

INTERNATIONAL

# NOTIZIARIO

## ALLERGOLOGICO



ISSN 2038-2553

2024 • Vol. 42 • n. 1

**La Citologia Nasale in Rinoallergologia**  
**Nasal Cytology in Rhinoallergology**  
**Citología nasal en Rinoalergología**

**Immunoterapia specifica  
e tolleranza: le ILC2 regolatorie**  
**Specific immunotherapy  
and tolerance: regulatory ILC2s**  
**Immunoterapia específica  
y tolerancia: las ILC2 reguladoras**

**Anafilassi: 10 passi per riconoscere e gestire questa emergenza**  
**Anaphylaxis: 10 steps to recognise and manage this emergency**  
**Anafilaxia: 10 pasos para reconocer y manejar esta emergencia**

**VUOI VEDERE  
GLI ACARI DA VICINO?  
WANT TO SEE MITES  
UP CLOSE?  
¿QUIERES VER  
LOS ÁCAROS DE CERCA?**





# NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2024 • Vol. 42 • n. 1

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



## Lofarma

1945

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

Gli acari sono artropodi della classe degli aracnidi a cui appartengono anche i ragni. Nel mondo si conoscono più di 60.000 specie acaridiche diverse; alcune di queste rivestono un'importanza particolare perché rappresentano una fonte di molecole (allergeni) che possono provocare nell'uomo reazioni allergiche specifiche. In base alla loro ubiquità e rilevanza allergologica gli acari possono essere divisi in due principali categorie: a) pyroglyphidae, a cui appartengono gli acari della polvere di casa (House Dust Mites, HDM), cioè i Dermatophagoides farinae e pteronyssinus; b) non-pyroglyphidae o acari delle derrate alimentari (storage mites, SM).

Quelli più facilmente riscontrabili nelle derrate alimentari stoccate nei magazzini e nei silos sono *T. putrescentiae*, *A. siro*, *L. destructor* e *G. domesticus*. Essi possono essere responsabili di allergie respiratorie occupazionali che colpiscono i lavoratori addetti alla produzione di prodotti alimentari o alla movimentazione dei cereali o farine.

In Italia, in provincia di Parma, si produce uno dei prosciutti più apprezzati nel mondo, cioè il prosciutto crudo. Ebbene, sulle pareti e sui pavimenti dei locali adibiti alla loro stagionatura si può notare, a causa delle particolari condizioni di umidità e temperatura, la presenza di una polverina biancastra formata da acari stessi e dalle muffe di cui si nutrono. Si dice che questa polverina conferirebbe al prodotto un tipico aroma. In questo caso l'acaro buongustaio è il *T. putrescentiae*, una delle specie più diffuse e cosmopolite di SM.

Nella cover è mostrato un dettaglio di un esemplare di *T. putrescentiae* come appare al microscopio elettronico. Scansionando poi il QR code è possibile visionare un video di esemplari di *T. putrescentiae* allevati nel nostro reparto di Acarologia.

Mites are arthropods of the arachnid class, to which spiders also belong. More than 60,000 different mite species are known worldwide; some of these are of particular importance because they are a source of molecules (allergens) that can cause specific allergic reactions in humans. On the basis of their ubiquitousness and allergological relevance, mites can be divided into two main categories: a) pyroglyphidae, to which House Dust Mites (HDM) belong, i.e., Dermatophagoides farinae and pteronyssinus; b) non-pyroglyphidae or storage mites (SM).

Those most easily found in foodstuffs stored in warehouses and silos are *T. putrescentiae*, *A. siro*, *L. destructor*, and *G. domesticus*. They may be responsible for occupational respiratory allergies affecting workers engaged in food production or handling grain or flour.

In Italy, in the province of Parma, one of the world's most prized hams, prosciutto crudo, is produced. Well, on the walls and floors of the rooms used for curing these hams, one can notice, due to the particular humidity and temperature conditions, the presence of a whitish powder formed by the mites themselves and the mold on which they feed. This powder is said to impart a typical aroma to the product. In this case, the gourmet mite is *T. putrescentiae*, one of the most widespread and cosmopolitan species of SM.

The cover shows a detail of a specimen of *T. putrescentiae* as it appears under an electron microscope. By then scanning the QR code it is possible to view a video of specimens of *T. putrescentiae* reared in our Acarology department.

Los ácaros son artrópodos de la clase de los aracnidos, a la que también pertenecen las arañas. Se conocen más de 60.000 especies diferentes de ácaros en todo el mundo; algunas de ellas son de especial importancia porque representan una fuente de moléculas (alérgenos) que pueden provocar reacciones alérgicas específicas en los seres humanos. En función de su ubicuidad y relevancia alérgica, los ácaros pueden dividirse en dos categorías principales: a) los pyroglyphidae, a los que pertenecen los ácaros del polvo doméstico (House Dust Mites, HDM), es decir, Dermatophagoides farinae y pteronyssinus; b) los no pyroglyphidae o ácaros de almacén (storage mites, SM).

Los que se encuentran con más facilidad en los alimentos almacenados en almacenes y silos son *T. putrescentiae*, *A. siro*, *L. destructor* y *G. domesticus*. Pueden ser responsables de alergias respiratorias ocupacionales que afectan a trabajadores dedicados a la producción de alimentos o a la manipulación de grano o harina.

En Italia, en la provincia de Parma, se produce uno de los jamones más apreciados del mundo, el prosciutto crudo. Pues bien, en las paredes y suelos de las salas utilizadas para la curación de estos jamones se puede observar, debido a las particulares condiciones de humedad y temperatura, la presencia de un polvo blanquecino formado por los propios ácaros y el moho del que se alimentan. Se dice que este polvo confiere al producto un aroma típico. En este caso, el ácaro gourmet es *T. putrescentiae*, una de las especies de EM más extendidas y cosmopolitas.

La portada muestra un detalle de un ejemplar de *T. putrescentiae* tal como aparece bajo un microscopio electrónico. Luego escaneando el código QR es posible visualizar un video de ejemplares de *T. putrescentiae* criados en nuestro departamento de Acarología.

# ÍNDICE

Notiziario Allergologico, 2024 Vol. 42, n. 1

## EDITORIAL

70

Gianni Mistrello



## ACTUALIZACIONES

<b>Citología nasal en Rinoalergología</b>	<b>72</b>
<i>Clara Imperatore</i>	
<b>Inmunoterapia específica y tolerancia: las ILC2 reguladoras</b>	<b>80</b>
<i>Lorenzo Cosmi</i>	
<b>Anafilaxia: 10 pasos para reconocer y manejar esta emergencia</b>	<b>89</b>
<i>David González-de-Olano</i>	



## RESEÑAS

<b>Un caso inusual de alergia de contacto al oro</b>	<b>95</b>
<i>Brazão C. et al.</i>	
<b>Desarrollo de alergia alimentaria tras un trasplante de hígado</b>	<b>96</b>
<i>Horwich B.H. et al.</i>	
<b>Pacientes con DA: ¿qué tejidos usar?</b>	<b>97</b>
<i>Jaros J. et al.</i>	
<b>Dupilumab y factores de riesgo de hipereosinofilia en el asma grave</b>	<b>99</b>
<i>Li Y. et al.</i>	



## LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

<b>Relación entre la inmunoterapia con alérgenos y la innovación: una encuesta internacional</b>	<b>101</b>
<b>Uso de la inmunoterapia específica con alérgenos en el embarazo y la lactancia</b>	<b>102</b>

## 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

A todos nos sorprendió, durante el periodo pandémico, la velocidad sin precedentes con la que se consiguió desarrollar vacunas de mRNA eficaces contra el Covid-19. Pues bien, todo esto fue posible gracias a la contribución fundamental de dos investigadores, Katalin Karikó y Drew Weissman, por la que han sido galardonados con el Premio Nobel de Medicina 2023 (ver foto). En el curso de sus investigaciones, los galardonados habían descubierto que los nucleósidos, los componentes básicos del RNA, se podían someter a modificaciones químicas especiales y el derivado producido era capaz de interactuar con el sistema inmunitario sin desencadenar la inmunidad innata que lo degradaría. Los dos investigadores observaron también que, introduciendo la misma modificación en mRNA sintéticos, estos podían penetrar en las células y promover la síntesis de la proteína deseada; esta última, una vez administrada la vacuna de mRNA en el organismo, sería reconocida como extraña, estimulando así al sistema inmunitario a producir anticuerpos específicos contra ella y activando al mismo tiempo las células de memoria. Este bagaje científico y tecnológico acumulado a lo largo de los años por los dos investigadores ha sentado las bases para el uso de los mRNA como agentes terapéuticos. En particular, en el caso del Covid-19, varios otros factores contribuyeron a “anticipar las etapas” del desarrollo de una vacuna específica basada en mRNA. Fueron pasos fundamentales conocer la secuencia del genoma del virus y, posteriormente, de la secuencia de la proteína Spike (el antígeno diana), la identificación de procedimientos capaces de mejorar significativamente la estabilidad de la vacuna evitando que fuera “desechada” antes de llegar a su destino y, no menos importante, la enorme cantidad de recursos económicos, tanto públicos como privados, puestos a disposición en todo el mundo para lograr el objetivo.

La experiencia clínica acumulada durante la pandemia demostró el enorme potencial terapéutico de esta tecnología, proporcionando una base sólida para futuras aplicaciones con otras enfermedades. ¿Es concebible extender esta tecnología también al caso de las alergias? Efectivamente, las vacunas de mRNA que codifican alérgenos también podrían ser candidatas potenciales

para la terapia preventiva, dado el nivel de seguridad de estos productos. A este respecto, algunos experimentos preliminares en un modelo animal resultaron ser prometedores (1,2). Por supuesto, en este caso, habría que desarrollar mRNA que codifiquen múltiples alérgenos, dada la complejidad de los extractos y la relevancia clínica de los diferentes alérgenos presentes en ellos, pero técnicamente y dentro de ciertos límites, sería posible. Los problemas que actualmente parecen ser un obstáculo para el desarrollo de una vacuna de este tipo se relacionan con las enormes inversiones que habría que realizar, que también incluirían un cambio sustancial en la estructura de producción de las empresas que fabrican vacunas convencionales contra la alergia. A la espera de que en el futuro se abra una perspectiva similar en el campo de la alergia, “regresemos a la realidad actual”. En este número del Notiziario Allergologico presentamos una serie de artículos que, en cierto modo, constituyen una actualización de temas ya tratados en años anteriores.

Empezamos con la muy puntual y completa contribución de la Dra. Imperatore (Responsable de la U.O. de Alergología - Citología nasal, P.A.T. Loreto Crispi, Asl Nápoles) sobre citología nasal, un examen cada vez más popular por ser una herramienta muy útil tanto para la identificación precoz de las alteraciones que acompañan a las rinopatías como en el seguimiento constante de su evolución, a fin de identificar la terapia más adecuada que adoptar en cada caso. La citología nasal es un método sencillo, no invasivo, indoloro, que requiere poco tiempo y que también puede realizarse en niños. Como destaca la autora, el éxito de esta herramienta diagnóstica ha ido de la mano del avance, a lo largo del tiempo, de las técnicas de tinción diferencial que han permitido reconocer los distintos tipos celulares presentes en la muestra tomada del interior de las fosas nasales del paciente. En función del tipo de células presentes en la muestra, se puede realizar una clasificación de las distintas rinopatías, lo que constituye un elemento fundamental para determinar la terapia más específica que aplicar. Son especialmente interesantes las observaciones de la autora sobre el uso de la citología nasal como elemento integrador para completar el encuadre diagnóstico de los pacientes con rinitis alérgica y candidatos a inmunoterapia específica con alérgenos (Allergen Immunothe-



Katalin Karikó y Drew Weissman, ganadores del Premio Nobel de 2023.  
© Difusión del Premio Nobel. Foto de: Clément Morin

rapy - AIT). Cabe señalar que la existencia en un paciente de una rinitis alérgica superpuesta a otras no alérgicas podría ser la razón del fracaso de la AIT, como se ha observado en algunos estudios. La autora concluye así su artículo destacando que un uso más generalizado de un método sencillo y objetivo como la citología nasal podría tener un enorme impacto en la vida real, permitiendo una mejor identificación de los pacientes más adecuados para someter a una AIT y contribuir de esta forma a mejorar su éxito terapéutico.

Continuamos con la contribución del Prof. Cosmi (director de SODc Inmunoalergología, AOU Careggi, Florencia), llena de ideas muy interesantes sobre la AIT y los cambios inmunológicos que induce. Tras recordar que la AIT es la única opción terapéutica capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, el autor destaca cómo ha evolucionado con el tiempo gracias a la mejora de la estandarización de los extractos alérgicos, hasta la introducción del diagnóstico molecular de la alergia que ha permitido definir mejor a los pacientes candidatos a AIT, y a la aparición de administraciones alternativas a la parenteral, en particular, por ejemplo, la basada en la vía sublingual, caracterizadas por un alto perfil de seguridad. Todos estos elementos han contribuido a aumentar la frecuencia de los éxitos terapéuticos de la AIT. A continuación, el autor centra su atención en los mecanismos por los que la AIT induce una modulación de la respuesta alérgeno-específica asociable al beneficio clínico resultante. En esta modulación intervienen varios componentes de la inmunidad innata y adaptativa (o específica) y el autor describe sus especificidades. Entre ellas, el autor se centra en una población heterogénea particular de células de la inmunidad innata, las denominadas células linfoides innatas (ILC - Innate Lymphoid Cells), que comprenden 3 grupos diferentes de células, cada una con funciones distintas en las enfermedades alérgicas. En los últimos años, numerosas pruebas han demostrado un posible papel patogénico del subconjunto ILC2 tanto en el inicio como en el mantenimiento de la flogosis alérgica, probablemente que asociar tanto a su localización submucosa como a su capacidad para activarse en respuesta a determinados estímulos exógenos, incluidas varias citocinas epiteliales. De ello se deduce, concluye el autor, que estas células

podrían representar una posible diana terapéutica para las patologías alérgicas.

Este número termina con un artículo del Dr. González-de-Olano (Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España) sobre la anafilaxia. Como es bien sabido, la anafilaxia es la manifestación más grave y potencialmente mortal de una reacción alérgica. El artículo se caracteriza por unas implicaciones prácticas muy útiles para reconocer esta patología y la mejor manera de tratarla. Diversos factores desencadenantes (alérgenos, veneno de himenópteros, fármacos...) pueden desencadenar la anafilaxia y una serie de cofactores pueden amplificar su riesgo y grado de gravedad. Desde el punto de vista sintomático, la anafilaxia es una reacción que aparece rápidamente (debida a la liberación de una serie de mediadores por parte de los mastocitos y los basófilos en particular) y puede afectar a varios órganos. Dado que se asocia con el riesgo de una evolución fatal por colapso cardiovascular o asfixia debido a edema laríngeo, es fundamental reconocer precozmente el evento para establecer una intervención terapéutica adecuada. En los casos más graves, el tratamiento de primera línea es la administración inmediata de adrenalina intramuscular que combinar seguidamente con otras intervenciones de segunda y tercera línea. La dosificación de trip-tasa sigue siendo el único parámetro útil para el diagnóstico. El autor concluye el artículo insistiendo en la importancia, una vez solucionada la fase aguda, de someter al paciente a un estrecho seguimiento alergológico para identificar la causa del episodio y establecer un plan de acción que pueda evitar que se repita.

*Deseo a todos una buena lectura.*



## Bibliografía

1. Roesler E, Weiss R, Weinberger EE, et al. Immunize and disappear-safety-optimized mRNA vaccination with a panel of 29 allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Nov;124(5):1070-7.
2. Weiss R, Scheibelhofer S, Thalhamer J. Generation and Evaluation of Prophylactic mRNA Vaccines Against Allergy. *Methods Mol Biol* 2017;1499:123-139.



# Citología nasal en Rinoalergología

**Dra. Clara Imperatore**

*Cirujana Especialista en Alergología*

*e Immunología Clínica*

*Responsabile de la U.O. Alergología - Citología*

*nasal P.A.T. Loreto Crispi Asl Napoli 1 Centro*

*Consejera y Secretaria Nacional*

*de la Academia Italiana de Citología Nasal*

*(A.I.C.NA.)*

## INTRODUCCIÓN

El estudio de la celularidad nasal se originó en 1863, cuando el patólogo alemán Friederich Daniel von Recklinghausen, profesor de la Universidad de Estrasburgo que vinculó su nombre a la descrip-

ción de la neurofibromatosis de tipo 1 y la osteítis fibrosante quística generalizada, ambas conocidas como "enfermedad de von Recklinghausen", describió por primera vez las "células de aspecto granular". Por desgracia, su visión fue "en blanco y negro" al carecer de las herramientas

necesarias para discriminar con precisión entre las distintas "granularidades".

