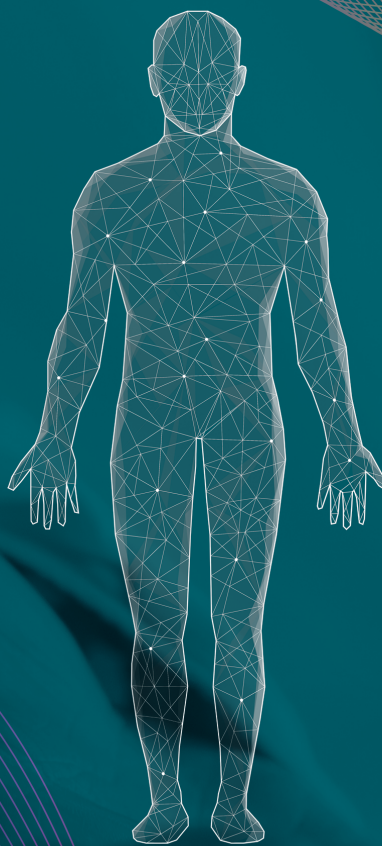




# Temas selectos en alergia



Vol 69 Supl 1 Año 2022

## CMICA

### Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

### Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

### Secretaría

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

### Tesorero

Dr. Martín Bedolla Barajas

### Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dr. Enrique Rojas Ramos

## RAM

### Editor en jefe

Dr. Martín Bedolla Barajas  
(editorenjefe.ram@gmail.com)

### Editora ejecutiva

Dra. Diana Andrea Herrera-Sánchez  
(dianaaherrera@outlook.com)

### Coeditores

Dra. Sandra Nora González Díaz  
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,  
sgonzalezdiaz@yahoo.com)

Dr. Guillermo Velázquez Sámano  
(gvelazquezsamano@yahoo.com)

### Editores de Sección

Dr. Miguel Ángel Villasís Kever  
Metodología de la Investigación  
Dr. Laura Berrón Ruíz  
Inmunología

### Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz  
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez  
Dra. Désirée Larenas Linnemann  
Dr. Eleazar Mancilla Hernández  
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez  
Dra. María Eugenia Vargas Camaño

## Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

### Argentina

Dr. Martín Bozzola

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

### Brasil

Dr. Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia  
e Inmunopatologia

Dr. Antonio Condino Neto  
Universidade de São Paulo

### Chile

Dra. Paula Duarte

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

### Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola San Juan

Asociación Colombiana de Asma Alergia e  
Inmunología

### Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e  
Inmunología Clínica

### Ecuador

John Zambrano Haboud

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e  
Inmunología

### España

Dr. Antonio Valero Santiago

Sociedad Española de Alergia e Inmunología  
Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

### Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón

Hispanic American Allergy Asthma  
& Immunology Association

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruíz



## Comité editorial internacional

### Panamá

Dr. Paulo Barrera

Asociación Panameña de  
Alergología e Inmunología Clínica

### Paraguay

Dra. Ana Elizabeth Buoggermini

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espínola Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e  
Inmunología

Dr. Ricardo Meza Britéz

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e  
Inmunología

### Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila

Sociedad Peruana de Inmunología  
y Alergia

### Portugal

Mário Morais-Almeida

Sociedad Portuguesa de  
Alergología e Inmunología  
Clínica

### República Dominicana

Antonio J Castillo V.

Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

### Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl

Sociedad Uruguaya de Alergología

### Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borges†

Sociedad Venezolana de Alergia, Asma e  
Inmunología

## Comité editorial nacional

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dra. Eunice Giselle López Rocha

**Revista Alergia México**, año 69, Suplemento 1, enero 2022, es una publicación trimestral, órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editor responsable: Martín Bedolla Barajas. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C. Diseño: Ruth Jiménez Segura. Corrección: Maricela Martínez Álvarez y Ángel Alberto Frías, José Antonio Franco Rico. Asistente editorial: Elizabeth Gallardo. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

## Contents

## Contenido

### Review article

- s1 Anaphylaxis caused by vaccines**  
Pablo Perea-Valle, Carlos Julio Delgado-Aguirre,  
Belkis Grindeli Villafuerte-Domínguez, Blanca Estela Del Río-Navarro
- s15 Asthma and COVID-19**  
José Jesús López-Tiro, Elvia Angélica Contreras-Contreras,  
Nancy Nayeli Cruz-Arellanes, Mario Alberto Camargo-Pirrón,  
Erick Oswaldo Cabrera-Buendía, Guadalupe Isadora Ramírez-Pérez,  
Guillermo Vega-Acevedo
- s24 Environmental pollution and allergy**  
Sandra Nora González-Díaz, Cindy Elizabeth de Lira-Quezada,  
Rosaura Virginia Villarreal-González, José Ignacio Canseco-Villarreal
- s31 Latex allergy: a review on the most important aspects**  
Sandra Nora González-Díaz, Alejandra Macías-Weinmann,  
Maricela Hernández-Robles, Natalhie Acuña-Ortega
- s38 Pollen-food syndrom. A review with a twist**  
Patricia María O'Farrill-Romanillos, José Efraín Bermúdez-Márquez,  
Edwin Daniel Maldonado-Domínguez, Nancy Valeria López-Moreno,  
Juan José Reyes-Aguilar, Karen Lilian Rivera-Alvarado,  
Silvia Paulina Ruiz-López, Diana Andrea Herrera-Sánchez
- s46 Vitamin D and respiratory allergy: state of the art**  
Daniela Rivero-Yeverino, Aída Inés López-García, Christopherson Gengyng  
Caballero-López, Juan Jesús Ríos-López, José Sergio Papaqui-Tapia,  
Elisa Ortega-Jordá Rodríguez, Armando Álvarez-Rivera,  
Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Edgar Flores-Gonzaga
- s55 Latex allergy: therapeutic options**  
Claudia Elizabeth Jiménez-Carrillo, Karen Miroslava Piña-Ramos,  
Carolina Meza-Arrayales, Kathya Pamela Villaruel-Flores,  
Alejandro García-Aguirre
- s69 Autoimmunity in chronic urticaria. A historical and current perspective**  
María Guadalupe Hurtado-Avilés, María Guadalupe Carmen Martínez-Reculez,  
María Eugenia Vargas-Camaño, María Isabel Castrejón-Vázquez
- s81 Penicillin allergy**  
Margarita Ortega-Cisneros, Victoria Leilani Moras-Villela,  
Angélica Delgado-Bañuelos, Ileana María Madrigal-Beas, Yoal Aguilar-Chávez,  
Itzel Vianey Ochoa-García, Miguel Ángel Chávez-Meléndez,  
Noemí Gómez-Hernández
- s94 The diagnostic approach to difficult-to-treat asthma and severe asthma**  
Marco Venancio-Hernández, Elizabeth Mendieta-Flores,  
Jeannette Mendiola-Marín, Angélica Kathya Alaniz-Flores,  
Mireya Reyes-Arellano

