

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO



ISSN 2038-2553

2024 • Vol. 42 • n. 3

Update: esofagite eosinofila
Update: eosinophilic oesophagitis
Puesta al día:
esofagitis eosinofílica

Gestione dell'allergia alimentare
Food allergy management
Gestión de la alergia alimentaria

TSLP e malattie allergiche
TSLP and allergic diseases
TSLP y enfermedades alérgicas



DIRETTORE RESPONSABILE

EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL

Gianni Mistrello

REDAZIONE

EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN

Lorenzo Romagnoli

PROGETTO GRAFICO

GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO

Maura Fattorini

STAMPA

PRINT • IMPRENTA

Àncora Arti Grafiche

via Benigno Crespi, 30 - 20159

Milano, Italia • Milan, Italy



AMMINISTRAZIONE
ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.

Viale Cassala 40, 20143

Milano, Italia • Milan, Italy

tel. +39 02 581981

fax +39 02 8322512

e-mail: redazione@lofarma.it

www.lofarma.it

www.lofarma.com

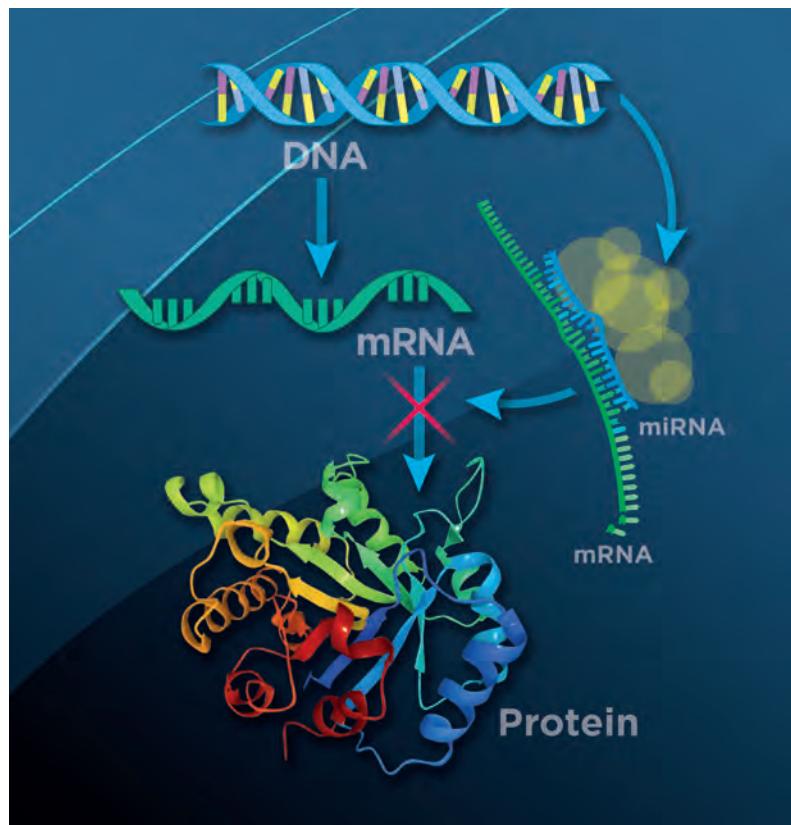
Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980
Pubblicazione quadriennale

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



Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 139

Discover the story of the cover image on page 139
Descubre la historia de la imagen de portada en la página 140

ÍNDICE

Notiziario Allergologico, 2024 Vol. 42, n. 3

EDITORIAL

94

Gianni Mistrello



ACTUALIZACIONES

Puesta al día: esofagitis eosinofílica

96

Laura Franceschini

Gestión de la alergia alimentaria: enfoque actual y perspectivas futuras

107

Lucia Lo Scalzo y Stefania Arasi

TSLP y sus implicaciones en enfermedades alérgicas

121

Viviana Valeri, Silvia Tonon y Barbara Frossi

RESEÑAS



Anafilaxia por alérgenos transportados por el aire: un enemigo invisible

131

Ridolo et al.

Papel de la vitamina D endógena

132

en la inmunoterapia alergeno-específica

Petrarca et al.

Urticaria crónica espontánea:

134

¿Tienen algo que ver las diferencias de sexo y género?

Preis et al.



LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

Cuatro años de Lofarma Academy

137

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

El sistema inmunitario es una red sofisticada y compleja de células de diversos tipos que, dependiendo de su función, se desplazan a distintos lugares como la sangre, las mucosas o los órganos, pero permanecen continuamente interconectadas entre ellas gracias a su interacción con receptores específicos de determinadas moléculas (citoquinas) que les proporcionan las instrucciones sobre cómo reaccionar en determinadas situaciones. Su función es mantener el organismo en un estado de salud óptimo detectando y neutralizando los distintos agentes extraños (bacterias, virus, alérgenos...) con los que pueda entra en contacto. Pero a veces no todo funciona a la perfección y las disfunciones de este sistema de control llevan a que se desarrollen diversas patologías. Es el caso de la esofagitis eosinofílica (EoE) o las alergias, estas últimas causadas por respuestas inmunitarias anormales y excesivas a sustancias que en sí mismas son inocuas o al menos no tóxicas, como por ejemplo los alimentos (alergia alimentaria). La esofagitis eosinofílica (EoE) es una patología inflamatoria crónica, inmunomedida o mediada por alérgenos, caracterizada por síntomas clínicos de disfunción esofágica e histológicamente por un infiltrado de eosinófilos a nivel de la mucosa esofágica, en respuesta a la ingestión de determinados alérgenos presentes en determinados alimentos y/o sustancias inhaladas. La rareza de la patología, unida a la escasa conciencia de la sintomatología por parte de los pacientes, a menudo concomitante con otros síntomas inespecíficos, dificultó su reconocimiento como entidad clínicamente diferenciada, lo que de hecho ha ocurrido sólo recientemente. Entretanto se han conseguido notables mejoras, sobre todo en los criterios diagnósticos, lo que ha

permitido observar que su prevalencia no deja de aumentar. La Dra. Franceschini (SOSD Alergología e Inmunología, Prato-Pistoia) aborda este tema de forma exhaustiva, haciendo hincapié en que el diagnóstico de la EoE se debe basar en una evaluación exhaustiva de la historia clínica del paciente para poner de relieve cualquier trastorno alérgico, es decir, gastroesofágico. Hay que tener en cuenta que muy a menudo los pacientes que padecen esta enfermedad también presentan otros trastornos alérgicos, como por ejemplo rinitis alérgica o dermatitis atópica. Si se sospecha una EoE, su diagnóstico definitivo requiere una evaluación histológica del tejido de la biopsia esofágica, tomada durante una gastroscopia, que debe mostrar la presencia de un determinado porcentaje de eosinófilos. Un retraso en el diagnóstico conlleva riesgos para el paciente: la EoE es una enfermedad inflamatoria crónica progresiva que puede evolucionar de una fase típicamente inflamatoria a una forma fibrostenótica mucho más grave caracterizada por la obstrucción del paso del bolo alimenticio. La autora concluye deteniéndose en el enfoque terapéutico de la EoE, que implica diferentes niveles de terapia, como los fármacos inhibidores de la secreción ácida, es decir, con acción antiinflamatoria, hasta llegar a los biológicos, sin excluir el enfoque dietético/nutricional basado en dietas de eliminación particulares.

El número continúa con una contribución de las doctoras Lucia Lo Scalzo y Stefania Arasi (División de Alergología, Hospital Infantil Bambino Gesù, IRCCS, Roma), que centran su atención precisamente en la alergia alimentaria mediada por IgE (AA). En la actualidad, esta enfermedad es un importante problema de salud pública que puede afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes que la padecen, ya sean

pediátricos o adultos, y que puede desembocar en acontecimientos mortales. Las autoras insisten en la importancia de realizar una anamnesis minuciosa y precisa para identificar el alimento sospechoso de la reacción y, a continuación, confirmarlo mediante una búsqueda en el suero utilizando pruebas específicas de IgE in vitro (sIgE) o in vivo (prick) y, cuando sea necesario, realizando una prueba de provocación oral. Una vez identificado el alimento agresor y evaluado el nivel de gravedad de la AA, es fundamental manejarla de manera adecuada, lo cual debe implicar al paciente y a su familia con el objetivo de reducir la ansiedad de los pacientes relacionada con el riesgo de encontrarse con otras reacciones alérgicas en el futuro, y hacer sí que los pacientes sientan que tienen un cierto control de su enfermedad. Esto debe hacerse mediante una educación terapéutica adecuada por parte del alergólogo que permita al paciente evitar el riesgo de eventuales futuros episodios y, si se presentan, saber reconocerlos y manejarlos rápidamente. El artículo continúa con una visión general de las estrategias terapéuticas. Además del enfoque clásico de la gestión de las AA basado en evitar estrictamente los alimentos agresores y la formación necesaria para usar los fármacos de emergencia en caso de reacción anafiláctica, se recuerdan los distintos enfoques terapéuticos, que pueden basarse en el uso de extractos específicos administrados por vía oral (OIT) o sublingual (SLIT) y, más recientemente, en el uso de fármacos biológicos como el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE. Por último, las autoras concluyen su contribución con la esperanza de que en el futuro se puedan identificar biomarcadores para monitorizar el estado alérgico o respaldar la predicción de la evolución natural de la enfermedad y su pronóstico.

Como se mencionaba al principio del editorial, las citoquinas son elementos fundamentales del sistema inmunitario, ya que representan las denominadas “palabras moleculares” mediante las cuales las células inmunocompetentes se comunican entre ellas para inducir reacciones específicas. En este número, las autoras (Viviana Valeri, Silvia Tonon y Barbara Frossi, Universidad de Udine, Departamento de Medicina - DMED), centraron su atención en la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), una de las citoquinas de origen epitelial que forma parte de las llamadas alarminas, cuya expresión y liberación aumentan en respuesta a lesiones o insultos inmunológicos. Existen numerosas dianas celulares de TSLP y su activación lleva a la producción de otras citoquinas, lo que resulta en el desarrollo de una inflamación de tipo T2. Este último aspecto explica la relevancia de la TSLP en el contexto de las patologías alérgicas de tipo crónico, es decir, cuando existe un mantenimiento continuo de este estado inflamatorio. Como señalan las autoras, esta citoquina está implicada en un amplio espectro de enfermedades, pero ha aumentado muchísimo el interés en particular sobre el papel que podría desempeñar la TSLP producida por el epitelio pulmonar en el inicio y el mantenimiento de los procesos patogénicos subyacentes al asma grave. Cabe destacar que la TSLP también es una diana terapéutica potencial, y en la conclusión del artículo las autoras informan de los datos obtenidos con un fármaco biológico, el tezepelumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la unión del TSLP a su receptor.

Deseo a todos una buena lectura y aprovecho para desear a todos Felices Fiestas.



Puesta al día: esofagitis eosinofílica

Dra. Laura Franceschini

SOSD Alergología e Inmunología,
Prato-Pistoia
USL Toscana Centro

1. Epidemiología

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, caracterizada por un espectro de manifestaciones clínicas que varían en función de la edad y de la evolución fibroestenótica del proceso inflamatorio (1-6). Aunque puede afectar a personas de todas las edades, tiende a tener un patrón bimodal, con mayores tasas de incidencia en los grupos de edad de 5 a 14 años y de 20 a 45 años, y una mayor prevalencia en climas fríos (7). La probabilidad de enfermar es 3-4 veces mayor en hombres que en mujeres (1). También es frecuente tener antecedentes familiares o personales de otras enfermedades que comparten el mismo patrón inflamatorio con la EoE, definiendo como de tipo 2, como rinitis alérgica, asma bronquial, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, dermatitis atópica, alergia alimentaria (8-10). Un riesgo 64 veces mayor en los hermanos sugiere que la enfermedad sea hereditaria (11). La mayoría de las estimaciones de la incidencia y prevalencia de la EoE se derivan de estudios epidemiológicos

realizados en poblaciones predominantemente caucásicas (7, 12, 13). América del Norte y Europa tienen la más alta incidencia (5-20 nuevos casos por 100.000 habitantes al año) y prevalencia (9,5-58,9 adultos por 100.000 habitantes) (12-15). Además, las pruebas epidemiológicas indican un aumento progresivo de la incidencia y prevalencia de la patología (16, 17), vinculado sólo en parte a hallazgos más recientes sobre la enfermedad, a la evolución de los criterios diagnósticos, a la toma de más biopsias durante la endoscopia del tracto digestivo superior, y a la mayor atención prestada a su posible presencia especialmente en individuos con otras patologías caracterizadas por inflamación de tipo 2 (7, 12-19).

2. Patogénesis

Desde la identificación a principios de los años 90 de la EoE como enfermedad clínicamente diferenciada, la comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad ha avanzado mucho.

Su patogénesis actualmente puede considerarse multifactorial y es el resultado

de la interacción compleja y aún en gran medida indefinida entre genética, ambiente, estímulos alergénicos y respuesta del sistema inmunitario. La pérdida de integridad de la barrera epitelial (11, 20, 21), que es típica de todas las patologías que se caracterizan por inflamación de tipo 2, también parece ser un factor determinante en el desencadenamiento de los mecanismos inflamatorios que subyacen a la patogénesis de la EoE (3, 22): efectivamente, la expresión reducida de los componentes de las uniones intercelulares estrechas, tight junctions (TJs), y de la desmogleína-1, causa de la pérdida de la integridad epitelial, se ha puesto de manifiesto en sujetos con EoE (23), en los que existe una predisposición genética a defectos de dicha integridad que implica mutaciones en genes que codifican para filagrina, calpaína 12, inhibidores de serina proteasa de tipo Kaazal y el complejo de diferenciación epidérmica. La contrapartida histológica de esta alteración/pérdida de integridad de la barrera incluye espacios interepiteliales dilatados, hiperplasia de células basales, disminución de los desmosomas y una



profunda pérdida de diferenciación del tejido esofágico (24).

Como resultado del deterioro de la función de barrera, los factores ambientales, incluidos los microbios y sus productos (patrones moleculares asociados a patógenos - PAMP), alérgenos y/o agentes irritantes, pueden inducir respuestas inmunitarias activando directamente las células epiteliales, por ejemplo, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), dando lugar a la producción y liberación de péptidos antibacterianos y citoquinas. A su vez, las citocinas epiteliales, como la linfopoietina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33, activan las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) y fomentan la diferenciación de las células T colaboradoras de tipo 2 (Th2). Los linfocitos Th2 y las ILC2 producen citocinas de tipo 2, en particular IL-4, IL-5 e IL-13, y fomentan la presencia de otros mediadores inflamatorios, coordinando y amplificando la respuesta inflamatoria mediante el reclutamiento de células efectoras (eosinófilos, basófilos y mastocitos) y la producción de IgE. Los mastocitos y los eosinófilos también propagan el proceso inflamatorio mediante la producción de citocinas y mediadores inflamatorios (como PGD2, leucotrienos, enzimas granulares), lo que lleva a la activación de las células inmunitarias y a cambios epiteliales que deterioran aún más la función de barrera del epitelio esofágico. De esta forma se desarrolla una inflamación crónica que estimula la remodelación tisular en dirección fibrótica a través del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la estimulación

RESUMEN

Acrónimos

- ECM proteínas de la matriz extracelular
- EMT transición epitelio-mesénquima
- EoE esofagitis eosinofílica
- FLIP functional lumen imaging probe - sonda de imagen luminal funcional
- IPP inhibidores de la bomba de protones (IBP)
- TGF- β factor de crecimiento transformante β

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria inmunomedida crónica y progresiva del esófago, asociada a una inflamación de tipo 2, que se caracteriza clínicamente por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por una infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica. Comprender cada vez mejor la fisiopatología de la enfermedad, desde su primera identificación hace unos 30 años, ha dado lugar a enfoques diagnósticos y terapéuticos innovadores, capaces de modificar el curso natural de la enfermedad. Son varios los factores que influyen en los mecanismos que subyacen al desarrollo y la progresión de la enfermedad, como la genética, la edad, las comorbilidades de tipo 2 y la exposición a alérgenos e irritantes. En los adultos, los síntomas más característicos son la disfagia recurrente y el bolo alimenticio impactado, que pueden estar enmascarados por comportamientos compensatorios, mientras que en la edad pediátrica prevalece el rechazo de alimentos de mayor consistencia, el dolor abdominal, los vómitos y, a menudo, el retraso del crecimiento. El diagnóstico de esofagitis eosinofílica se basa en la anamnesis clínica y en la confirmación histológica de infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica en las biopsias efectuadas durante la endoscopia.

El tratamiento de primera línea prevé el uso de fármacos o dietas de eliminación, también en combinación entre ellos, mientras que es necesaria la dilatación esofágica en las formas fibrostenóticas para abordar y prevenir los episodios de impactación esofágica por bolo alimenticio.

En vista del creciente interés por esta patología y de la disponibilidad de nuevos enfoques terapéuticos, hablamos aquí algunas pruebas científicas recientes relativas a la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, así como de recomendaciones sobre su manejo con base en las directrices actuales.

de los fibroblastos y la modulación de mediadores pro- y anti- fibróticos como la trombospondina-1 y la tetraspanina-12, respectivamente. Efectivamen-

te el TGF- β fomenta la remodelación esofágica al inducir la activación de los fibroblastos y la secreción de proteínas de la matriz extracelular (ECM) (como

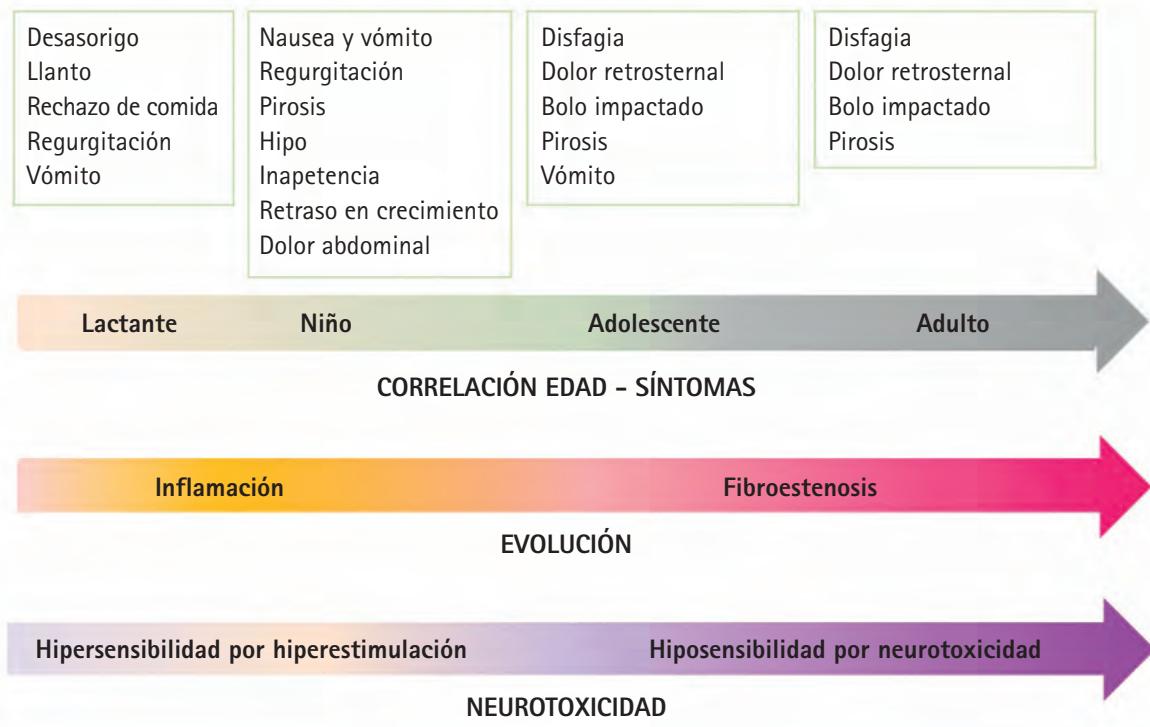


ACTUALIZACIONES



Figura 1

Evolución temporal de las características clínicas y fisiopatológicas de la esofagitis eosinofílica



el colágeno y la fibronectina), así como la proliferación, hipertrofia y contractilidad de las células de la musculatura lisa. El TGF- β también fomenta la transición epitelio-mesénquima (EMT), durante la cual las células epiteliales adquieren características de miofibroblastos al tiempo que pierden algunas de las características propias de las células epiteliales, lo que les permite participar en la síntesis y deposición de la ECM. El tratamiento de pacientes adultos con EoE con un anticuerpo monoclonal anti-IL-13 reduce notablemente los mar-

cadores de EMT en el tejido esofágico, lo que destaca el papel central de la IL-13 en la evolución fibroestenótica y la remodelación esofágica inherentes a la enfermedad (24).

Además, en la EoE como en otras patologías con inflamación de tipo 2, existe un diálogo complejo entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso, que se expresa también a través de la liberación, la acción y la modulación de determinados neurotransmisores. Por tanto, las alteraciones de la motilidad esofágica podrían ser el resultado no

sólo de la remodelación del órgano, sino también de una disfunción neuromuscular esofágica inducida por la eosinofilia y el entorno de citocinas. En consecuencia, la diferente presentación clínica dependiente de la edad, típica de la enfermedad, también podría ser una expresión no sólo de la evolución de una fase típicamente inflamatoria a una fibroestenótica, sino también de una disfunción neuronal sensorial inmunomediada, que evoluciona desde un marco de hipersensibilidad inducida por la hiperestimulación hacia un marco



de hiposensibilidad inducida por neurotoxicidad (Figura 1).

En la última década, también se han acumulado pruebas sobre una posible implicación de la subclase de anticuerpos IgG4 en la patogénesis de la enfermedad: se han encontrado depósitos de IgG4 en el tejido esofágico de pacientes con EoE, así como se han encontrado altos niveles séricos de IgG4 totales y específicas para alimentos (25, 26, 27). Sin embargo, también se han descrito casos de EoE en pacientes con deficiencia absoluta de IgG4 (28), por lo que aún no se ha aclarado por completo el papel exacto de las IgG4 en la patogénesis de la patología (25, 29). Por último, un estudio reciente también ha sugerido un posible papel de la IL-18, regulada por el sistema de proteína receptora de tipo NOD 3/caspasa-1, en la patogénesis de la EoE, con la consiguiente perspectiva terapéutica de utilizar inhibidores selectivos de la caspasa-1 como Belnacasan, una small molecule que se administra por vía oral, en el tratamiento de la patología (30).