Hay que esperar hasta el comienzo del "periodo cromático de la ciencia", como lo llama el profesor Matteo Gelardi, para obtener una descripción más definida y precisa de estas células. El inicio del periodo cromático de la ciencia se sitúa en 1878, cuando Paul Erlich se licenció en la Universidad de Lipsia, discutiendo y luego publicando su disertación "Los métodos de la coloración". En su tesis, Erlich destacaba la extrema importancia de la aplicación de las técnicas de coloración en medicina. Microbiólogo, inmunólogo, químico, futuro Premio Nobel de Medicina por descubrir el uso del Salvasartán en el tratamiento de la sífilis, Erlich preparó técnicas precisas de tinción celular que también constituyeron la base de la posterior tinción de Gram. Entre otras cosas, describió unas células, a las que llamó Mastzellen (célula bien nutrida), con un citoplasma rico en gránulos densos que hacían casi invisible el núcleo que había debajo. Estas células se tiñeron de violeta con azul de toluidina (metacromasia: fenómeno por el que determinados elementos tisulares y/o celulares adquieren un color diferente al del colorante con el que se tratan). También

## RESUMEN

### Palabras clave

• rinitis alérgica • rinitis celular • citología nasal • poliposis • asma • medicina de precisión

### Acrónimos

- CRS chronic rhinosinusitis - rinosinusitis crónica
- CRSwNP chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- CRSsNP chronic rhinosinusitis without nasal polyposis - rinosinusitis crónica sin poliposis nasal
- NARES non-allergic eosinophilic rhinitis - rinitis no alérgica con eosinófilos
- NARESMA non-allergic eosinophilic-mastocytic rhinitis - rinitis no alérgica con eosinófilos y mastocitos
- NARNE non-allergic neutrophilic rhinitis - rinitis no alérgica neutrofílica
- NARMA non-allergic mastocytic rhinitis - rinitis no alérgica mastocitaria
- NAR non-allergic rhinitis - rinitis no alérgica
- AR allergic rhinitis - rinitis alérgica
- MGG May-Grunwald Giemsa

*En el ámbito del diagnóstico etiopatogénico de las rinopatías, el uso de la metodología de la citología nasal ha cobrado cada vez más importancia.*

*Aunque el estudio de la celularidad nasal tiene raíces antiguas, que se remontan a finales del siglo XIX, sólo con discontinuidad encontramos pruebas de estudios en este ámbito en años posteriores.*

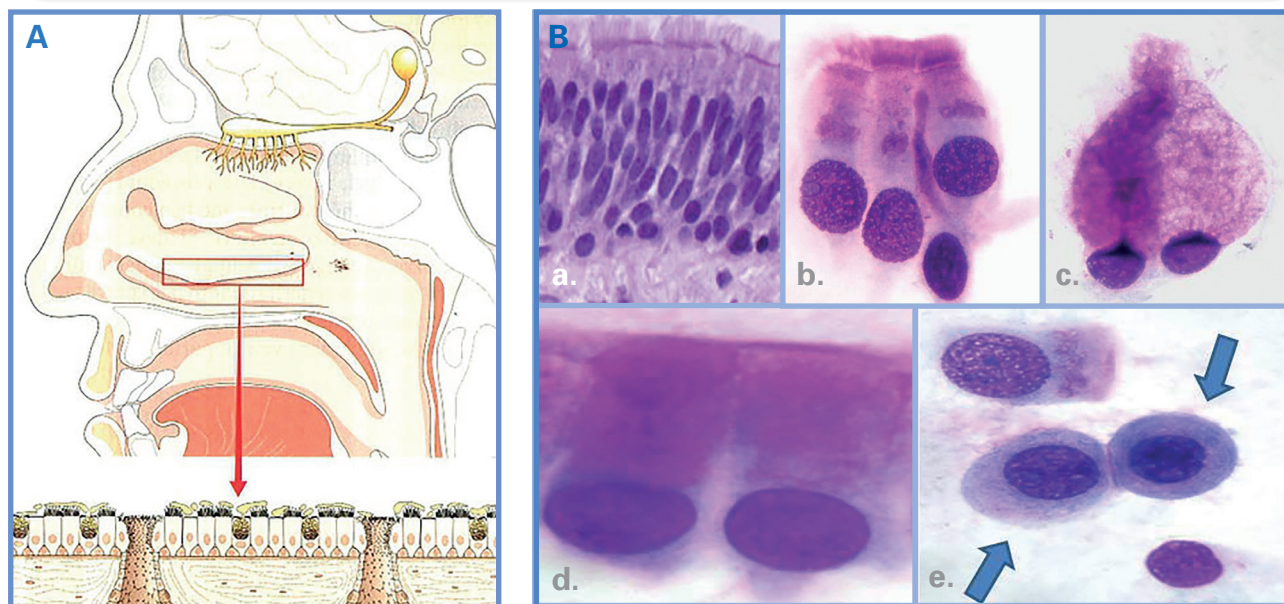
*Los estudios se reanudaron sistemáticamente en la década de 1990, y el uso de la citología nasal como herramienta diagnóstica en las rinopatías demostró su utilidad tanto diagnóstica/terapéutica como de pronóstico. A continuación, hablaremos de su uso en rinoalergología aplicada y en el ámbito de la investigación.*





**Figura 1**

Citología nasal: fácil de realizar, no invasiva, rápida de aprender, útil para diferenciar diversas predominancias celulares, útil en el seguimiento, importante para fines de investigación



**A.** Localización anatómica para el raspado nasal: superficie mucosa de la cara medial del cornete inferior.

**B.** Panel **a**, mucosa nasal normal (teñida con MGG; 400x).

Panel **b**, células ciliadas (teñidas con MGG; 1000x con factor de aumento de cámara 2x).

Panel **c**, células caliciforme (teñidas con MGG; 1000x con factor de aumento de cámara 2x).

Panel **d**, células estriadas (teñidas con MGG; 1000x con factor de aumento de cámara 2x).

Panel **e**, células epiteliales basales (teñidas con MGG; 1000x). Imágenes y descripción tomadas del artículo (3) y la fuente (4).

definió otro tipo de célula con gránulos citoplasmáticos con gran afinidad por la eosina que denominó *Eosinófilo*.

Mucho más tarde, en 1889, con el hallazgo por H. Gollash de la presencia de numerosos eosinófilos en la secreción nasal de un paciente que padecía asma bronquial, se tuvo la primera pista que respaldaba el papel de estas células en esta enfermedad.

Cuando en 1927 Charles H. Eyermann

demostró la presencia de eosinófilos en la secreción nasal de pacientes con rinitis alérgica, se estableció la primera verdadera conexión entre la rinopatía alérgica y la celularidad nasal (1).

Sin embargo, hubo que esperar hasta la década de 1990, que marcó el inicio de la citología nasal moderna, cuando la investigación del Prof. M. Gelardi se centró en el estudio sistemático del uso de este método también en la práctica clínica.

El hecho de que los programas de investigación sobre citología nasal sean muy a menudo interdisciplinarios, con la participación de alergólogos, otorrinolaringólogos, inmunólogos, reumatólogos, anatomopatólogos, oftalmólogos, pediatras, microbiólogos y virólogos, da fe de la extrema transversalidad de este método, que participa en el cuidado global del paciente.

La citología nasal es un método diag-



Tabella 1

Clasificación general de las rinopatías según Gelardi M. Tomada de la fuente (6)

• Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aguda</li><li>• Crónica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Viral</li><li>• Bacteriana</li><li>• Micótica</li></ul>
• Inflamatorio	• De agentes físico-químicos-atmosféricos	
• Vasomotor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alérgico</li><li>• No alérgica ("celular")</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estacional</li><li>• Perenne</li></ul> <p>Sustituida por la clasificación ARIA (intermitente/persistente)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Neutrofílica (NARNE)</li><li>• Eosinofílica (NARES)</li><li>• Mastocítica (NARMA)</li><li>• Eosinofílica-mastocítica (NARESMA)</li></ul>
• Hiperplásico/Granulomatoso	• Poliposis nasal, pólipo antrocoanal, gránulos de Wegener, sarcoidosis. <a href="#">Churg-Strauss</a>	
• Tumores	• Papiloma invertido-Fibroma-Condroma-Angioma-Carcinoma-Sarcoma, etc.	
• Atrófica	• Senil o por cronificación de procesos riniticos particulares	
• Iatrogénico	• Por abuso de $\alpha$ -adrenérgicos, $\alpha$ -bloqueantes, cocaína, clonidina, inhibidores de la ECA, anticonceptivos orales, antiepilépticos, neurolépticos, aspirina y otros AINE, bloqueantes de los canales del calcio.	
• Hormonas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotiroidismo</li><li>• Embarazo</li><li>• Pre-menstrual</li></ul>	
• Otros	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adrenérgico o angiospástico - Colinérgico</li><li>• Gustatorio (síndrome oro-nasal)</li><li>• Mecánicas (desv. septal, cuerpos extraños, atresia coanal, adenoidismo, etc.)</li><li>• Decúbito - por ejercicio</li><li>• Ocupacional (alérgico y no alérgico)</li><li>• Psicótico-Emocional - Excitación sexual</li><li>• Disquinesia ciliar - Fibrosis quística - Meningoencefalocèle</li></ul>	

nóstico objetivo, sencillo, no invasivo y barato para identificar y fenotipar la rinitis vasomotora en rinitis alérgicas, rinitis celulares no alérgicas y rinitis infecciosas (bacteriana, esporigénica, vírica)

(2) (Figura 1).

Como parte de las herramientas diagnósticas de las patologías respiratorias, junto con el SPT (Skin Prick Test) y, cuando está indicada y es necesaria la

búsqueda de IgE específicas frente al alérgeno sospechado (RAST) y la búsqueda de IgE específicas moleculares, la citología nasal ha demostrado ser indispensable para un diagnóstico precoz y





preciso que, por lo general, se traduce en un mejor pronóstico.

De hecho, incluso en la última actualización italiana del Proyecto Lybra 2023, la citología nasal es un punto clave de articulación en el algoritmo diagnóstico de las rinopatías inflamatorias.

Se recomienda realizarla en pacientes que sufren rinitis, conjuntivitis, asma, poliposis nasal y también en pacientes más pequeños que padecen infecciones respiratorias recurrentes.

Debe realizarse un lavado *wash out* farmacológico (antihistamínicos y corticosteroides) antes del muestreo citológico nasal para excluir la posibilidad de que la terapia administrada pueda interferir en la expresión de la inmunoflogosis. Sin embargo, durante este periodo sólo se permitirán los aerosoles nasales isotónicos o hipertónicos.

La técnica citológica implica varios pasos: recogida, procesamiento (que incluye fijación y tinción) y observación microscópica. El muestreo citológico consiste en la recogida de células superficiales de la mucosa nasal mediante una pequeña cureta desechable (*nasal scraping-raspado nasal*) de plástico. La toma de muestras debe realizarse en la porción media del cornete inferior bajo rinoscopia anterior y con buena iluminación. La muestra citológica debe colocarse en el portaobjetos, fijada mediante secado al aire y seguidamente teñida, por lo general, según el método May-Grunwald Giemsa (MGG), capaz de teñir todos los componentes celulares de la mucosa nasal y todas las células de inmunoflogosis (eosinófilos, mastocitos, neutrófilos, linfocitos) bacterias, esporas e hifas fúngicas.

Con el cubreobjetos colocado, la observación se realiza con un microscopio óptico equipado con óptica de inmersión de 1000x. Se leerán al menos 50 campos del portaobjetos y se calculará el porcentaje de elementos celulares encontrados. La citología nasal permite realizar un diagnóstico diferencial en el ámbito de las rinopatías vasomotoras (Tabla 1), seguir la evolución de la patología, evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico, seleccionar a los pacientes candidatos a la inmunoterapia específica con alérgenos (AIT) y evaluar su eficacia (5).

### 1. Diagnóstico diferencial

Mediante el uso de la citología nasal, fue posible fenotipar todas aquellas rinitis no alérgicas definidas previamente de forma no específica como "vasomotoras" y clasificarlas como con eosinófilos, mastocitos, eosinófilos-mastocitos y neutrófilos (Tabla 1) (6).

En los pacientes con rinitis alérgica con NAR superpuesta, a menudo se presentan cuadros clínicos de *Severe Chronic Upper Airway Disease-Enfermedad crónica grave de las vías respiratorias superiores* (SCUAD), en que los síntomas de la rinitis o de las rinitis quedan incontrolados a pesar del tratamiento farmacológico máximo según las directrices (Figura 2) (7-8).

Sigue teniendo una importancia fundamental el momento de la toma de muestras para el estudio de la citología nasal. En general se elige el mes de noviembre para interceptar las NAR, por tratarse de un periodo en el cual el insulto aeroalérgico suele ser limitado. En noviembre, la A.I.C.NA. (Academia Italiana de Citolo-

gía Nasal) fomenta el Día Nacional de la Nariz Rebelde dedicado precisamente al cribado de las Rinitis Inflamatorias No Alérgicas.

En pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a ácaros del polvo con antecedentes sugestivos de superposición de NAR, también será útil realizar una toma de muestra citológica en los meses veraniegos, en los que el hallazgo de inmunoflogosis puede llevarnos al diagnóstico de rinitis celular no alérgica superpuesta. Las NARNE constituyen un grupo de NAR variado y que va aumentando constantemente, en que el denso infiltrado neutrofílico no se acompaña de la presencia de bacterias y/o esporas fúngicas. Suele darse en personas sujetas a agresiones físicas y químicas: fumadores, trabajadores en el sector industrial, habitantes de centros muy industrializados, así como en pacientes que padecen enfermedad por reflujo gastroesofágico (MRGE).

También es posible documentar tanto en la AR como en la NAR la presencia de una sobreinfección bacteriana y/o fúngica, que a menudo complica y confunde el cuadro sintomatológico. La aparición de biopelículas también está documentada cuando estos microorganismos patógenos evolucionan a partir de la forma planctónica (Figura 3).

La biopelícula se compone en un 15% de colonias bacterianas, fúngicas o mixtas y en un 85% de una matriz orgánica producida por ellas cuyo esqueleto está formado por hexapolisacáridos (EPS). Es típica la coloración cian, en todos sus matices, que puede destacarse con la tinción MGG.

También se documenta la presencia de



una rinitis infecciosa vírica caracterizada por un rico infiltrado de linfocitos con un aspecto morfológico normal tanto del núcleo como del citoplasma, por la aparición de células con fenómenos de multinucleación (imagen (*ground glass-vidrio deslustrado*) y por el típico fenómeno denominado cilicitoftoria en las células ciliadas, signo indirecto de infección vírica.

La cilicitoftoria incluye una densificación de la cromatina nuclear, el posicionamiento en los márgenes del núcleo, la aparición de material de inclusión, la formación de un halo alrededor del núcleo, la aparición de gránulos citoplasmáticos y el estrechamiento del cuerpo celular con la consiguiente separación de la parte basal de la parte apical ciliada.

## 2. Seguimiento de la evolución de la enfermedad

La citología nasal también es una herramienta ágil y eficaz en el seguimiento de la evolución de la enfermedad. Efectivamente, en los pacientes con rinitis alérgica, la entidad de los síntomas clínicos se relaciona con el grado de inflamación que puede notarse en el epitelio nasal (10).