### Artículo de revisión

- s1 Anafilaxia causada por vacunas**  
Pablo Perea-Valle, Carlos Julio Delgado-Aguirre,  
Belkis Grindeli Villafuerte-Domínguez, Blanca Estela Del Río-Navarro
- s15 Asma y COVID-19**  
José Jesús López-Tiro, Elvia Angélica Contreras-Contreras,  
Nancy Nayeli Cruz-Arellanes, Mario Alberto Camargo-Pirrón,  
Erick Oswaldo Cabrera-Buendía, Guadalupe Isadora Ramírez-Pérez,  
Guillermo Vega-Acevedo
- s24 Contaminación ambiental y alergia**  
Sandra Nora González-Díaz, Cindy Elizabeth de Lira-Quezada,  
Rosaura Virginia Villarreal-González, José Ignacio Canseco-Villarreal
- s31 Alergia al látex: una revisión sobre los aspectos más importantes**  
Sandra Nora González-Díaz, Alejandra Macías-Weinmann,  
Maricela Hernández-Robles, Natalhie Acuña-Ortega
- s38 Síndrome polen-alimento. Revisión con un toque**  
Patricia María O'Farrill-Romanillos, José Efraín Bermúdez-Márquez,  
Edwin Daniel Maldonado-Domínguez, Nancy Valeria López-Moreno,  
Juan José Reyes-Aguilar, Karen Lilian Rivera-Alvarado,  
Silvia Paulina Ruiz-López, Diana Andrea Herrera-Sánchez
- s46 Vitamina D y alergia respiratoria: estado del arte**  
Daniela Rivero-Yeverino, Aída Inés López-García, Christopherson Gengyng  
Caballero-López, Juan Jesús Ríos-López, José Sergio Papaqui-Tapia,  
Elisa Ortega-Jordá Rodríguez, Armando Álvarez-Rivera,  
Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Edgar Flores-Gonzaga
- s55 Alergia al látex: opciones terapéuticas**  
Claudia Elizabeth Jiménez-Carrillo, Karen Miroslava Piña-Ramos,  
Carolina Meza-Arrayales, Kathya Pamela Villaruel-Flores,  
Alejandro García-Aguirre
- s69 Autoinmunidad en urticaria crónica. Perspectiva histórica y actual**  
María Guadalupe Hurtado-Avilés, María Guadalupe Carmen Martínez-Reculez,  
María Eugenia Vargas-Camaño, María Isabel Castrejón-Vázquez
- s81 Alergia a la penicilina**  
Margarita Ortega-Cisneros, Victoria Leilani Moras-Villela,  
Angélica Delgado-Bañuelos, Ileana María Madrigal-Beas, Yoal Aguilar-Chávez,  
Itzel Vianey Ochoa-García, Miguel Ángel Chávez-Meléndez,  
Noemí Gómez-Hernández
- s94 Abordaje diagnóstico del asma difícil de tratar y asma grave**  
Marco Venancio-Hernández, Elizabeth Mendieta-Flores,  
Jeannette Mendiola-Marín, Angélica Kathya Alaniz-Flores,  
Mireya Reyes-Arellano

## Anaphylaxis caused by vaccines

### Anafilaxia causada por vacunas

Pablo Perea-Valle,<sup>1</sup> Carlos Julio Delgado-Aguirre,<sup>1</sup> Belkis Grindeli Villafuerte-Domínguez,<sup>1</sup> Blanca Estela Del Río-Navarro<sup>1</sup>

#### Abstract

Even though the SARS-CoV-2 pandemic represents a historical challenge, science has had an exponential development, and the current vaccination campaigns are proof of this. Unfortunately, along came misinformation and myths regarding their production and their adverse effects. For this reason, we have considered of utter importance to review anaphylaxis, one of the most feared vaccine adverse events. Anaphylaxis can be defined as a life-threatening acute and systemic allergic reaction, with a wide clinical spectrum, which can be explained by many immunological mechanisms, and whose diagnostic complexity demands the fulfillment of strict criteria. Though infrequent, any vaccine has the potential to trigger anaphylaxis. In the United States, for the new SARS-CoV-2 vaccines, rates from 1:200 000 (Pfizer-BioNTech) to 1:360 000 doses (Moderna) have been estimated. Vaccine adverse events can be mediated by hypersensitivity reactions, either allergic or not. Unlike a typical drug allergy, rarely is the active ingredient responsible for the reaction. Therefore, excipients must be considered during the approach to this problem. Vaccine associated anaphylaxis has to be referred to an allergist so as to guarantee the maximum benefit for the patient and improve the vaccines' security profile.

