily express the views of the Editor in Chief or the Editorial Staff.

- **Manuscripts** for publication should be sent by e-mail to:

**redazione@lofarma.it**

In manuscripts, in addition to the Authors' full name, the Authors' affiliation and the mailing address of the Author to whom the drafts will be sent must be indicated.

- The **text** should be in Word or similar format, without using specific layout programs.

- **Illustrations**, photographs and tables should be saved and sent in separate files (JPG, TIFF, PDF formats).

El **Notiziario Allergologico**

es una publicación cuatrimestral de actualización en el sector de la Alergología y disciplinas afines, dirigida a Médicos e Investigadores. El Notiziario Allergologico no publica artículos experimentales, sino actualizaciones y revisiones concertadas con el Director editorial y los Autores, tanto en contenido como en extensión. Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos son las de los Autores y no reflejan necesariamente la opinión del Director editorial o de la Redacción.

- Los **manuscritos** para la publicación deben enviarse por correo electrónico a:

**redazione@lofarma.it**

En los manuscritos, además del nombre completo del Autor o Autores, deberá figurar su afiliación y la dirección postal del Autor a la que se enviarán los borradores.

- El **texto** debe estar en formato Word o similar, sin utilizar programas específicos de maquetación.

- Las **ilustraciones**, las fotografías y las tablas deben guardarse y enviarse en archivos separados (formatos JPG, TIFF, PDF).

Scarica, tramite QR code,  
le istruzioni per gli autori  
in formato PDF.



ITALIANO

Download, via QR code,  
instructions for authors  
in PDF format.



ENGLISH

Descarga, mediante código QR,  
instrucciones para autores  
en formato PDF.



ESPAÑOL

**BREATHE WELL,  
LIVE WELL**



**Lofarma** 1945

viale Cassala 40 • 20143 Milan, Italy  
[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)