La inflamación documentable a nivel del epitelio nasal en pacientes con rinitis alérgica por polinosis se caracteriza por un rico infiltrado eosinofílico con afectación de las células ciliadas, que aparecen atróficas, y a menudo presentan SIS negativo, es decir, sin las estrías supranucleares hipercromáticas características, que atestigua su bienestar y funcionalidad

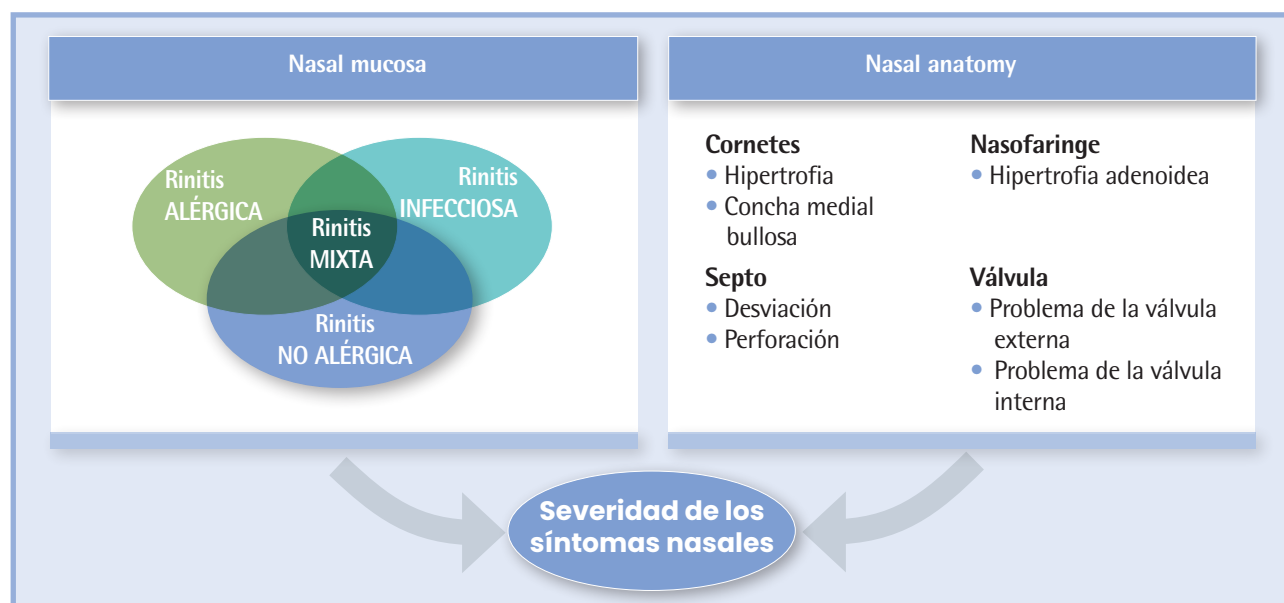
asociados a un aumento de las células mucíparas. Todo lo que se ha descrito determina una alteración de la relación fisiológica 5/1 de ciliadas/mucíparas con la consiguiente pérdida de la principal herramienta de defensa de la nariz, el movimiento ciliar (11-12).

En un estudio multicéntrico, se evaluó la inflamación nasal eosinofílica mediante citología nasal en pacientes alérgicos al polen de *Parietaria*. Este trabajo demostró que el empeoramiento de la inflamación en la nariz se asocia significativamente con los picos de floraciones de *Parietaria*, lo que valida el uso de este método como herramienta válida para el seguimiento de la flogosis alérgica nasal (13).

En los pacientes con rinitis alérgica

Figura 2

Fenotipos de la rinitis crónica. Imágen tomada del artículo (9)





causada por sensibilización a los ácaros mayores del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) es característica una inflamación mínima persistente. Esto incluye un rico infiltrado de neutrófilos con raros eosinófilos que también pueden aparecer en desgranulación en las fases agudas.

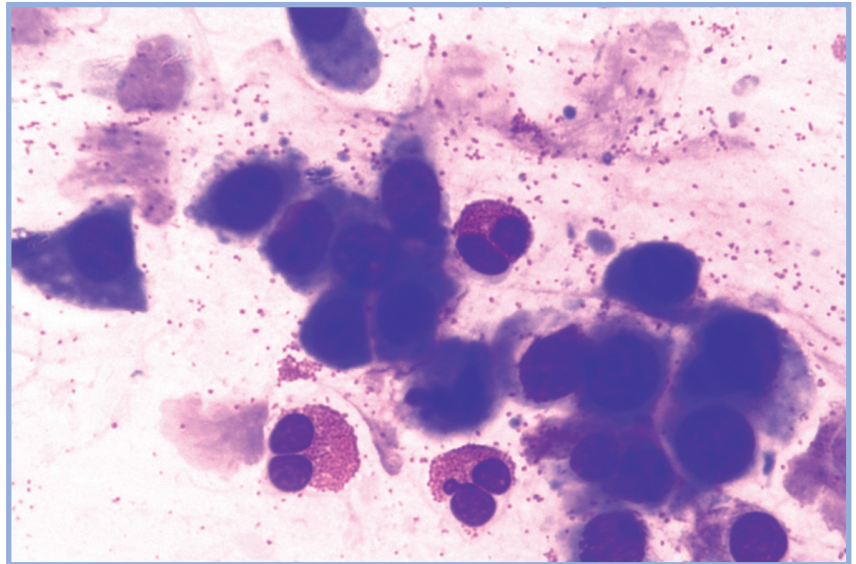
En NARES el infiltrado eosinofílico es patognomónico, al igual que el infiltrado mastocitario en NARMA. En NARESMA se configura la inflamación más grave con relacionada sintomatología obstructiva a menudo muy grave. La detección de cristales de Charcot-Leiden constituidos por una proteína, la galectina-10, se correlaciona con la gravedad del infiltrado eosinofílico y la sintomatología y, en la rinosinusitis con poliposis nasal, ha demostrado ser un predictor fiable de recidiva (14).

Las rinitis celulares representan por lo menos el 25% de todos los pacientes con rinitis y pueden coexistir con formas alérgicas en por lo menos el 60% de los casos. Parecen ser más frecuentes en mujeres que en hombres y su gravedad clínica está relacionada con la obstrucción respiratoria nasal. Las posibles complicaciones incluyen CRSwNP o CRSsNP. Como comorbilidades encontramos asma bronquial, intolerancia a la aspirina y alergia. También los pacientes con CRSwNP se deben evaluar mediante citología nasal y mediante la evaluación *Clinical-Cytological Grading* (CCG), que permite definir el índice pronóstico de recidiva. Pues bien, también se demostró una fuerte correlación entre CCG y la expresión de galectina-10, principalmente colocalizada con eosinófilos infiltrantes y



Figura 3

Biopelícula bacteriana. Imagen original



mastocitos, en pacientes con CRSwNP. Los pacientes con rinitis alérgica estacional con un componente significativo de obstrucción nasal, de moderada a grave, fueron evaluados durante la estación del polen mediante puntuación de los síntomas, rinomanometría y citología nasal. También se dosificaron IL-4, IL-5, IL-8 e IFN- $\gamma$  mediante prueba inmunológica en fluidos recuperados del lavado nasal. Surgió una clara relación entre la inflamación alérgica y el flujo aéreo nasal. Además, la inflamación alérgica nasal asociada a la rinitis alérgica también se asoció a una disminución de la función pulmonar, en términos de síntomas bronquiales, volumen espiratorio forzado en 1s (FEV1) y dosis de provocación con metacolina, y también resultó que la citología nasal era un buen predictor del

daño bronquial precoz (15).

Un estudio elegante sobre el papel de la eosinofilia nasal, evaluada mediante la técnica de la citología nasal como indicador de la inflamación eosinofílica en el asma, demostró que la eosinofilia nasal puede ser un buen predictor de la eosinofilia en la expectoración en sujetos con asma, lo que promete una monitorización muy simplificada de la inflamación en todas las vías respiratorias con una notable precisión (16).

### 3. Evaluación de la eficacia del tratamiento farmacológico

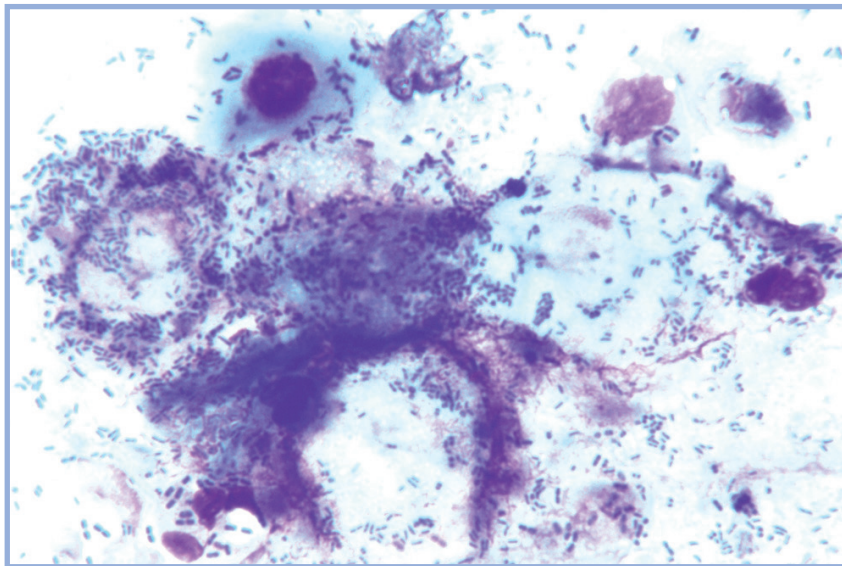
Un estudio observacional prospectivo multicéntrico evaluó el uso de Mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, en pacientes con asma grave con CRSwNP y su impacto en los síntomas





Figura 4

NARES. Imagen original



sino-nasales, el crecimiento de pólipos y el control del asma en la vida real.

Los criterios primarios de valoración de la eficacia incluían la variación media del *Sino Nasal Outcomes Test* (SNOT-22) y del *Total Endoscopic Nasal Polyp Score* (TENPS) desde basal, a 6 y 12 meses de tratamiento. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la variación del recuento de eosinófilos hemáticos, el consumo de Prednisona, la puntuación *Asthma Control Test* (ACT), el índice de Tiffeneau (FEV1%), el óxido nítrico exhalado (FENO) en T0, T6, T12. En un subgrupo de pacientes, también se realizó la citología nasal mediante frotis *nasal scraping* antes (T0), al cabo de 6 meses (T6) y al cabo de 12 meses (T12) de tratamiento con Mepolizumab. Los resultados de la citología nasal sugirieron

una reducción notable del porcentaje de eosinófilos tras el tratamiento y demostraron una correlación significativa con los criterios de valoración primarios y secundarios, lo que confirma el posible uso de este método como herramienta para monitorizar la eficacia del tratamiento farmacológico de la inflamación Th2 de las vías respiratorias superiores e inferiores. No se midió ninguna tendencia a la baja estadísticamente significativa para FENO (17).

#### 4. Gestión de la AIT

Introducida en la práctica clínica hace un siglo, la AIT se aplica actualmente, tanto en la población pediátrica como en la adulta, en pacientes que padecen rinitis y rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma bronquial alérgica. Además,

numerosos estudios han demostrado que el uso oportuno de la AIT puede contribuir a prevenir la patología asmática e incluso posteriores sensibilizaciones. Seleccionar de una manera eficaz a los pacientes candidatos para la AIT es el primer paso imprescindible camino del éxito terapéutico.

Aunque la inflamación Th2 y la celularidad eosinofílica son comunes a la rinitis alérgica (AR) y a la NARES, está claro que la eficacia de la AIT es específica y exclusiva de la enfermedad alérgica.

Por este motivo, resulta primordial completar el encuadre diagnóstico de los pacientes con rinitis alérgica candidatos a la inmunoterapia desensibilizante alérgico-específica con un examen citológico nasal, con vistas a excluir y/o documentar la coexistencia de una NAR. Un estudio reciente demostró que el 15% de los pacientes con AR participantes no respondieron a la AIT. Este resultado parece concordar con estudios precedentes que informan de un porcentaje de respuesta a la AIT entre el 80 y el 85% (18-19). Por lo tanto, se propone utilizar la citología nasal, un método sencillo, fiable y objetivo, como índice de pronóstico para identificar a los pacientes que responden a la AIT. Aunque el fracaso de la AIT puede depender de varios factores, como la mala adherencia al tratamiento, la interrupción precoz, una dosis baja de alérgeno o la baja calidad del extracto de alérgeno, el dato que identifica a los pacientes con rinitis alérgica con NARES superpuesta, como aquellos en los que se ha registrado el fracaso terapéutico, dicta la oportuna fenotipificación en AR, NARES y rinitis mixtas.



## 5. Conclusiones

En conclusión, este estudio destaca que la razón del fracaso de la AIT podría depender de un fenotipo definido, como la rinitis mixta: AR asociada a NARES (Figura 4).

Por lo tanto, la citología nasal también podría ser una herramienta útil en la

gestión de la AIT (5-20).

En la actualidad, no disponemos de biomarcadores definitivos para determinar la eficacia de la AIT. Ciertamente, los mecanismos objetivos de eficacia incluyen, por ejemplo, una desviación inmunitaria hacia la respuesta IFN- $\gamma$  secretora de Th1 (20), pero entre otros,

la citología nasal podría tener un enorme impacto en la vida real, permitiendo seleccionar a los pacientes más adecuados para esta opción terapéutica, que sigue siendo el único tratamiento terapéutico capaz de modificar la historia natural de las enfermedades respiratorias alérgicas.



## Bibliografía

1. Eyermann CH. LXXIII. Nasal Manifestations of Allergy. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. 1927; 36(3):808-815. DOI: 10.1177/000348942703600323.
2. Gelardi M, Fiorella ML, Russo C, et al. Role of nasal cytology. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23(1 Suppl):45-9. PMID: 20152080.
3. Heffler E, Landi M, Caruso C, et al. Nasal cytology: Methodology with application to clinical practice and research. *Clip Exp Allergy*. 2018; 48(9):1092-1106. DOI: 10.1111/cea.13207.
4. Progetto ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Progetto Mondiale Aria. Aggiornamento Italia 2023. Panel ARIA-Italia. Firenze, 22 novembre 2022. <http://www.progetto-aria.it/aim.htm>
5. Luperto P, Masieri S, Cavaliere C, et al. Nasal cytology identifies allergic rhinitis phenotypes for managing allergen immunotherapy in clinical practice. *Allergo Journal International*. 2022; 31:51-55 DOI: 10.1007/s40629-021-00188-0
6. Progetto ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Progetto Mondiale Aria. Linee-Guida Italiane. Aggiornamento Italia 2014. Modena, marzo 2014. <http://www.progetto-aria.it/aim.htm>
7. Gelardi M, Cavaliere C, Jannuzzi L. Nasal cytology. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018; 32:37-40. PMID: 29552872
8. Gelardi M. "Overlapped" rhinitis: a real trap for rhinoallergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014; 46:234-236.
9. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017; 72(11):1657-1665. DOI: 10.1111/all.13200.
10. Gelardi M, Incorvaia C, Fiorella ML, et al. The clinical stage of allergic rhinitis is correlated to inflammation as detected by nasal cytology. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10(6):472-6. DOI: 10.2174/187152811798104917. PMID: 21999180.
11. Gelardi M, Cassano P, Cassano M, et al. Nasal cytology: description and functional integrity of the ciliated cell. *Am J Rhinol*. 2003; 17:263-8. DOI: 10.1177/194589240301700503
12. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, et al. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46:785-92. DOI: 10.1111/cea.12730
13. Gelardi M, Ciprandi G, Buttafava S, et al. Nasal inflammation in Parietaria-allergic patients is associated with pollen exposure. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(5): 352-353. PMID: 25345306
14. Gelardi M, Netti GS, Giancaspro R, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP): the correlation between expression of Galectin-10 and Clinical-Cytological Grading (CCG). *Am J Rhinol Allergy*. 2022; 36(2):229-237. DOI: 10.1177/19458924211049867.
15. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Nasal obstruction in patients with seasonal allergic rhinitis: relationships between allergic inflammation and nasal Airflow. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 134(1):34-40. DOI: 10.1159/000077531. PMID: 15051938
16. Amorim MM, Araruna A, Caetano LB, et al. Nasal eosinophilia: an indicator of eosinophilic inflammation in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010; 40(6):867-874. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03439.x. PMID: 20100189
17. Detoraki A, Tremante E, D'Amato M, et al. Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2021; 15:17534666211009398. DOI: 10.1177/17534666211009398. PMID: 33910399; PMCID: PMC8107661.
18. Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum IL-4 as a marker of immunological response to sublingual immunotherapy. *J Biol Regul Homeost Agent*. 2008; 22(2):117-23. PMID: 18597704
19. Ciprandi G, Continia P, Fenoglio D, et al. Relationship between soluble HLA-G and HLA-A, -B, -C serum levels and interferon-gamma production after sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Hum Immunol*. 2008; 69(7):510-2. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.05.009
20. Ciprandi G, De Amici M, Tosca MA, et al. Sublingual Immunotherapy Affects Specific Antibody and TGF- $\beta$  Serum Levels in Patients with Allergic Rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4):1089-96. DOI: 10.1177/039463200902200425. PMID: 20074473.



# Inmunoterapia específica y tolerancia: las ILC2 reguladoras

Prof. Lorenzo Cosmi

Cirujano

Especialista en Alergología

e Inmunología Clínica

Director SODc Inmunoalergología AOU Careggi

Catedrático de Medicina Interna

Departamento de Medicina Experimental y Clínica

Universidad de Florencia - lorenzo.cosmi@unifi.it

## 1. El sistema inmunitario

El sistema inmunitario consiste en un conjunto de células y moléculas especializadas, desarrolladas a lo largo de la evolución, cuya función fisiológica es defender al organismo contra los agentes infecciosos; sin embargo, las sustancias extrañas de naturaleza no infecciosa (por ejemplo, alérgenos, haptenos) también pueden inducir una respuesta inmunitaria. En algunos casos, los propios mecanismos de protección del sistema inmunitario pueden ser la causa de daños tisulares y enfermedades. La función protectora del sistema inmunitario implica dos componentes que cooperan estrechamente: la inmunidad innata (o natural/nativa) y la inmunidad adaptativa (o adquirida/específica). También poseen inmunidad innata las plantas, los insectos y los mamíferos (por ejemplo, las defensinas, péptidos tóxicos para bacterias y hongos, comunes a plantas y mamíferos, o los receptores de tipo Toll, presentes en todas las formas de vida, desde insectos a mamíferos), mientras que la inmunidad adaptativa es específica de los vertebrados.