**Key words:** Hypersensitivity; Anaphylaxis; Vaccination

#### Resumen

A pesar de la difícil situación que se enfrenta con la actual pandemia de COVID-19, la ciencia ha tenido un desarrollo exponencial. Si bien la inmunización contra esa enfermedad ha sido posible gracias a ello, desafortunadamente se ha acompañado de desinformación y mitos en torno a su fabricación y reacciones adversas. Por tal razón, es importante revisar una de las reacciones adversas a vacunas más temidas para el personal de salud y la población general, la anafilaxia. La anafilaxia se define como una reacción alérgica aguda y sistémica que puede poner en riesgo la vida; se asocia con distintos mecanismos inmunológicos, factores desencadenantes y manifestaciones clínicas. Su diagnóstico puede ser confuso, por lo que se han establecido diferentes criterios. Todas las inmunizaciones tienen el potencial de desencadenar anafilaxia, aunque este evento es poco frecuente. Respecto de las vacunas contra el coronavirus SARS-CoV-2, en Estados Unidos se ha reportado una tasa de anafilaxia de 1:200 000 para la vacuna Pfizer-BioNTech, y de 1:360 000 para la vacuna de Moderna. Al igual que un fármaco, las vacunas pueden presentar efectos adversos mediados por mecanismos de hipersensibilidad, pero a diferencia de lo que sucede con los medicamentos, el principio activo rara vez es el responsable; es más frecuente que las reacciones indeseadas se deban a los excipientes. La sospecha de una anafilaxia secundaria a su aplicación obliga a una oportuna referencia y a un correcto diagnóstico, tanto para el beneficio del paciente como para mejorar el perfil de seguridad de la vacuna.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad; Anafilaxia; Vacunación

<sup>1</sup>Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Pablo Perea-Valle.  
pablopv28@gmail.com

Recibido: 2021-10-03  
Aceptado: 2021-10-07  
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.989

## Introducción

La vacunación es uno de los programas más seguros y efectivos para la salud pública. Su éxito ha sido tal que varias de las enfermedades que previenen son poco conocidas por el personal de salud.

La actual pandemia de COVID-19 nos ha recordado la importancia de continuar la investigación sobre este tema; y si bien la cobertura mundial ha sido uno de los problemas más críticos, la reticencia a la inmunización es un desafío creciente en el que intervienen factores como la experiencia con los servicios de salud, los antecedentes familiares, la confianza en la ciencia y las autoridades competentes, así como las redes sociales para rechazar y demorar la aplicación de una vacuna.<sup>1</sup>

La percepción sobre la seguridad de las inmunizaciones es otro cofactor involucrado; de hecho, Ruitter *et al.* demostraron que una mayor apreciación de los riesgos que de los beneficios favorece el rechazo a esta intervención.<sup>2</sup> Por tal motivo, esta revisión tiene como objetivo recordar a los médicos que las vacunas tienen efectos adversos, como cualquier otro medicamento; y en efecto, estos pueden ser mediados por un mecanismo de hipersensibilidad. Asimismo, se ahonda en su correcta clasificación y su abordaje diagnóstico. Afortunadamente la anafilaxia es un evento muy raro tras la vacunación, por lo cual los beneficios de protección contra una enfermedad mortal sobrepasan abismalmente a los riesgos de esta.

En el caso de las vacunas para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se ha reportado en Estados Unidos una tasa de anafilaxia de 1:200 000 para la vacuna Pfizer-BioNTech, y de 1:360 000 para la vacuna de Moderna.<sup>3</sup>

## Definiciones de anafilaxia y anafilaxia inducida por vacunas

La anafilaxia es una reacción alérgica aguda y sistémica que puede poner en riesgo la vida y se asocia con distintos mecanismos inmunológicos, factores desencadenantes y manifestaciones clínicas. Es precisamente por esta variabilidad que se han establecido criterios, los cuales permiten diagnosticarla cuando se cumple al menos uno de tres escenarios.<sup>4</sup> (Cuadro 1).

Sin embargo, desde el punto de vista operativo, y con el objetivo de establecer una referencia para los estudios de seguridad de vacunas, The Brighton Collaboration Allergic Reactions Working Group elaboró una definición que asigna tres grados de certeza, dependiendo de la combinación de criterios mayores y menores, siendo el nivel 1 el caso con la mayor certeza diagnóstica y el nivel 3 el caso con la menor certeza diagnóstica (Cuadro 2). Para mantener una especificidad suficiente, el involucro de dos o más sistemas orgánicos es indispensable en cualquier nivel de la definición, y siempre debe incluir a los sistemas cardiovascular o respiratorio. Este trabajo constituye el estándar de oro en lo que concierne a los casos de anafilaxia posteriores a la inmunización.<sup>5</sup>

La World Allergy Organization también propuso una definición muy amplia.<sup>6</sup> Por su parte, el National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network elaboró una definición operacional más específica, aunque empleada principalmente para la evaluación clínica de los pacientes.<sup>7</sup>