3. Manifestaciones clínicas

En la edad adulta, la disfagia es el síntoma más frecuente de la EoE (1-3), que puede llevar al bloqueo completo del bolo alimenticio a lo largo del tracto esofágico (6, 31). Los pacientes también pueden manifestar dolor retroesternal, pirosis o epigastralgia, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (MRGE - ERGE) (32). Por otra parte, en edad pediátrica se presentan otros síntomas como dolor abdominal, reflu-

jo, disminución del apetito, tos crónica, retraso del crecimiento o vómitos (33). Según algunas evidencias, los pacientes también pueden presentar una cierta variabilidad estacional de los síntomas, siendo la intensidad generalmente menor durante los meses invernales (34), y en tales casos la EoE se diagnostica con mayor frecuencia en la estación primavera-verano, lo que confirma el papel de los aeroalérgenos como elementos desencadenantes de la patología (34, 35). Además, los pacientes que desarrollan síntomas de EoE a una edad temprana, y que presentan comorbilidades alérgicas, son más propensos a experimentar la llamada «respuesta esofágica inmediata inducida por alimentos» (FIRE), una manifestación clínica caracterizada por la rápida aparición de dolor intenso descrito como «ardor, asfixia o presión» tras consumir determinados alimentos o bebidas. La patogenia del síndrome FIRE aún no se ha aclarado, pero es poco probable que esté relacionada con un mecanismo mediado por IgE (36, 37).

Para una correcta clasificación de la patología también hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes (75%) presentan al menos una comorbilidad de tipo 2, como alergia alimentaria, dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma bronquial y rinosinusitis crónica con poliposis nasal (8-10).

Dado el fuerte impacto de las manifestaciones clínicas en la calidad de vida, en los pacientes con EoE son frecuentes las conductas alimentarias adaptativas relacionadas con las comidas, que pueden reducir, hasta minimizar, la frecuencia e intensidad de los síntomas, como la in-

gestión de grandes cantidades de líquidos para facilitar la deglución, la fragmentación meticulosa de los alimentos hasta alcanzar una consistencia semisólida, la masticación prolongada con comidas más largas y evitar alimentos de mayor consistencia, así como fármacos en formulaciones farmacéuticas sólidas (como cápsulas, comprimidos, etc.). Una serie de 6 preguntas identificadas por el acrónimo inglés IMPACT puede ser especialmente útil a la hora de recoger el historial clínico (3), para facilitar la identificación de la patología incluso en presencia de dichos comportamientos compensadores. Por otra parte, a pesar de la creciente atención prestada a la EoE desde su primera caracterización, el retraso diagnóstico sigue representando uno de los problemas más importantes relacionados con la enfermedad, hasta el punto de que no es infrecuente que los síntomas puedan estar presentes hasta 10 años antes de que se realice el diagnóstico, aumentando así el riesgo de una evolución en sentido fibroestenótico (5).

4. Diagnóstico

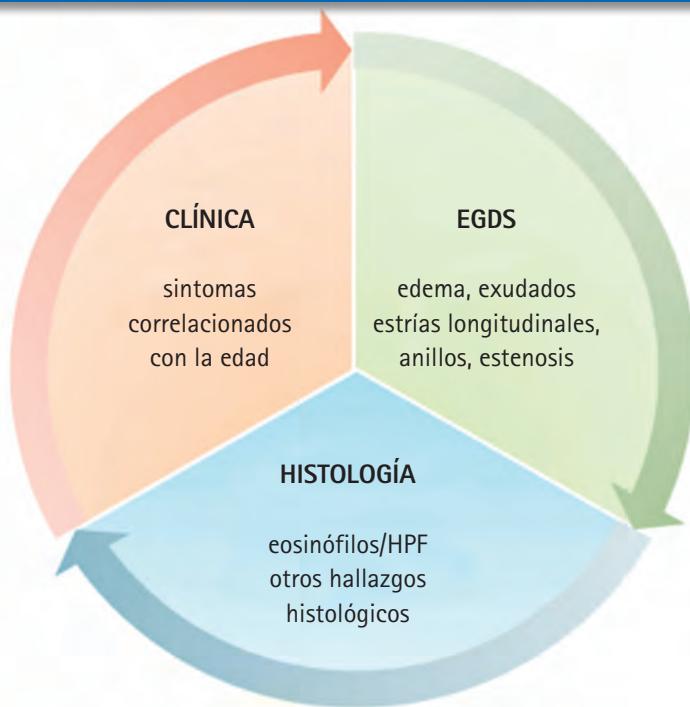
El diagnóstico de la EoE se basa tanto en el historial clínico de disfunción esofágica como en el hallazgo histológico en las biopsias esofágicas de una infiltración eosinofílica predominante de la mucosa, que debe ser igual o superior a 15 eosinófilos por campo microscópico de gran aumento con o sin formación de microabscesos eosinofílicos (1-4, 6). Por consiguiente, el gold standard para el diagnóstico y el seguimiento de la EoE sigue siendo la evaluación histopatológica del número de eosinófilos



ACTUALIZACIONES

Figura 2

Características clínicas, endoscópicas e histológicas de la esofagitis eosinofílica



EGDS: esofagogastroduodenoscopia HPF: high-power field (campo de gran aumento)

intraepiteliales en muestras de biopsia. Sin embargo, pueden presentarse otras alteraciones histológicas específicas de la mucosa esofágica, como cambios en la morfología de las células epiteliales, hiperplasia de la zona basal, presencia de espacios intercelulares dilatados y fibrosis de la lámina propia (38), aunque no sean patognomónicas. Por otra parte, el aspecto del esófago en la endoscopia puede variar considerablemente y no forma parte de los criterios diagnósticos (1, 31). Las características endoscópicas típicas de la EoE incluyen surcos lineales,

anillos esofágicos, placas blancas, exudados y estenosis esofágica (39). Sin embargo, estas anomalías pueden ser muy sutiles y un número no despreciable de pacientes con enfermedad activa pueden tener un esófago de aspecto normal en la endoscopia (Figura 2). Por lo tanto, en caso de sospecha de EoE, deben realizarse biopsias durante la endoscopia del tracto digestivo superior, incluso en ausencia de alteraciones macroscópicas evidentes en el esófago (1, 31). Dado el aspecto variable desde el punto de vista endoscópico e histo-

lógico de la EoE, es necesario tomar por lo menos 2 muestras de biopsia en el esófago proximal, medio y distal (1, 4, 31). Varios estudios han demostrado que la sensibilidad diagnóstica aumenta con un mayor número de biopsias realizadas (31).

La falta de respuesta clínica al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IPP-IBP) a partir de 2018 ya no es un criterio diagnóstico para la EoE (2). Las directrices británicas de 2022 sugieren suspender el tratamiento con IPP al menos 3 semanas antes de la endoscopia para evitar enmascarar la presencia de la patología (6), mientras que otras directrices no hacen dicha recomendación (2, 4, 31). Por último, hay que tener en cuenta que, para poder diagnosticar una EoE, es necesario excluir otras posibles causas de eosinofilia esofágica (1, 2, 4).

5. Gestión de la patología

Las directrices actuales recomiendan un tratamiento farmacológico o dietético (4, 6, 31, 40, 41), mientras que puede ser necesaria la dilatación para manejar el estrechamiento esofágico debido a estenosis y, en algunos casos, se realiza de forma profiláctica para prevenir la obstrucción esofágica. Hasta la fecha, ningún estudio randomizado y controlado que compare directamente los distintos enfoques terapéuticos ha establecido la superioridad de un tratamiento respecto a otro. Pequeños estudios retrospectivos que combinan la dieta de eliminación y el tratamiento farmacológico han mostrado beneficios tanto en sujetos adultos como pediátricos (6). A pesar de



las pruebas de baja calidad, existe un consenso general sobre la posibilidad de combinar tratamientos farmacológicos y dietéticos en pacientes con una respuesta limitada a un único enfoque terapéutico (6, 42).

Según la mayoría de las directrices (4, 6, 31, 40, 41), adaptar siempre las opciones de tratamiento con las preferencias y expectativas del paciente (shared decision making) mejora la calidad de vida del paciente, reduciendo su sentimiento de frustración y mejorando la adherencia a los tratamientos (3, 4, 6, 40, 42). Una vez alcanzada la remisión, la recomendación actual es continuar con el tratamiento actual mientras siga siendo aceptable para el paciente (3, 6, 23, 42).

5.1 Tratamiento farmacológico

El enfoque farmacológico suele ser el tratamiento de primera línea.

En muchos casos se recomiendan los IPP como primer tratamiento (1, 2, 4, 6, 2334), ya que son fáciles de usar, baratos y tienen relativamente pocos efectos adversos (1, 2, 4, 6, 31, 40). En una revisión sistemática de la literatura realizada en 2020, tomar IPP dos veces al día llevaba a una remisión histológica en un plazo de 4 a 12 semanas en el 41,7% de los pacientes, en comparación con el 13,3% de los tratados con placebo (40, 41). Sin embargo, los metaanálisis clasificaron tendencialmente las pruebas a favor del uso de IPP como de baja calidad, ya que más de dos tercios de los estudios se habían realizado sobre series de casos limitadas o tenían carácter retrospectivo (43, 44).

Los corticosteroides tópicos pueden uti-

lizarse en pacientes que no responden a los IPP o como tratamiento de primera línea, especialmente en pacientes con enfermedad agresiva (1, 2, 6, 40-41). Pruebas recientes indican que los corticosteroides tópicos son capaces de dar remisión histológica y endoscópica, sin ser, sin embargo, globalmente superiores a los IPP (2, 4, 44-48). Ninguna formulación demostró ser superior a las demás en las pocas comparaciones directas evaluables (3, 41, 44, 45). Los corticosteroides tópicos han estado disponibles durante mucho tiempo como propionato de fluticasona y budesónida ingeridos, en lugar de inhalados a través de dispensadores utilizados para el tratamiento del asma, o como formulaciones tópicas orales (budesónida viscosa), y más recientemente como budesónida en comprimidos bucodispersables. La única formulación aprobada actualmente en Italia, sólo para adultos con EoE, es la budesónida en comprimidos bucodispersables, disponible en dos dosis, de 0,5 y 1 mg. El efecto adverso más frecuente durante el tratamiento con corticosteroides tópicos es la candidiasis oral, que puede aparecer en aproximadamente el 5% de los pacientes (49).

Los fármacos biológicos capaces de bloquear las citocinas y otros factores clave de la inflamación de tipo 2 han dado resultados contradictorios en el tratamiento de la EoE (3, 50, 51). En mayo de 2022, la Food and Drug Administration aprobó el dupilumab (anticuerpo monoclonal humano anti-IL-4/IL-13) para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en pacientes mayores de 12 años y con al menos 40 kg de peso corporal,

con una dosis de 300 mg/semana. Más recientemente, dupilumab también se aprobó en pediatría para el tratamiento de niños mayores de un año y de al menos 15 kg de peso corporal, con dosis diferentes en función del peso. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Italiana del Medicamento (AIFA) han aprobado, por el momento, el uso de dupilumab en adultos y adolescentes mayores de 12 años. La aprobación se basó en un ensayo controlado y randomizado que comparó dupilumab (300 mg por semana) con placebo (50, 51), demostrando una mejoría histológica, endoscópica y sintomática a las 24 semanas de tratamiento (50). Cabe destacar que, en la ampliación a 52 semanas del estudio mencionado, la pauta de 300 mg quincenales, adoptada normalmente para tratar otras patologías con inflamación de tipo 2, no resultó ser eficaz para la EoE. Efectivamente, la indicación de dupilumab para la EoE se ha añadido a aquellas de otras patologías de tipo 2, como la dermatitis atópica, el asma grave y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (50). Por lo tanto, la terapia biológica con dupilumab se podría considerar como terapia de elección en casos en los que puedan coexistir otras patologías inflamatorias de tipo 2 (52), así como, por supuesto, en casos de enfermedad refractaria a otros tratamientos o en presencia de efectos adversos y/o escasa tolerancia a otras terapias de primera línea. En la actualidad, sin embargo, sigue abierto el debate sobre donde se coloca dupilumab en un flow chart del tratamiento de la EoE, teniendo en cuenta tanto los aspectos farmacoeconómicos como la eficacia y la seguridad.



ACTUALIZACIONES

micos como su potencial para prevenir y/o ralentizar el remodelado esofágico y, por tanto, la evolución fibroestenótica de la enfermedad.

Otros fármacos biológicos utilizados en el tratamiento del asma eosinofílica grave y otras patologías con inflamación de tipo 2, como mepolizumab, benralizumab y omalizumab, no han presentado beneficios en el tratamiento de la EoE (6, 40, 41), al igual que se obtuvieron resultados parciales con lirantelimab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra SIGLEC-8. En su mayor parte, estos tratamientos han demostrado su eficacia para reducir la infiltración eosinofílica, pero sin llevar a una mejoría clínica significativa, lo que como mínimo llama a la reflexión sobre el papel real de los eosinófilos en la patogénesis de la EoE. Actualmente se están llevando a cabo ensayos médicos para evaluar la seguridad y eficacia, en pacientes con EoE, de otros anticuerpos monoclonales como CALY-002, un anti-IL-15, y barzolvolimab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al receptor tirosina-quinasa KIT e inhibe fuertemente su actividad, necesaria para la función y supervivencia de los mastocitos. Otros tratamientos, incluidos los corticosteroides sistémicos, los antagonistas de los receptores de leucotrienos y las cromonas, no han demostrado ser eficaces en varios estudios y, por lo tanto, no se recomiendan para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (4, 6, 40-42).

5.2 Actuaciones dietéticas

La dieta elemental, basada en el uso de sustitutivos líquidos de las comidas

a base de aminoácidos, triglicéridos de cadena corta y maltodextrinas combinados con vitaminas, minerales y electrolitos, tiene éxito a la hora de remitir la EoE, pero el grado de adherencia a este tipo de dieta es extremadamente bajo, especialmente en adultos (53), por lo que se reserva para pacientes, principalmente pediátricos, que de otro modo son refractarios al tratamiento (4, 6). Por otra parte, las dietas basadas en el resultado de las pruebas cutáneas de alergia y en la búsqueda de IgE específicas han demostrado una escasa eficacia para

lograr la remisión histológica cuando se continúan durante 2-12 semanas (54). Por último, otra opción de tratamiento son las dietas de eliminación empírica, que evitan los grupos de alimentos más frecuentemente responsables de alergia alimentaria. La dieta de eliminación de 6 alimentos prevé eliminar la leche y los productos lácteos, el trigo, la soja, los frutos secos, los productos de la pesca y los huevos. Una revisión sistemática de 10 estudios observacionales, que comparó un ciclo de 6 semanas de una dieta con eliminación de 6 alimentos frente

Figura 3

Principales objetivos del seguimiento en la esofagitis eosinofílica





a placebo, informó de una eficacia del 68% frente al 13% (40, 41).

La eliminación de 6 grupos de alimentos es, de todas maneras, extremadamente difícil para el paciente, ya que afecta negativamente a su calidad de vida y puede causar deficiencias nutricionales (6, 53); por lo tanto es necesario el apoyo de un nutricionista experto cuando se plantea este enfoque dietético para el tratamiento de la EoE. La dieta de eliminación de 4 alimentos prevé excluir la leche y los productos lácteos, el trigo, los huevos y la soja, mientras que la dieta de eliminación de 2 alimentos excluye la leche de vaca y el trigo (53). Recientemente, un estudio randomizado, multicéntrico y abierto comparó la dieta con eliminación de 1 alimento (leche y productos lácteos) con la dieta con eliminación de 6 alimentos, demostrando una remisión endoscópica, sintomática e histológica similar (55).

5.3 Dilatación

La dilatación endoscópica puede utilizarse para tratar las estenosis y el estrechamiento esofágico, reduciendo el riesgo de futuros episodios de bolo alimenticio impactado, sobre todo en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico o dietético. A los pacientes con oclusiones alimentarias recurrentes y un esófago estrecho en la endoscopia se les debe proponer una dilatación para reducir el riesgo de obstrucción por bolo alimenticio (31). La dilatación alivia los síntomas obstructivos, pero no trata la inflamación subyacente; por lo tanto, siempre debe combinarse con otros enfoques terapéuticos

(3, 31, 42). En un estudio de pacientes con necesidad de dilatación, el 65% de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico o dietético simultáneo mostraron una menor necesidad de repetir nuevas dilataciones a una distancia de 2 años (31).

5.4 Tratamiento de la obstrucción esofágica aguda

La resolución de la obstrucción esofágica aguda causada por un bolo alimenticio a veces puede conseguirse mediante tratamientos no invasivos, como la ingestión de bebidas carbonatadas (56). Si la obstrucción aguda no se resuelve por su cuenta, es necesario someter el paciente a una endoscopia de urgencia para despedazar el bolo y permitir que avance hacia el estómago. Hacer una radiografía de tórax antes de la endoscopia, recomendada históricamente para descartar una perforación esofágica, no está recomendada por las directrices actuales debido a la alta tasa de falsos negativos (57).

Una vez que la obstrucción alimentaria se ha resuelto, los pacientes deben someterse a una endoscopia ambulatoria electiva, ya que el hecho de no hacerlo y la ausencia de seguimiento aumentan enormemente el riesgo de nuevos episodios de bolo alimenticio impactado (7).

5.5 Seguimiento del paciente

Los síntomas del paciente y los hallazgos endoscópicos e histológicos no siempre se correlacionan entre sí (31, 42). Tras iniciar el tratamiento, los pacientes se deben someter, al cabo de 8-12 sema-

nas, a un seguimiento clínico y endoscópico con biopsias, para poder efectuar una evaluación global del grado de remisión de la enfermedad (42, 58). El seguimiento clínico y endoscópico rutinario debería continuar una vez alcanzada la remisión, pero los tiempos ideales aún están por definir (6, 31, 42). Las directrices indican continuar con el tratamiento de mantenimiento con vistas a evitar recaídas clínicas y/o histológicas tras interrumpir la terapia (4, 6, 31, 42, 58). El índice de gravedad de la esofagitis eosinofílica (I-SEE) se está validando actualmente con la intención de que una única herramienta permita a los médicos estratificar el riesgo y monitorizar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo (59). De todas maneras, el proceso de toma de decisiones compartidas entre médico y paciente sigue siendo fundamental para mitigar el impacto, tanto de la enfermedad como de su tratamiento, en la calidad de vida del paciente (6, 8, 32) (Figura 3).

Recientemente, también se ha propuesto una clasificación de la función esofágica, basada en datos adquiridos mediante sonda de imagen luminal funcional (FLIP - Functional Lumen Imaging Probe), un método endoscópico basado en la planimetría de impedancia, capaz de poner de manifiesto estrechamientos esofágicos de carácter funcional, cicatricial o inflamatorio (42). Utilizando este método, es posible definir un espectro de gravedad de la EoE, desde formas con un componente predominantemente inflamatorio hasta formas más avanzadas, en las que predominan los



ACTUALIZACIONES

aspectos fibroestenóticos, lo que indica la posibilidad de utilizar la FLIP para elegir el enfoque terapéutico más adecuado en función del estado evolutivo de la enfermedad (60).

6. Conclusiones

La EoE es una enfermedad crónica cuya

incidencia y prevalencia van aumentando. La enfermedad afecta a la calidad de vida de los pacientes y puede provocar fibrosis y estenosis esofágica. El diagnóstico precoz y el tratamiento con intervenciones farmacológicas y dietéticas pueden, si se inician en una fase de la enfermedad en la que aún predomina

el aspecto inflamatorio, dar lugar a una ralentización de la evolución de la enfermedad hacia la fibroestenosis y reducir la necesidad de intervenir con dilataciones. La toma de decisiones compartidas es fundamental para el éxito a largo plazo del tratamiento de la esofagitis eosinifílica.



Bibliografía

1. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108:679-92.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155:1022-33.e10.
3. Hirano I, Furuta GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158:840-51.
4. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335-58.
5. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145:1230-6.e1-2.
6. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut.* 2022;71:1459-87.
7. Arias Á, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14:1069-82.
8. Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:65-72.e1.
9. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, et al. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528-33.
10. Van Rhijn BD, Bredenoord AJ. Management of eosinophilic esophagitis based on pathophysiological evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:659-68.
11. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154:333-45.
12. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:589-96.e1.
13. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;176:319-32.e3.
14. Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJPM, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:47-52.e5.
15. Ally MR, Maydonovitch CL, Betteridge JD, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a United States military health-care population. *Dis Esophagus.* 2015;28:505-11.
16. Syed AAN, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:950-8.
17. Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: a 12-year population-based study. *Dig Liver Dis.* 2019;51:55-62.
18. Hruz P, Bussmann C, Heer P, et al. Escalating epidemiology of eosinophilic esophagitis: 21 years of prospective population-based documentation in Olten County.