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa contra los agentes patógenos, reconoce las células propias

## RESUMEN

### Palabras clave

• asma bronquial • citoquinas • ILC • Th • AIT

### Acrónimos

- ILC innate lymphoid cell / células linfoides innatas
- ILC2 innate lymphoid cell / células linfoides innatas de tipo 2
- Th T helper • AIT allergen - specific immunotherapy / inmunoterapia alérgeno-específica
- SLIT sublingual immunotherapy / administración sublingual
- SCIT subcutaneous immunotherapy - administración subcutánea
- TCR T cell receptor / receptor de linfocitos T
- APC antigen presenting cell / célula presentadora de antígeno
- CRSwNP chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- mAbs anticuerpos monoclonales

Hasta la fecha, la inmunoterapia específica con alérgenos (AIT, allergen specific-immunotherapy) es el único tratamiento capaz de interferir en la historia natural de las alergias respiratorias como la rinitis y el asma de leve a moderada, y constituye una ayuda de importancia crítica en el tratamiento de pacientes con alergia al veneno de himenópteros. En los últimos años, gracias a la llegada de la administración sublingual (SLIT, sublingual immunotherapy), además de la inmunoterapia subcutánea (SCIT, subcutaneous immunotherapy), la AIT ha conseguido un gran avance en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, lo que ha permitido alcanzar un gran nivel de seguridad y, en consecuencia, la posibilidad de tratar a pacientes con asma de leve a moderada. Además, la reciente introducción de diagnósticos moleculares de alergia ha permitido definir mejor a los pacientes candidatos a este tipo de tratamiento, aumentando la frecuencia de éxitos terapéuticos. Por último, el conocimiento cada vez mayor de los mecanismos biológicos por los que la AIT induce una modulación de la respuesta alérgeno-específica ha revelado cómo este tratamiento influye en la respuesta inmunitaria de forma global. Las modificaciones biológicas asociadas a los beneficios clínicos de la AIT implican a numerosos componentes de la inmunidad específica e innata, y no siempre son los mismos en todos los pacientes, ►





RESUMEN

*lo que indica que puede haber diferencias en los mecanismos de acción de los distintos preparados utilizados. Los recientes hallazgos confirman de forma inequívoca que la AIT es un enfoque de medicina de precisión y de medicina personalizada indispensable para un manejo moderno y correcto del paciente alérgico y proporciona, en manos del inmunológico, una herramienta eficaz para modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas.*

del organismo cuando están dañadas o muertas, las elimina y activa el proceso de reparación de los tejidos y, por último, estimula y hace más eficaz la respuesta adaptativa. Los componentes de la inmunidad innata son: barreras físicas y químicas como los epitelios de revestimiento, proteínas séricas como el complemento y otros mediadores de la inflamación, y un grupo heterogéneo de células que incluye fagocitos (es decir, granulocitos neutrófilos y macrófagos), mastocitos, granulocitos basófilos y eosinófilos, células dendríticas y las ILC. La inmunidad específica está presente en todos los vertebrados y alcanza su máximo desarrollo en los mamíferos. Se denomina “adaptativa” porque se desarrolla y adapta tras la infección, “específica” porque es capaz de distinguir antígenos estrechamente relacionados, y “adquirida” porque es capaz de responder más eficazmente a un segundo encuentro con el mismo patógeno. Las características principales de la inmunidad adaptativa son: la especificidad, es decir, la capacidad de generar respuestas diferentes frente a epítomos distintos; la diversificación, es decir, la capacidad de reconocer un número enorme de antígenos; la toleran-

cia frente al yo, que consiste en no responder a los antígenos propios del individuo; la especialización, que consiste en la generación de respuestas óptimas para contrarrestar a los diferentes patógenos; la autolimitación, que se traduce en la atenuación de la respuesta a lo largo del tiempo para evitar daños en el organismo; y la memoria, es decir, la capacidad de aumentar la eficacia de la respuesta frente a encuentros posteriores con el mismo antígeno. Las respuestas inmunitarias adaptativas son básicamente de dos tipos: la inmunidad humoral mediada por los linfocitos B y por las moléculas secretadas por ellos, es decir, los anticuerpos (Ab), y la inmunidad celular, mediada por los linfocitos T, que reconocen el antígeno a través del TCR, tras el procesamiento del péptido antigénico por parte de las células especializadas denominadas APC. Los linfocitos T maduros, sobre la base de marcadores específicos, pueden distinguirse en dos subpoblaciones: los linfocitos T CD4+, también llamados “helper” o colaboradores debido a su capacidad para inducir a los linfocitos B a producir anticuerpos, y los linfocitos T CD8+, también llamados citotóxicos debido a su potencial citolítico.

## 1.1 Los tres tipos de inmunidad efectora

En función del tipo de patógeno contra el que nuestro sistema inmunitario responde, se pueden distinguir básicamente tres tipos de inmunidad efectora: la inmunidad de tipo 1, implicada en respuestas contra patógenos intracelulares, la inmunidad de tipo 2, implicada en respuestas contra helmintos y venenos, y la inmunidad de tipo 3, capaz de responder a patógenos extracelulares y hongos. Los linfocitos T helper CD4+ se distinguen en diferentes subpoblaciones funcionales, no sólo en función de su perfil de producción de citocinas, sino también y sobre todo por ser los principales protagonistas de los tres tipos de inmunidad efectora antes mencionados. Los linfocitos Th1, implicados en la defensa contra virus y bacterias intracelulares, producen la citocina IFN- $\gamma$  que activa las funciones de los macrófagos y fomenta la respuesta en función de los fagocitos. Los linfocitos Th2, por su parte, se caracterizan por la producción de citocinas (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) que actúan sobre los linfocitos B, los granulocitos eosinófilos y los mastocitos en la respuesta contra los parásitos. Por último, los linfocitos Th17 están implicados en la respuesta a micofitos y bacterias extracelulares a través de la producción de la citocina proinflamatoria IL-17, que fomenta la activación de los granulocitos neutrófilos. Cada una de estas subpoblaciones de linfocitos también puede estar implicada en la patogénesis de diversas enfermedades. Esto ocurre cuando fallan los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria o cuando ésta se dirige hacia antígenos que no la merecen.

### Figura 1

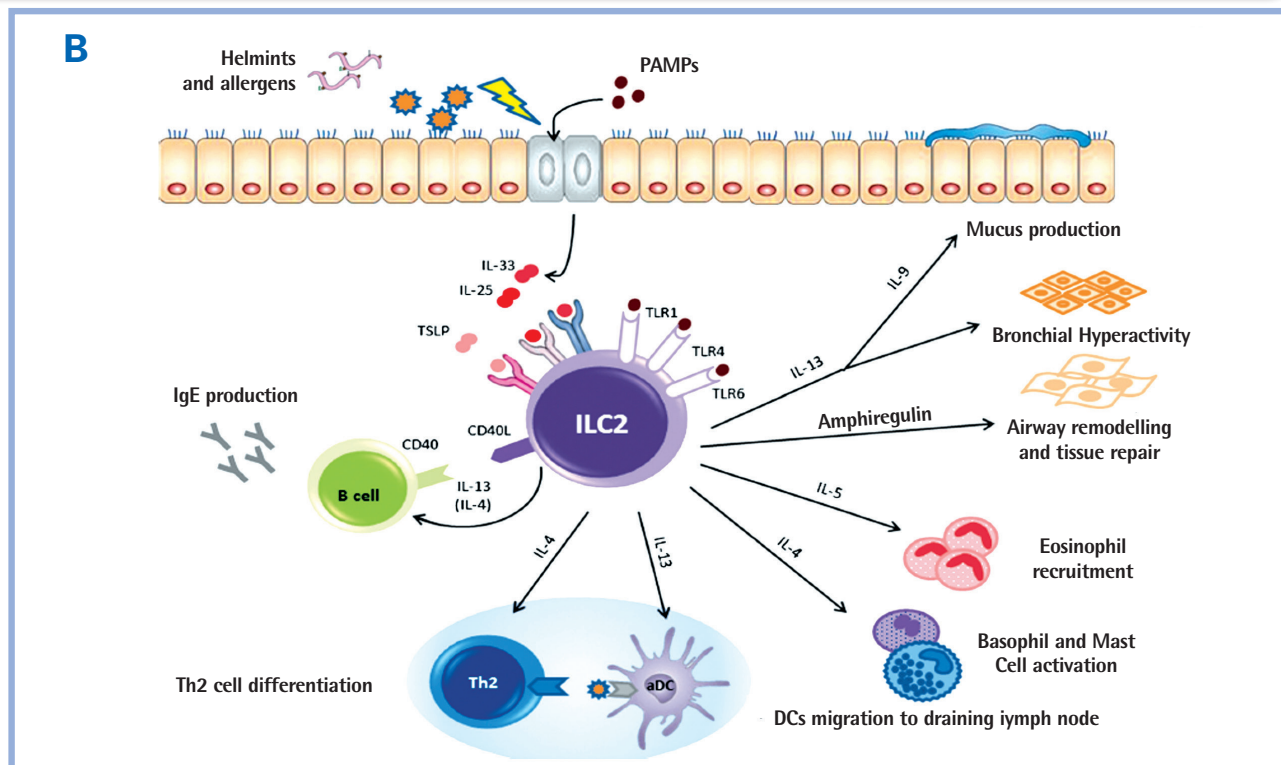


Las células ILC son una población heterogénea de células de la inmunidad innata que cooperan con sus homólogas de la inmunidad específica. Con base precisamente en la similitud de las citocinas efec-

la expresión de altos niveles del factor de transcripción GATA-3 (también expresado por los linfocitos Th2) y de receptores de membrana que les permiten responder a estímulos de activación y proliferación. Entre ellos se encuentran los receptores de citoquinas proliferativas IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, pero también receptores de citoquinas de origen epitelial como IL-33R, IL-25R, TSLPR. Las ILC2 también expresan el receptor de prostaglandina D2, CRTH2, el receptor de cis-leuco-



Papel de los linfocitos Th2 (a) y las células ILC2 (b) en el inicio y el mantenimiento de la inflamación de tipo 2



trieno y la molécula CD161 (4-5). En los últimos años, se ha aclarado el papel patogénico de ILC2 en la inflamación alérgica. Este subconjunto celular es capaz de activarse en respuesta a numerosos estímulos exógenos, incluidas las citocinas epiteliales antes mencionadas (IL-33, IL-25, TSLP). La localización submucosa de las ILC2, en estrecha proximidad con los epitelios, convierte a estas células en el subconjunto de la inflamación de tipo 2 activado más precozmente en respuesta a

estímulos procedentes del exterior (Figura 1). Globalmente, los datos de la literatura respaldan un posible papel patogénico de las ILC2 tanto en el inicio como en el mantenimiento de la inflamación alérgica, y por tanto indican a este subconjunto celular como posible diana terapéutica en estas enfermedades (6-10).

## 2. Inmunoterapia específica con alérgenos

La AIT se introdujo en el tratamiento de

las enfermedades alérgicas hace más de 110 años, cuando aún no se había identificado la IgE ni se había planteado la hipótesis de que existieran factores séricos que pudieran mediar en las manifestaciones clínicas de la alergia (11). La AIT engloba los principios básicos de la medicina de precisión y de la medicina personalizada, en el sentido de que, por un lado, pretende modular la respuesta específica al alérgeno (precisión) y, por otro, prevé la selección del alérgeno y el tipo de in-





munoterapia en función de las características de cada paciente (personalización). Además de todo esto, la AIT representa la única terapia hasta la fecha capaz de interferir en la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, el trabajo pionero de Noon no fue seguido de un desarrollo igual de rápido de los conocimientos en este sector, lo que probablemente ha supuesto una limitación para la difusión de este tratamiento. A esto cabe añadir que, en el pasado, la AIT realizada con preparados no estandarizados no estaba exenta de efectos secundarios, incluso graves (12), que también se debían a que los pacientes posibles candidatos a este tratamiento no tomaban decisiones informadas. El escepticismo que ha acompañado a la AIT a lo largo de su larga historia también ha llevado a subestimar su eficacia clínica, a menudo descuidada e injustamente pasada por alto. Hasta la fecha, sabemos que, cuando se selecciona correctamente al paciente, la AIT es eficaz en la mayoría de los casos, con efectos secundarios raros y generalmente no graves, y sobre todo con una modulación de la respuesta al alérgeno que perdura en el tiempo, a diferencia de la que se obtiene con todos los demás tipos de fármacos utilizados en las enfermedades alérgicas respiratorias, tanto si son biológicos o no lo son.

### 3. Inmunoterapia específica con alérgenos en enfermedades alérgicas respiratorias

En la actualidad la AIT está aprobada para uso clínico en el tratamiento de la oculorinitis y el asma alérgica de leve a moderada, así como en la alergia al veneno de himenópteros. Las enfermedades



Figura 2

### Importancia de los Registros en la Real World Evidence



Imagen tomada del artículo (38).

alérgicas, y el asma grave en particular, se han beneficiado, en la última década y más todavía, de una serie de nuevos fármacos que han permitido un mejor control de la enfermedad. Se trata de los llamados fármacos biológicos, es decir, anticuerpos monoclonales humanizados capaces de interferir con moléculas clave del proceso inflamatorio de tipo 2, como las IgE, la IL-5, la IL-4 y la IL-13. Como es natural, el uso correcto de estos nuevos fármacos no puede prescindir del conocimiento del fenotipo clínico y del endotipo inflamatorio que caracteriza a cada paciente individual. Teniendo esto

en cuenta, en los últimos años ha surgido el concepto de medicina de precisión y medicina personalizada para subrayar lo indispensable que es la caracterización del paciente para la selección del fármaco biológico más adecuado para el tratamiento de la enfermedad. Muy a menudo, cuando se habla de fármacos biológicos en enfermedades alérgicas, se hace referencia únicamente a los anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento del asma grave, la dermatitis atópica, la CRSwNP y la urticaria crónica idiopática, dejando de lado la AIT, que constituye, como ya se ha destacado, un ejemplo paradigmá-



tico de medicina de precisión y medicina personalizada.

Centrándonos en el asma sostenida por inflamación de tipo 2, la AIT no se debe considerar como un fármaco alternativo a los mAbs, sino más bien un recurso valioso para tratar al paciente con un enfoque modificador de la enfermedad. Como es bien sabido, los anticuerpos monoclonales están aprobados en el tratamiento del asma grave, mientras que la AIT está indicada para las formas de leves a moderadas. Así pues, cabe imaginar una vía de terapias biológicas para el paciente asmático grave que, una vez controlado con mAbs, pasa a ser elegible para el tratamiento con AIT (13). Teniendo esto en cuenta, ya existen algunos datos que indican una sinergia potencial de la AIT con algunos mAbs, en aquellos pacientes que utilizan mAbs para enfermedades distintas del asma (CRSwNP, dermatitis atópica, urticaria idiopática crónica), y la AIT para la rinitis o el asma de leve a moderada (14). Entre los avances más recientes que han permitido utilizar la AIT para el asma se encuentran el uso de la SLIT como modo de administración más seguro y la llegada del diagnóstico molecular. A estos dos pasos cruciales se añade la comprensión cada vez más detallada de los mecanismos biológicos a través de los cuales se obtienen los beneficios clínicos inducidos por la AIT.