## Epidemiología de la anafilaxia a vacunas

Todas las inmunizaciones tienen el potencial de desencadenar una anafilaxia, aunque es un evento muy poco frecuente. Un estudio histórico publicado por Bohlke *et al.*, estimó una tasa de incidencia de anafilaxia en niños y adolescentes de 0.65 (95 % IC, 0.21-1.53) casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas.<sup>8</sup> Un estudio poblacional más reciente que incluyó niños y adultos, identificó 33 casos de anafilaxia entre 25 173 965 dosis, es decir, 1.31 (95 % IC, 0.9-1.84) casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas. Entre otros hallazgos se puede mencionar que las tasas fueron similares por edad, destacando que no se identificaron casos en pacientes menores de 4 años, lo que probablemente se debe a la dificultad para aplicar los criterios de Brighton en este grupo etario y al predominio de casos de mujeres comparados con hombres. Asimismo, las tasas para una inmunización en específico fueron difíciles de cuantificar, ya que la mayoría de las vacunas fueron administradas concomitantemente. Sin embargo, se encontró que la vacuna trivalente de influenza fue el principal contribuyente al total con una incidencia de 1.35 (95 % IC, 0.65-2.47) casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas. Esto se puede explicar porque es la vacuna con el mayor número de dosis en el periodo evaluado.<sup>9</sup> (Cuadro 3).

En una revisión de 2016, la World Allergy Organization reportó una tasa estimada de anafilaxia a vacunas de entre uno en 100 000 a uno en 1 000 000.<sup>10</sup> Este cálculo es complejo, ya que un gran número de reacciones no es registrado o se obtiene a partir de una encuesta. En el caso de México, la anafilaxia está comprendida dentro de los eventos presuntamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de tipo grave, que generalmente se limitan a una presentación dentro de los primeros 30 días posteriores a la inmunización. De 2014 a 2019, se notificaron 13 365 eventos, de los cuales 10.2 % (1337) se catalogaron como graves; siendo las principalmente involucradas las vacunas contra la influenza, la vacuna contra la tuberculosis (BCG), la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tosferina, la poliomielitis, el *Haemophilus influenzae* tipo B y la hepatitis B (hexavalente) y la vacuna contra la difteria, la tosferina y el tétanos (DPT).<sup>11</sup>

## Fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por vacunas

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por vacunas pueden explicarse por los mecanismos fisiopatológicos que se detallan a continuación:<sup>12</sup> (Figura 1)

**Cuadro 1.** Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

## Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

1. Inicio agudo de la enfermedad (minutos a horas) con involucro de la piel, mucosas o ambos (urticaria generalizada prurito, eritema, edema de labios, lengua o úvula) y al menos uno de los siguientes:
  - a) Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, flujo espiratorio pico reducido, hipoxemia)
  - b) Presión arterial disminuida o síntomas asociados con disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes ocurren rápidamente tras la exposición a un alérgeno probable para el paciente en cuestión:
  - a) Involucro de piel o mucosas (urticaria generalizada, prurito, eritema, edema de labios, lengua o úvula)
  - b) Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, flujo espiratorio pico reducido, hipoxemia)
  - c) Presión arterial disminuida o síntomas asociados con disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)
  - d) Síntomas gastrointestinales súbitos (dolor abdominal, vómito)
3. Presión arterial disminuida tras la exposición a un alérgeno probable para el paciente en cuestión:
  - a) Pacientes pediátricos, presión arterial sistólica baja para la edad o una disminución mayor a 30 %, con respecto de la presión arterial sistólica
  - b) Pacientes adultos, presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg o una disminución mayor a 30 %, con relación a su basal

Fuente: referencia 4.

- Activación y degranulación de los mastocitos por el entrecruzamiento del receptor FcERI mediado por el complejo IgE/antígeno. Representa la reacción de hipersensibilidad tipo I de Gell y Coombs, en la cual los anticuerpos IgE producidos como respuesta a los antígenos, excipientes o proteínas residuales de las vacunas, se unen entrecruzadamente al receptor FcεRI localizado en los mastocitos y basófilos provocando la activación de estas células, y por lo tanto la liberación del contenido de sus mediadores preformados. Usualmente las manifestaciones clínicas se presentan dentro de los primeros minutos hasta cuatro horas después de la exposición al agente responsable.<sup>13,14</sup>
- Pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA, por sus siglas en inglés). El cuadro clínico dado por este mecanismo es indistinguible de una reacción de hipersensibilidad tipo I; sin embargo, cabe destacar dos aspectos, que IgE no participa en la liberación de los mediadores preformados y que puede darse aún con la primera exposición al agente en cuestión, es decir, no hay fases de sensibilización ni efectora.<sup>15</sup> Resumidamente, el desencadenante activa la cascada del complemento tras adherirse a anticuerpos IgG e IgM, con la consecuente producción de anafilotoxinas, estas se unen a sus respectivos receptores localizados en los mastocitos dando lugar a la liberación de sus mediadores. Esta vía explica por qué la administración de medicamentos micelares o liposomales puede derivar en una anafilaxia no alérgica.<sup>16</sup> Entre los fármacos de este grupo se encuentran algunas presentaciones de doxorubicina, anfotericina B y daunorubicina.<sup>17</sup>
- Activación directa de los mastocitos mediante la activación del receptor MRGPRX2 (Mas-related G protein-

coupled receptor X2). Otro tipo de anafilaxia no alérgica puede ser inducido por la activación directa del receptor MRGPRX2. Por esta vía puede no haber IgE específica detectable y los niveles de triptasa sérica pueden encontrarse en rangos de normalidad.<sup>18</sup>

### Componentes de las vacunas que pueden provocar anafilaxia

Como ya se ha comentado, al igual que un fármaco, las inmunizaciones pueden presentar efectos adversos mediados por mecanismos de hipersensibilidad. No obstante, a diferencia de lo que sucede con los medicamentos, rara vez el principio activo (los antígenos de las vacunas, como los microorganismos enteros, fragmentos de estos o toxoides) es el responsable. Es más frecuente que estas reacciones se deban a excipientes, por ejemplo estabilizadores, adyuvantes, conservadores, antibióticos, sustancias residuales del medio de cultivo, látex.<sup>19,20</sup>