Bibliografía

- Gastroenterology.* 2011;140(Suppl 1):S238-9.
- 19.** Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:662-70.
- 20.** Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH 2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:954-61.
- 21.** Akdis, C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:739-75. doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7.
- 22.** Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to therapeutic targets. *Front Physiol.* 2022;12:815842. doi:10.3389/fphys.2021.815842.
- 23.** Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol.* 2014;7:718-729.
- 24.** Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(1):28-39.
- 25.** Image E, Furuta GT, Menard-Katcher C, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology and its clinical implications. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2018;315:G879-G886. doi: 10.1152/ajpgi.00174.2018.
- 26.** Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 2014;147:602-609. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.036.
- 27.** Schuyler AJ, Wilson JM, Tripathi A, et al. Specific IgG4 antibodies to cow's milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:139-148.e112. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.049.
- 28.** Franceschini L, Biviano I, Malaspina L, et al. Eosinophilic esophagitis despite isolated IgG4 deficiency: The still unsolved conundrum of pathogenesis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(4):525-526. doi: 10.1016/j.anai.2023.07.006.
- 29.** Appanna R, Gargano D, Caputo A, et al. Changes in mucosal IgG4+ and IL-10+ cell frequencies in adults with eosinophilic esophagitis on a two-food elimination diet. *Clin Immunol.* 2023;257:109853. doi: 10.1016/j.clim.2023.109853.
- 30.** Yadavalli CS, Upparhalli VS, Kumar S, et al. Allergen-induced NLRP3/caspase1/IL-18 signaling initiate eosinophilic esophagitis and respective inhibitors protect disease pathogenesis. *Commun Biol.* 2023;6(1):763.
- 31.** Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc.* 2022;96:576-92.e1.
- 32.** Taft TH, Carlson DA, Simons M, et al. Esophageal hypervigilance and symptom-specific anxiety in patients with eosinophilic esophagitis. *Gut.* 2013;62(4):489-495.
- 33.** Kumar S, Choi S, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis: a primer for otolaryngologists. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145:373-80.
- 34.** Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:451-3.
- 35.** Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, et al. Seasonal variation in detection of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:461-9.
- 36.** Biedermann L, Holbreich M, Atkins D, et al. Food-induced immediate response of the esophagus-A newly identified syndrome in patients with eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2021;76(1):339-347.
- 37.** Koken G, Ertoy Karagol HI, Polat Terece S, et al. Food-induced immediate response of the esophagus in pediatric eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2023;78(12):3235-3240.
- 38.** Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1-8.
- 39.** Hirano I, Moi N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-495.
- 40.** Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al.; AGA In-



- stitute Clinical Guidelines Committee. Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020;158:1776-86.
- 41.** Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA Institute and the joint Task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:424-40.
- 42.** Leiman DA, Kamal AN, Otaki F, et al. Quality indicators for the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:1091-5.
- 43.** Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:13-22.e1.
- 44.** Lipka S, Kumar A, Miladinovic B, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness of topical steroids vs. PPIs for the treatment of the spectrum of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:663-73.
- 45.** Dellow ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:65-73.e5.
- 46.** Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, et al.; International EOS-1 Study Group. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:74-86.e15.
- 47.** Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;159:1672-85.e5.
- 48.** Alexander JA. Topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10:327-9.
- 49.** Hsu S, Wood C, Pan Z, et al. Adrenal insufficiency in pediatric eosinophilic esophagitis patients treated with swallowed topical steroids. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2017;30:135-40. E127 Review CMAJ | February 5, 2024 | Volume 196 | Issue 4
- 50.** Dellow ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387:2317-30. Review
- 51.** Dellow ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab safety and efficacy up to 52 weeks in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis: results from part A and C of a randomized, placebo-controlled, three-part, phase 3 LIBERTY EoE TREAT Study. *Rev Fr Allergol*. 2022;62:372.
- 52.** Franceschini L, Farsi A. Eosinophilic oesophagitis and type 2 inflammation multimorbidity: an opportunity for biologic treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):787-788.
- 53.** Chang JW, Kliewer K, Haller E, et al.; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers. Development of a practical guide to implement and monitor diet therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:1690-8.
- 54.** Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639-48.
- 55.** Kliewer KL, Gonsalves N, Dellow ES, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:408-21.
- 56.** Baerends EP, Boeije T, Van Capelle A, et al. Cola therapy for oesophageal food bolus impactions a case series. *Afr J Emerg Med*. 2019;9:41-4.
- 57.** Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2016;48:489-96.
- 58.** Von Arnim U, Biedermann L, Aceves SS, et al. Monitoring patients with eosinophilic esophagitis in routine clinical practice: international expert recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:2526-33.
- 59.** Dellow ES, Khouri P, Muir AB, et al. A clinical severity index for eosinophilic esophagitis: development, consensus, and future directions. *Gastroenterology*. 2022;163:59-76.
- 60.** Carlson DA, Hirano I, Gonsalves N, et al. A PhysioMechanical Model of Esophageal Function in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2023;165(3):552-563.



Gestión de la alergia alimentaria: enfoque actual y perspectivas futuras

Lucia Lo Scalzo^{1,2} y Stefania Arasi¹

¹Área de Investigación Traslacional en Especialidades Pediátricas, División de Alergología, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Piazza Sant'Onofrio, 4, Roma 00165, Italia

²Departamento de Promoción de la Salud, Atención Materno-Infantil, Medicina Interna y Especialidades Médicas "G. D'Alessandro", Universidad de Palermo, Palermo, Italia

Introducción

La alergia alimentaria se define clásicamente como «una reacción adversa que se desarrolla a partir de una respuesta inmunitaria específica y reproducible frente a la exposición a un alimento concreto» (1). Algunos estudios estiman que en las últimas décadas ha aumentado la frecuencia de las alergias alimentarias.

Una revisión sistemática publicada en 2023 estimó la prevalencia acumulada y puntual de las alergias alimentarias autodeclaradas en Europa en un 19,9% (IC 95% 16,6-23,3) y un 13,1% (IC 95% 11,3-14,8), respectivamente. La prevalencia puntual basada en IgE específica (sIgE) es del 16,6% (IC 95% 12,3-20,8), en la prueba de punción cutánea (SPT) del 5,7% (IC 95% 3,9-7,4), y del 0,8% (IC 95% 0,5-0,9) en la positividad a la prueba de provocación oral (TPO). Mientras que la prevalencia a lo largo de la vida de alergias alimentarias autodeclaradas y la positividad a la TPO sólo cambió ligeramente, la prevalencia puntual de las alergias alimentarias basada en las autodeclaradas por los pacientes respecto a positividad a la SPT y sIgE aumentó en

comparación con las estimaciones precedentes. Esto podría reflejar un aumento real, un mayor nivel de concienciación, un aumento del número de alimentos evaluados o un aumento del número de estudios procedentes de países con menos datos en la primera revisión; o incluso estar influido por la percepción del paciente, cuando la estimación se basara en el diagnóstico comunicado por el paciente (y no en la TPO) (2). Del mismo modo, en Melbourne (Australia), el estudio HealthNuts estimó una prevalencia de alergia alimentaria del 11,3% (IC 95% 9,6 -13,4%) (3) en una cohorte de 1.420 niños reclutados a 1 año, con evaluaciones repetidas a los 6 y 10 años (por ejemplo, cuestionario sobre síntomas y diagnóstico médico de afecciones alérgicas (Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños); SPT, pruebas de función pulmonar y TPO cuando se indicara). La alergia alimentaria puede tener un impacto negativo en los pacientes y sus familias, incluidos los efectos sobre la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), la nutrición y los costes individuales y sociales. En consecuencia, un

objetivo relevante en el tratamiento de las alergias alimentarias debería ser aumentar la autonomía de los pacientes y las familias para gestionar el riesgo de reacciones alérgicas a los alimentos, reducir la ansiedad relacionada con los alimentos y conseguir una sensación de control sobre su condición.

Esta revisión se centra en los conocimientos actuales y las perspectivas futuras sobre el tratamiento de la alergia alimentaria mediada por IgE.

1. Aspectos clínicos

La mayoría de las alergias alimentarias pediátricas están mediadas por IgE, aunque existen otros mecanismos inmunológicos que pueden subyacer a ellas (por ejemplo, mediadas por células, que se manifiestan principalmente con síntomas gastrointestinales) (4). Las reacciones mediadas por IgE se caracterizan por la aparición aguda de síntomas, normalmente en las dos horas siguientes a la exposición o ingestión del alimento desencadenante. La AA puede manifestarse con una amplia gama de reacciones clínicas: marcas y síntomas cutáneos (p. ej., urticaria-angio-



ACTUALIZACIONES

Acrónimos

RESUMEN

- AA alergia alimentaria mediada por IgE
- AIT - ITE inmunoterapia específica con alérgenos;
- APLV alergia a las proteínas de la leche de vaca
- EAACI Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
- EPIT inmunoterapia epicutánea
- FDA Food and Drug Administration - Administración de Alimentos y Medicamentos
- HRQoL - CVRS calidad de vida relacionada con la salud
- OIT - ITO inmunoterapia oral
- SLIT inmunoterapia sublingual
- sIgE IgE específicas
- SPT prueba de punción cutánea - skin prick test
- TPO - POA prueba de provocación oral

El siglo XXI ha sido testigo de un importante impulso de la investigación en el ámbito de las alergias alimentarias mediadas por IgE (AA), que ha dado lugar a cambios concretos en el enfoque clínico. La inmunoterapia específica con alérgenos se recomendó por primera vez en la práctica clínica en 2018; seguidamente, en febrero de 2024 omalizumab fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para las AA a partir del primer año de vida. Otros métodos de tratamiento han presentado datos prometedores, como la inmunoterapia epicutánea. Actualmente se están evaluando preclínica o clínicamente otras opciones de tratamiento de la AA, como vacunas, diversos productos biológicos y alimentos hipoolergénicos. Se han dedicado esfuerzos a la estratificación del riesgo de AA y a la tipificación de la evaluación de su gravedad. En los próximos años, se espera poder disponer de estrategias para modificar/curar/prevener la AA. La identificación de biomarcadores fiables y la tipificación de las definiciones y los métodos de medición, junto con compartir las decisiones con los pacientes y las familias, serán cruciales para el desarrollo de una atención personalizada y para reducir la importante carga que suponen las AA.

tasa de hospitalización por anafilaxia está aumentando, la mortalidad sigue siendo baja. La gravedad de las reacciones alérgicas depende de muchos factores, además de la reactividad individual, como la cantidad de alérgeno ingerido, la coingestión de varios alérgenos alimentarios, el vaciado gástrico, el tipo de preparación de los alimentos (frescos o naturales, cocinados o tratados de otro modo). A su vez, muchos factores pueden influir en la reactividad individual: la edad, el ejercicio físico, la ingesta de medicamentos (por ejemplo, FANS, antiácidos), las infecciones, el estrés y, para las mujeres, el ciclo menstrual (5).

Una gestión adecuada de las AA requiere una evaluación preliminar precisa de la gravedad tanto de la AA en su conjunto como de cualquier reacción alérgica futura, para poder contar con decisiones personalizadas y económicamente eficaces.

En 2023 se publicó un consenso internacional sobre un sistema de puntuación normalizado para la alergia alimentaria en niños y adultos. La puntuación DEFASE (DEFinition of Food Allergy SEverity) representa la primera clasificación completa de la gravedad de la alergia alimentaria que tiene en cuenta no sólo la gravedad de una sola reacción, sino todo el espectro de la enfermedad. Esto incluye elementos relacionados con los síntomas, la HRQoL y los aspectos económicos, garantizando una perspectiva más centrada en el paciente, especialmente teniendo en cuenta las limitaciones de los factores predictivos actuales. La fase 3 consistirá en validar el sistema de puntuación en contextos de investigación y su aplicación en la práctica clínica. La

dema); gastrointestinales (p. ej., picazón y ardor orofaríngeo, vómitos, dolor abdominal, diarrea); respiratorios (p. ej., tos persistente, ronquera, sibilancias, estridor, dificultad respiratoria); y circulatorios (p. ej., palidez y flacidez en lactantes y niños pequeños, hipotensión, colapso)

y neurológicos (por ejemplo, pérdida de conciencia) de forma aislada o asociada, simultáneamente o en momentos diferentes. La gravedad de las reacciones alérgicas varía desde síntomas localizados hasta reacciones sistémicas graves y, a veces, anafilaxia, incluso mortal. Aunque la



validación de este primer sistema de puntuación de la gravedad de la AA podría permitir un seguimiento estandarizado de los pacientes y una selección adecuada para los estudios clínicos y los enfoques terapéuticos. Las futuras investigaciones deberían centrarse en la validación externa de los sistemas de puntuación, adaptando estos modelos a diferentes fuentes de alérgenos alimentarios, poblaciones y contextos (6).

2. Diagnóstico

Una anamnesis a fondo y un esmerado examen objetivo siguen siendo fundamentales para la sospecha diagnóstica, confirmada por la presencia de IgE dirigidas contra los antígenos específicos del alimento en cuestión y, de ser necesario, por medio de la TPO. Se puede evaluar la sensibilización mediada por IgE mediante pruebas *in vivo* (por ejemplo, SPT) y/o pruebas *in vitro* (sIgE): ambos métodos son muy sensibles y ofrecen la misma capacidad diagnóstica. En relación con la baja especificidad de las pruebas alergométricas, la TPO doble ciego controlada con placebo se considera el criterio de referencia para el diagnóstico de la AA. Sin embargo, se considera que requiere mucho tiempo y recursos, por lo que sigue estando confinada principalmente a entornos de investigación; en la práctica clínica, se utiliza la TPO de forma abierta (a veces simple ciego). La TPO, aunque segura, presenta barreras significativas, incluido el riesgo de reacciones graves por parte de pacientes y médicos; por lo tanto, existe una necesidad, no satisfecha, de nuevas técnicas para el diagnóstico y el tratamiento de la

AA que puedan servir como alternativas diagnósticas fiables y seguras a la TPO. Desde hace algunos años, también pueden utilizarse para diagnosticar la AA las pruebas de diagnóstico molecular enfocadas a determinar la IgE específica para una única molécula alergénica. Una de las principales ventajas es la posibilidad de detectar eventuales reactividades cruzadas entre moléculas alérgicas y sensibilizaciones primarias (7).

En comercio hay formatos singleplex o multiplex, con una amplia gama de moléculas alergénicas disponibles para el diag-

nóstico, gama que aumenta rápidamente. Recientemente se ha consolidado el potencial de la prueba de activación de basófilos y de la prueba de activación de mastocitos, presentando globalmente un buen resultado diagnóstico en comparación con la TPO (7). Por otra parte, se necesitan más datos comprobados, incluidos análisis de coste-eficacia y un consenso sobre normas internacionales, antes de que estas pruebas estén listas para su uso clínico a gran escala.

En los últimos años, se han investigado otros biomarcadores para el diagnósti-

Tabla 1

Contraindicaciones de la inmunoterapia específica con alérgenos

Contraindicaciones absolutas

- escasa adherencia
- asma grave o no controlada
- esofagitis eosinofílica u otras patologías eosinofílicas gastrointestinales
- neoplasias o enfermedades autoinmunes sistémicas en fase activa
- embarazo

Contraindicaciones relativas

- enfermedades cardiovasculares
- enfermedades autoinmunes en remisión u específicas de órgano
- dermatitis atópica grave
- urticaria crónica
- mastocitosis
- uso de inhibidores de la ACE o betabloqueantes

Adaptado de (20).



ACTUALIZACIONES



Tabla 2

Inmunoterapias para el tratamiento de las alergias alimentarias

Características	Vía oral (OIT)	Sublingual (SLIT)	Epicutánea (EPIT)
Tipo de producto utilizado: (dosis de proteínas)	Alérgeno natural (300-400 mg/día)	Gotas de extractos de alérgeno (2-7 mg/día)	Parches cutáneos (100-500 µg)
Efecto clínico - desensibilización - <i>falta de respuesta sostenida</i>	Amplio En algunos subgrupos	De moderado a escaso Desconocido	Variable Desconocido
Efectos secundarios	Orales y gastrointestinales, posible anafilaxia en presencia de cofactores	Locales (cavidad oral)	Locales (piel)
Modificaciones del sistema inmunitario	Considerables	Pequeñas o moderadas	Pequeñas o moderadas

Adaptado de (1).

co de la AA, para monitorizar el estado alérgico a lo largo del tiempo y ayudar a determinar la necesidad de TPO, o para respaldar la previsión de la evolución natural y el pronóstico. Los biomarcadores potenciales incluyen factores genéticos y epigenéticos, así como su interacción con factores de riesgo ambientales relacionados con las AA (8).

Los enfoques multiómicos podrían llevar a identificar biomarcadores diagnósticos innovadores (9).

3. Opciones de gestión

3.1 Dieta de eliminación y medicamentos de emergencia

El enfoque clásico en el tratamiento de las AA se centra en evitar estrictamente los alimentos agresores y en la disponi-

bilidad inmediata y la formación para usar fármacos de emergencia en caso de reacción alérgica. Las limitaciones de una estrategia de gestión basada en una dieta de eliminación incluyen la reducción de la variedad de alimentos, un riesgo potencial de deficiencias nutricionales, las restricciones sociales que repercuten en la HRQoL del paciente y su familia, así como la ansiedad persistente debida al temor a posibles reacciones adversas graves tras una exposición accidental al alimento agresor.

En los últimos años, varios estudios se han centrado en evaluar el poder de las TPO para determinar umbrales de reactividad, demostrando que sirven para reducir la incertidumbre sobre el riesgo individual de reacción, mitigar la ansiedad y mejorar la HRQoL y ampliar la

variedad dietética mediante una personalización de las restricciones alimentarias (10). El reto para lo que queda de siglo será ampliar este trabajo y colaborar con la industria para definir normas y mejoras para el etiquetado de los alimentos, de modo que se indiquen niveles específicos de alérgenos en lugar de la dicotómica presencia o ausencia de "puede contener trazas de", creando así más opciones para los pacientes con altos umbrales de reactividad. Esto allanaría el camino para una oferta alimentaria y clínica renovada en relación con la evitación de alérgenos, que se personalizaría para cada paciente. En las últimas décadas, han habido nuevos avances en el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV). Se han propuesto criterios restrictivos para el diagnóstico



de la APLV con el fin de evitar el sobre-diagnóstico y un uso excesivo de fórmulas especiales. Actualmente, la gestión de la APLV requiere la eliminación estricta de las proteínas lácteas de la dieta del paciente. Las directrices recomiendan la lactancia materna continuada como alimentación ideal para los lactantes/bebés alérgicos, y una dieta de eliminación materna sólo en pacientes amamantados con signos y síntomas persistentes. Cuando la leche materna no está disponible o es insuficiente, las últimas directrices DRACMA 2024 sugieren una fórmula extensamente hidrolizada (a base de leche de vaca) o una fórmula hidrolizada a base de arroz como primera opción, una fórmula a base de aminoácidos como segunda opción y, por último, una fórmula a base de soja como tercera opción. A la hora de elegir una fórmula con o sin probiótico para pacientes con APLV mediada por IgE, las directrices DRACMA 2024 aconsejan una fórmula sin probiótico o una fórmula extensamente hidrolizada (a base de leche de vaca) que contenga *Lactocaseibacillus rhamnosus* (11).

Además de la dieta de eliminación, el otro pilar de la terapia de AA es la prescripción de adrenalina autoinyectable. Cuando se producen reacciones anafilácticas, una gestión adecuada incluye la administración rápida de adrenalina como fármaco preferente. Un estudio demostró que el 85% de los pacientes a los que se les había prescrito la llevaban siempre consigo, pero que sólo el 7,4% de los pacientes que experimentaron una reacción anafiláctica utilizaron efectivamente la adrenalina autoinyectable (12). Es fundamental una educación terapéutica

para que los pacientes con riesgo de anafilaxia y sus familias puedan reconocer y manejar con éxito futuros episodios. En 2022, el Grupo de Trabajo sobre Anafilaxia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) recomendó ofrecer una formación estructurada y completa para mejorar el conocimiento y el uso de los autoinyectores de adrenalina en personas con riesgo de anafilaxia. Existen muchos enfoques para formar a pacientes y familiares, como el uso de tutoriales en línea y otros materiales educativos digitales.

Las directrices actuales recomiendan administrar adrenalina por vía intramuscular en el tercio medio de la región anterolateral del muslo. Las dosis de adrenalina varían en función del peso corporal: en particular, una dosis de 0,15 mg de adrenalina está indicada para los pacientes que pesan entre 15 y 30 kg, y una dosis de 0,3 mg para los que pesan más de 30 kg. Si es necesario, puede repetirse la administración de adrenalina al cabo de 5-15 minutos (13). En los últimos años, están surgiendo alternativas a la vía intramuscular para superar los problemas mecánicos, así como los temores asociados a las agujas y los errores de administración que pueden causar lesiones. Entre dichas alternativas figuran la administración intranasal, sublingual, por inhalación e intramuscular sin aguja de adrenalina. En general, la administración intranasal induce efectos secundarios mínimos y tiene pocas contraindicaciones. Numerosos estudios en humanos han demostrado que la adrenalina intranasal aumenta eficazmente los niveles plasmáticos de adrenalina de forma similar a la adrenalina

na intramuscular, con una absorción más rápida (14). En junio de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos autorizó la comercialización en la Unión Europea de EURneffy® (adrenalina), el primer fármaco de administración nasal para el tratamiento de emergencia de reacciones alérgicas de tipo anafiláctico.

En 2006, la administración sublingual de 40 mg de adrenalina en comprimidos dio lugar a concentraciones plasmáticas de adrenalina similares a las obtenidas tras una inyección intramuscular de 0,3 mg de adrenalina en el muslo. En 2021, un nuevo comprimido sublingual de rápida dispersión demostró la viabilidad de utilizar la vía sublingual para administrar adrenalina (15).

En 2021, se informó de que el salbutamol inhalado era un posible nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento del dolor abdominal intenso causado por una reacción alérgica a los cacahuetes mediada por IgE. En dicho estudio de casos y controles, el uso de salbutamol se asoció a una mejora significativa del dolor abdominal, lo que sugiere que podría ser un tratamiento eficaz para los problemas gastrointestinales graves durante las reacciones alérgicas. Sin embargo, es necesario confirmar estas observaciones con un estudio prospectivo randomizado (16).

3.2 Inmunoterapia específica con alérgenos

Dadas las numerosas limitaciones de la dieta con eliminaciones, en las últimas décadas ha ido aumentando el interés por la puesta a punto de estrategias terapéuticas proactivas para tratar la AA. En esta dirección, la atención se ha centrado



en la inmunoterapia específica con alérgenos (AIT), una terapia potencialmente capaz de modificar la enfermedad y que consiste en administrar pequeñas dosis crecientes del alérgeno durante largos períodos de tiempo, con el objetivo de que el sujeto sea capaz de tomar el alimento agresor sin manifestar reacciones (17). El objetivo final de la AIT es lograr la tolerancia clínica e inmunológica, es decir, la ausencia de reacción al alérgeno, incluso después de interrumpir el tratamiento.

La expresión *sustained unresponsiveness* - «falta de respuesta sostenida» se refiere a la capacidad de consumir con seguridad una porción normal de alimento que contenga el alérgeno responsable a pesar de un periodo de interrupción del tratamiento y, por tanto, de ausencia de exposición continua. Sin embargo, este objetivo lleva años y, en cualquier caso, sólo lo consigue un subconjunto de pacientes. Un objetivo más realista de la AIT es la desensibilización: el aumento del umbral de reacción, es decir, la cantidad de alérgeno que un paciente logra tolerar sin mostrar ninguna reacción. La desensibilización se consigue normalmente tras unos meses de tratamiento y protege al sujeto del riesgo de reacciones graves en caso de contacto accidental, pero requiere la ingesta continuada del propio alérgeno. De hecho, si se suspendiera, el paciente podría volver a reaccionar con los valores tolerados anteriormente. Es necesario que el paciente y su familia colaboren y sean capaces de gestionar el recorrido complejo de la AIT. Por las mismas razones, deben considerarse contraindicaciones absolutas de la AIT todas aquellas condiciones sociales o culturales

que impidan comprender bien la terapia a seguir en caso de reacción y acudir con frecuencia a las visitas del especialista. Las principales contraindicaciones absolutas y relativas se enumeran en la Tabla 1. En la actualidad, aunque se han explorado varias vías, son tres las principales de administración de la AIT: oral, sublingual y epicutánea (Tabla 2), que a continuación comentamos brevemente.