#### 4. Personalización de la AIT: el papel de la SLIT y el diagnóstico molecular de la alergia

Como ya se ha destacado, entre las razones que han dificultado el uso de la

AIT para el asma figuran los efectos secundarios, que en el pasado también han causado acontecimientos mortales, si bien muy escasos (12). El asma grave y el asma no controlada son efectivamente contraindicaciones para la aplicación de la AIT, pero al mismo tiempo se acepta universalmente que la AIT es un tratamiento más seguro que la SCIT (15). Y es precisamente en lo que respecta al aspecto “seguridad” por lo que la SLIT ha ido sustituyendo progresivamente a la SCIT en el tratamiento de las alergias respiratorias; de hecho, en lo que respecta a los efectos clínicos, los dos tipos de administración tienen una eficacia comparable y, según algunos autores, la SCIT sigue conservando una ligera superioridad (16). El primer paso en la vía que permitió el ascenso de la SLIT como posible tratamiento del asma alérgica de leve a moderada fue su reconocimiento como terapia eficaz en la modulación de la respuesta alérgeno-específica (17). Posteriormente, se demostró la capacidad de la SLIT para reducir la dosis de corticosteroides inhalados (CSI) necesaria para el control del asma, así como su capacidad para reducir la frecuencia de las exacerbaciones (18). Todo esto convierte a la SLIT en candidata como enfoque potencial que puede inducir la remisión del asma incluso después de interrumpir el tratamiento (19). Otro paso adelante, de igual importancia, se dio con la llegada del diagnóstico molecular de la alergia, indispensable para la correcta selección de los pacientes elegibles para la AIT. De hecho, este enfoque ha permitido desenmascarar esas falsas polisensibilizaciones panalérgicas, que son de hecho un freno para la

prescripción de la AIT. Al mismo tiempo, el estudio del perfil molecular de las sensibilizaciones permite identificar a los pacientes que no son elegibles a determinados tipos de AIT y, por tanto, prescindir de un tratamiento con baja probabilidad de eficacia (20-21).

#### 5. Modulación inmunológica inducida por la AIT

Aunque se utiliza desde hace más de cien años con excelentes resultados, aún no se conocen del todo los mecanismos biológicos por los que la AIT ejerce sus efectos clínicos. No obstante, múltiples aspectos de la respuesta alérgeno-específica experimentan cambios sustanciales durante la AIT y, lo que es más importante, estos cambios se correlacionan con la eficacia (22).

Probablemente, el efecto más precoz de la AIT es la modulación de la respuesta de anticuerpos alérgeno-específicos, en términos de isotipos de anticuerpos. Se produce un aumento de los niveles de IgG4 alérgeno-específicas ya en las primeras semanas de iniciar el tratamiento con SCIT. Recientemente se ha descrito cómo la SLIT induce preferentemente la producción de IgA alérgeno-específicas, que también pueden encontrarse en las secreciones nasales, mientras que la SCIT induce predominantemente la producción de IgG4 (23). De forma similar, se ha descrito la capacidad de la SCIT para ácaros para inducir IgD, además de IgG4 y disminuir las IgE, mientras que para la SLIT también se ha descrito la capacidad para aumentar las IgG2 (24-25). Todos estos isotipos o subclases de IgG tienen la capacidad de competir con la IgE para unirse al alérgeno y, por lo tanto, provocan una



reducción del nivel de activación de los mastocitos y los granulocitos basófilos. Otro efecto biológico importante de la AIT es el de inducir, en parte relacionado con el anterior, una disminución del potencial de degranulación de los mastocitos y granulocitos basófilos, que se mantiene incluso una vez suspendida la AIT (26).

En lo que respecta a la inmunidad específica, los dos efectos principales de la AIT son su capacidad para inducir tolerancia y la modulación de la respuesta frente al alérgeno. El primero de estos efectos se produce como consecuencia de la exposición crónica al alérgeno, que induce la expansión de los linfocitos T reguladores. Una multitud de factores contribuyen a conseguir el estado de tolerancia, y entre ellos es especialmente importante el efecto de la citocina reguladora IL-10, secretada por los linfocitos T reguladores activados, cuyos niveles aumentan durante la exposición repetida al alérgeno. El segundo efecto importante es su capacidad para modular la respuesta de tipo 2 al alérgeno. En efecto, se sabe que la adquisición de un fenotipo de tipo 1 se asocia a una disminución del potencial inflamatorio y a una disminución de la producción de IgE. Estos dos mecanismos, no se excluyen mutuamente, sino que pueden coexistir, y la predominancia de uno u otro en el paciente individual depende probablemente de factores genéticos individuales y del tipo de inmunoterapia utilizada (27-28).

Al igual que los linfocitos T, también las células B son una diana de la AIT. Los linfocitos B reguladores (B reg), son capaces de controlar la respuesta inflamatoria excesiva mediante la producción de IL-

10, que inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias y facilita la diferenciación en el componente regulador de los linfocitos T. Se han aislado linfocitos B específicos para la fosfolipasa A2 (PLA2), uno de los principales alérgenos del veneno de abeja, en apicultores con tolerancia a estos antígenos (29).

### **6. ILC2 como diana terapéutica en la inmunoterapia específica con alérgenos**

Además de los efectos sobre los linfocitos de la inmunidad específica, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que las ILC2 también se modulan en el curso de la AIT (30). Las ILC2 contribuyen a la respuesta protectora contra las infestaciones parasitarias y, al mismo tiempo, desempeñan un papel importante en el desencadenamiento y el mantenimiento de la inflamación durante las enfermedades alérgicas (31). Recientemente se ha demostrado que las ILC2 pueden ser moduladas por factores microambientales y que poseen una plasticidad funcional muy similar a la descrita previamente hablando de los linfocitos T colaboradores (32). La observación de que las células ILC2 circulantes aumentan en frecuencia tras la provocación con alérgenos en sujetos alérgicos a los derivados epidérmicos del gato (33), y durante la estación del polen en pacientes alérgicos a las gramíneas (34), confirma que este subconjunto está implicado en la inflamación inducida por alérgenos y, por tanto, lo postula como posible diana terapéutica. Recientemente se ha demostrado que durante la AIT se produce una expansión en la sangre periférica de un subconjunto de

ILC2 que secreta IL-10 y expresa CTLA-4, cuya presencia se correlaciona con una mejoría clínica en los pacientes tratados (35). La producción de IL-10 inducida por AIT por parte de las células ILC2 se asocia a una disminución de la capacidad de este subconjunto modulado para producir IL-13, una citoquina cuyo papel pro-flogístico en la inflamación de tipo 2 está bien documentado (36). Las células ILC2 productoras de IL-10 constituyen una subpoblación funcionalmente distinta del fenotipo clásico, por lo que se las ha denominado células ILC2 reguladoras. Las ILC2 reguladoras y las ILC2 “pro-alérgicas” se originan a partir de un precursor inmaduro común, pero evolucionan hacia diferentes tipos funcionales en función de la exposición a diferentes agentes moduladores. Las ILC2 reguladoras están menos representados en la sangre periférica de los pacientes alérgicos a las gramíneas, pero su nivel se restablece con la AIT, y éste es probablemente el aspecto más intrigante de estos nuevos hallazgos (37). La modulación funcional de las ILC2 se puede superponer tranquilamente a la descrita para los linfocitos CD4 durante la AIT, lo que sugiere que el concepto de plasticidad funcional de la respuesta inmunitaria no es exclusivo de la inmunidad específica, sino que debería extenderse al componente innato.

### **7. AIT: la importancia de los registros de pacientes**

Los complejos mecanismos por los que se materializa el efecto terapéutico de la AIT son múltiples y variados. Como hemos visto, dependen tanto del modo de administración de la AIT (SCIT vs SLIT)





como del tipo de preparado utilizado, pero también existen factores individuales del paciente que explican la diferente respuesta biológica en cada persona. Un enfoque metodológico, sin duda útil para comprender este tipo de efecto “pleiotrófico” de la AIT, consiste en crear registros de pacientes tratados con AIT. Estos registros nos permitirán evaluar el alcance real del uso de esta terapia y nos proporcionarán información importante sobre los cambios biológicos inducidos por las diferentes AIT. Los registros, además de informar sobre cuándo y cómo se realiza la AIT, también pueden representar una fuente de datos sobre aquellos biomarcadores cuya modulación está asociada a la AIT. Dados los grandes avances logrados por la AIT en los últimos años, en términos de seguridad, identificación del paciente “respondedor” y comprensión de los mecanismos biológicos, la creación de registros es un paso clave, ya que el avance del conocimiento científico se basa en la recopilación y el análisis de datos. Esto permitirá a la AIT realizar la tan esperada transición de un tratamiento empírico a una terapia respaldada por la RWE (Real World Evidence) (38) (Figura 2).

## 8. Conclusiones

Las enfermedades alérgicas se sustentan en una compleja red inflamatoria conocida con el nombre de inflamación de tipo 2, en la que los linfocitos Th2 desempeñan sin duda el papel principal, pero en la que también participan otros actores, como los linfocitos B, los eosinófilos, las ILC2, los mastocitos e incluso las células tisulares, como las células epiteliales, las células musculares lisas y los fibroblastos.

La AIT es capaz de interferir en este circuito inflamatorio a través de múltiples mecanismos que aún no se conocen del todo. Probablemente, las distintas formulaciones de AIT provocan efectos biológicos diferentes en los individuos tratados. A este respecto, cabe destacar que a menudo se aborda la AIT de manera global, sin tener en cuenta que los distintos extractos alérgicos pueden comportarse de manera diferente. Todo esto es bien conocido con respecto a la

evaluación de la seguridad y la eficacia, pero el mismo tipo de razonamiento se aplica con respecto a los mecanismos de acción. La creación de registros en los que puedan obtenerse datos de eficacia a escala internacional, que permitan distinguir qué inmunoterapias son capaces de modular qué biomarcadores en qué pacientes, facilitará sin duda una comprensión más precisa de los mecanismos biológicos por los que se obtienen los beneficios clínicos inducidos por la AIT.



## Bibliografía

1. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989; 7:145-73.
2. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 399-408.
3. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy.* 2011; 66 (8): 989-98
4. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135 (3):626-35.
5. Doherty TA, Khorram N, Lund S, et al. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:205-13.
6. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(1):75-86.
7. Dhariwal J, Cameron A, Trujillo-Torralbo MB, et al. Mucosal Type 2 Innate Lymphoid Cells Are a Key Component of the Allergic Response to Aeroallergens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jun 15;195(12):1586-1596.
8. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013 Dec 16;210(13):2939-50.
9. Maggi E, Montaini G, Mazzoni A, et al. Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):964-976.
10. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Sep 11;17(10):66.
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911;1:1572-1573.
12. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Fatalities following allergen immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;27(2):147-58.



### Bibliografía

13. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2023 (2023 Global Initiative for Asthma).
14. Pfützner W, Schuppe M. Use of biologics in allergen immunotherapy. *Allergol Select.* 2021;5:108-11.
15. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70(8): 897-909.
16. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2): 339-349.
17. 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.
18. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(16): 1715-25.
19. Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE, et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(12): 3629-3637.
20. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO – ARIA – GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6 (1): 17.
21. Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy.* 2021; 76 (12): 3642-3658.
22. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):317-328.
23. Shamji MH, Larson D, Eifan A, et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148 (4): 1061-1071.
24. Boonpiyathad T, Pradubongs P, Mitthamsiri W, et al. Allergen-specific immunotherapy boosts allergen-specific IgD production in house dust mite-sensitized asthmatic patients. *Allergy.* 2020;75(6):1457-1460.
25. Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy.* 2020;75(5): 1121-1132.
26. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):913-21.
27. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(3):261-7216.
28. Schulten V, Tripple V, Aasbjerg K, et al. Distinct modulation of allergic T cell responses by subcutaneous vs. sublingual allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46(3):439-48.
29. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M, et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy.* 2017; 72:407-415.
30. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(3):791-801.
31. Maggi L, Mazzoni A, Capone M, et al. The dual function of ILC2: From host protection to pathogenic players in type 2 asthma. *Mol Aspects Med.* 2021; 80:100981.
32. Maggi L, Capone M, Mazzoni A, et al. Plasticity and regulatory mechanisms of human ILC2 functions. *Immunol Lett.* 2020;227:109-116.
33. Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1203-1205.
34. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(5):1193-5.
35. Boonpiyathad T, Tantilipikorn P, Ruxrungtham K, et al. IL-10-producing innate lymphoid cells increased in patients with house dust mite allergic rhinitis following immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1507-1510.
36. Palomares F, Gómez F, Bogas G, et al. Innate lymphoid cells type 2 in LTP-allergic patients and their modulation during sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2021;76(7):2253-2256.
37. Golebski K, Layhadi J, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity.* 2021;54(2):291-307.
38. 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(9):2663-2672.



# Anafilaxia: 10 pasos para reconocer y manejar esta emergencia

David González-de-Olano, MD, PhD

Servicio de Alergología, Hospital Universitario

Ramón y Cajal,

IRYCIS, Madrid, España

Cta. Colmenar Viejo, km 9,1

28034 Madrid, España

Correo electrónico: dgolano@yahoo.es

## 1. ¿Qué es?

La anafilaxia se define como “una reacción sistémica de hipersensibilidad, de inicio rápido y que puede causar la muerte” (1). Es una reacción aguda en la que se ven afectados de forma simultánea diferentes órganos/sistemas y que puede ser potencialmente grave. Por este motivo resulta de especial relevancia conocer cuál es su mecanismo de acción, sus principales desencadenantes, su forma de presentación y cómo manejarla.

## 2. ¿A cuánta gente afecta?

La prevalencia global de la anafilaxia en la población general varía según las series, pero oscila entre 0.3 y 5% (1). La incidencia descrita oscila igualmente en una horquilla amplia que va desde los 6 hasta los 110 episodios por 100.000 personas/año (2). Estas cifras pueden ser aún mayores en población pediátrica. Las diferencias tan amplias de unos trabajos a otros se deben a diferentes causas, pero entre las principales está la falta de consenso en su definición y en los criterios de selección, así como el infra-diagnóstico de la entidad, especialmente por el no reconocimiento de sus síntomas por parte de aquellos que trabajan en servi-

cios de urgencias y reciben a los pacientes durante los episodios agudos.

## 3. ¿Por qué se produce?

Los síntomas de la anafilaxia son consecuencia de la liberación de mediadores de diferentes tipos de células. Tradicionalmente se ha atribuido esta liberación a la activación de mastocitos y de basófilos, principalmente, aunque también está descrita la implicación de otras células como macrófagos, neutrófilos y células mieloides (3).

Dentro de los mecanismos de activación de los mastocitos, el principal y más co-

nocido es el derivado de la interacción entre la IgE y su receptor de alta afinidad (FcεRI). Este proceso también se produce, en menor medida, en los basófilos. Hay también mecanismos diferentes al IgE-mediado entre los que cabe señalar el mediado por IgG con el receptor FcγR (que conlleva la liberación de factor de agregación plaquetaria en mayor medida que de histamina) y el mediado por complemento, principalmente por los fragmentos activos C3a y C5a, considerados anafilotoxinas. Menos conocido, aunque también descrito, es la activación secundaria a alteraciones genéticas o de

### RESUMEN

#### Palabras clave

• Adrenalina • Anafilaxia • Corticoide • IgE • Mastocito • Reacción adversa • Tratamiento

*La anafilaxia es una reacción alérgica grave, que puede llegar a ser potencialmente mortal. Pese a que su prevalencia e incidencia son bajas, es una entidad infradiagnosticada por la falta de consenso en su definición y por el escaso reconocimiento de esta, en muchas ocasiones. Además, el manejo terapéutico de la reacción, una vez que se produce, no siempre es el adecuado, demorando la administración del tratamiento de elección (adrenalina) y, por tanto, su pronóstico. En el siguiente artículo se abordan, en 10 sencillos pasos, los principales ítems a conocer sobre la anafilaxia para poder llegar a una correcta identificación, diagnóstico y tratamiento.*



factores de transcripción (3). Además de estos mecanismos inmunológicos descritos, hay también mecanismos considerados como “no inmunológicos”, entre los que destacan fármacos como los opioides o polimorfismos de receptores mastocitarios (MRGPRX2) que pueden activar la célula provocando su desgranulación.

#### 4. ¿Cuáles son sus desencadenantes?

Las principales causas de anafilaxia son los fármacos, los alimentos y las picaduras de insectos (4). No obstante, hay una gran variabilidad en la prevalencia de reacción frente a estos desencadenantes según los grupos de edad, puesto que la repetición en la exposición a alérgenos potenciales influye de forma proporcional en la frecuencia de reacción. Así, la principal causa de anafilaxia en población pediátrica son los alimentos y, por el contrario, los

fármacos son el primer motivo en adultos. De igual manera, la localización geográfica y los hábitos de consumo que eso conlleva hace que pueda variar también el desencadenante dentro de un mismo grupo. Así, en los adultos los alimentos más implicados en episodios de anafilaxia son los frutos secos, mariscos, pescados y frutas, mientras que en los niños lo son el huevo, la leche, los frutos secos, los pescados y los mariscos (5,6).

Las principales causas de anafilaxia (de forma global) están reflejadas en la figura 1.

#### 5. ¿Hay factores de riesgo para presentarla?

Presentar una anafilaxia (y la gravedad de esta) no depende únicamente del alérgeno desencadenante. Parece estar relacionado con múltiples factores, incluyendo la susceptibilidad individual. En grandes rasgos, la gravedad de la anafilaxia puede

estar relacionada con factores que dependen del paciente, de la propia reacción o según sea el órgano afectado (5,7):

##### Factores dependientes del paciente:

- Atopia;
- Edad;
- Género;
- Presencia de patología respiratoria y/o cardiovascular;
- Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o betabloqueantes;
- Mastocitosis o síndromes de activación mastocitaria;
- Alfa-triptasemia hereditaria.