#### Estabilizadores

##### Gelatina (mediada por IgE)

La gelatina es un producto derivado del colágeno parcialmente hidrolizado de mamíferos (porcinos o bovinos) o peces. Hay que tener en cuenta que la gelatina de origen bovino o porcino tienen una reactividad cruzada amplia entre ellas, mas no completa.<sup>21</sup> Es posible encontrar este excipiente en las vacunas contra el sarampión, la rubéola la parotiditis (SRP), la varicela, la influenza y la encefalitis transmitida por garrapatas.<sup>10</sup> Igualmente, puede hallarse en las vacunas contra la fiebre amarilla y la rabia.<sup>22</sup> Al contemplar esta sustancia como posibilidad etiológica de una anafilaxia a vacunas, esta no puede ser descartada si se tolera la ingesta de gelatina. Lo

**Cuadro 2.** Definición de un caso de anafilaxia. Criterios de Brighton

Anafilaxia		
Los niveles 1 a 3 comprenden el espectro de certeza diagnóstica de anafilaxia, siendo el nivel el mayor grado de certidumbre		
Para todos los niveles de certeza diagnóstica		
La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio súbito</li> <li>• Progresión rápida de signos y síntomas</li> <li>• Involucro múltiple (<math>\geq 2</math>) de los siguientes sistemas orgánicos</li> </ul>		
<b>Nivel 1 de certeza diagnóstica</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> criterio dermatológico mayor</li> <li>• <math>\geq 1</math> criterio cardiovascular mayor o <math>\geq 1</math> criterio respiratorio mayor</li> </ul>		
<b>Nivel 2 de certeza diagnóstica</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> criterio cardiovascular mayor y <math>\geq 1</math> criterio respiratorio mayor o</li> <li>• <math>\geq 1</math> criterio cardiovascular o respiratorio mayor y</li> <li>• <math>\geq 1</math> criterio menor involucrando <math>\geq 1</math> sistema orgánico distinto (además de los sistemas cardiovascular o respiratorio) o</li> <li>• <math>\geq 1</math> criterio dermatológico mayor y <math>\geq 1</math> criterio cardiovascular menor o un criterio respiratorio menor</li> </ul>		
<b>Nivel 3 de certeza diagnóstica</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> criterio cardiovascular o respiratorio menor</li> <li>• <math>\geq 1</math> criterio menor de <math>\geq 2</math> o más sistemas orgánicos</li> </ul>		
No es anafilaxia		
Nivel 4		
Anafilaxia reportada, pero con evidencia insuficiente para cumplir cualquiera de los niveles de certeza diagnóstica ya especificados		
Nivel 5		
No es anafilaxia. No hay un inicio súbito ni una rápida progresión de los signos y síntomas		
Criterios para definir caso de anafilaxia	Mayores	Menores
Dermatológicos o de mucosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria o eritema generalizados</li> <li>• Angioedema, localizado o generalizado</li> <li>• Prurito generalizado con erupción cutánea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito generalizado sin erupción cutánea</li> <li>• Sensación generalizada de ardor</li> <li>• Urticaria en el sitio de aplicación de la vacuna</li> <li>• Hiperemia y prurito ocular</li> </ul>
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión</li> <li>• Diagnóstico clínico de choque no compensado sugerido por la combinación de al menos tres de los siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Taquicardia</li> <li>b) Llenado capilar <math>&gt; 3</math> s</li> <li>c) Volumen de pulsos centrales reducido</li> <li>d) Disminución o pérdida del estado de alerta</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circulación periférica disminuida sugerida por la combinación de al menos dos de los siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Taquicardia</li> <li>b) Llenado capilar <math>&gt; 3</math> s sin hipotensión</li> <li>c) Disminución del estado de alerta</li> </ol> </li> </ul>
Respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sibilancias bilaterales</li> <li>• Estridor</li> <li>• Edema de vía aérea superior (labios, lengua, faringe, úvula o laringe)</li> <li>• Dificultad respiratoria, caracterizada por al menos dos de los siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Taquipnea</li> <li>b) Uso aumentado de músculos respiratorios accesorios (esternocleidomastoideo, intercostales)</li> <li>c) Retracción</li> <li>d) Cianosis</li> <li>e) Quejido</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos seca persistente</li> <li>• Voz ronca</li> <li>• Dificultad respiratoria sin sibilancias o estridor</li> <li>• Sensación de obstrucción a nivel de la faringe</li> <li>• Estornudos, rinorrea</li> </ul>
Gastrointestinales		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Náusea</li> <li>• Vómito</li> </ul>
Laboratorio		Elevación de triptasa sérica superior al rango de normalidad

Fuente: Referencia 5.

cual se debe a que dicha vía permite su digestión en pequeños fragmentos peptídicos con menor potencial alergénico.<sup>23</sup>

Hay que recordar que la gelatina está hecha a base de tendones, cartilago y piel de algunos mamíferos, por lo que representa una fuente potencial de proteínas con grados variables de glicosilación. También puede obtenerse del pescado, aunque su composición de aminoácidos es tan diferente que no hay reactividad cruzada con su contraparte en mamíferos.<sup>24</sup> Este componente se puede hallar en distintos alimentos y en productos de uso médico, como agentes hemostáticos, líquidos intravenosos coloides, cápsulas, injertos y cánulas.<sup>25</sup>