3.3 Inmunoterapia oral

La inmunoterapia oral (OIT) es sin duda la más utilizada, pues es la que mejores resultados ha dado en cuanto a eficacia, con mayor contenido proteico del alérgeno implicado que la inmunoterapia sublingual (SLIT) y la inmunoterapia epicutánea (EPIT). Según este enfoque, se administran por vía oral cantidades pequeñas y crecientes del alimento en cuestión.

Existen varios protocolos para la OIT, que difieren en la cantidad de alérgeno administrado, la velocidad de los incrementos y la dosis final diana; a partir de los datos disponibles en la literatura, no parece haber diferencias en cuanto a eficacia entre los distintos enfoques (18). En general, todos los protocolos incluyen una fase inicial de intensificación en el hospital, administrando dosis crecientes de alérgeno hasta alcanzar una dosis segura para la ingesta domiciliaria. A partir de entonces, el paciente continuará con la dosis máxima tolerada en su domicilio, con aumentos cada quince días en el hospital, hasta alcanzar una dosis diana para la dieta normal, que seguirá tomando regularmente en su domicilio (fase de mantenimiento en casa). Las directrices canadienses subrayan que actualmente

no existen pruebas de que un protocolo sea mejor que otros (19).

En 2018, las directrices de la EAACI recomendaron por primera vez la OIT como opción terapéutica para las alergias persistentes a la leche de vaca, el huevo o los cacahuetes en niños de 4 a 5 años (cuando la mayoría de los pacientes han alcanzado la tolerancia espontánea) para aumentar el umbral de reacción durante el tratamiento (20). Dado que el 50-75% de los niños con APLV pueden tolerar los productos de panadería que contienen leche, y que los niños con exposición regular a la leche cocida pueden progresar hacia la tolerancia de la leche como tal a un ritmo notablemente acelerado, se ha utilizado la leche cocida para intentar la desensibilización con resultados variables, o con un enfoque menos rígido que prevé la introducción gradual en casa (la llamada «ladder» - peldaños) (21).

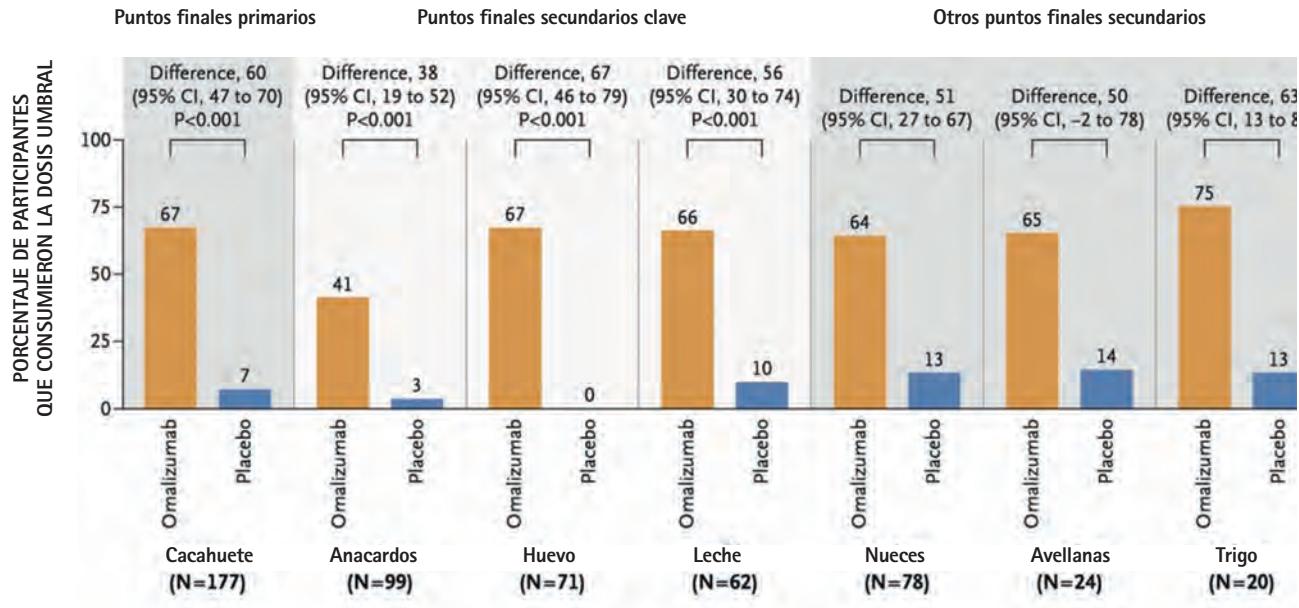
Las pruebas actuales sugieren que la OIT para el huevo pueda desensibilizar a más del 80% de los niños tratados por alergia al huevo (22). El primer ensayo doble ciego controlado con placebo sobre OIT para el huevo informó de que el 27,5% y el 50% del grupo sometido a OIT para el huevo alcanzaron la falta de respuesta sostenida entre el segundo y el cuarto año (23).

Desde 2009, se han realizado numerosos estudios sobre la OIT para el cacahuate. Un metaanálisis reciente del grupo GA-2LEN indica que la OIT induce desensibilización al cacahuate ($p < 0,05$, RR 9,9, IC del 95% 4,5-21,4, alta certeza) sin aumentar las reacciones adversas ($p = 0,06$, RR 1,1, IC 95% 1,0-1,2) o reacciones graves en la alergia al cacahuate ($p < 0,05$, RR 1,6, IC del 95% 0,7-3,5). Además, el



Figura 1

Consumo satisfactorio de la dosis umbral predefinida tras 16 semanas de tratamiento con omalizumab



Tomado de (32).

grupo GA2LEN indica que la OIT induce desensibilización para la alergia a las proteínas de la leche de vaca ($p < 0,05$, RR 5,7, IC del 95% 1,9-16,7) y la alergia al huevo ($p < 0,05$, RR 8,9, IC del 95% 4,4-18). Existen pocas pruebas de que la OIT pueda aumentar la proporción de niños capaces de tolerar el cacahuete ($p < 0,05$; RR 8,8; IC del 95%: 1,2-61,6) y el huevo ($p < 0,05$; RR 7,1; IC del 95%: 1,7-29,4) tras interrumpir el tratamiento (24).

En enero de 2020, Palforzia® (AR101), una formulación estandarizada de OIT para el cacahuete, de calidad farmacéutica, fue aprobada para el tratamiento de la alergia alimentaria al cacahuete por la FDA en EE. UU. y en diciembre del mis-

mo año por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Dos estudios principales investigaron la seguridad y eficacia de AR101 en niños con alergia al cacahuete en Norteamérica y Europa. En el estudio Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge, un notable porcentaje de pacientes del grupo activo (58-67%) toleraron dosis de 600 mg o 1000 mg de proteína de cacahuete, resultado muy diferente al del grupo placebo (25, 26).

En un reciente estudio piloto monocéntrico y de un solo brazo, se evaluó la seguridad y eficacia de la OIT con LPP-MH (proteína de cacahuete liofilizada-MH), una nueva composición derivada del cacahuete en desarrollo, caracterizada

por una menor alergenidad inducida por la cocción. Los niños alérgicos al cacahuete con una dosis máxima tolerada de proteínas de cacahuete inferior a 100 mg entraron en un protocolo de OIT de 40 semanas con 300 mg diarios de proteínas de cacahuete liofilizadas y tratadas térmicamente. Se realizó una TPO con cacahuete tras 40 semanas de tratamiento y durante un seguimiento de 6-12 meses. La dosis media acumulada tolerada (DMCT) antes del inicio de la OIT fue de 71,2 mg de proteínas de cacahuete (IC 95%: 45-100 mg). Al cabo de 40 semanas, 32/33 pacientes fueron capaces de consumir más de 300 mg de proteínas de cacahuete, con una DMCT

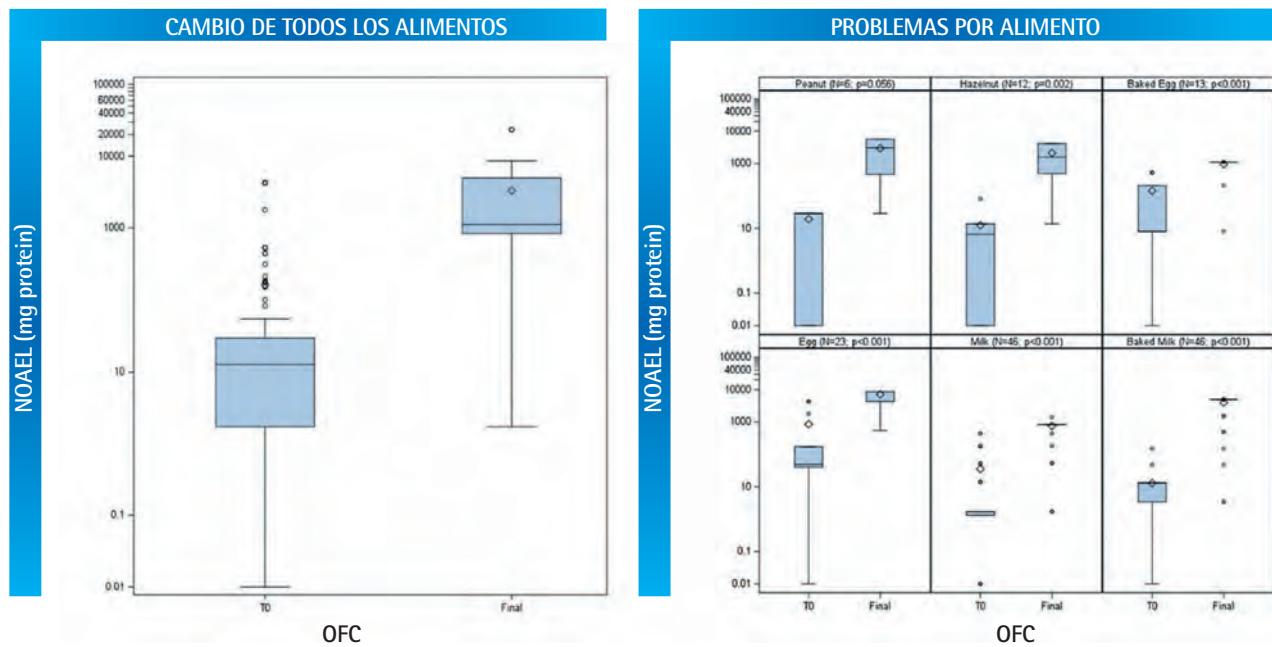


ACTUALIZACIONES



Figura 2

NOAEL - Nivel sin efecto adverso observable, antes (T0) y durante el tratamiento con omalizumab



Tomado de (33).

de 1709 mg (IC 365-3675 mg). Al cabo de 6-12 meses de mantenimiento diario, la DMCT fue de 8821 mg (IC 95% 1930-13.500 mg). Los autores sugirieron la OIT con LPP-MH tratada térmicamente como una modalidad de OIT potencialmente segura y eficaz para niños con alergia a los cacahuetes, que permite introducir los cacahuetes en la dieta de forma adecuada a su edad (27).

Aunque a menudo se consigue la desensibilización durante la OIT, en la mayoría de los pacientes no se consigue una sustained unresponsiveness - «falta de respuesta sostenida». Los estudios han investigado la eficacia de la OIT en niños menores de 4

años (OIT precoz) y han presentado resultados mucho más favorables en cuanto al desarrollo de la sustained unresponsiveness. Junto con los estudios sobre la prevención de las alergias alimentarias, que han demostrado una gran eficacia de la exposición oral temprana a los alérgenos, los resultados de los primeros estudios sobre la OIT precoz indican una ventana de oportunidades en la primera infancia para conseguir la sustained unresponsiveness al permitir una ingesta alimentaria sin restricciones. Hasta la fecha, aún no se ha comprendido el mecanismo que subyace a la mejor eficacia de la OIT precoz en términos de sustained unresponsiveness. Sin

embargo, tanto los estudios de cohorte como los de OIT indican una plasticidad inmunitaria en la primera infancia. Una respuesta alérgica alimentaria inmadura en los primeros años de vida parece ser un factor determinante de esta plasticidad inmunitaria, junto con un estado inmunológico más «tolerogénico». Se esperan futuros estudios sobre la seguridad, viabilidad y eficacia de la OIT precoz (28). Siguen existiendo algunas limitaciones. La seguridad es una de las principales preocupaciones de la OIT, con efectos secundarios principalmente leves, como dolor abdominal, pero a veces más graves, como anafilaxia y, en raras ocasiones,



esofagitis eosinofílica. De ahí la importancia tanto de un atento seguimiento clínico como de un asesoramiento esmerado, con un plan de acción personalizados sobre cómo actuar en presencia de cofactores o en caso de reacciones (29). La metaanálisis del grupo GA2LEN indica que la OIT puede aumentar las reacciones adversas (leves) a la leche de vaca ($p < 0,05$, RR 3,9, IC del 95% 2,1-7,5) y al huevo ($p < 0,05$, RR 7,0, IC 95% 2,4-19,8) (17). Otro metaanálisis centrado en los cacahuetes informó de una mayor incidencia de reacciones adversas graves (RR 1,92 [1,00-3,66], $I^2=0\%$, RD 5,7%) (30).

3.4 Inmunoterapia sublingual y epicutánea

Para mejorar el perfil de seguridad de la AIT, se han estudiado vías alternativas (como la sublingual y la epicutánea). Estas vías utilizan pequeñas cantidades de alérgeno con un riesgo muy bajo de reacciones sistémicas; sin embargo, no aumentan el umbral de reactividad a corto plazo ni a niveles similares a los que se obtendrían con la OIT manteniendo la dosis diaria. No obstante, parecen inducir cambios comparables en la respuesta inmunitaria a los alérgenos a lo largo del tiempo, lo que sugiere que potencialmente podrían ofrecer los mismos beneficios a largo plazo una vez terminada la terapia. La mayoría de los estudios se centran en los cacahuetes: el grupo GA2LEN indica que la EPIT aumenta la proporción de pacientes capaces de tolerar el cacahuete durante la terapia ($p < 0,05$, RR 2,6, IC 95% 1,8-3,8) y la SLIT podría llevar a un aumento sig-

nificativo de la proporción de pacientes capaces de tolerar el cacahuete durante la terapia ($p < 0,05$, RR 4,7, IC 95% 1,6-13,8). El Grupo de Trabajo GA2LEN sugiere que se considere la oferta de EPIT para el cacahuete bajo la supervisión de especialistas utilizando productos farmacéuticos autorizados, si están disponibles, para niños seleccionados de 4 a 11 años con diagnóstico clínico de alergia grave al cacahuete mediada por IgE, con vistas a aumentar la cantidad de cacahuete tolerada durante la terapia (24).

Un reciente estudio clínico randomizado demostró que 12 meses de EPIT con una dosis diaria de 300 µg de Viaskin® Milk produjo una desensibilización estadísticamente significativa en niños de entre 2 y 11 años, con un excelente perfil de seguridad para APLV (31).

3.5 Biológicos

Los últimos avances en la comprensión de la inmunopatogenia de la AA han identificado el papel central de la IgE y su receptor de alta afinidad Fc ϵ RI, así como de los mastocitos y basófilos, las citocinas y quimiocinas, los eosinófilos, los mediadores lipídicos como los leucotrienos y las prostaglandinas, y las células Th2 y B en la mediación de las respuestas alérgicas. Este conocimiento ha llevado al estudio de fármacos biológicos como potenciales agentes terapéuticos para la AA, modulando la respuesta inmunitaria y reduciendo la inflamación alérgica. Con el fin de superar las limitaciones de la AIT para las AA, en los últimos años la investigación también se ha centrado en la combinación con fármacos biológicos, con resultados prometedores. De todos

ellos, el uso de omalizumab (Xolair®) es el que ha demostrado ser más prometedor. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-IgE desarrollado mediante técnicas de DNA recombinante. El omalizumab se une a la región constante Cε3 de las IgE libres circulantes, impidiendo que se unan a los receptores Fc ϵ RI de alta afinidad de las células efectoras (principalmente basófilos y mastocitos), interfiriendo de esta manera con la degranulación y la liberación de mediadores proinflamatorios. Más recientemente, se ha demostrado que, además de unirse a las IgE libres, el omalizumab puede desplazar activamente a las IgE de sus receptores de alta afinidad. Por último, un tercer mecanismo de acción, especialmente relevante en el contexto de la AA, es la formación de complejos IgE-homalizumab. Dado que la porción Fab de la molécula de IgE sigue siendo funcional, es capaz de unirse al alérgeno circulante y competir así por los mismos epítópos que la IgE unida a las células, impidiendo su enlace cruzado. Este mecanismo es especialmente relevante para prevenir las reacciones sistémicas en el contexto de la AA.

3.5.1 Omalizumab como monoterapia

En 2024, Wood et al. investigaron la eficacia y seguridad de omalizumab como monoterapia en un estudio clínico randomizado doble ciego controlado contra placebo en pacientes a partir de un año de vida con alergias alimentarias múltiples. El porcentaje de participantes capaces de consumir ≥ 600 mg de proteína de cacahuete sin síntomas limitantes



ACTUALIZACIONES

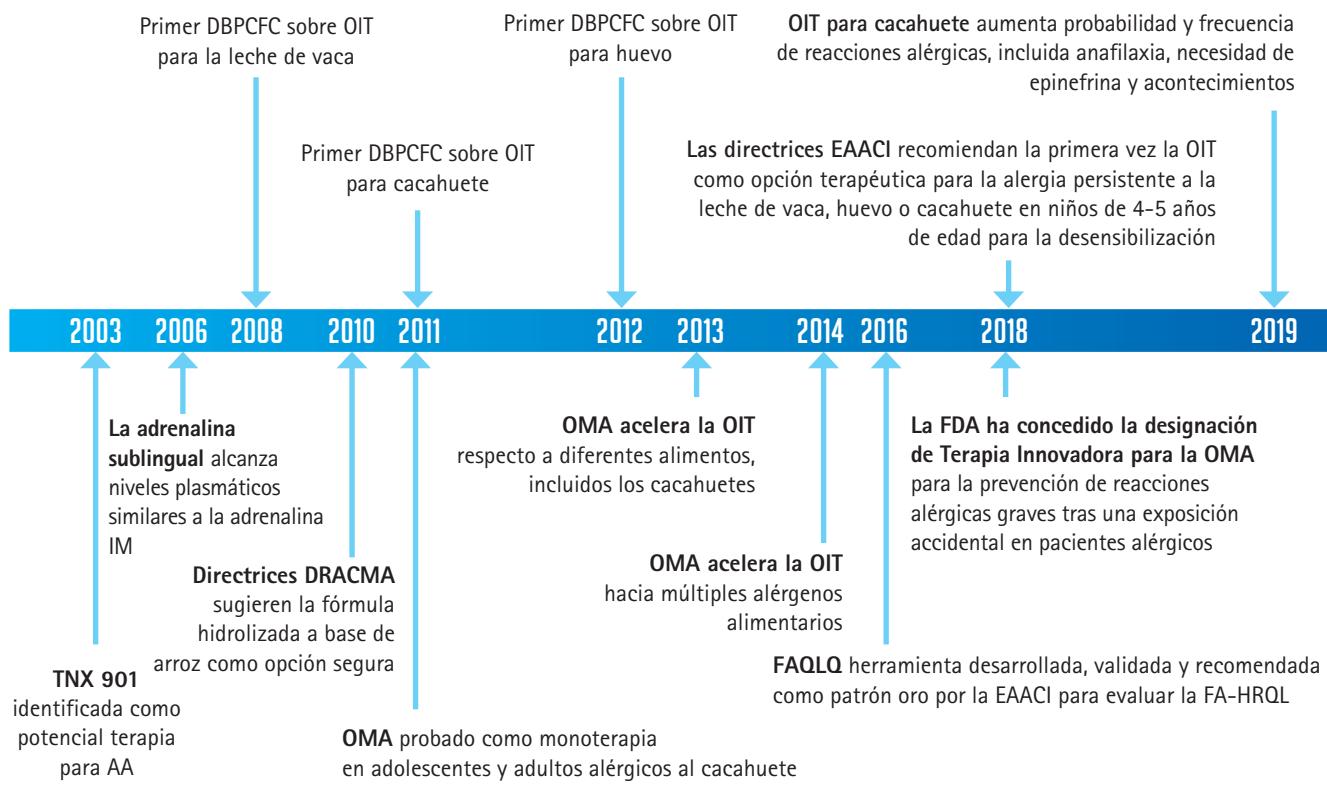
de la dosis fue casi 10 veces mayor en el grupo tratado con omalizumab que en el grupo del placebo. El tratamiento con omalizumab durante 16 semanas demostró ser superior al placebo en aumentar el umbral de reactividad para otros alérgenos alimentarios comunes (anacardos, huevo y leche), y poder proteger frente a reacciones tras una exposición accidental (Figura 1) (32).

Está en fase de publicación un estudio prospectivo de situación real que evalúa

el impacto de omalizumab en términos de eficacia, seguridad y calidad de vida en niños con asma moderada/grave y antecedentes de anafilaxia a cacahuetes, frutos secos, pescado, huevo, leche y/o trigo. En 65 pacientes alérgicos a 107 alimentos, se aumentó la dosis sin evento adverso observable en T1 (4 meses después de la primera administración de omalizumab): 243 y 488 veces para la leche cruda y cocida; 172 y 134 veces para huevo crudo y cocido; 245 veces para las avellanas; 55 veces para

los cacahuetes; 31 veces para el trigo y 10 veces para el pescado. Se alcanzó una tolerancia completa en el 66,4% de los TPO en T1, el 58,3% y el 75% en T2 y T3, respectivamente (8 y 12 meses después de la primera administración de omalizumab). Noventa y cinco alimentos se liberalizaron ad libitum en las dietas de 55 pacientes; los 12 restantes fueron introducidos en rastros para al menos 10 pacientes. Durante el estudio, 40/65 niños consiguieron una dieta libre con un aumento concomi-

Figura 3





tante de la calidad de vida de los niños y las familias (Figura 2) (33).