##### Factores dependientes de la reacción:

- Vía de entrada;
- Alérgeno;
- Presencia de cofactores (menstruación, alcohol, ejercicio físico, AINEs, fiebre, infección, estrés, privación de sueño).

##### Pacientes dependientes del órgano afectado:

- Vía respiratoria (hipoxia);
- Sistema cardiovascular (hipotensión);
- Compromiso neurológico.

#### 6. ¿Cómo la diagnosticar?

Los síntomas de la anafilaxia son aquellos producidos, en mayor medida, por la acción de los mediadores mastocitarios liberados durante su activación. Éstos pueden ser muy variados y ahí radica la principal dificultad diagnóstica en la anafilaxia: en que no hay signos o síntomas patognomónicos en esta entidad. Más del 80% de las reacciones alérgicas tienen afectación

Figura 1

Principales causas de anafilaxia. Adaptado de (5).  
\*En población española y latinoamericana

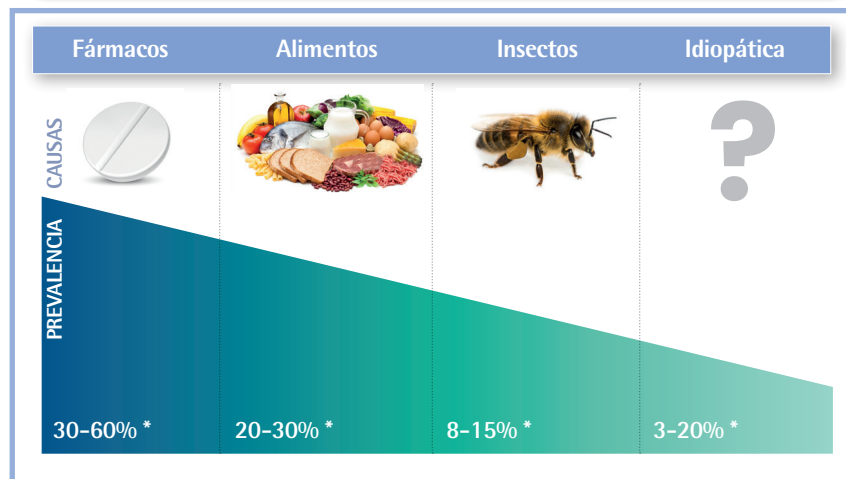






Figura 2

Criterios diagnósticos de anafilaxia

Criteris actuales (8)	Propuesta de la WOA (1)
<ol style="list-style-type: none"> <li>Inicio agudo de síndrome que afecta a piel y/o mucosas junto, al menos, uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>Compromiso respiratorio</li> <li>Disminución de la TA o síntomas de disfunción orgánica</li> </ol> </li> <li>Aparición rápida de 2 de los siguientes síntomas tras exposición a un alérgeno potencial para el paciente: <ol style="list-style-type: none"> <li>Afectación de piel y/o mucosas</li> <li>Compromiso respiratorio</li> <li>Disminución de la TA o síntomas de disfunción orgánica</li> <li>Síntomas gastrointestinales persistentes</li> </ol> </li> <li>Disminución de TA en minutos/ pocas horas tras exposición a un alérgeno conocido para el paciente: <ol style="list-style-type: none"> <li>Lactantes y niños: TA baja o descenso &gt;30% de TA sistólica*</li> <li>Adultos: TA sistólica &lt; 90 mmHg ó descenso &gt; 30% sobre TA basal</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Inicio agudo de síndrome que afecta a piel y/o mucosas junto, al menos, uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>Compromiso respiratorio</li> <li>Disminución de la TA o síntomas de disfunción orgánica</li> <li>Síntomas gastrointestinales persistentes</li> </ol> </li> <li>Disminución de TA o broncoespasmo o afectación laríngea en minutos/ pocas horas tras exposición a un alérgeno conocido para el paciente: <ol style="list-style-type: none"> <li>Lactantes y niños: TA baja o descenso &gt;30% de TA sistólica*</li> <li>Adultos: TA sistólica &lt; 90 mmHg ó descenso &gt; 30% sobre TA basal</li> </ol> </li> </ol>

TA, tensión arterial \*TA sistólica baja en la infancia: menor de 70 mmHg de 1 mes -1 año, menor de  $[70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{edad})]$  de 1-10 años, y menor de 90 mmHg de 11-17 años.

cutánea, por lo que en  $\frac{3}{4}$  partes de las anafilaxias con implicación de piel y/o mucosas se llegará a un diagnóstico correcto. La dificultad radica en identificar el 20% de anafilaxias que no cursan con daño cutáneo. El diagnóstico se basa en 3 criterios de sospecha (8). Recientemente la organización mundial de la alergia ha propuesto reducirlo a 2 (1). Ambas propuestas se describen en la figura 2.

Además de la clínica presentada por el paciente en la reacción, podemos utilizar

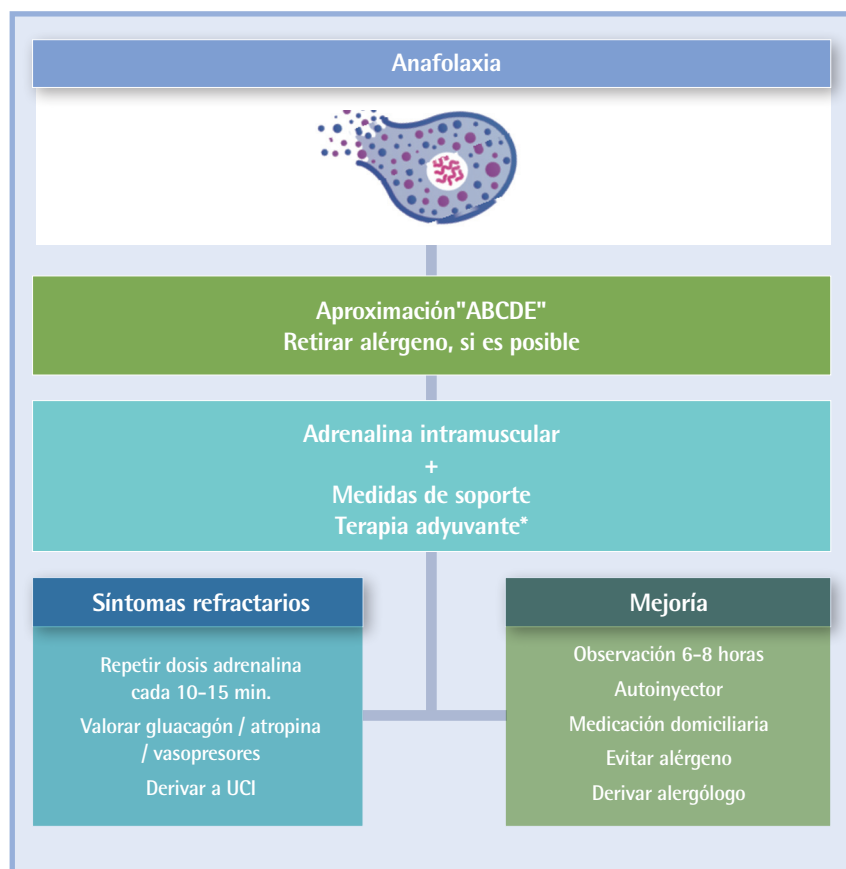
también pruebas de laboratorio que nos ayuden a llegar al diagnóstico. La principal herramienta diagnóstica ante la sospecha clínica de estar frente a una reacción secundaria a liberación de mediadores mastocitarios es cuantificar el nivel de alguno ellos -principalmente la triptasa- durante un episodio en el que sospechemos que puede ser consecuencia de la activación del mastocito. Si el nivel de triptasa en el momento agudo es >20% de la cifra basal + 2 ng/mL, tendremos la confirmación de

nuestra sospecha. Ejemplo; si la triptasa basal es de 6 ng/mL:  $(6 \times 0,2) + 2 = 3,2$ . Un incremento de la triptasa aguda  $\geq 6 \text{ ng/mL} + 3,2 \text{ ng/mL}$  ( $\geq 9,2 \text{ ng/mL}$ ), sugiere activación mastocitaria. Recientemente se ha propuesto que una ratio triptasa aguda/basal  $\geq 1,6$  es sugerente de anafilaxia (9). La gravedad de la anafilaxia se clasifica en niveles que van desde el I hasta al V según aumente el compromiso vital. Dado que la forma de presentación puede variar según sea el desencadenante de la reac-



**Figura 3**

**Algoritmo de actuación en anafilaxia en el medio sanitario.**  
Adaptado de (5)



ABCDE; A, Vía aérea; B, Respiración; C, Circulación; D, Discapacidad; E, Exposición.

\*Tratamiento en función de la sintomatología presentada por el paciente.

ción, hay diferentes clasificaciones según la anafilaxia sea secundaria a alimentos, medicamentos o himenópteros. Sería ideal unificar criterios y disponer de una única clasificación que permitiera una mejor comparación entre reacciones y/o desencadenantes.

### 7. Anafilaxia ... ¿y algo más?

Ante un episodio de anafilaxia, hay que pensar – además de en un correcto diagnóstico diferencial – en la posibilidad de que el paciente presente una patología subyacente cuya principal forma de manifestación sea la anafilaxia. Aquellas con mayor

relevancia en nuestra especialidad son:

**a) Síndromes de activación mastocitaria (SAMC):** bajo este término se aúnan un grupo de enfermedades en las que concurren los siguientes tres requisitos (10): **1)** afectación de 2 o más órganos consecuentemente de la liberación de mediadores mastocitarios, **2)** elevación basal de mediadores mastocitarios durante dicho episodio, y **3)** respuesta al tratamiento con fármacos antimediadores convencionales. A su vez, los SAMC pueden clasificarse en (10): **I)** primarios (clonales), caracterizados por la presencia de MC anormales, y que pueden subdividirse, a su vez, en pacientes con mastocitosis o SAMC clonales, **II)** secundarios, principalmente a la presencia de alergia IgE-mediada, y **III)** idiopáticos, en aquellos en los que no se identifica etiología conocida.

Si bien los SAMC secundarios e idiopáticos corresponden a pacientes que cumplen los criterios de anafilaxia, las mastocitosis y los SAMC clonales pueden tener diferentes formas de presentación y no siempre debutar con reacciones de liberación severas. No obstante, la frecuencia de anafilaxia en estos pacientes es mucho mayor que la descrita en población general, pudiendo llegar a ser hasta 10 veces más (11), y en muchas ocasiones, ser la anafilaxia el episodio que lleve a la sospecha de dicha enfermedad.

**b) Alfa triptasemia hereditaria (HAT):** recientemente se ha descrito esta entidad, consistente en un aumento en el número de copias del gen TPSAB1, responsable de codificar la alfa-triptasa (un isotipo de triptasa, considerada también con triptasa inmadura, constitutiva o inactiva). Los pacientes que presentan dicho rasgo



genético presentan niveles basales de trip-tasa más elevados de lo normal y pueden asociarse igualmente con una mayor frecuencia de anafilaxia (12).

Se estima que la prevalencia de esta entidad en la población general es de alrededor de un 5% (13-16). No obstante, se ha descrito la presencia de HAT en aproximadamente un 10% de los pacientes con anafilaxia y en un 20% de los pacientes con mastocitos clonales (16). El porqué de esta asociación o el motivo por el cuál unos portadores de este rasgo genético tienen síntomas y otros no, se desconoce por el momento.

## 8. ¿Qué debo saber sobre el tratamiento?

El éxito para manejar esta emergencia se basa en el reconocimiento de la entidad, en la retirada del alérgeno implicado cuando sea posible, y en el inicio temprano en la administración del tratamiento. Como ante cualquier otra emergencia sanitaria, tras identificar el estado de gravedad es importante solicitar ayuda, si es necesario, según el entorno, personal, equipamiento y medicamentos disponibles y valorar la aproximación "ABCDE" (A: Vía aérea; B: Respiración; C: Circulación; D: Discapacidad; E: Exposición). A la hora de iniciar el tratamiento hay que tener presente que la adrenalina es el fármaco más eficaz, y que su administración precoz mejora la supervivencia (1,4,17). La vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo, es la vía de elección inicialmente. Tiene un inicio de acción rápido, una vida media corta y menos efectos secundarios que la vía intravenosa. La dosis recomendada es de

0,01 mg por kilogramo de peso, hasta un máximo de 0,5 mg, pudiendo repetirse su administración cada 10-15 minutos según la evolución y gravedad del paciente. No existen contraindicaciones para su administración, aunque los ancianos, las embarazadas o personas con patologías cardiovasculares y/o hipertiroidismo pueden presentar más riesgo de efectos adversos. La adrenalina tiene acción agonista sobre los receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  adrenérgicos. Por este motivo, aquellos pacientes que estén en tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes pueden ser resistentes al tratamiento con adrenalina y necesitar la administración de glucagón debido a que su acción inotrópica y cronotrópica no está mediada por los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (4).

De forma precoz, además de la adrenalina, deberían proporcionarse medidas de soporte como la reposición de líquidos y/o administración de oxígeno si fuera necesaria. Los broncodilatadores  $\beta$ -agonistas adrenérgicos de acción corta están indicados siempre que exista afectación de la vía respiratoria. Los antihistamínicos constituyen la segunda línea de tratamiento y se utilizan para controlar los síntomas cutáneos de la reacción. Respecto a los corticoides, pueden ser útiles para prevenir o acortar reacciones prolongadas y pueden usarse como tercera línea para tratar el asma o el shock (18). El algoritmo de actuación se detalla en la figura 3.

## 9. ¿Puedo prevenirla?

Tras la resolución del episodio de un episodio de anafilaxia todos los pacientes deberían ser evaluados por un especialista en alergología para identificar la causa de

este, en caso de ser posible, y establecer un plan de acción según el riesgo futuro que incluya medidas de evitación y/o manejo. Quienes tengan riesgo de presentar un nuevo episodio de anafilaxia, deben ser instruidos en el manejo de la adrenalina y deberán llevar consigo un auto-inyector. Sobre la conveniencia de recomendar uno o dos dispositivos, hay argumentos a favor y en contra (4,18,19). Lo que es indudable, en todo caso, es la necesidad de adiestrar en el uso de un auto-inyector para poder usarlo en caso de sufrir una nueva reacción.

## 10. ¿... recomendaciones tras el episodio agudo?

La educación en anafilaxia tras un episodio agudo debe abarcar diferentes planos:

- Perspectiva del paciente. Además de un plan de acción tras la valoración en las consultas de alergología, individualizado, por escrito y adaptado a las necesidades del paciente, este debería tener un seguimiento periódico que evaluara posibles incidencias (20). Además, las asociaciones de pacientes pueden servir como apoyo fundamental para ayudar a una mejor gestión en la convivencia diaria del paciente con su diagnóstico.
- Perspectiva social. Es cada vez más frecuente que las guarderías y centros educativos en el caso de los niños, o puestos laborales en los adultos, tengan también planes de acción protocolizados. Se estima que entre el 10-20% de las reacciones tienen lugar en el colegio (21) o cuando la gente come fuera de casa. En esta línea, los establecimientos hosteleros tienen la obligación de seguir la normativa europea ((R.E) 1169/2011 (Ley de In-



formación Alimentaria del 13/12/2014) que facilita al consumidor la información sobre los 14 alérgenos considerados de declaración obligatoria.

Al igual que existe una gran concienciación global sobre la importancia de tener

un conocimiento básico de primeros auxilios de cara a iniciar una reanimación básica en casos de paradas cardiorrespiratorias, actualmente se está promoviendo la instauración también de planes de acción PIF (Prevención-Información-For-

mación) en centros de ocio y poder tener, así, espacios “protegidos”.

Conocer estos pasos ayudará a identificar y manejar mejor una patología que en ocasiones puede ser imprevisible y potencialmente letal.