Para su abordaje se puede recurrir a una IgE específica para gelatina o a pruebas epicutáneas, preparando un extracto que se obtiene al disolver 5g de gelatina azucarada de cualquier sabor en 5 mL de solución salina.<sup>26</sup>

En algunos países se ha quitado a la gelatina de las vacunas, o se ha optado por una variante completamente hidrolizada, lo que se ha asociado a una marcada disminución de las reacciones alérgicas a estas inmunizaciones.<sup>21</sup>

#### Alfa-gal (galactosa-alfa-1, 3-galactosa, mediada por IgE)

Este oligosacárido, que se encuentra en los tejidos de todos los mamíferos a excepción de los primates, debe tomarse en cuenta en anafilaxia a fármacos cuya manufactura se basa en líneas celulares de mamíferos o anticuerpos, tal es el caso del cetuximab.<sup>27</sup> Por lo tanto, los paciente sensibilizados a los residuos de alfa-gal provenientes de carne de mamíferos pueden tener una cosensibilización o una coalergeria a la gelatina.<sup>28</sup> Un reporte de caso es una anafilaxia a la vacuna contra la varicela zóster, en un paciente con alergia conocida a carnes rojas.<sup>29</sup>

Vacuna	Incidencia de anafilaxia
Vacuna que protege a los niños pequeños contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTaP)	0.95 por 1 000 000 de dosis 0.36 por 100 000 dosis 2.07 por 1 000 000 de dosis
Influenza	7 por 3 300 000 dosis (IIV) 0 entre 232 406 dosis (LAIV)
Sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)	0.06 por 100 000 dosis 5.14 por 1 000 000 de dosis
Varicela	0 por 1 300 000 dosis
Fiebre amarilla	0.42 a 1.8 por 100 000 dosis
Meningocócica conjugada (Men ACWY)	7 casos sospechosos entre 8 200 000 dosis
Virus de papiloma humano (VPH)	2.6 por 100 000 dosis

Fuente: referencia 67.

#### Dextrano (mediado por CARPA)

Las reacciones de hipersensibilidad a este estabilizador no son frecuentes, y son marcas específicas de las vacunas contra SRP y BCG las que se han visto involucradas, aunque ya no se encuentran disponibles en el mercado.<sup>30</sup> El dextrano puede hallarse ocasionalmente en las vacunas contra el rotavirus. Se ha planteado que el mecanismo fisiopatológico participante es la pseudoalergia relacionada con la activación del complemento.<sup>31</sup>

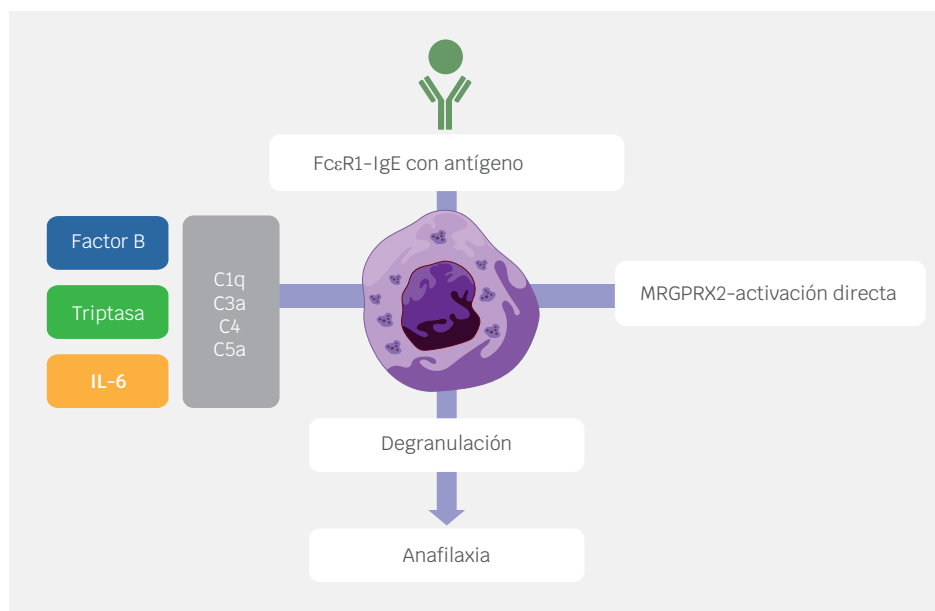


Figura 1. Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por vacunas pueden explicarse por los siguientes mecanismos fisiopatológicos: a) Activación y degranulación de los mastocitos por el entrecruzamiento del receptor FcεR1 mediado por el complejo IgE/antígeno. b) Pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA). c) Activación directa de los mastocitos mediante la activación del receptor MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2). El primero corresponde a una reacción de hipersensibilidad alérgica, mientras que los dos últimos explican las respuestas de hipersensibilidad no alérgicas. Referencia 12.



## Adyuvantes y conservadores

### AS03

AS03 es el nombre comercial de un adyuvante basado en escualeno empleado en productos de GlaxoSmithKline). En Canadá se reportó un aumento en la tasa de anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad inmediatas asociado con este adyuvante presente en la vacuna contra la influenza H1N1, pero hasta el momento no hay evidencia concluyente de que tales eventos se deben a este excipiente.<sup>32,33</sup>

### Timerosal

Este conservador es utilizado cada vez con menos frecuencia, debido a su contenido de mercurio y a la supuesta intoxicación con este metal pesado.<sup>34</sup> Sin embargo, se tiene que aclarar que el agente tóxico es el metilmercurio, no el etilmercurio (timerosal). Además, los estudios realizados al respecto no demuestran un vínculo entre la aplicación de las vacunas que contienen timerosal y los trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo.<sup>35</sup>