3.5.2 Omalizumab combinado con OIT

Existen estudios clínicos finalizados sobre el uso de omalizumab como adyuvante para la OIT para un solo alimento y para múltiples alimentos. Wood et al. destacaron que las tasas de sustained unresponsiveness - «falta de respuesta sostenida» y de desensibilización eran comparables a

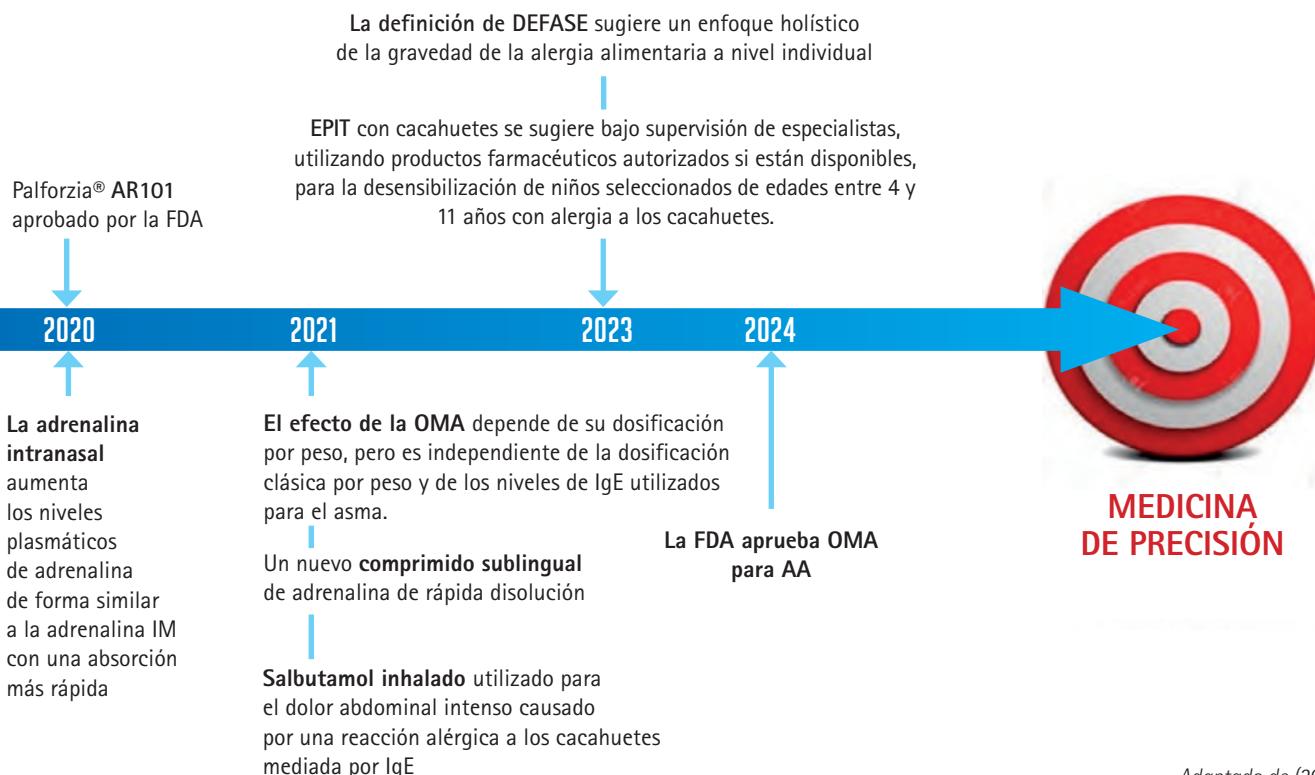
las del placebo a los 2 años. Sin embargo, el omalizumab evitó la aparición de reacciones sistémicas durante la OIT (34). MacGinnitie et al. probaron omalizumab como adyuvante en un programa acelerado de OIT para cacahuetes. Al cabo de 14 semanas, el 79% de los pacientes del grupo tratado con omalizumab toleraron 2 gramos de proteína de cacahuetes, frente al 12% del grupo placebo ($p < 0,01$, RR = 6,6) (35). Andorf et al. también probaron omalizumab frente a placebo como adyu-

vante en un programa acelerado de OIT multialimentos. Al cabo de 28 semanas, el 83% del grupo tratado (frente al 33% del grupo de control) toleraba 2 gramos de proteínas procedentes de al menos dos alimentos (RR = 2,5). A las 8 semanas, hubo una tasa de fracaso del tratamiento del 8% frente al 67% en cada grupo, respectivamente (RR = 0,12) (36).

3.6 Otros adyuvantes

En 2023, Wang et al. demostraron que

Gestión de las alergias alimentarias en el siglo XXI





ACTUALIZACIONES

el E-B-FAHF-2, un fármaco a base de yerbas seguro y bien tolerado por los pacientes con AA, no mejoraba los resultados de la multi-OIT y el omalizumab. Los conocimientos acumulados en este estudio respaldan la seguridad y eficacia del omalizumab como adyuvante de la multi-OIT en la desensibilización de la mayoría de los sujetos que siguen este tratamiento, y que algunos pueden alcanzar la remisión con altos umbrales (37).

El omalizumab fue aprobado en EE. UU. por la FDA en febrero de 2024 para la AA a partir del año de edad. En Europa, el omalizumab sólo está aprobado actualmente para el tratamiento del asma moderada-grave no bien controlada desde el punto de vista clínico a partir de los 6 años, y de la urticaria crónica espontánea en pacientes mayores de 12 años, pero no para la alergia alimentaria per se.

3.7 Otros biológicos

Ligelizumab, un nuevo anticuerpo monoclonal anti-IgE más potente que omalizumab, está actualmente en desarrollo para la AA. En ensayos previos de fase 2 para el asma, el ligelizumab ha demostrado negativizar las pruebas cutáneas, a diferencia del omalizumab, lo que sugiere un mayor potencial en la prevención de la anafilaxia. Dupilumab es otro biológico que actualmente se está estudiando para el tratamiento de la AA, ya sea como monoterapia o en combinación con la OIT. Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-IL-4 y anti-IL-13 aprobado para el tratamiento del asma de tipo 2, la poliposis nasal y la dermatitis atópica, que también resulta prometedor para las alergias alimentarias no mediadas por

IgE. Estudios de fase 2 y 3 han demostrado su eficacia en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, y existen informes de casos exitosos en el tratamiento de la gastroenteritis eosinofílica secundaria de AA de tipo 4. Se han investigado otros fármacos, pero hasta ahora con escasa eficacia (por ejemplo, mepolizumab, tezepelumab), y se están evaluando otros.

Está surgiendo una nueva generación de tratamientos para la AA que utilizan enfoques diferentes. El uso de fármacos biológicos, ya sea en monoterapia o en combinación con AIT, representa un enfoque pionero en el tratamiento de la AA. Sin embargo, a pesar del aumento del número de investigaciones en este campo, aún no se ha aclarado por completo el uso óptimo de los biológicos en el tratamiento de la AA, incluidos el momento, la duración y las estrategias de combinación.

3.8 Opciones en fase preclínica

Se están evaluando otros enfoques terapéuticos más. Se merecen mencionar el desarrollo de productos hipoalergénicos (es decir, con un potencial alergénico reducido) y de vacunas: se han publicado datos prometedores que sugieren que la

vacunación con alérgenos individuales de los cacahuetes puede representar una nueva terapia contra la alergia al cacahuate, con un perfil de seguridad favorable (38). Se están realizando nuevos estudios, muy esperados.

4. Conclusiones y perspectivas futuras

Hasta ahora, el siglo XXI ha sido testigo de importantes avances en la gestión de las AA (Figura 3) (39). Prevemos que en los próximos años los fármacos actualmente en fase de evaluación preclínica o clínica temprana ofrecerán por fin la posibilidad de terapias seguras y eficaces para la AA en el ámbito clínico. En el futuro, la identificación de biomarcadores fiables y el desarrollo de enfoques estandarizados para fenotipar la AA podrían llevar a enfoques personalizados en el tratamiento de las alergias alimentarias. Unas definiciones y unos métodos de medición normalizados y validados, junto con la toma de decisiones compartida con pacientes y familiares, permitirán un apoyo y una orientación más específicos, lo que contribuirá a reducir la importante carga que suponen las alergias alimentarias.



Bibliografía

1. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. *N Engl J Med*. 2017;21;377(12): 1168-1176.
2. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78:351-368.
3. Peters RL, Soriano VX, Allen KJ, et al. The Prevalence of IgE-Mediated Food Allergy and Other Allergic Diseases in the First 10 Years: The Population-Based, Longitudinal HealthNuts Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(7):1819-1830.e3.



Bibliografía

4. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: application in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011;128:955-65.
5. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(9):2634-2652.
6. Arasi S, Nurmatov U, Dunn-Galvin A, et al. WAO consensus on DEfinition of Food Allergy SEverity (DEFASE). *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100753.
7. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-3076.
8. Xie Q, Xue W. IgE-mediated food allergy: current diagnostic modalities and novel biomarkers with robust potential. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;1-25.
9. Czolk R, Klueber J, Sorensen M, et al. IgE-mediated peanut allergy: current and novel predictive biomarkers for clinical phenotypes using multi-omics approaches. *Front Immunol*. 2020;11:594350.
10. Valluzzi RL, Riccardi C, Arasi S, et al. Cow's milk and egg protein threshold dose distributions in children tolerant to beef, baked milk, and baked egg. *Allergy*. 2022;77(10):3052-3060.
11. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XII - Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. *World Allergy Organ J*. 2024;17(4):100888.
12. Alvarez Perea A, Fuentes Aparicio V, Cabrera Freitag P, et al. Is Self-injectable Epinephrine Being Used by Children With Food Allergy? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):461-463.
13. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guideline: anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2021;77:357-377.
14. Lockey RLP, Kaliner M, Lowenthal R. A phase 1, five-period, five-treatment, randomized crossover study of the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of epinephrine after administration of intranasal (IN) ARS-1 and intramuscular (IM) epinephrine to healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:AB77.
15. Rawas-Qalaji M, Bafail R, Cagliani R, et al. Assessment of epinephrine sublingual stability and permeability pathways to enhance its permeability for the treatment of anaphylaxis. *Eur J Pharm Sci*. 2021;167:106025.
16. Frugier C, Graham F, Samaan K, et al. Potential Efficacy of High-Dose Inhaled Salbutamol for the Treatment of Abdominal Pain During Oral Food Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3130-3137.
17. Arasi S, Caminiti L, Crisafulli G, et al. A general strategy for de novo immunotherapy design: the active treatment of food allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(8):665-671.
18. Rodriguez Del Rio P, Alvaro-Lozano M, Arasi S, et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials. COFAITH EAACI task force. *Allergy*. 2024;79(4):793-822.
19. Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;18:16-20.
20. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
21. Cronin C, Ramesh Y, De Pieri C, et al. 'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients*. 2023;15(6):1397.
22. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, et al. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD010638.
23. Jones SM, Burks AW, Keet C, et al. Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1117-1127.e10.
24. de Silva D, Rodriguez Del Rio P, de Jong NW, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(6):1852-1862.
25. PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991-2001.
26. Jonathan OBH, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):728-739.



ACTUALIZACIONES



Bibliografía

- 27.** Kidon MI, Shavit R, Levy Y, et al. Peanut oral immunotherapy using an extensively heated and baked novel composition of peanuts. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(5):e14146.
- 28.** Barten LJC, Zuurveld M, Faber J, et al. Oral immunotherapy as a curative treatment for food-allergic preschool children: Current evidence and potential underlying mechanisms. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(11):e14043.
- 29.** Mack DP, Dribin TE, Turner PJ, et al. Preparing Patients for Oral Immunotherapy (PPOINT): International Delphi consensus for procedural preparation and consent. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(6):1621-1633.
- 30.** Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet.* 2019;393(10187):2222-2232.
- 31.** Petroni D, Bégin P, Bird JA, et al. Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy With Viaskin Milk vs Placebo in Children With Cow's Milk Allergy: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Pediatr.* 2024;178(4):421.]
- 32.** Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med.* 2024;390(10):889-899.
- 33.** Arasi S, Cafarotti A, Galletta F, et al. Omalizumab Alleviates Anaphylactic Food Allergy in Children with Severe Asthma: A Real-Life Study. *Authorea.* 2024.
- 34.** Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1103-1110.e11.
- 35.** MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):873-881.e8.
- 36.** Andorf S, Manohar M, Dominguez T, et al. Observational long-term follow-up study of rapid food oral immunotherapy with omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:51.
- 37.** Wang J, Wood RA, Raymond S, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of E-B-FAHF-2 in Combination With Omalizumab-Facilitated Multiallergen Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2208-2216.e1.
- 38.** Krenger PS, Josi R, Sobczak J, et al. Influence of antigen density and TLR ligands on preclinical efficacy of a VLP-based vaccine against peanut allergy. *Allergy.* 2024;79(1):184-199.
- 39.** Cafarotti A, Giovannini M, Begin P, Brough HA, Arasi S. Management of IgE-mediated food allergy in the 21st century. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(1):25-38.

Lofarma 1945

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



ACTUALIZACIONES

TSLP y sus implicaciones en las enfermedades alérgicas

Viviana Valeri,
Silvia Tonon y Barbara Frossi
Universidad de Udine, Departamento
de Medicina (DMED), Laboratorio
de Inmunología, Piazzale Kolbe 4, 33100,
Udine (IT)

1. Introducción

El sistema inmunitario, un complicado y al mismo tiempo fascinante sistema de células y mediadores solubles, es nuestra evolucionada arma de defensa contra los agentes patógenos y la aparición de algunas enfermedades. Las células del sistema inmunitario se clasifican en dos categorías: las que pertenecen al sistema innato (no específico) incluyen monocitos/macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas (DCs) y linfocitos de tipo innato (ILCs). Estas células responden rápidamente a las agresiones externas de una forma no específica. En cambio, del sistema inmunitario adaptativo forman parte los linfocitos T y B, que son capaces de desplegar respuestas específicas para cada antígeno. Las patologías alérgicas, que constituyen un creciente problema de salud pública en todo el mundo, están causadas básicamente por disfunciones del sistema inmunitario. Como ocurre con muchas otras patologías, su origen consiste en una combinación de factores genéticos y ambientales, que a veces es difícil predecir (1). Las patologías alérgicas incluyen

RESUMEN

Palabras clave

- TSLP • allarmina • allergie • sistema inmunitario • asma • tezepelumab

Acrónimos

- AD dermatitis atópica;
- DCs células dendríticas;
- IL interleucina;
- ILCs linfocitos de tipo innato;
- T2 (inflamación) de tipo 2;
- Th Linfocitos T colaboradores;
- TSLP linfopoyetina estromal tímica

La Linfopoyetina estromal tímica (TSLP - *Thymic Stromal Lymphopoietin*) fue identificada en 1994 como un factor capaz de fomentar la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B y T. Identificada inicialmente como un producto de las células del estroma tímico, en la actualidad se describe como una citoquina de origen predominantemente epitelial, clasificada como una alarmina; desempeña un papel sumamente importante en la cascada inflamatoria de las enfermedades alérgicas y, en particular, del asma. Un amplio espectro de células del sistema inmunitario responde a la unión de TSLP y algunas de ellas, a través de un mecanismo que se autoalimenta, también son capaces de contribuir a su producción. Dadas las múltiples funciones e implicaciones patológicas que se describirán a continuación, la TSLP representa una diana terapéutica prometedora. Efectivamente, recientemente se han introducido unas terapias dirigidas a bloquear su función, indicadas especialmente para pacientes con asma grave no controlada mediante las terapias clásicas. En este artículo se describirán los aspectos más destacados de la biología de la TSLP.

ESP



ACTUALIZACIONES



Figura 1

Principales células diana de TSLP

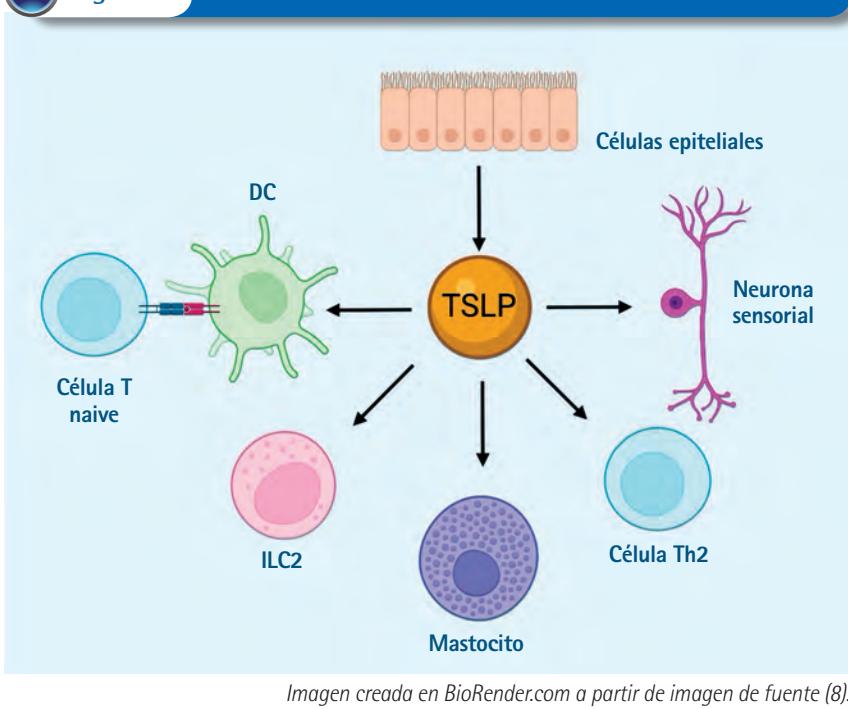


Imagen creada en BioRender.com a partir de imagen de fuente (8).

la dermatitis atópica (AD, *Atopic Dermatitis*), la rinitis alérgica, el asma alérgica y las alergias alimentarias. Es fundamental comprender los mecanismos celulares y moleculares que alimentan estas desregulaciones, ya que esto abre las puertas a la posibilidad de poner a punto nuevas estrategias terapéuticas.

2. Mediadores de la inflamación en las patologías alérgicas

La AD, que afecta principalmente a los niños, es una patología inflamatoria de la piel muy extendida, que en muchos casos representa el primer paso en el desarrollo de la denominada marcha alérgica, caracterizada en particular por el asma

(2). El asma es una patología de las vías respiratorias, generalmente crónica, que afecta tanto a niños como a adultos. El tratamiento del asma en las formas no especialmente agresivas incluye el uso de broncodilatadores (β -2-agonistas, anticolinérgicos), corticosteroides, inhibidores de los leucotrienos, estabilizadores de los mastocitos, metilxantinas e inmunomoduladores. Una parte de los pacientes, que ronda entre el 5 y el 10%, puede experimentar asma grave y ser refractaria a las terapias utilizadas actualmente (3). El asma y el asma grave se manifiestan con fenotipos heterogéneos y esto contribuye a la dificultad del tratamiento; por lo tanto, la identificación

de nuevas dianas terapéuticas y nuevas terapias para estos pacientes es un campo de estudio sumamente importante. En la gran mayoría de los casos de asma, los pacientes presentan una inflamación de las vías respiratorias denominada inflamación de tipo 2 (T2); en el asma grave, está presente la inflamación eosinofílica, siempre guiada por la inflamación T2 (4). El aumento de la producción de factores de inflamación, en particular citoquinas, como la interleucina-4, -5 y -13 (IL-4, IL-5, IL-13) lleva a la aparición de la inflamación T2 (5). En este escenario inflamatorio, la IL-4 fomenta el cambio de isotipo anticuerpos de las células B y la producción de inmunoglobulina de tipo E (IgE), que tiene mayor repercusión en los estados alérgicos. La IL-5 desempeña un papel importante en el aumento de la activación y el reclutamiento de eosinófilos (que junto con los mastocitos son las células más importantes en las alergias). La IL-13 induce la producción de moco en las células caliciformes mucíparas y también aumenta la producción de IgE (5). Entre los factores que contribuyen a alimentar un microambiente alérgico-inflamatorio T2, figura la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, abreviatura del inglés *Thymic Stromal Lymphopoietin*).

3. La biología de la TSLP y su papel en las enfermedades de tipo alérgico (y otras)

La TSLP es una citoquina pleiotrópica de origen epitelial y estromal perteneciente a la familia de la interleucina-2 (IL-2). Es una mediadora que desempeña importantes funciones en la inflamación T2 y la inmunidad adquirida. La TSLP



es una de las citoquinas clasificadas como alarminas, es decir, aquellas que las células epiteliales de diversos tejidos, como la piel, los pulmones y el tubo digestivo, liberan con facilidad tras una lesión tisular. En el caso del epitelio de las vías respiratorias, su liberación es inducida por agresiones ambientales en respuesta a alérgenos, virus, bacterias o contaminantes (6). Las alarminas también incluyen la interleucina 33 (IL-33) y la interleucina 25 (IL-25), citoquinas que también desempeñan papeles importantes en las patologías alérgicas y la inflamación T2 (7, 8). Existen múltiples mediadores que regulan positivamente la liberación de TSLP, entre ellos IL-4, IL-5, IL-13, así como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 β (IL-1 β) y la IL-25 (9). Este último aspecto explica la relevancia de la TSLP en el contexto de las patologías alérgicas de tipo crónico, es decir, cuando existe un mantenimiento continuo de este estado inflamatorio. Varias células producen y liberan TSLP: entre ellas se encuentran los mastocitos (células del sistema inmunitario innato clásicamente conocidas por activarse en contextos alérgicos), que también son un importante regulador de la inflamación. De hecho, se ha demostrado que los mastocitos activados por la unión de IgE al receptor de alta afinidad, que expresan en la membrana, liberan altos niveles de TSLP (10). Se ha informado en literatura de que las DCs, estimuladas a través de los receptores *Toll-like* (TLR) y la IL-4 también son capaces de producir TSLP, así como de responder a ella; esto se ha observado tanto mediante la estimulación *in vitro* de las células como en un

modelo de alergia *in vivo* (11).