### Bibliografía

1. Cardona V, Ansotegui JI, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020; 13(10):100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
2. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(6):1027-39. DOI: 10.1111/cea.12418.
3. Carpio-Escalona LV, González-de-Olano D. Immunological and Non-Immunological Risk Factors in Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*. 2022; 9(4):335-352. DOI: 10.1007/s40521-022-00319-0.
4. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022; 77(2):357-377. DOI: 10.1111/all.15032.
5. *Guiagalaxia*. Last accessed March 10, 2024.
6. Prieto-Moreno A, Puente-Crespo Y, Cardona V, et al. Anaphylaxis Management in the GALAXIA 2022 Update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023; 33(6):486-487. DOI: 10.18176/jiaci.0962.
7. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017; 26:8:1193. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01193.
8. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2):391-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303.
9. Mateja A, Wang Q, Chovanec J, et al. Defining baseline variability of serum tryptase levels improves accuracy in identifying anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(3):1010-1017. e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.007.
10. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:1125e1133. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.006.
11. González-de-Olano D, de la Hoz Caballer B, Nuñez-Lopez R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(10):1547-55. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x.
12. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*. 2016; 48(12):1564-1569. DOI: 10.1038/ng.3696.
13. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, et al. Hereditary alpha-Tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(10):3549-3556. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.057.
14. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, et al. Hereditary  $\alpha$  tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021; 137(2):238-247. DOI: 10.1182/blood.2020006157.
15. Chollet MB, Akin C. Hereditary alpha tryptasemia is not associated with specific clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(2):728-735.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.06.017.
16. González-de-Olano D, Navarro-Navarro P, Muñoz-González JI, et al. Clinical impact of the TPSAB1 genotype in mast cell diseases: A REMA study in a cohort of 959 individuals. *Allergy*. 2024; 79(3):711-723. DOI: 10.1111/all.15911.
17. Simons FER, Arduso LRF, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014; 7(1):9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9.
18. Shaker M, Turner PJ, Greenhawt M. A Cost-Effectiveness Analysis of Epinephrine Autoinjector Risk Stratification for Patients with Food Allergy-One Epinephrine Autoinjector or Two? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(6):2440-2451.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.01.007.
19. Patel N, Chong KW, Yip AY, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148(5):1307-1315. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.03.042.
20. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69(8):1026-45. DOI: 10.1111/all.12437.
21. Muraro A, Clark A, Beyer K, et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy*. 2010; 65(6):681-9. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02343.x.





### Un caso inusual de alergia de contacto al oro

Contact allergy to gold from a coffee cup:  
An unusual source of sensitization

Brazão C. et al. *Contact Dermatitis*. 2023, 89(2):132–134. DOI: 10.1111/cod.14337.

El oro es un metal precioso, maleable y resistente a la corrosión; se considera seguro en contacto con la piel y las mucosas, y se utiliza mucho en medicina y odontología. En cuanto a las alergias, el oro metálico se considera seguro en contacto con la piel, pero en forma ionizada es un potencial agente sensibilizador. Las reacciones alérgicas al oro son bastante raras y generalmente se manifiestan como dermatitis alérgica de contacto, o con síntomas orales (por ejemplo, estomatitis) en el caso de exposición al oro en implantes y empastes dentales.

Para el diagnóstico de una eventual alergia al oro, se pueden realizar pruebas epicutáneas (*patch test*) con tiosulfato sódico de oro (GST, *gold sodium thiosulfate*). Las reacciones positivas a esta sustancia son bastante frecuentes y pueden desarrollarse tardíamente (por ejemplo, al cabo de una semana); sin embargo, su relevancia clínica es limitada o difícil de definir, y es objeto de debate. Estas razones contribuyeron a que la *American Contact Dermatitis Society* decidiera nombrar al oro «*Allergen of the Year*» (Alérgeno del año) en 2001.

Recientemente se ha publicado en la revista *Contact Dermatitis* un caso bastante inusual de alergia de contacto al oro. Se trataba de una mujer joven (27 años) que sufría ardor, picor e hinchazón en el labio superior desde hacía aproximadamente un año. La mujer no llevaba aparatos de ortodoncia ni prótesis, ni utilizaba cosméticos, ni perfumes, ni joyas.

Ante la sospecha de dermatitis alérgica de contacto, los dermatólogos realizaron unos *patch test* en oclusión durante 48 h con IQ-Ultra Chambers y con tres series de alérgenos: la serie básica del grupo portugués para el estudio de la dermatitis de contacto, una serie de cribado dental (*dental screening series*) y una serie compuesta por sustancias contenidas en los alimentos, especialmente en los productos de panadería (*bakery series*), de

la empresa Chemotechnique Diagnostics (Suecia). Las lecturas realizadas en los días 2 (D2) y 4 (D4), según lo indicado por el grupo internacional de investigación sobre dermatitis de contacto (ICDRG, *International Contact Dermatitis Research Group*), no mostraron ninguna reacción a las sustancias de las pruebas. Sin embargo, al cabo de una semana, la mujer notó la aparición de una pápula roja que le picaba en la espalda, justo en el punto donde se aplicaron los *patch test*. Así que se repitieron las pruebas, un mes después, incluyendo también las lecturas retardadas. El D7 se observaron reacciones positivas al oro (+++; GST 2% pet.) y al cobalto (+; cloruro de cobalto 1% pet.), que seguían siendo visibles el D28.

Las investigaciones posteriores revelaron que la paciente, ingeniero informático, llevaba un año trabajando en oficina de casa debido a la pandemia de COVID-19 y tenía la costumbre de tomar dos cafés al día utilizando siempre la misma taza. La taza, producida por una histórica empresa portuguesa (*Vista Alegre*), era de porcelana con decoraciones en tonos azules en el exterior y un borde dorado en el interior (Figura 1). Precisamente en los colores utilizados para estas decoraciones estaban presentes, respectivamente, el cobalto y el oro, según confirmaron posteriormente los fabricantes. Al evitar el uso de la taza, los síntomas se resolvieron y no se observaron recaídas en los seis meses posteriores.

Basándose en las pruebas reunidas (evaluación de los síntomas, resultados de los *patch test*, exposición diaria al oro en la taza y



Figura 1. Taza de porcelana con acabados en oro



resolución del problema una vez dejado de usar el objeto), los médicos diagnosticaron dermatitis alérgica de contacto al oro. Por otra parte, la sensibilización al cobalto no parecía tener una relevancia clara, teniendo en cuenta la positividad moderada en la prueba del parche y la localización de los síntomas en el labio superior, que estaba en contacto con la parte interior dorada, mientras que los adornos azules estaban en la parte exterior. Este trabajo destaca la importancia de tener en cuenta también la posibilidad de una alergia al oro, aunque sea poco frecuente, y en consecuencia de realizar una anamnesis cuidadosa y, sobre todo, de efectuar lecturas de los patch test incluso a intervalos más largos si se sospecha una alergia a los metales.

## Desarrollo de alergia alimentaria tras un trasplante de hígado

### Tough Nut to Crack: Transplant-acquired Food Allergy in an Adult Liver Recipient

Horwich B.H. et al. *Transplant Direct*. 2023 Oct 16;9(11):e1552. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001552

En este trabajo, Horwich y sus colegas describen el caso de un hombre que desarrolló *de novo* una alergia alimentaria tras un trasplante de hígado. El fenómeno, que en inglés se conoce como *transplant-acquired food allergy* (TAFA), es más frecuente en pacientes pediátricos, suele manifestarse dentro de los 6 meses siguientes al trasplante y a menudo se resuelve en 2 años, y afecta mayormente a las personas receptoras de un trasplante de hígado. En el caso de TAFA descrito aquí (Figura 1), el paciente (67 años) había sido sometido a un trasplante hepático debido a una cirrosis hepática asociada a la hepatitis C. El órgano procedía de una mujer joven (20 años) que había fallecido tras un ataque grave de asma. El trasplante se realizó con éxito, hubo algunas dificultades postoperatorias pero ningún episodio de rechazo, y el paciente fue dado de alta al decimotercero día posterior a la operación con tratamiento a base de inmunosu-

presores (Tacrolimus, Micofenolato Mofetilo y Prednisona).

El episodio alérgico se produjo un mes después del trasplante, cuando el hombre consumió frutos secos mixtos (anacardos, almendras y avellanas) por primera vez tras la operación. La reacción se manifestó con angioedema de los labios, molestias en la garganta, picor general y dolor abdominal; el tratamiento de urgencia con difenhidramina y epinefrina intramuscular llevó a una rápida mejoría. Antes del trasplante, el hombre consumía regularmente cacahuets, nueces, huevos, trigo y soja sin ningún problema.

Las pruebas serológicas detectaron la presencia de IgE para varios alérgenos, en particular cacahuets (1,72 kU/L), avellanas (0,73 kU/L), pistachos (0,54 kU/L), almendras (0,39 kU/L), anacardos (0,20 kU/L), soja (0,41 kU/L) y gambas (0,96 kU/L). Los análisis realizados en los meses siguientes mostraron una reducción progresiva de los niveles de IgE para estos alérgenos. Un mes después de la reacción alérgica, también se realizaron pruebas cutáneas, que dieron resultados positivos para cacahuets, pistachos, anacardos, nueces y nueces de Brasil. A los seis meses, las pruebas cutáneas mostraron una mayor positividad a los cacahuets, anacardos y pistachos, siendo negativa la prueba a los 16 meses postrasplante, hasta el punto de tolerar su ingesta.

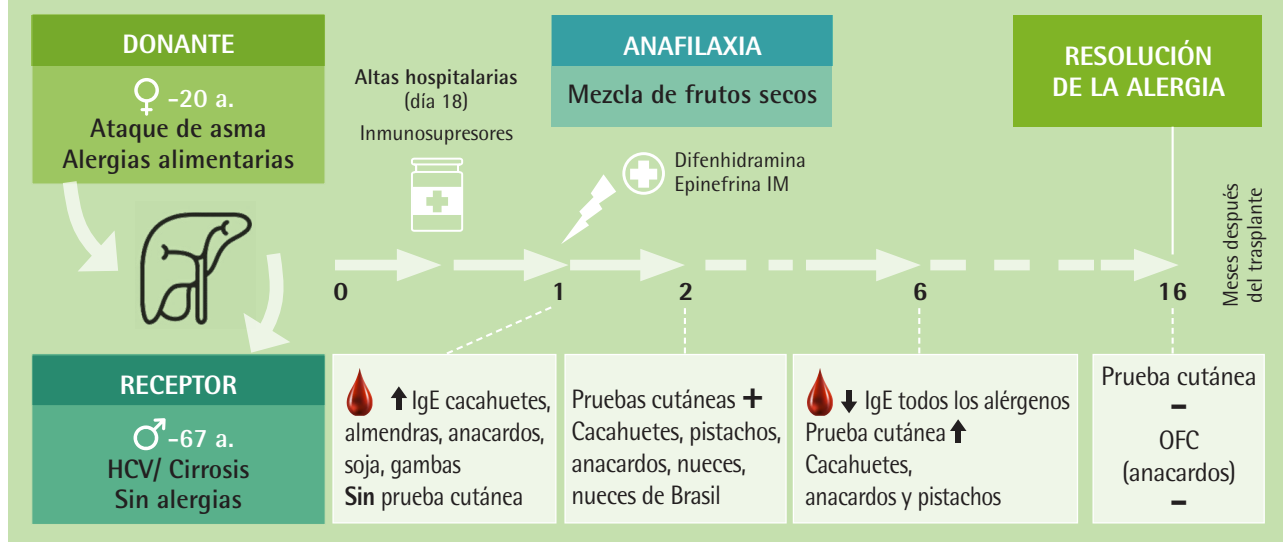
Los médicos revisaron el historial médico de la chica, que era positiva para cacahuets, chocolate, huevos, trigo y mariscos. Lamentablemente, no existe información sobre la aparición de alergias en pacientes que han recibido otros órganos de la misma donante. Los casos de TAFA en adultos son bastante raros y a menudo, como en el caso descrito aquí, afectan a pacientes que reciben un trasplante de hígado. Sin embargo, la patogénesis exacta del fenómeno no está totalmente aclarada y se necesitan más estudios. Los autores exponen algunas de las hipótesis propuestas, como 1) la transferencia de IgE alérgeno-específicas ligada al hígado del donante, 2) la transferencia de células T y B alérgeno-específicas del donante y 3) la selección preferencial de linfocitos Th2 inducida por la terapia con Tacrolimus.

A continuación, los autores recopilaron información sobre los casos recogidos en la literatura de adultos sometidos a trasplante hepático con TAFA, destacando que casi todos los donantes habían fallecido por causas relacionadas con la atopia (por ejemplo, shock anafiláctico y asma), haciendo hincapié en que, a diferencia de los casos pediátricos, el estado alérgico del donante



Figura 1

Esquema del caso (iconos sacados de unwing.com)



HCV hepatitis c virus / virus de la hepatitis C; OFC oral food challenge / prueba de provocación oral alimentaria; IM intramuscular

desempeña un papel importante en el desarrollo de TAFE en pacientes adultos sometidos a trasplante hepático.

Por el momento, los autores, aunque reconocen que no parece haber estrategias definidas para limitar el riesgo, sugieren que se tenga especial precaución en el seguimiento de los pacientes que han recibido el hígado de donantes jóvenes (< 25 años), que han fallecido por anafilaxia o por una afección relacionada con la atopía.

Para los adultos sometidos a trasplante hepático con diagnóstico de TAFE, las indicaciones actuales son evitar indefinidamente el alérgeno desencadenante y llevar consigo un autoinyector de epinefrina. Horwich y sus colegas sugieren controlar los niveles de IgE a lo largo del tiempo y realizar pruebas de provocación oral en pacientes seleccionados al cabo de un año. También hacen hincapié en que estas personas deben ser seguidas por un alergólogo experimentado y recibir una formación adecuada para evitar la exposición a los alérgenos y reconocer los síntomas de una reacción alérgica.

## Pacientes con DA: ¿qué tejidos usar?

### Fabric Selection in Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review

Jaros J. et al. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(4):467-482. DOI: 10.1007/s40257-020-00516-0

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel con una patogenia compleja, en la que la predisposición genética, los desequilibrios del sistema inmunitario y la disfunción de la barrera cutánea desempeñan un papel importante. Se manifiesta con picor, lesiones eritematosas y descamativas y predispone al desarrollo de infecciones, en particular por parte de la bacteria *Staphylococcus aureus*. En el caso de los pacientes con DA, es importante elegir cuidadosamente los tejidos que entran en contacto con la piel, ya que en función de sus propiedades (por



ejemplo, transpirabilidad, acción oclusiva, absorbencia, acción termorreguladora) pueden influir en el microambiente cutáneo y repercutir en la DA. Las propiedades y características del tejido ideal en caso de DA se enumeran en la Figura 1 y, en particular, dicho tejido debería limitar la pérdida transepidérmica de agua (*transepidermal water loss*-TEWL) y reducir la inflamación y el picor. El picor se relaciona con la estimulación de los nociceptores (receptores sensoriales) por parte de las fibras del tejido que sobresalen de la superficie de la prenda y se relaciona directamente con el diámetro de las fibras que componen el tejido. Tradicionalmente, los tejidos naturales de fibras finas y lisas, como el algodón y la seda, son los preferidos para las pieles sensibles.

La selección de los tejidos para los pacientes con DA es el tema de esta revisión, publicada en el *American Journal of Clinical Dermatology*, que presenta un análisis crítico de las pruebas científicas disponibles y también ofrece algunas orientaciones para la selección de los tejidos. Los autores llevaron a cabo una investigación sistemática en las bases de datos bibliográficos PubMed y EMBASE con vistas a identificar los artículos pertinentes, publicados entre enero de 1994 y enero de 2020, utilizando como palabras clave «dermatitis atópica», «eccema» o «dermatitis», en combinación con diferentes términos referidos a tejidos y fibras textiles (como, por ejemplo: "tela", "tejido", "lencería", "lana", etc.). Sólo incluyeron estudios clínicos (en pacientes adultos y pediátricos) en inglés, y se centraron en el efecto de los tejidos sobre la DA. Al final del proceso de selección, se identificaron 27 estudios,

enumerados y resumidos en la Tabla 2 del trabajo original. Las pruebas científicas reunidas y las consideraciones pertinentes para los pacientes con DA se presentan en el texto, agrupadas según el tipo de tejido, empezando por los tejidos naturales y tradicionales y terminando por los tejidos más innovadores, sintéticos o combinados. Se trata de tejidos a base de fibras naturales o sintéticas, que se tratan o combinan con otros materiales/componentes, por ejemplo, óxido de zinc o plata, para "funcionalizarlos", es decir, para proporcionarles nuevas propiedades, como la actividad antimicrobiana.