Zheng y Dreskin estudiaron un cuadro de anafilaxia en una paciente adulta tras recibir una vacuna contra la influenza que contenía timerosal. Proponen que actuó como hapteno, pero no pudieron demostrar la presencia de IgE específica.<sup>36</sup>

## Sustancias residuales del medio de cultivo

### Proteína de leche de vaca (mediada por IgE)

Kattan *et al.* documentaron ocho casos de pacientes pediátricos que tuvieron anafilaxia a los refuerzos de las vacunas DTaP, DTP o Tdap. Todos ellos tuvieron en común una alergia grave a la proteína de la leche de vaca, caracterizada por niveles elevados de IgE específica para leche y con antecedentes de reacciones a productos contaminados con trazas de leche. Los empaques de las marcas Adacel, Boostrix, Daptacel, Infanrix, Kinrix, Pediarix y Pentacel especifican que la toxina tetánica es producida mediante el crecimiento de *C tetani* en un medio Latham modificado, derivado de la caseína bovina; o en un medio Mueller-Miller que contiene ácidos casamino derivados de la leche de vaca. Si bien se debe continuar con el esquema de inmunización habitual, este estudio sugiere precaución al aplicar estas dosis de refuerzo en niños altamente sensibles a la proteína de leche de vaca.<sup>20,37</sup>

### Ovoalbúmina (mediada por IgE)

La alergia al huevo afecta entre 0.5 % y 2 % de la población pediátrica. La mayoría de los pacientes la superan en una edad escolar, aunque puede persistir ocasionalmente o debutar incluso en la etapa adulta.<sup>38</sup> En países en vías de desarrollo no se cuenta con información precisa respecto de su prevalencia; sin embargo, se considera que es una de las principales causas de alergia alimentaria.<sup>39</sup> Si bien algunas vacunas (SRP, influenza y fiebre amarilla) pueden contener

ovoalbúmina por el medio en el que se desarrollan, y anteriormente se recomendaba evitar su aplicación en pacientes alérgicos al huevo, estas directrices se han modificado recientemente.<sup>21</sup>

La vacuna SRP se produce en cultivos de fibroblastos de embriones de pollo, pero su contenido de ovoalbúmina se ha estimado en nanogramos.<sup>21,40</sup> Por lo tanto, es una cantidad muy reducida como para esperar que pudiera desencadenar una reacción alérgica, y no está contraindicada su aplicación en pacientes con alergia al huevo.<sup>41,42</sup>

Las vacunas contra la influenza (IIV y LAIV) derivan del cultivo del virus en embriones de pollo. Esto justificó su evitación en pacientes con esta alergia alimentaria, por la presencia de proteínas de huevo y reportes de anafilaxia tras su aplicación.<sup>43</sup> No obstante, esta última recomendación ha cambiado, ya que en la actualidad no solo existen vacunas recombinantes, sin uso de huevo, desarrolladas en líneas celulares de mamíferos; sino también en la fabricación habitual que ha limitado su contenido de ovoalbúmina a 1 µg por dosis, con un bajo riesgo de reacción alérgica. No es necesario dividir la dosis, ni realizar un abordaje diagnóstico previamente, ni asegurar la tolerancia a la ingesta de este alimento, siempre y cuando se cumpla con estas características.<sup>44</sup> Para asegurarse del tipo de inmunización y de su contenido de ovoalbúmina se puede consultar la página web <https://www.vaccinesafety.edu>, cuyos detalles se explican más adelante en este texto.

Las únicas vacunas para las cuales los pacientes con alergia a huevo ameritan una valoración previa por parte de un alergólogo son las de la fiebre amarilla y la fiebre Q, ya que son las inmunizaciones con la mayor concentración residual de proteína de huevo.<sup>44</sup>

### Levaduras

Las vacunas de hepatitis B y la cuadrivalente del virus de papiloma humano pueden contener proteínas residuales de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, hasta 25 mg por dosis y 7 µg por dosis respectivamente.<sup>21,45,46</sup> También se ha reportado en las vacunas neumocócica (PCV13) y en algunas contra meningococo y tifo oral.<sup>47</sup> La alergia a esta levadura y las reacciones adversas atribuidas a su presencia en las vacunas son muy raras. En caso de que el paciente refiera alergia en cualquiera de estas dos situaciones es conveniente realizar un abordaje diagnóstico.<sup>10</sup>

### Antibióticos

Es probable que las vacunas SRP, contra la poliomielitis y la influenza contengan pequeñas cantidades de neomicina, gentamicina, polimixina B y estreptomina, las cuales se usan para evitar la contaminación del medio de cultivo con bacterias u hongos.<sup>30</sup> Si bien las dosis terapéuticas tienen una nimia probabilidad de provocar una reacción sistémica, la asociación con las inmunizaciones no ha sido bien docu-

mentada al tratarse de trazas. De abordar a un paciente con una alergia inmediata confirmada a estos antibióticos se recomienda evitar la aplicación de vacunas que los contengan.<sup>48</sup>

### Látex (mediado por IgE)

La exposición a látex en las vacunas se relaciona con el empaque, ya sea en los viales o en los émbolos de las jeringas.<sup>10</sup> A diferencia de lo que sucede con los productos de látex flexibles, la forma del látex en estos componentes no permite su fácil extracción.<sup>49</sup> Es por esta razón que los cuadros de anafilaxia a vacunas secundarios al látex son muy infrecuentes. Al momento de aplicar una inmunización en un paciente alérgico al látex, solo se requiere tener la precaución de emplear guantes libres de este producto.<sup>21</sup>