En literatura se describen dos isoformas de TSLP: una larga, que consta de 159 aminoácidos, también correspondiente a la forma murina, que resulta aumentada en estados inflamatorios, y una corta, que consta de 63 aminoácidos y es producida constitutivamente por los epitelios (12, 9). Se considera que la forma larga

es la más responsable de la exacerbación de los estados alérgicos; por el contrario, en algunas patologías oncológicas como el cáncer de ovario y de endometrio, la forma corta parece ser la responsable de promover el crecimiento tumoral (13). Las diversas funciones de la TSLP pueden explicarse por el hecho de que existe un amplio espectro de células del sistema

Figura 2

Receptor de TSLP y señal intracelular que lleva a la producción de citoquinas de la inflamación T2

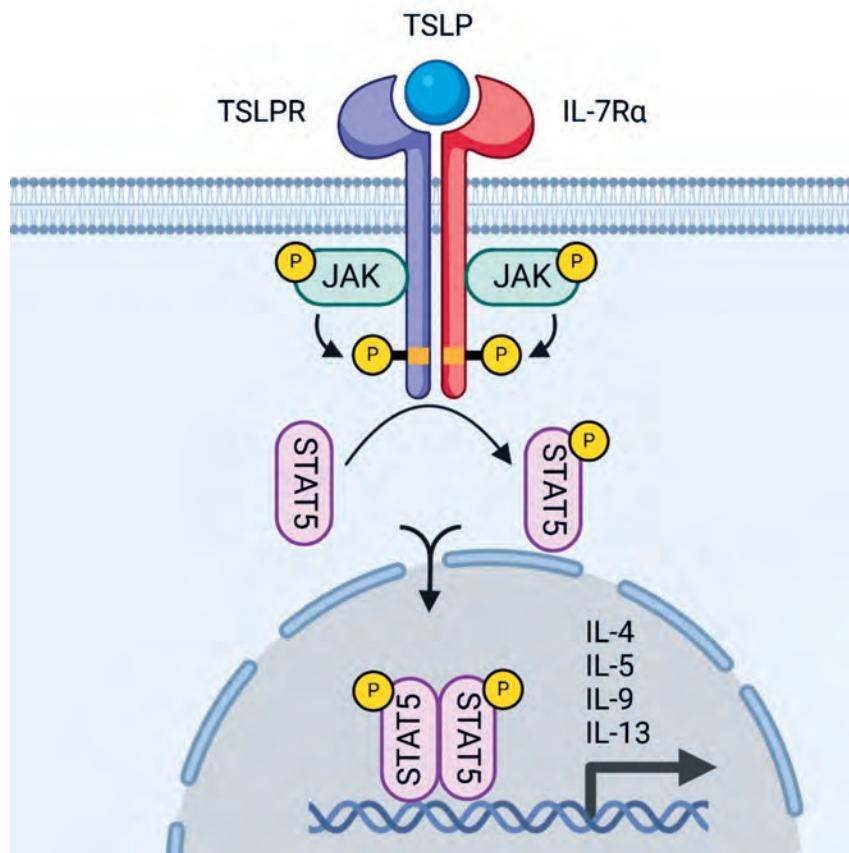


Imagen creada en BioRender.com a partir de imagen de fuente (9).



ACTUALIZACIONES



Tabla 1

Terapias para pacientes con asma grave

Anticuerpo monoclonal	Diana molecular
Omalizumab	anti-IgE
Mepolizumab, Reslizumab	anti-IL5
Benralizumab	anti-IL5R
upilumab	anti-IL4R α

R Receptor

inmunitario (y de otros sistemas) a las que la TSLP puede unirse, influyendo en su funcionamiento biológico. Además de los linfocitos B y T, la larga lista incluye DCs, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, ILC pertenecientes al grupo 2 (ILC2), células T *natural killer*, así como células musculares y células tumorales (9) (Figura 1).

La TSLP es parálogo de la interleucina 7 (IL-7), con la que comparte la capacidad de unirse al receptor IL-7R α (14). La señal intracelular está mediada por la unión de la TSLP a su propio receptor, un heterodímero compuesto por IL-7R α y TSLPR (receptor de TSLP), que activa importantes vías de señales intracelulares, como la vía de las cinasas Jano (JAK), que a su vez pone en marcha el activador de la transcripción 5 (STAT5) y vías de transducción de señales como las MAP cinasa. Como resultado final, las células diana producen mayores niveles de citoquinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, creando así una especie de bucle que exacerba la inflamación alérgica (Figura 2).

Por lo tanto, la TSLP desempeña un pa-

pel importante en el contexto de las enfermedades de tipo alérgico, en las que un rasgo característico es la inflamación T2. Un estado inflamatorio de tipo 2 tiende a producirse en una secuencia temporal precisa: primero se desarrolla una dermatitis atópica, seguida de la aparición de alergias alimentarias, para evolucionar en ciertos casos hacia una patología (crónica) de las vías respiratorias que puede desembocar en asma.

La TSLP, en concierto con otras citoquinas epiteliales, se considera tanto promotora como propagadora de los estados alérgicos (8). Las alarminas subyacentes a la inflamación T2 en este contexto son inducidas por la exposición a alérgenos y, por tanto, son elementos críticos de los estados alérgicos. De forma similar a la acción de la IL-33, la TSLP induce un aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras en las DCs, fomentando de esta manera la polarización de las células T helper (Th) de tipo 2 (15). La liberación de citoquinas Th2 también es inducida por la unión directa de TSLP en mastocitos, ILC2 y macrófagos.

Antes de pasar a la descripción de los roles de la TSLP en contextos alérgicos, para completar el panorama descriptivo de las funciones de la TSLP, recordemos que la citoquina, al potenciar las respuestas T2, también participa en la resolución de infecciones bacterianas estafilocócicas y estreptocócicas, infecciones por helmintos e infecciones virales, todo ello orquestando las funciones de las células del sistema inmunitario (9).

3.1 TSLP en la dermatitis atópica y las alergias alimentarias

La AD, dermatitis atópica - eccema, es una patología cutánea inflamatoria generalmente con carácter crónico, que se caracteriza por picor y eritema de la piel. La TSLP está altamente expresada en las lesiones de AD; se han identificado variantes génicas de TSLP asociadas con un menor desarrollo de AD en niños, mientras que otras variantes están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar la patología (16, 17, 9). Desde un punto de vista terapéutico, es interesante que ciertas mutaciones genéticas de TSLP se asocien a una mayor persistencia de la enfermedad incluso cuando se concomitan con tratamientos terapéuticos (10, 16). En cuanto a la sintomatología, la TSLP parece desempeñar no sólo un papel indirecto en la inducción del picor (es decir, a través de la activación de células capaces a su vez de actuar sobre la estimulación neuronal), sino también un papel pruritógeno directo. De hecho, hay datos que demuestran que la TSLP es directamente responsable de la activación de las neuronas



sensoriales positivas para TRPA1 (18). Las alergias alimentarias tienden a desarrollarse precozmente en los niños y con frecuencia aparecen tras el desarrollo de AD. A partir de estas observaciones, se ha planteado la hipótesis de que la sensibilización cutánea a los alérgenos es determinante en el contexto de las alergias alimentarias. Sin embargo, a diferencia de las funciones de la TSLP como inductor importante de la AD, en las respuestas alérgicas del tracto intestinal se ha planteado la hipótesis de que la TSLP puede desempeñar un papel menor en la inducción (donde, por ejemplo, la IL-33 parece ser más decisiva), más bien en el mantenimiento (19).

3.2 TSLP en el asma

Son varias las evidencias que apuntan a una fuerte asociación entre altos niveles de TSLP, IL-33 y citoquinas de inflamación T2 en pacientes que padecen asma no controlada (20). Al igual que con las afecciones descritas anteriormente, han surgido correlaciones entre la existencia de mutaciones en el gen de TSLP y el riesgo de desarrollar asma (21, 22); se ha observado que las isoformas génicas de TSLP pueden desempeñar un papel en la manifestación del asma no controlada (23). En los pacientes asmáticos, hay un aumento de la expresión del receptor TSLP en las ILC2, que liberan de forma innata citoquinas T2. En este contexto,

la TSLP sinergiza y potencia la activación mediada por IL-33 y IL-25. En el asma grave, se observan niveles más altos de ILC2 en comparación con las formas más moderadas, a pesar de los altos niveles de corticosteroides utilizados en el tratamiento. Un trabajo sugiere una función de TSLP en la inducción de resistencia de las ILC2 a los corticosteroides; más específicamente, los efectos inhibidores del fármaco antiinflamatorio dexametasona sobre las ILC2 se reducirían en presencia de altos niveles de TSLP e IL-7 (24). En el asma grave o no controlada, los eosinófilos aumentan en número y se encuentran en un estado activado, una característica crítica para impulsar los cambios

Figura 3

Múltiples dianas de los anticuerpos anti-TSLP frente a los anticuerpos de uso clásico en los tratamientos del asma

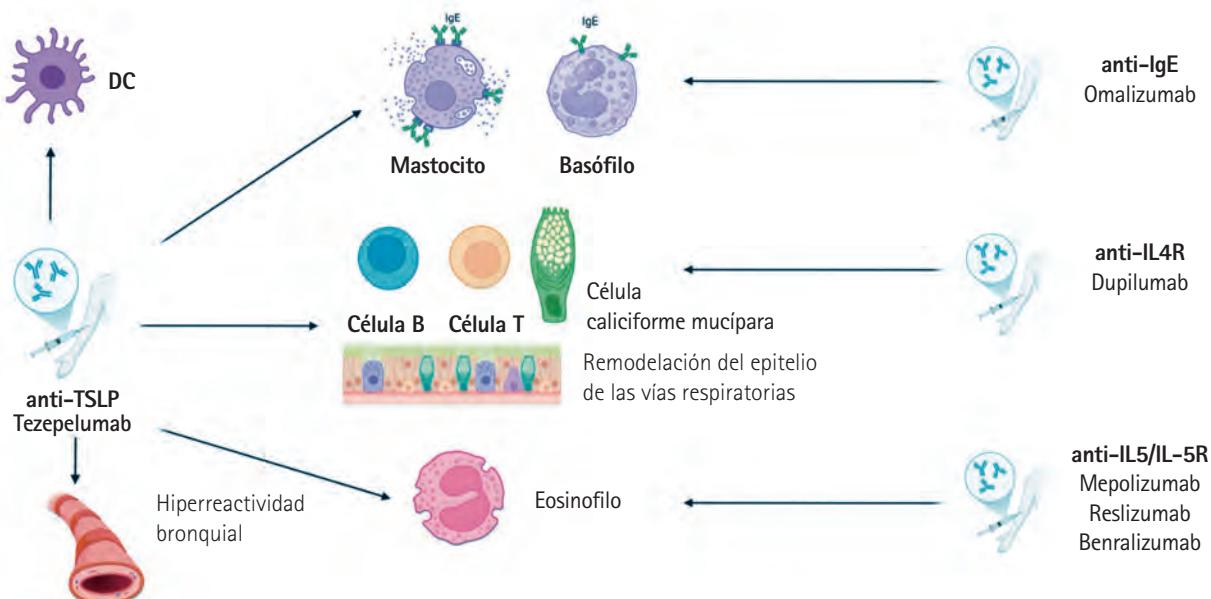


Imagen creada en BioRender.com a partir de imagen de fuente (34).



ACTUALIZACIONES



Tabla 2

Trial clinici coinvolgenti tezepelumab nelle patologie allergiche

Nombre del ensayo clínico	Código del ensayo (clinicaltrials.gov)	Fase	Núm. de participantes	Patología	Conclusiones principales del ensayo
	NCT01405963	1b	31	Asma atópica leve	Disminución de la broncoconstricción inducida por alérgenos y de la inflamación de las vías respiratorias.
UPSTREAM-COPD	NCT05507242	2	40	Asma en pacientes adultos tratados con CSI (+/- LABA)	Disminución de los eosinófilos en las vías respiratorias y en la sangre. Mejora de la irritabilidad de las vías respiratorias
CASCADE	NCT03688074	2	116	Asma (de moderada a grave)	Mejora de la irritabilidad de las vías respiratorias. Reducción de los eosinófilos en la submucosa de las vías respiratorias.
	NCT03809663	2	251	Dermatitis atópica	El estudio no alcanzó los niveles de eficacia predeterminados para la población de pacientes examinados.
PATHWAY	NCT02054130	2b	550	Asma (de moderada a grave)	Reducción de las recrudescencias anuales de eosinofilia y del marcador de inflamación FeNO.
NAVIGATOR	NCT03347279	3	1061	Asma (de moderada a grave)	Reducción de las recrudescencias anuales, del recuento de eosinófilos y del marcador de inflamación FeNO.
NOZOMI	NCT04048343	3	65	Asma (de moderada a grave)	Eficacia y seguridad confirmadas en pacientes asmáticos japoneses
DESTINATION	NCT03706079	3	966	Asma (de moderada a grave)	Se confirman datos de eficacia y seguridad a largo plazo.
SOURCE	NCT03406078	3	150	Asma dependiente de OCS	Reducción de las recrudescencias anuales y reducción de OCS en pacientes con eosinofilia ≥ 150 células/ μ l.
VECTOR	NCT05062759	3b	70	Adolescentes y jóvenes adultos con asma (asma de moderada a grave) vacunados contra la gripe	No hubo supresión de la respuesta de anticuerpos en adolescentes y jóvenes adultos vacunados contra la gripe durante el tratamiento con tezepelumab.

ICS corticoesteroides inhalados; LABA β -agonistas de acción prolongada; FeNO óxido nítrico exhalado; OCS corticoesteroides orales.



fisiológicos y la remodelación de las vías respiratorias. La TSLP desempeña un papel primordial en la activación de los eosinófilos, fomentando su supervivencia y acumulación en el tejido e induciendo la liberación de otras citoquinas y quimiocinas proinflamatorias como IL-6, CCL2, CXCL8 (20). En el asma eosinofílica, los pacientes suelen presentar altos niveles de IL-4 en el epitelio de las vías respiratorias; esta citoquina no sólo desempeña funciones directas en fomentar el daño epitelial al alterar la permeabilidad, sino también al aumentar directamente los niveles de TSLP e IL-33 y exacerbando aún más la respuesta Th2 (25). Los mastocitos que liberan el contenido de sus gránulos mediante la activación dependiente de IgE (es decir, histamina, heparina, citoquinas, leucotrienos, etc.) desempeñan un papel clave en fomentar la instauración del asma alérgica y eosinofílica. Como ya se ha mencionado, los mastocitos responden a la unión de TSLP y también son fuente de la propia citoquina: se establece así una especie de círculo inflamatorio autocrino. Así pues, el mastocito representa una diana importante sobre la que actuar para tratar el asma alimentada por TSLP. Otro tipo de célula del sistema inmunitario que representa una diana de la TSLP en el asma alérgica son los macrófagos de las vías respiratorias. Esto puede explicarse por el hecho de que la TSLP fomenta la diferenciación, la producción de citoquinas y factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) por parte de los macrófagos, fomentando de esta manera la remodelación bronquial. No sólo eso, también se ha demostrado que la TSLP puede

ser producida por macrófagos adecuadamente estimulados (a través, por ejemplo, del lipopolisacárido y la IL-4), esbozando de esta manera otro círculo "vicioso" de inflamación autoalimentada (26). Las DCs son otra diana importante de la TSLP, que puede inducir la expresión de moléculas coestimuladoras en estas células que, a su vez, son fundamentales para mediar en la diferenciación de las células T a Th2. También se ha informado de que la TSLP puede inducir la polarización de las células Th2 a través de una unión directa (27).

Por último, existen fenotipos de asma, tanto moderada como grave, que no se caracterizan por la inflamación eosinofílica, sino que están mediados por neutrófilos y linfocitos T productores de IL-17. La TSLP también entra en juego en estos contextos; de hecho, se ha observado que la TSLP fomenta la diferenciación de las células Th17 a través de la activación de las DCs (20).

3.3 TSLP y cáncer

No sólo se ha observado una señal desregulada de TSLP en contextos inflamatorios de tipo alérgico. Hay contextos tumorales en los que la inflamación predominante T2 se asocia a un pronóstico aún peor, y las desregulaciones de la propia TSLP se han correlacionado con la aparición y el mantenimiento de tumores tanto sólidos como hematológicos. Hace unos años, un interesante trabajo en el que se analizaba el microentorno inmunitario tumoral en pacientes con cáncer de páncreas destacó que había una menor tasa de supervivencia en pacientes con inflamación de tipo 2 inducida

por TSLP. Concretamente, se determinó que la TSLP era producida por fibroblastos asociados a tumores estimulados por TNF- α e IL-1 β . Además, se observaron DCs estimuladas por TSLP en el estroma tumoral y en las linfoglándulas que drenaban el tumor. Las DCs, a su vez, fomentarían la activación de las Th2s que presentan especificidad hacia antígenos tumorales, responsables en última instancia de la acción fibrótica pro-tumoral (28). También en el contexto del cáncer de mama metastásico salieron roles de la TSLP como factor pro-tumoral producido por las propias células cancerosas, capaz de conformar un microambiente tumoral de tipo Th2 (29). Sin embargo, es correcto destacar que otros investigadores han cuestionado que la TSLP desempeñe un papel tan decisivo en el contexto del cáncer de mama (30). También se han destacado mutaciones genéticas que inducen un aumento de la expresión de TSLP en un buen porcentaje de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, especialmente en aquellos con el denominado cromosoma Filadelfia (es decir, con translocación génica 9-22 BCR-ABL) (31, 32). Se han ensayado con éxito estrategias terapéuticas dirigidas contra la TSLP en un modelo murino de xenoinjerto (es decir, mediante trasplante de células tumorales humanas inyectadas por vía intravenosa en ratones) explotando la tecnología de receptores quiméricos de antígenos de células T (CAR T). Se trata de un tipo nuevo y prometedor de inmunoterapia que consiste en ingenierizar linfocitos T (del sujeto a tratar) para que expresen en



la membrana el receptor del antígeno que se desea atacar en las células tumorales; las CAR-T, una vez reinfundidas en el paciente, detectan el antígeno tumoral y atacan a las células cancerosas. En este estudio específico, las CAR-T reconocen el receptor de TSLP e inducen la muerte de las células leucémicas (33).

4. Tezepelumab: anticuerpo monoclonal dirigido directamente al receptor de TSLP

Los pacientes con asma grave corren el riesgo de ser hospitalizados. Para los pacientes de este tipo, que presentan un asma alérgica con un fenotipo sumamente inflamatorio (T2), existen terapias que prevén utilizar anticuerpos monoclonales destinados a neutralizar las IgE, secuestrar citoquinas individuales como la IL-5 o bloquear la señal inducida por la unión a los receptores de IL-5 e IL-4 (34) (Tabla 1).

Recientemente se ha desarrollado el Tezepelumab, un anticuerpo monoclonal diseñado para neutralizar la acción de TSLP. En concreto, se trata de un anticuerpo monoclonal que impide la unión de la TSLP a su receptor. El fármaco fue aprobado en 2021 por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento para el asma, seguida por Japón en 2022. El anticuerpo tezepelumab (nombre comercial Tezspire®), autorizado en 2022 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), está destinado a tratar el asma en adultos y adolescentes mayores de 12 años con asma grave, en particular el asma no controlada con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro fármaco previsto para el

tratamiento del asma (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>).

La ventaja más importante del tratamiento del asma con tezepelumab es su amplio espectro de acción, es decir, el hecho de que un único fármaco sea capaz de suprimir una variedad de cascadas inflamatorias al inhibir simultáneamente la activación de mastocitos, basófilos, eosinófilos, células B y T, células dendríticas y la hiperreactividad bronquial (34) (Figura 3).

Esto puede contribuir a suprimir notablemente la inflamación de T2 en comparación con otros tratamientos con anticuerpos monoclonales, como proponen estudios de metaanálisis (35).

Cabe destacar que los anticuerpos monoclonales enumerados en la Tabla 1, que tienen como diana citoquinas o anticuerpos estrechamente relacionados con la inflamación T2, son de escasa utilidad en el tratamiento del asma no controlada no de tipo T2. En cambio, el tezepelumab parece ser un tratamiento válido para los pacientes que no presentan inflamación T2 pero sí inflamación mayormente impulsada por las Th17. La explicación biológica radicaría en que en estos pacientes la TSLP fomentaría la diferenciación en células Th17 productoras de IL-17, IL-21 e IL-22. Este efecto está mediado por la acción de las citoquinas IL-1β, IL-6, IL-23 y TGF-β. En particular, las citoquinas Th17, que contribuyen a la patogénesis del asma bronquial no-T2, actúan directamente sobre las células epiteliales para fomentar la producción de factores que a su vez fomentan la inflamación neutrofílica (35-37). Hasta la

fecha, en pacientes con asma eosinofílica moderada, el tratamiento anti-TSLP ha dado buenos resultados para mitigar la broncoconstricción de las vías respiratorias y reducir el número de eosinófilos circulantes y presentes en el esputo (38). En 2021, un importante estudio de fase 3 (trial NAVIGATOR), demostró la eficacia del tratamiento con tezepelumab para pacientes con asma grave en comparación con el grupo de control en términos de función pulmonar e inflamación (incluso en casos con niveles más bajos de eosinofilia) (39).

Sin embargo, es importante destacar que el tezepelumab no mostró resultados especialmente alentadores en los ensayos clínicos de fase 2 para el tratamiento de la AD de grave a moderada (40). Además, en aras de la exhaustividad, es útil considerar que, dado que muchas de las funciones de la TSLP se solapan con las inducidas por el aumento de los niveles de IL-33, las estrategias terapéuticas dirigidas a interferir con la actividad biológica de esta última alarma son igualmente interesantes y prometedoras para el tratamiento de los estados alérgicos y, en particular, del asma grave (41). Los ensayos clínicos más relevantes con tezepelumab en patologías alérgicas, bien resumidos en revisiones (9, 34), se enumeran en la Tabla 2.