Entre los tejidos naturales, el algodón es tradicionalmente el preferido por los pacientes con DA y suele utilizarse como tejido de control en los estudios clínicos sobre tejidos y DA. Sin embargo, en determinadas condiciones y/o como resultado de ciertos procesos de fabricación, el algodón puede irritar la piel o provocar dermatitis alérgicas de contacto (por ejemplo, debido a los tintes químicos). Además, los autores destacan que los datos procedentes de grandes estudios clínicos son más bien escasos. Otra fibra natural, pero de origen animal, es la lana, que se caracteriza por su gran capacidad para absorber la humedad y regular la temperatura. La percepción común es que los productos de lana son irritantes y, de hecho, este puede ser el caso de la lana tradicional con fibras más gruesas ( $\varnothing > 30 \mu\text{m}$ ). La lana compuesta por fibras más finas, como la lana merina superfina (15 - 18,5  $\mu\text{m}$ ) y ultrafina (11,5 - 15  $\mu\text{m}$ ), no causan picor y parecen aportar algunos beneficios en los pacientes con DA, aunque se necesitan estudios más



**Figura 1**

### Propiedades y características de los tejidos ideales para pacientes con DA

PROPIEDADES		CARACTERÍSTICAS
<ul style="list-style-type: none"><li>↓ TEWL</li><li>↑ hidratación</li><li>↑ termorregulación</li><li>↑ acción emoliente</li><li>↑ acción antibacteriana</li><li>↑ penetración tópica de fármacos</li><li>↓ inflamación de la piel</li><li>↓ picor</li><li>↓ trastornos del sueño</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• fibras con <math>\varnothing &lt; 21 \mu\text{m}</math></li><li>• no oclusivas</li><li>• hidrófilas</li><li>• comfortable</li><li>• ligeras</li><li>• fácil de lavar</li></ul>





amplios para evaluar los efectos sobre el microambiente cutáneo. De todas maneras, los autores aconsejan a los pacientes con DA que deseen llevar prendas de lana que elijan prendas de lana merina superfina o ultrafina. El lyocell (o tencel; 10 - 30  $\mu\text{m}$ ), por su parte, se produce a partir de celulosa derivada de pulpa de madera (a menudo de eucalipto) tratada con un disolvente no tóxico y reciclable. Es un tejido que permite una buena transpirabilidad y control de la humedad y fue preferido al algodón en un estudio de 30 pacientes; sin embargo, no parece mejorar significativamente el cuadro clínico ni los síntomas de la DA. La seda, con sus fibras cilíndricas, finas (11 - 12  $\mu\text{m}$ ) y lisas, es el otro tejido tradicionalmente elegido en caso de DA debido a su baja fricción sobre la piel. En algunos tejidos innovadores como el MICROAIR® DermaSilk y DreamSkin™, la seda se combina con compuestos de amonio cuaternario (*quats*), que proporcionan al tejido propiedades antibacterianas y antiolor. Sin embargo, los productos fabricados con estos tejidos son bastante caros, mientras que los beneficios de su uso en casos de DA no están totalmente definidos. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones clínicas que también presten atención al perfil de seguridad de los *quats*.

Estudios sobre otros tejidos sintéticos y combinados muestran que los más interesantes por su eficacia potencial para reducir la gravedad de la DA y/o de la infección por *S. aureus* son los tejidos con quitosano (con actividad antibacteriana), los tejidos a base de celulosa con algas marinas e iones de plata (como Sea Cell Active fibers®, SkinDoctor® y Skintoskin®), que mostraron una mejora significativa de la TEWL, la calidad del sueño y la sensación de picor, así como una reducción de la colonización por *S. aureus*. Los tejidos con fibras recubiertas de plata también llevaron a una reducción de la carga bacteriana y a una mejora de la gravedad de la DA. Sin embargo, a pesar de los buenos datos preliminares, según los autores, se necesitan más investigaciones para evaluar la seguridad a largo plazo (para la salud y el medioambiente) del tejido de fibras recubiertas de plata. En la revisión se analizan otros tejidos, como los aniónicos (a base de poliéster con turmalina), con óxido de zinc (propiedades antibacterianas, antiolor y protección UV), tratados con ácido cítrico (pH 5,5-6,5 para restaurar el manto ácido de la piel), con aceite de semillas de borraja (con alto contenido en ácido gamma-linolénico, habitualmente deficiente en la piel de los pacientes con DA), con fibras derivadas del etilen-vinil-alcohol (EVOH), y tejidos de poliuretano para la ropa de cama

(con efecto oclusivo para reducir la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo). Sin embargo, las pruebas de su aplicación en casos de DA son limitadas y se necesitan más estudios.

Por último, hay que tener en cuenta que la mayoría de los tejidos se componen de fibras mixtas y se someten a diversos tipos de procesamiento y tratamientos (incluido el lavado) que podrían alterar sus propiedades, por lo que cabe profundizar en su efecto sobre la piel sensible y atópica. Considerando la íntima relación entre los tejidos y el microambiente cutáneo, las recomendaciones sobre los tejidos deben discutirse con los pacientes como parte de la estrategia de tratamiento de la DA.

## Dupilumab y factores de riesgo de hipereosinofilia en el asma grave

Efficacy of dupilumab and risk factors for dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma: a preliminary study from China.

Li Y. et al. *Annals of Medicine* 2024; 56(1):2311843. DOI:

10.1080/07853890.2024.2311843.

Dupilumab es un medicamento biológico para el tratamiento de trastornos dominados por una respuesta inflamatoria de tipo 2, como el asma, la dermatitis atópica y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Efectivamente, se trata de un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad alfa del receptor de la interleucina-4 (IL-4) e inhibe las vías de señalización de IL-4/IL-13, citocinas que caracterizan la respuesta inflamatoria de tipo 2. El fármaco también ha demostrado ser eficaz en casos de asma grave, pero se ha observado que entre el 4 y el 25% de los pacientes desarrollan hipereosinofilia (HE, *hypereosinophilia*), definida como recuento de eosinófilos en sangre (BEC - *blood eosinophil count*) igual o superior a  $1,5 \times 10^9$  células/L. Se trata de una HE normalmente transitoria que no causa síntomas clínicos, aunque en algunos casos pueden aparecer complicaciones como neumonía eosinofílica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Aún no está claro qué pacientes corren el riesgo de



desarrollar HE relacionada con el tratamiento con dupilumab, ni si la presencia de HE afecta a la eficacia del tratamiento. Para aclarar estos puntos, Li y sus colegas realizaron un estudio clínico retrospectivo y unicéntrico de 20 pacientes con asma grave tratados con dupilumab durante al menos 12 meses, entre enero de 2019 y mayo de 2022. La dosis inicial de dupilumab fue de 600 mg (dos inyecciones subcutáneas de 300 mg).

Se compararon los datos clínicos y los resultados de las pruebas de laboratorio de los pacientes antes del tratamiento con dupilumab y después de 4 y 12 meses desde el inicio del tratamiento. Además del BEC, se analizaron diversos parámetros, como el óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO - *fractional exhaled nitric oxide*), las IgE totales, parámetros de la función respiratoria como FEV1/FVC y la prueba de control del asma (ACT - *asthma control test*), así como datos del tratamiento con corticosteroides orales (OCS, *oral corticosteroid*).

La edad media de los pacientes (70% varones) era de 46,63 años y todos tenían valores de BEC previos al tratamiento  $< 1,5 \times 10^9$  células/L (en el 85% de los casos  $< 1,0 \times 10^9$  células/L). La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidades, como rinosinusitis crónica con poliposis nasal (55%), dermatitis atópica (25%), otitis media eosinofílica (EOM, *eosinophilic otitis media*) (25%) y enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (10%). El 75% recibía tratamiento con OCS (dosis media diaria = 12,50 mg). El 40% de los pacientes (n = 8) tenían valores positivos de IgE específicas para alérgenos alimentarios y/o inhalantes.

El tratamiento con dupilumab produjo una reducción significativa del número de reagudizaciones y una reducción o eliminación del uso de OCS, una mejora de la función pulmonar y una reducción de los biomarcadores de inflamación de tipo 2. Sin embargo, se observó un aumento del BEC, que alcanzó un máximo alrededor de los 4-5 meses y volvió a niveles similares a los iniciales al cabo de 12 meses, en consonancia con los datos de la literatura (1). En función de los valores del BEC, se dividió a los pacientes en dos grupos: HE (n = 8) y no HE (n = 12). Los resultados no mostraron diferencias significativas en el efecto del dupilumab entre los dos grupos; por tanto, la presencia de HE no parece alterar la eficacia terapéutica del fármaco.

Con vistas a identificar posibles factores de riesgo de HE durante el tratamiento con dupilumab, los autores realizaron un

análisis de subgrupos basado en diferentes características clínicas de los pacientes, comparando las variaciones del BEC respecto a los valores de partida a los 4 y 12 meses de tratamiento entre los diferentes subgrupos. Después de 4 meses, el valor mediano de la variación del BEC fue significativamente mayor en el grupo con alergias alimentarias y en el grupo con EOM que en los grupos de control (respectivamente, sin alergias alimentarias y sin EOM), diferencia que siguió siendo estadísticamente significativa también en el mes 12. Incluso en los pacientes con FeNO inicial  $\geq 60$  ppb, el aumento del BEC fue significativamente mayor que en los pacientes con FeNO  $< 60$  ppb, pero sólo al cuarto mes.

En la discusión, los autores también informan de cómo trataron a dos pacientes que desarrollaron HE con valores de BEC  $\geq 3,0 \times 10^9$  células/L, casos en los que se debe suspender el dupilumab si se sospecha un daño orgánico (2). La sospecha de neumonía eosinofílica en uno de los pacientes, que era asmático y padecía rinosinusitis crónica con poliposis nasal, llevó a la suspensión de dupilumab y a la administración de OCS (20 mg/día). El BEC disminuyó rápidamente y se mantuvo estable; el paciente fue tratado de nuevo con dupilumab con fluctuaciones del BEC pero sin síntomas clínicos. Al segundo paciente, un mes después del dupilumab, se redujo la dosis de OCS de 40 a 30 mg, lo que pudo haber contribuido al aumento del BEC; se volvió a aumentar la dosis de OCS, lo que condujo a una reducción del BEC, y luego se redujo lentamente en las visitas de seguimiento posteriores, sin que se produjeran nuevos aumentos del BEC. Por último, subrayan la necesidad de realizar estudios prospectivos más amplios para analizar los factores de riesgo de HE en pacientes con asma grave tratados con dupilumab.



## Bibliografía

1. Wechsler M, Klion A, Paggiaro P, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(10):2695-2709.
2. Caminati M, Olivieri B, Dama A, et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2022; 16(7):713-721



## Proporcionar información, crear una profesión



### Relación entre la inmunoterapia con alérgenos y la innovación: una encuesta internacional

Dr. R. Borrelli  
Universidad de Turín

Editado de Franco Frati

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

**Nos complace presentar las contribuciones del Dr. Richard Borrelli, de la Universidad de Turín, y del Dr. Michele Santoboni, de la Universidad de Bolonia, en el Notiziario Allergologico, en la parte reservada a los jóvenes investigadores en alergología de la Lofarma Academy.**

### Saludos cordiales,

Dr. Franco Frati, Director de Lofarma Academy

#### En este número:

- Innovación para la inmunoterapia según los alergólogos
- Inmunoterapia en mujeres embarazadas y lactantes

En muchos sectores, hoy en día es obligatorio aplicar un enfoque de tratamiento por objetivos (Treat-to-Target - T2T) para el desarrollo y el uso de terapias. En su última versión, las recomendaciones de Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) establecen claramente la importancia de evaluar el escenario específico de los pacientes con rinitis alérgica y, si procede, administrar inmunoterapia con alérgenos (Allergen Immunotherapy - AIT) para tratar al paciente con un enfoque a medida. Sin embargo, a pesar de los datos relativos tanto a su eficacia como a su seguridad, a día de hoy faltan prescripciones suficientes.

En un intento por comprender las causas de este hecho, la Universidad de Turín (bajo la supervisión de los profesores Brussino y Nicola) y la Universidad "La Sapienza" de Roma (bajo la supervisión del profesor Masieri) llevaron a cabo una encuesta internacional a través de Internet para investigar cómo los expertos de muchos centros de tercer nivel de alergia e inmunología clínica de todo el mundo percibían los aspectos innovadores de la AIT.

Por la presente informamos de un breve resumen del estudio que presentaremos como contribución científica en la próxima EAA-CI de Valencia (Título: "How allergists around the world perceive innovation in the context of allergen Immunotherapy (AIT): an international survey").

Los participantes en la encuesta electrónica, basada en un cuestionario, clasificaron 20 elementos en una escala de creatividad del 1 al 5. El estudio se realizó de mayo a junio de 2023 utilizando



el sistema SurveyMonkey™. Participaron 56 alergólogos destacados, que representaban a diversos grupos de edad y sexo, la mayoría especializados en alergología e inmunología. Se evaluaron los factores que afectan a la prescripción de AIT, y las valoraciones indicaron la necesidad de mejorar la accesibilidad, la seguridad y la innovación, sobre todo en cuanto a nuevas vías de administración y palatabilidad para los niños.

Por tanto, la encuesta pone de relieve la necesidad de abordar la infraprescripción de este eficaz tratamiento.

Factores como la disponibilidad de formulaciones sublinguales y el perfil de seguridad de los medicamentos de AIT recibieron valoraciones de moderadas a altas, lo que indica que hay margen de mejora.

Además, el interés por nuevas vías de administración y la importancia de la palatabilidad para los pacientes pediátricos destacan el potencial de innovación en cuanto a métodos de administración de AIT. Abordar estas áreas de mejora podría ayudar a aumentar la aplicación de la AIT y mejorar los resultados para los pacientes con enfermedades alérgicas.

### Uso de la inmunoterapia específica con alérgenos en el embarazo y la lactancia

**Santoboni M.,**

Alma Mater - Universidad de Bologna, Italia

Uno de los aspectos fundamentales de la farmacoterapia moderna es el análisis de los posibles efectos secundarios de cada producto. En los últimos años, esta peculiaridad se ha extendido también a la alergología con el estudio de las posibles reacciones adversas a la inmunoterapia específica con alérgenos.

Me acerqué al mundo de la farmacovigilancia durante mis estudios universitarios y, en colaboración con el personal de Farmacovigilancia de Lofarma, realicé un estudio sobre la seguridad de la inmunoterapia específica con alérgenos durante el embarazo y la lactancia. Este objeto de estudio fue el tema de mi

tesis de licenciatura.

Los resultados del estudio se presentarán en el próximo Congreso Europeo de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI 2024 - Valencia) (Título: "Allergen immunotherapy (AIT) in pregnancy, focus on the use of carbamylated monomeric allergoid").

A continuación se presenta un breve resumen del trabajo.

En los países industrializados, el asma y la rinitis afectan al 18-30% de las mujeres en edad fértil y a alrededor del 20% de las embarazadas. Aunque la AIT se ha utilizado ampliamente durante mucho tiempo, los datos bibliográficos actuales sobre la seguridad de la AIT en el embarazo siguen siendo limitados. Varios estudios informaron de que el asma materna no controlada se asociaba a un aumento de los acontecimientos adversos (Adverse Events - AE) perinatales y de las complicaciones debidas a un tratamiento farmacológico inadecuado. Por lo general, las directrices sobre la AIT recomiendan continuar con la AIT en curso bien tolerada durante el embarazo con precaución, por lo que su seguridad durante este periodo es crucial para tener un resultado positivo.

La farmacovigilancia es obligatoria únicamente para los productos alérgenos autorizados; sin embargo, se ha aplicado sistemáticamente durante varios años para los alergoides monoméricos carbamilados, incluso como producto específico para paciente individual (Named Patient Product - NPP).

La vigilancia post-market garantiza la recopilación de registros de seguridad de grupos específicos de pacientes, como mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia, de diferentes grupos de edad, expuestos a AIT en post-market.

Informamos de los datos de seguridad espontáneos sobre la exposición a alergoides monoméricos sublinguales durante el periodo gestacional y la lactancia (definidos según la GVP como casos de especial interés) recogidos en una base de datos de farmacovigilancia validada desde 1990 hasta 2023.

Cualquier AE recogido, codificado a través de MedDRA, se clasificó en función de su naturaleza, intensidad, gravedad y grado de correlación con el fármaco tomado (con arreglo a los requisitos de GVP).

En el periodo considerado de unos 30 años, se procesaron un total de 16 casos (expuestos a HDM, gramíneas, olivo, polen de pelitre y gato): 13 casos relativos al embarazo y la lactancia (notificados por pacientes) y 3 casos de exposición durante la





concepción (notificados por médicos). No se registraron reacciones adversas a los medicamentos (Adverse Drug Reactions - ADR). En cada caso, el seguimiento incluyó el resultado del embarazo hasta 4-6 semanas después del parto, con notificación de cualquier reacción adversa ADR.

Teniendo en cuenta la tasa esperada de continuación de la AIT en el embarazo, es muy probable que se produzca una gran infranotificación; sin embargo, hasta el momento no se ha

demostrado la existencia de riesgos relacionados con la administración de alergoides monoméricos sublinguales durante la concepción o en el periodo de gestación/lactancia, que pudieran perjudicar potencialmente el perfil beneficio/riesgo del producto administrado.

Estos datos confirman que el enfoque actual de continuar la administración de alergoide monomérico durante el embarazo no se asocia a un aumento del riesgo ni para la madre ni para el feto.



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



*Phleum pratense*



## 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



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