5. Conclusiones

La TSLP, al estar implicada en un amplio espectro de patologías y también en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria, es un marcador predictivo importante de la gravedad patológica, así como una diana terapéutica prometedora.



ra. Los datos clínicos coinciden en indicar que la TSLP es el elemento motor del asma. Interferir en su acción puede conducir a un restablecimiento de las condiciones homeostáticas a nivel de vías respiratorias. Entre las pruebas científicas más importantes figura sin duda el resultado alentador del tratamiento anti-TSLP con tezepelumab en casos no controlados de asma eosinofílica. Además, los beneficios obtenidos en el tratamiento del asma no eosinofílica también arrojan luz sobre

cómo la TSLP puede contribuir no sólo en la inflamación T2, como se ha pensado durante mucho tiempo, sino también en la inflamación independiente de T2. El dato es prometedor, ya que hasta la fecha no se dispone de terapias alternativas de probada eficacia para estos pacientes. Sin embargo, quedan algunos elementos por seguir investigando: por ejemplo, no está del todo claro si la isoforma más corta de TSLP (cuyas funciones aún no están del todo delineadas) es también la

diana de los anticuerpos anti-TSLP en la clínica. Además, es necesario evaluar adecuadamente la eficacia y la seguridad del tratamiento a largo plazo (durante períodos superiores a dos años), así como la interferencia sistémica con la TSLP (es decir, en sitios anatómicos distales respecto a las vías respiratorias). De hecho, hay que recordar que la TSLP, en algunos contextos, tiene funciones que se consideran protectoras, como en la defensa contra algunos tipos de infección.



Bibliografía

1. Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8, 138.
2. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond. *Asthma Res. Pract.* 2021; 7, 16.
3. Moore WC, Bleeker ER, Douglas CE, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119, 405-413.
4. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2016; 116, 37-42.
5. Maspero J, Adir Y, Al-ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022; 8, 00576-02021.
6. Ishmael L, Casale T, Cardet J. C. Molecular Pathways and Potential Therapeutic Targets of Refractory Asthma. *Biology.* 2024; 13, 583.
7. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity* 2015; 43, 29-40.
8. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat. Immunol.* 2019; 20, 1603-1609.
9. Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23, 24-37.
10. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.* 2002; 3, 673-680.
11. Kashyap M, Rochman Y, Spolski R, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Is Produced by Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2011; 187, 1207-1211.
12. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Functional Analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 40, 368-374.
13. Chan LKY, Lau TS, Chung KY, et al. Short-Form Thymic Stromal Lymphopoietin (sfTSLP) Is the Predominant Isoform Expressed by Gynaecologic Cancers and Promotes Tumour Growth. *Cancers.* 2021; 13, 980.
14. Sims JE, Williams DE, Morrissey PJ, et al. Molecular Cloning and Biological Characterization of a Novel Murine Lymphoid Growth Factor. *J. Exp. Med.* 2000; 192, 671-680.
15. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J. Exp. Med.* 2005; 202, 1213-1223.
16. Chang J, Mitra N, Hoffstad O, et al. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2017; 153, 275.
17. Wang J, Wu LSH, Lockett GA, et al. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2016; 116, 139-145.e1.
18. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The Epithelial Cell-Derived Atopic Dermatitis Cyto-



- kine TSLP Activates Neurons to Induce Itch.* *Cell.* 2013. 155, 285–295.
- 19.** Han H, Roan F, Johnston LK, et al. *IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner.* *Mucosal Immunol.* 2018. 11, 394–403.
- 20.** Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. *Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma.* *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020. 24, 777–792.
- 21.** He JQ, Hallstrand TS, Knight D, et al. *A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124, 222–229.
- 22.** Hunninghake GM, Soto-Quirós ME, Avila L, et al. *TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex specific fashion.* *Allergy.* 2010. 65, 1566–1575.
- 23.** Moorehead A, Hanna R, Heroux D, et al. *A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression.* *Clin. Exp. Allergy.* 2020. 50, 471–478.
- 24.** Liu S, Verma M, Michalec L, et al. *Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. 141, 257–268.e6.
- 25.** Gao W, Gong J, Mu M, et al. *The Pathogenesis of Eosinophilic Asthma: A Positive Feedback Mechanism That Promotes Th2 Immune Response via Filaggrin Deficiency.* *Front. Immunol.* 2021. 12, 672312.
- 26.** Canè L, Poto R, Palestro F, et al. *TSLP is localized in and released from human lung macrophages activated by T2-high and T2-low stimuli: relevance in asthma and COPD.* *Eur. J. Intern. Med.* 2024. 124, 89–98.
- 27.** Rochman Y, Dienger-Stambaugh K, Richgels PK, et al. *TSLP signaling in CD4 + T cells programs a pathogenic T helper 2 cell state.* *Sci. Signal.* 2018. 11, eaam8858.
- 28.** De Monte L, Reni M, Tassi E, et al. *Intra-tumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer.* *J. Exp. Med.* 2011. 208, 469–478.
- 29.** Olkhanud PB, Rochmaqn Y, Bodogai M, et al. *Thymic Stromal Lymphopoietin Is a Key Mediator of Breast Cancer Progression.* *J. Immunol.* 2011. 186, 5656–5662.
- 30.** Ghirelli C, Sadacca B, Reyal F, et al. *No evidence for TSLP pathway activity in human breast cancer.* *Oncolmmunology.* 2016. 5, e1178438.
- 31.** Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LAA, et al. *Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia.* *Nat. Genet.* 2009. 41, 1243–1246.
- 32.** Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. *Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.* *Blood.* 2009. 114, 2688–2698.
- 33.** Qin H, Cho M, Haso W, et al. *Eradication of B-ALL using chimeric antigen receptor-expressing T cells targeting the TSLPR onco-protein.* *Blood.* 2015. 126, 629–639.
- 34.** Kurihara M, Kabata H, Irie M, et al. *Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma.* *Al-lergol. Int.* 2022. 72, 24–30.
- 35.** Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, et al. *Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.* *Cells.* 2022. 11, 819.
- 36.** Xie Y, Abel PW, Casale TB, et al. *TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. 149, 467–479.
- 37.** Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. *Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions.* *Clin. Exp. Allergy.* 2009. 39, 89–100.
- 38.** Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. *Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses.* *N. Engl. J. Med.* 2014. 370, 2102–2110.
- 39.** Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. *Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma.* *N. Engl. J. Med.* 2021. 384, 1800–1809.
- 40.** Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. *Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial.* *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. 80, 1013–1021.
- 41.** Calderon AA, Dimond C, Choy DF, et al. *Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD.* *Eur. Respir. Rev.* 2023. 32, 220144.



Anafilaxia por alérgenos transportados por el aire: un enemigo invisible

Airborne anaphylaxis: highlighting an invisible enemy

Ridolo et al. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 22(5), 283-290 (2022). DOI: 10.1097/ACI.0000000000000848

En esta reseña, los autores llaman la atención sobre un problema a menudo subestimado: la anafilaxia inducida por alérgenos transportados por el aire (*airborne anaphylaxis*, AA). La anafilaxia, la más grave de las reacciones alérgicas, puede poner en peligro la vida y requiere una actuación inmediata. La causa más común es la ingestión de alimentos, el uso de fármacos y las picaduras de himenópteros, pero en algunos casos puede desencadenarse por la inhalación de alérgenos presentes en el aire. No existen datos epidemiológicos sobre la AA en adultos, pero se ha observado que en niños con reacciones anafilácticas a los alimentos, alrededor del 6% de los casos se debieron a la exposición a alérgenos alimentarios en forma de aerosol (8% por ingestión, 16% por contacto cutáneo).

Los trabajos publicados sobre la AA son bastante limitados y presentan principalmente casos clínicos aislados. Los autores recopilaron y clasificaron los datos disponibles para ofrecer una panorámica de las posibles causas de la AA. Los estudios se presentan según la fuente alergénica: los más importantes son los alimentos, que también representan una de las mayores causas de anafilaxia en general, y los fármacos, con interesantes solapamientos entre ambas clases. Una breve sección al final del trabajo está dedicada a las reseñas publicadas sobre el tema.

En cuanto a los alérgenos alimentarios, en un estudio de 1.411 niños canadienses con alergia a los cacahuetes, la tasa de incidencia anual de reacciones alérgicas tras la exposición accidental a los cacahuetes fue del 12,5%, con un 4,8% de reacciones debidas a inhalación. La inducción de reacciones alérgicas (con signos clínicos de anafilaxia) a los cacahuetes por vía inhalatoria también se confirmó en un estudio sobre

ratones expuestos a harina de cacahuete por vía intranasal. El riesgo potencial de AA relacionado con los cacahuetes también está detrás de la decisión de varias compañías aéreas de dejar de ofrecerlos como tentempié a los pasajeros.

La dispersión de alérgenos alimentarios en el aire y la posterior exposición a los mismos puede producirse por diferentes vías; una de las principales está relacionada con la cocción de los alimentos, como ejemplifican dos casos de AA relacionados con la exposición a vapores de cocción de lentejas, y el caso de un niño de 8 años con AA grave causada por la inhalación de vapores de cocción del arroz. Otra vía de exposición a los alérgenos alimentarios transportados por el aire en la cocina es el uso de preparados en polvo. Los autores informan del caso de dos niños alérgicos a las proteínas del huevo que tuvieron una reacción anafiláctica grave sólo porque estaban en el mismo lugar (sin contacto directo) donde se preparaba una pavlova, un postre a base de merengue, utilizando un preparado que contenía clara de huevo en polvo; o, como en el caso de dos niños, de 6 y 3 años, que estuvieron expuestos accidentalmente a polvo de ginseng americano (SPT positivo para el primer paciente, mientras que en el segundo la prueba de provocación oral no indujo reacciones alérgicas mediadas por IgE).

A continuación, los autores relatan otros casos curiosos, como el de una mujer con alergia alimentaria al eneldo que experimentó síntomas sólo con el olor de la comida preparada con esta hierba aromática, y el caso de un niño con reacciones graves a los higos (picor en las extremidades superiores y la cara, edema de párpados y labios, tos, disnea y disfagia) al golpear la fruta bajo una higuera con una raqueta de tenis.

La alergia a los alérgenos alimentarios transportados por el aire también se produce en el entorno laboral: un ejemplo es el de un trabajador de una empresa de cultivo de setas *Pleurotus ostreatus*, que desarrolló AA como resultado de la exposición constante al hongo y sus esporas. La alergia específica se confirmó mediante pruebas prick-to-prick y pruebas de provocación por vía inhalatoria.

Cabe destacar que a veces el desencadenante de la AA no es fácilmente identificable porque no puede remontarse inmediatamente al alimento. Los parásitos son un ejemplo



de ello: el artículo recoge los casos de un paciente que desarrolló AA tras inhalar polvo de guisantes infestados por el coleóptero *Bruchus pisorum*, y el de un paciente con alergia a *Anisakis simplex* (un parásito del pescado y otros productos pesqueros) que desarrolló picor, edema lingual, tos y disnea por el mero hecho de estar delante de una pescadería.

Por el contrario, algunos alérgenos de origen alimentario pueden ser en realidad la base de AA de origen farmacológico. Es el caso, por ejemplo, de las proteínas lácteas que contaminan la lactosa utilizada como excipiente en varias formulaciones farmacéuticas. Se menciona el caso de un paciente pediátrico alérgico a la leche que tuvo una AA después de tomar un medicamento en forma de polvo por inhalación (Inavir®) contra la gripe. Las investigaciones de laboratorio revelaron la presencia de trazas de β -lactoglobulina en el fármaco. Se ha descrito una reacción similar para la lecitina de soja utilizada como excipiente en algunos fármacos con actividad broncodilatadora (bromuro de ipratropio) inhalatoria. En este caso, el paciente era alérgico a la soja y a los cacahuetes. Otros estudios experimentales en ratones parecen sugerir que los virus respiratorios también pueden desempeñar un papel en el desencadenamiento de una AA. Los fármacos, de por sí, constituyen otro grupo importante de factores capaces de inducir AA. Los casos clínicos identificados por los autores se refieren en particular a anestésicos como la lidocaína en aerosol y el sevoflurano. Incluso a nivel ocupacional, la exposición por vía aérea puede desempeñar un papel en el desencadenamiento de una AA, como en el caso de tres sujetos con reacciones a la clorhexidina, más precisamente, el caso de una enfermera expuesta a dosis bajas por vía inhalatoria del fármaco cefuroxima tomado para tratar infecciones respiratorias.

A continuación, los autores informan de casos interesantes relacionados con otros agentes como el látex (a menudo relacionado con el uso de guantes en entornos hospitalarios) y alérgenos derivados de mascotas como la cobaya y el conejo. En conclusión, los autores destacan que la AA puede quedar sin diagnosticar o subestimarse, y que sólo una anamnesis detallada puede permitir identificar la causa subyacente. Además, es importante remitir al paciente a un especialista en alergias que pueda ayudarle tanto a reconocer rápidamen-

te los síntomas y gestionar la fase aguda, como a informarle para evitar la exposición a factores de riesgo específicos (por ejemplo, vapores de alimentos cocinados o fármacos inhalados) que potencialmente pueden estar presentes también en entornos comunes como el hogar o el lugar de trabajo.

Papel de la vitamina D endógena en la inmunoterapia alergeno-específica

Vitamin D Role in Childhood Mite Allergy and Allergen Immunotherapy (AIT)

Petrarca C, Viola D. *Biomedicines*. 2023;11(6):1700. doi: 10.3390/biomedicines11061700

En este artículo, los autores presentan un estudio centrado en aclarar la posible influencia de la vitamina D (VD) en los resultados clínicos de la inmunoterapia específica con alérgenos (IEA - AIT) para la alergia a los ácaros del polvo doméstico (HDM, *House Dust Mite*) en pacientes pediátricos. La AIT es capaz de cambiar el curso de la enfermedad alérgica induciendo una tolerancia duradera frente al alérgeno desencadenante. La AIT parece actuar fomentando la diferenciación, activación y maduración de las células T reguladoras (Treg) alergeno-específicas, que en consecuencia aumentan la producción de la citocina inhibidora IL-10 y de TGF-beta. La AIT induce un cambio de la respuesta inmunitaria de tipo Th2 a tipo Th1, reduciendo la producción de anticuerpos IgE y aumentando los niveles de anticuerpos bloqueadores, como los anticuerpos IgG4. En un trabajo anterior, los autores habían demostrado la eficacia de la AIT para la HDM por vía sublingual (SLIT) para fomentar un aumento de las Treg funcionales de memoria, caracterizadas por un mayor número de marcadores funcionales inhibidores

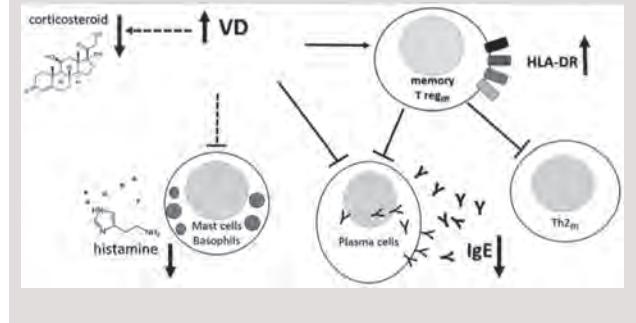


de superficie asociados a una notable actividad supresora (1). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la AIT puede durar hasta cinco años y puede no tener éxito con todos los pacientes. En un intento de desarrollar un enfoque terapéutico capaz de potenciar la actividad inmunomoduladora de la AIT y fomentar sus efectos terapéuticos, se centró la atención en la vitamina D3 (1,25-dihidroxivitamina D; VD3), la forma activa de la vitamina D (VD), conocida por su capacidad de modular la respuesta inmunitaria. Algunos estudios han demostrado que la VD fomenta la maduración de las Treg al inducir la expresión de superficie y/o secreción de citoquinas inhibidoras, que desempeñan un papel importante en el control de la alergia; también parece desarrollar una actividad indirecta de bloqueo de la proliferación de células efectoras Th2 e inhibir la proliferación de células B y su diferenciación en células secretoras de anticuerpos. En un estudio sobre un modelo murino de alergia al HDM, Petrarca y sus colaboradores observaron un efecto adyuvante de la suplementación con VD3 cuando se administraba en combinación con inmunoterapia con el alérgeno mayor de *D. pteronyssinus*, *Der p 1* (2). Hasta ahora no se ha considerado el papel de la VD endógena en la mejora de la AIT. Este artículo presenta los resultados de un análisis a posteriori (*post hoc*) de niños con alergia respiratoria a HDM, realizado para evaluar la influencia de la VD en el resultado clínico de la AIT y/o sobre la funcionalidad de las células Treg. El estudio incluyó 165 pacientes pediátricos (edad $10,4 \pm 3,1$ años; 51,5% varones), diagnosticados de alergia a HDM, sintomáticos, tratados en la Unidad de Alergología y Neumología Pediátrica del Hospital Universitario de Chieti (Italia), entre septiembre de 2019 y junio de 2021. Los niños habían sido sometidos a terapia estándar o a SLIT con el aleroide monomérico LAIS® (Lofarma S.p.A.).

Se analizaron retrospectivamente los datos de tres cohortes diferentes de pacientes:

- *Analisis post-hoc 1:* 70 pacientes tratados sólo con terapia estándar para el control de los síntomas (todos con antihistamínicos orales y 44 con corticosteroides por vía inhalatoria/agonistas beta-2 de acción prolongada, ICS-LABA). Las *Der f IgE* y *Der p IgE* eran, respectivamente, $48,5 \pm 35$ kUA/L y $59,3 \pm 33,6$ kUA/L. El valor medio de VD en sue-

Figura 1 Possible papel de la VD en el contexto de una AIT eficaz en niños con baja VD



ro en el momento del diagnóstico (22 ng/mL), medido con el método ELISA, se tomó como *cut-off* para definir a los dos grupos con VD más baja (N=38) y más alta (N=32). El análisis estadístico comparativo (mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon) mostró que el grupo con VD más baja tenía un nivel notablemente mayor ($p < 0,05$) de IgE (totales y específicas), necesitaba ICS-LABA con más frecuencia (84% frente a 37,5%) y presentaba síntomas más graves (en una escala analógica visual, VAS, de 0 a 10).

- *Analisis post-hoc 2:* 60 pacientes fueron tratados con AIT durante 12 meses, con valores de *Der f IgE* y *Der p IgE* previos a la AIT de $49,4 \pm 33$ kUA/L y $60,2 \pm 34,1$ kUA/L, respectivamente; todos los niños tomaban antihistamínicos orales y el 64% también ICS-LABA. Para definir dos subgrupos, se consideró como *cut-off* el valor medio de VD endógena post-AIT (27 ng/mL). El análisis no mostró diferencias significativas entre los dos grupos en el resultado clínico global de la AIT con base en una mejora de las puntuaciones clínicas respiratorias ni en los niveles de IgE, pero mostró una mayor reducción del uso de antihistamínicos orales y de la puntuación VAS en los pacientes con $VD \geq 27$ ng/mL.

- *Analisis post-hoc 3:* 35 niños sometidos a AIT durante 12 meses divididos en dos grupos: uno que había recibido suplementos de vitamina D3 (+VD3 = 19 pacientes) y el otro no (-VD3 = 16 pacientes). La suplementación con VD3 produjo



RESEÑAS

un aumento notable de los niveles séricos de VD (de $25,2 \pm 2,4$ antes del tratamiento a $36,1 \pm 2,8$ ng/mL). La AIT fue eficaz en ambos grupos, independientemente de los niveles de VD3, con mejoría en todos los parámetros clínicos relevantes (gravedad de la rinitis, uso de fármacos) y se observó inducción de Tregs efectoras periféricas de memoria en ambos grupos de pacientes. Cabe destacar, sin embargo, que los pacientes +VD3 mostraron las mayores mejoras en los síntomas, con una mayor reducción en el uso de corticosteroides y antihistamínicos y en los niveles de IgE anti-Der f. En este grupo se observó un aumento adicional de Treg efectoras periféricas de memoria.

En su globalidad, los análisis revelaron una asociación inversa entre los niveles séricos endógenos de VD y la gravedad de la alergia y el uso de fármacos. La AIT demostró ser eficaz en todos los pacientes; sin embargo, las mejoras más significativas se observaron en los niños con niveles de VD plenamente suficientes (>27 ng/mL). Esto sugiere que la suplementación con VD3 podría ser útil como complemento en niños con deficiencia de VD sometidos a AIT y caracterizados por una alta necesidad de fármacos sintomáticos. Los autores destacan que la VD podría potenciar la función inhibidora de las Tregs efectoras de memoria y presentan el mecanismo hipotético en una figura (Figura 1), y que esta función merece una investigación más a fondo para evaluar su efectiva importancia.

Bibliografía

1. Petrarca C, Lanuti P, Petrosino MI, et al. Peripheral effector memory regulatory T cells are incremented and functionally enhanced in successful mite monomeric allergoid sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2021 Jul;76(7):2208-2211. doi: 10.1111/all.14692.
2. Petrarca C, Clemente E, Amato V, et al. Vitamin D3 improves the effects of low dose Der p 2 allergoid treatment in Der p 2 sensitized BALB/c mice. *Clin Mol Allergy*. 2016 Aug 5;14:7. doi: 10.1186/s12948-016-0044-1.

Urticaria crónica espontánea: ¿tienen algo que ver las diferencias de sexo y género?

Is there a difference between women and men in chronic spontaneous urticaria? A systematic review on gender and sex differences in CSU patients

Preis S, et al. *World Allergy Organization Journal*, Vol. 17(11), 100974. 2024. doi:10.1016/j.waojou.2024.100974.

La medicina de género, o medicina específica de género, estudia la influencia de las diferencias biológicas (basadas en el sexo) y socioeconómicas y culturales (basadas en el género) en el estado de salud y enfermedad de las personas. En los últimos años, ha aumentado notablemente el interés por este tema en la investigación clínica, con una comprensión cada vez mayor de las diferencias de género y sexo en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.

El trabajo de Preis y sus colegas encaja en este contexto. Los autores destacan que en la práctica clínica ambulatoria hay más mujeres que hombres que presentan urticaria crónica espontánea (UCE - CSU Chronic Spontaneous Urticaria); sin embargo, no existen revisiones bibliográficas sistemáticas que aborden las diferencias de género en cuanto a la CSU. Esta enfermedad inflamatoria de la piel se manifiesta con pompas pruriginosas y puede asociarse a angioedema, y dura más de 6 semanas (Figura 1). La patogénesis está vinculada a dos formas de autoinmunidad: la de tipo I (anticuerpos IgE contra autoalérgenos) y la de tipo IIb (anticuerpos IgG contra el complejo IgE/Fc RI). Los cambios en los niveles y la expresión de las hormonas sexuales pueden fomentar desequilibrios inmunológicos responsables de la aparición y el curso de la CSU. Mientras que los estrógenos pueden estimular la inmunidad humoral y la síntesis de anticuerpos, los andrógenos tienden a tener una acción inmunosupresora.

Este trabajo representa la primera revisión bibliográfica sistemática disponible sobre la CSU que examina las diferencias



de sexo y género en distintos aspectos de la enfermedad (epidemiología, características clínicas, diagnóstico, comorbilidades, respuesta al tratamiento y calidad de vida). Los autores siguieron las directrices PRISMA (1). Para la búsqueda de publicaciones en PubMed Medline, Web of Science y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), se utilizó una combinación de términos referidos a urticaria crónica y sexo/género, sin establecer límites temporales. Se incluyeron estudios controlados aleatorizados, cohortes prospectivas y retrospectivas y estudios de caso-control, mientras que se excluyeron informes de casos, revisiones, resúmenes y cartas. Sólo se incluyeron estudios referentes a adultos. La selección de los trabajos identificados fue realizada de forma independiente por dos de los autores. La búsqueda arrojó 513 resultados, 354 tras eliminar los duplicados. Se excluyeron otros 263 estudios en función del título y el resumen porque no eran pertinentes. Tras un análisis de texto completo, se seleccionaron 26 trabajos publicados entre enero de 2004 y abril de 2023.

Los resultados de los estudios epidemiológicos han demostrado una mayor incidencia y prevalencia de la CSU en las mujeres que en los hombres. La prevalencia de CSU fue mayor en las mujeres de entre 40 y 49 años, mientras que no hubo diferencias entre sexos en cuanto a la edad de aparición. En las mujeres, la enfermedad duraba más que en los hombres y se asociaba con más frecuencia a angioedema. El sexo femenino también se asoció a una mayor gravedad de la CSU, según la puntuación media de Urticaria Activity Score en 7 días (UAS7). A nivel de diagnóstico, las mujeres también presentaban una mayor tasa de positividad a la ASST (Autologous Serum Skin Test, prueba cutánea con suero autólogo) y un número notablemente menor de eosinófilos en la sangre que los pacientes varones. Se encontró una asociación entre la eosinopenia y la positividad a ASST.

También los estudios sobre comorbilidades han destacado diferencias entre los sexos. Por ejemplo, algunas enfermedades autoinmunes se notificaron con mayor frecuencia en mujeres con CSU (como tiroiditis, vitíligo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), mientras que los varones presentaban tasas más elevadas de enfermedad de Kawasaki y enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 1

Presentación típica de la urticaria crónica espontánea



Imagen utilizada con permiso de ECARF. De fuente (2).

El protocolo de tratamiento actual de la CSU prevé antihistamínicos H1 de segunda generación y, en casos graves, omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE) y luego ciclosporina. Varios estudios han evaluado las diferencias de género en el tratamiento de la CSU, presentando resultados parcialmente contradictorios. Se observó una frecuencia notablemente mayor de recaídas en las mujeres (77,4% frente a 36,4% en los varones); además, la mayoría de los pacientes que no respondieron a omalizumab y ciclosporina A eran mujeres.

La CSU puede reducir significativamente la calidad de vida (CdV- QoL Quality of Life) de los pacientes, y el estudio reveló diferencias significativas entre sexos en las necesidades y expectativas de los pacientes y en el impacto de la enfermedad sobre su QoL. Las necesidades relacionadas con la capacidad de aceptar la propia enfermedad, obtener un diagnóstico claro, curar los defectos de la piel y sentirse menos impotente ante la enfermedad fueron más relevantes para el sexo femenino. En general, se observó que la CSU tiene un mayor impacto en la QoL de las mujeres, especialmente en relación



RESEÑAS

con las actividades cotidianas, los niveles de energía, el papel emocional, la salud psicológica y las disfunciones sexuales. Por ejemplo, el 55,3% de las mujeres con CSU declararon fatiga crónica, frente al 29,6% de los varones.

En su globalidad, los resultados de la revisión sistemática mostraron diferencias de género y sexo en diferentes aspectos de la CSU (epidemiología, características clínicas, diagnóstico, comorbilidades, respuestas al tratamiento y QoL). Estas diferencias deben tenerse en cuenta a la hora de tratar clínicamente a los pacientes con CSU, empezando por la definición de directrices actualizadas y específicas para el diagnóstico y el tratamiento de las comorbilidades asociadas. Los autores destacan la necesidad de introducir métodos de cribado específicos para cada sexo y de realizar más investigaciones sobre las respuestas al tratamiento diferenciadas por sexos, no sólo para la CSU sino también para otras enfermedades cutáneas, con vistas a garantizar mejores resultados terapéuticos.

Preis y sus colegas señalan que en dermatología es difícil distinguir si las diferencias en la enfermedad o el comportamiento se deben al sexo o al género, ya que están profundamente entrelazadas. Las mujeres pueden percibir las afecciones cutáneas como la CSU de forma más negativa, con un impacto en su salud psicológica y su calidad de vida que no

siempre se corresponde con la gravedad clínica. Además, sólo los estudios centrados en el bienestar subjetivo y la QoL de los pacientes han tenido en cuenta en sus debates los aspectos biológicos y socioculturales de género. En ninguno de los estudios incluidos se facilitaron datos sobre el número de pacientes que eligieron una identidad de género distinta de su sexo biológico.

En conclusión, los autores destacan que, en la era de la medicina personalizada, no se puede ignorar que la evolución de la enfermedad es diferente entre mujeres y hombres, y que ambos sexos merecen diagnósticos y tratamientos específicos.



Bibliografía

1. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et el. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 74(9):790-799. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010.
2. Wikipedia. *Chronic spontaneous urticaria*. Pagina consultata il giorno 18.11.2024. https://en.wikipedia.org/wiki/Chronic_spontaneous_urticaria#

The advertisement features the Lofarma logo (a stylized building icon) and the text 'Lofarma 1945'. To the right, the tagline 'PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH' is displayed above a line drawing of a cypress tree. In the bottom left corner, there is a circular inset showing several pollen grains. The text 'Cupressus Sempervirens' is located in the bottom right corner of the advertisement area.



Proporcionar información, crear una profesión



Editado de Franco Frati

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

Cuatro años de Lofarma Academy

Dr. Frati Franco

Director de la Lofarma Academy

Una jornada interactiva celebrada en Milán el 15 de octubre de 2024 fue el acto de clausura de Lofarma Academy, el proyecto de difusión, actualización y formación dedicado a los residentes de IV año de las escuelas italianas de Alergología e Inmunología Clínica.

Las escuelas italianas que participaron en 2024 fueron: Ancona, Bari, Bolonia, Brescia, Cagliari, Chieti, Florencia, Génova, L'Aquila-Teramo, Messina, Milán, Milán-Humanitas, Milán-San Raffaele, Módena, Nápoles, Padua, Parma, Pavía, Pisa, Roma-Policlinico Gemelli, Roma-Università La Sapienza, Roma-UniCampus, Turín, Treviso, Verona.

Más de 400 fueron los residentes que participaron en la formación de este año.

Las lecciones por web, 8 webinarios divididos en un curso bási-

co (1er año) y un curso avanzado (2º, 3º y 4º año de especialización), fueron impartidos por destacados académicos y expertos en nuestra materia, tanto desde el punto de vista científico como práctico:

- **Dr. Franco Frati**, especialista en Pediatría, Alergología e Inmunología Clínica, Director de Lofarma Academy;
- **Dr. Danilo Villalta**, especialista en Alergología e Inmunología Clínica, Neumología;
- **Prof. Enrico Heffler**, especialista en Alergología e Inmunología Clínica;
- **Dra. Sara Manti**, especialista en Pediatría;
- **Dr. Giovanni Coniglio**, especialista en Alergología e Inmunología Clínica, Enfermedades del Sistema Respiratorio;
- **Prof. Massimo Landi**, especialista en Pediatría y Patología Clínica;
- **Dr. Maurizio Andreatto**, especialista en SEO y consultor de Marketing Digital para el sector sanitario.

Los temas tratados en 2024 fueron:

- Las alergias respiratorias desde el enfoque correcto hasta la elección de la terapia;
- Las pruebas intradérmicas prick test;
- Inmunoflogosis de las vías respiratorias: el papel de la determinación de FeNO en adultos y niños;
- La clasificación del niño con alergia;
- Uso de la espirometría y pruebas de metacolina en la práctica de la alergología.

Un aspecto peculiar e innovador del proyecto de Lofarma Academy fue la creación de un importante portal web, <https://lofarmacademy.it>, una plataforma dedicada a la que se han adherido unos 400 estudiantes y que les ha permitido conocerse, apreciarse e intercambiar ideas y propuestas, creando una gran comunidad virtual.

En el sitio web específico de la Academy se han recogido los materiales didácticos más significativos sacados de las distintas lecciones, una novedad muy útil para todos los alumnos



Figura 1. Foto de grupo de los participantes en el acto de clausura de Lofarma Academy el 15 de octubre de 2024.

que se están especializando.

Grande fue la satisfacción de los participantes, con comentarios muy positivos.

Además de estar grabadas y disponibles en vídeo, las lecciones han sido cuidadosamente transcritas y editadas para que formen parte de una publicación en 2025: "Notas sobre alergología práctica", con las contribuciones de los varios ponentes. La palabra clave de toda la Academy ha sido, precisamente, la práctica clínica, y todas las lecciones se han ajustado a este enfoque.

En el desarrollo del recorrido formativo de quienes se especializan, como complemento al recorrido académico que normalmente imparten las distintas escuelas universitarias de postgrado, Lofarma Academy ha incluido un espacio para que estos postgraduados puedan apreciar los conocimientos y habilidades técnicas que constituyen el motor de una Empresa moderna del sector.

Un día importante en el curso de formación 2024 fue la jor-

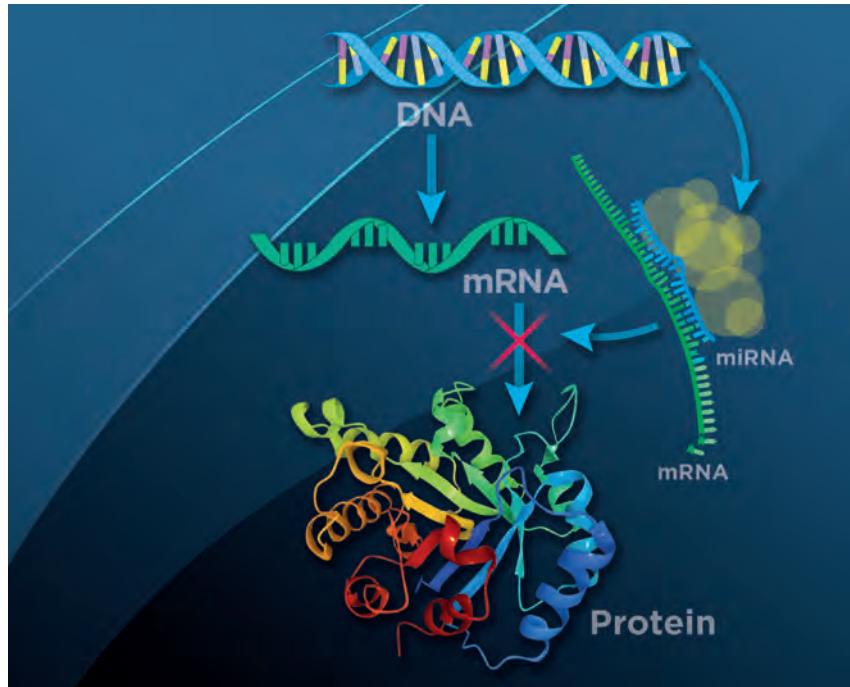
nada final del 15 de octubre de 2024 en Milán, a la que asistieron 50 postgrados italianos del cuarto curso.

También participaron como docentes presenciales los Presidentes de SIAAC y AAIITO, Prof. Mario Di Gioacchino y Dr. Lorenzo Cecchi; el Prof. Paolo Luperto, que impartió un minicurso sobre Citología Nasal; y el Dr. Lorenzo Romagnoli, responsable del departamento de Acarología de Lofarma, que explicó a los presentes las principales características de los ácaros del polvo desde el punto de vista morfológico y alergológico, abordando también las principales actividades del departamento de Acarología y cómo encaja en la realidad productiva de Lofarma.

Además de estos temas, el Dr. Franco Frati, Director de Lofarma Academy, ofreció una presentación interactiva de casos emblemáticos de alergología respiratoria, con un debate sobre la inmunoterapia específica, desde el diagnóstico de precisión hasta la elección del alérgeno correcto y la vía de administración adecuada, pasando por el seguimiento.

Por último, me gustaría destacar el compromiso global de Lofarma con este proyecto importante.

Desde los años 70, Lofarma, empresa líder en el sector, siempre ha estado dispuesta a abrir sus laboratorios a los entonces incipientes expertos en la materia con visitas e intercambios culturales para difundir rápidamente los modernos conocimientos en una materia que evolucionaba rápidamente; incluso hoy, al fundar esta Academy de sector, sigue llevando adelante su política demostrando que siempre quiere estar al lado de los jóvenes residentes que serán los futuros especialistas en inmunoalergología.



Come noto, il corredo genetico (DNA) delle cellule è uguale tra loro; viceversa, le caratteristiche morfologiche e funzionali possono essere molto diverse. Questo dipende dai meccanismi di regolazione genica, in base ai quali alcuni geni vengono trascritti e tradotti in proteine e altri, al contrario, rimangono invece silenti. Va sottolineato che fino a qualche anno fa il meccanismo in grado di silenziare determinati geni, fondamentale per esempio nella fase di differenziamento cellulare, non era ancora noto. L'immagine scelta per la cover di questo numero vuole in qualche modo rendere omaggio ai due ricercatori (Victor Ambros e Gary Ruvkun) a cui è stato riconosciuto il premio Nobel 2024 per la Medicina. Il loro merito è stato quello di aver intuito per primi che alcune brevi sequenze di RNA (da qui il nome microRNA o miRNA) a

singolo filamento, prodotte da alcuni geni (la cui funzione era del tutto sconosciuta fino ad allora) rappresentavano il tassello mancante del puzzle relativo alla regolazione genica a livello post-trascrizionale. In particolare, i due ricercatori, studiando lo sviluppo temporale delle larve di un particolare nematode (*Caenorhabditis elegans*), scoprirono come le suddette sequenze di miRNA (non codificanti per alcuna proteina) fossero in grado di legarsi in maniera specifica a sequenze di RNA messaggero (mRNA) codificanti per proteine e di modularne la quantità prodotta nella cellula in rapporto alle necessità della stessa. In altre parole, gli miRNA fungono da interruttori dell'espressione di proteine. La biogenesi che porta alla produzione dei miRNA è molto complessa e difficilmente traducibile in un'immagine di cover. Per rendere la stessa

più "digeribile" si è scelto quindi di minimizzare questo stadio, mettendo in evidenza solo la fase terminale che culmina con il legame del miRNA all'mRNA con un blocco della trascrizione e la conseguente produzione della proteina. L'impatto di questa scoperta ha generato un diluvio di ricadute. Alcune migliaia di miRNA sono stati nel tempo identificati nell'uomo, e numerose evidenze dimostrano il ruolo che alcuni di essi possono avere ruoli in varie patologie, dai tumori alle malattie cardiovascolari o neurovegetative fino alle malattie allergiche. Gli miRNA rappresentano oggi un filone di ricerca in continua evoluzione con l'obiettivo sia di individuare futuri biomarkers in grado di migliorare la fase diagnostica di una malattia che di usare gli stessi come possibili target nello sviluppo di nuovi farmaci, una volta compresa la base molecolare della malattia che si vuole curare.

As is well known, the genetic makeup (DNA) of cells is the same; conversely, their morphological and functional characteristics can be very different. This depends on gene regulation mechanisms, whereby some genes are transcribed and translated into proteins and others, on the contrary, remain silent. It should be emphasised that until a few years ago the mechanism capable of silencing certain genes, crucial for example in cell differentiation, was not yet known. The image chosen for the cover of this issue is intended in some way to pay tribute to the two researchers (Victor Ambros and Gary Ruvkun) who were awarded the 2024 Nobel Prize in Medicine. Their merit was that they were the first to realise that certain short, single-stranded RNA sequences (hence the name microRNA or miRNA) produced by certain genes (whose function was completely



unknown until then) represented the missing piece of the puzzle relating to gene regulation at the post-transcriptional level. In particular, two researchers, studying the temporal development of the larvae of a particular nematode (*Caenorhabditis elegans*), discovered that these miRNA sequences (not coding for any protein) were able to bind specifically to messenger RNA (mRNA) sequences coding for proteins and to modulate the amount produced in the cell according to the cell's needs. In other words, miRNAs act as switches of protein expression. The biogenesis that leads to the production of miRNAs is very complex and difficult to translate into a cover picture. In order to make it more 'digestible', it was therefore decided to minimise this stage, highlighting only the terminal phase that culminates in the binding of the miRNA to the mRNA with a transcription block and the subsequent production of the protein. The impact of this discovery generated a deluge of spin-offs. Several thousand miRNAs have been identified over time in humans, and a wealth of evidence demonstrates the role some of them may play in various diseases, from cancers to cardiovascular or neurovegetative diseases to allergic diseases. Today, miRNAs represent an evolving strand of research with the aim of both identifying future biomarkers that can improve the diagnostic phase of a disease and using them as possible targets in the development of new drugs once the molecular basis of the disease being treated is understood.

Como es bien sabido, la composición genética (DNA) de las células es la misma; en cambio, las características morfológicas y funcionales pueden ser muy diferentes. Esto depende de los mecanismos de regulación génica, por los que algunos genes se transcriben y traducen en proteínas y otros, por el contrario, permanecen en silencio. Cabe destacar que hasta hace unos años, aún no se conocía el mecanismo capaz de silenciar determinados genes, fundamental, por ejemplo, en la fase de diferenciación celular. La imagen elegida para la portada de este número pretende de alguna manera rendir homenaje a los dos investigadores (Víctor Ambros y Gary Ruvkun) que han sido galardonados con el Premio Nobel de Medicina 2024. Su mérito ha sido ser los primeros en darse cuenta de que determinadas secuencias cortas de RNA monocatenario (de ahí el nombre de microRNA o miRNA) producidas por determinados genes (cuya función era completamente desconocida hasta entonces) eran la pieza que faltaba en el *rompecabezas* de la regulación génica a nivel postranscripcional. En concreto, los dos investigadores, estudiando el desarrollo temporal de las larvas de un determinado nematodo (*Caenorhabditis elegans*), descubrieron cómo las mencionadas secuencias de miRNA (que no codifican ninguna proteína) eran capaces de unirse específicamente a se-

cuencias de RNA mensajero (mRNA), que por su parte codifican proteínas, y modular la cantidad producida en la célula en función de sus necesidades. En otras palabras, los miRNA actúan como interruptores de la expresión de proteínas. La biogénesis que lleva a la producción de los miRNA es muy compleja y difícil de plasmar en una imagen de portada. Por ello, para hacerlo más "digerible", se decidió minimizar esta etapa, destacando únicamente la fase terminal que culmina con la unión del miRNA con el mRNA con un bloqueo de la transcripción y consiguiente producción de la proteína. El impacto de este descubrimiento ha generado una avalancha de consecuencias. A lo largo del tiempo se han identificado varios miles de miRNA en los seres humanos, y numerosas pruebas demuestran que algunos de ellos pueden desempeñar funciones en diversas patologías, desde cánceres a enfermedades cardiovasculares o neurovegetativas, pasando por enfermedades alérgicas. En la actualidad, los miRNA representan una línea de investigación que evoluciona continuamente con vistas tanto a identificar futuros biomarcadores capaces de mejorar la fase diagnóstica de una enfermedad como a utilizarlos como posibles dianas en el desarrollo de nuevos fármacos, una vez comprendidas las bases moleculares de la enfermedad que se desea tratar.



ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il Notiziario Allergologico è una pubblicazione quadriennale 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

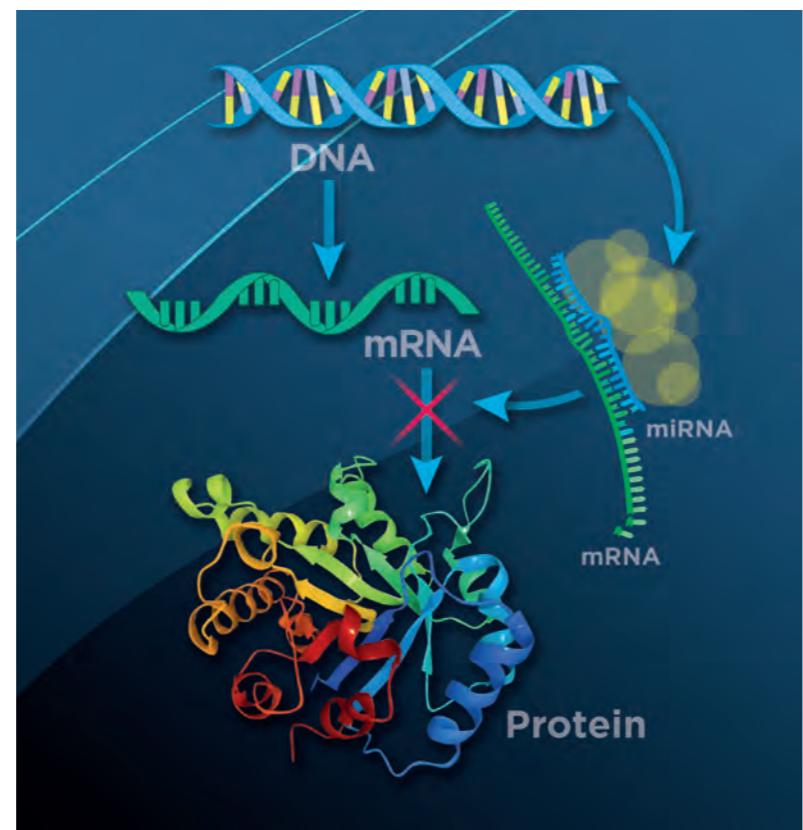
PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



Lofarma 1945

viale Cassala 40 • 20143 Milan, Italy
www.lofarma.it





Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 139
Discover the story of the cover image on page 139
Descubre la historia de la imagen de portada en la página 140



ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

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).

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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).

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



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



ITALIANO

ENGLISH

ESPAÑOL