### Liposoma pegilado (mediado por IgE o CARPA)

En las nanopartículas pegiladas, el polietilenglicol (PEG) es un compuesto de poliéter derivado del óxido de etileno conjugado en forma de micela (monocapa lipídica) o liposoma (bicapa lipídica) que se utiliza como plataforma de administración de distintos productos. Este componente se encuentra habitualmente como excipiente en artículos, por ejemplo laxantes, corticoesteroides, antibióticos, cosméticos, emolientes y jabones.<sup>50</sup> En el caso de las inmunizaciones, el PEG está presente en las vacunas de ARNm.<sup>51</sup> Los alérgenos potenciales de la vacuna de Pfizer-BioNtech son el 2-[polietilenglicol-2000]-N y la N-ditetradecilacetamida, mientras que el de la vacuna de Moderna es el PEG2000 dimirostoil glicerol.<sup>52,53</sup>

La alergenidad del PEG se correlaciona con su peso molecular.<sup>19</sup> Si bien se han descrito reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE y CARPA, hasta el momento es limitada la evidencia sobre el componente responsable de los efectos adversos reportados para las vacunas contra COVID-19. Las agencias europea y estadounidense que regulan medicamentos recomiendan que no se les aplique la segunda dosis a los pacientes con una reacción de hipersensibilidad documentada a cualquier vacuna contra la COVID-19, o alguno de sus componentes.<sup>54</sup>

Para el abordaje diagnóstico no hay extractos aprobados de PEG para su uso en humanos. El único PEG puro de uso clínico y disponible comercialmente para pruebas cutáneas es la solución de Macrogol a 10 % (PEG 3350). Otros protocolos recomiendan usar el PEG contenido en las presentaciones de esteroides inyectables, ya que no habría interferencia con la interpretación inmediata de estos estudios; sin embargo, es la concentración de PEG que contienen es baja.<sup>55,56</sup>

### Polisorbatos (mediados por IgE o CARPA)

Los polisorbatos son estructuralmente similares a PEG al contar con múltiples cadenas repetidas derivadas del óxido de etileno. Al tener cualidades similares se utilizan también como excipientes en múltiples fármacos, y en el caso de las inmunizaciones son potenciales alérgenos de las vacunas de

AstraZeneca ChAdOx1, Ad26.COVS.2.S y Novavax NVX-CoV2373.<sup>54,57</sup>

Pacientes alérgicos al polisorbato se han sensibilizado vía polietilenglicol, por medio de un mecanismo mediado por IgE.<sup>50</sup> Se ha reportado reactividad cruzada entre PEG 3350 y PS80 en pacientes que han presentado reacción para ambos, teniendo como fundamento la similitud de las estructuras químicas de ambos componentes.<sup>58</sup> Es importante comentar el trabajo realizado por Bruusgaard-Mouritsen *et al.*, en el cual tres de los 10 pacientes alérgicos a PEG presentaron pruebas cutáneas positivas para polisorbato 80 a 20 %. Sin embargo, no es claro si estos resultados se traducen a una reacción de hipersensibilidad cruzada clínicamente relevante.<sup>59</sup>

Para conocer los componentes de las inmunizaciones y las concentraciones a las que se encuentran, y de esta manera determinar las pruebas diagnósticas, se recomienda el sitio web del Institute for Vaccine Safety, dependiente del departamento de Salud Internacional de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins. En la sección *Vaccine information* hay un apartado acerca de los componentes de las vacunas donde se pueden encontrar tablas de componentes, excipientes y alérgenos (<https://www.hopkinsvaccine.org/>).<sup>60</sup>

## Diagnósticos diferenciales

Cuando no se cumple con la definición de anafilaxia, se tienen que considerar diagnósticos alternativos, más frecuentes que la anafilaxia asociada con vacunas (Cuadro 4).

### Síndrome oculorrespiratorio

El síndrome oculorrespiratorio se presenta dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aplicación de una vacuna. Se caracteriza por algunos de los siguientes síntomas: hiperemia conjuntival bilateral, síntomas respiratorios (tos, odinofagia, disfagia, sibilancias, dificultad respiratoria y opresión torácica) o edema facial. No se trata de una reacción de hipersensibilidad inmediata; y se asocia a vacunas de influenza con alta concentración de partículas de viriones agregados.<sup>61</sup>

### Síncope vasovagal

Se distingue de la anafilaxia por una hipotensión transitoria asociada con bradicardia, en lugar de taquicardia. Puede ocurrir a cualquier edad, aunque se ha convertido en una reacción adversa frecuente entre los adolescentes, quienes se encuentran en una situación de mayor riesgo.<sup>62</sup>

### Episodio hipotónico hiporreactivo

En un lactante, dentro de las primeras seis horas tras recibir una vacuna, el episodio hipotónico hiporreactivo puede ser un diagnóstico diferencial. Consiste en la pérdida súbita del estado de alerta, hipotonía, palidez generalizada de tegumentos y la falta de respuesta a estímulos. No obstante, lo que va a diferenciarlo es la ausencia de compromiso cardiovascular, específicamente de hipotensión.<sup>63</sup>

**Cuadro 4.** Diagnóstico diferencial de la anafilaxia a vacunas

	Anafilaxia	Síncope vasovagal	Síndrome oculorrespiratorio	Episodio hipotónico hiporreactivo
Tiempo de inicio	Dentro de las primeras cuatro horas, aunque típicamente en los primeros 15 min	Durante o poco después de la aplicación	Dentro de las primeras 24 h	Dentro de las primeras seis horas
Síntomas respiratorios	Sibilancias, estridor	Normal o hiperventilación	Tos, odinofagia, disfagia, sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica	—
Síntomas cardiovasculares	Taquicardia, hipotensión	Bradicardia autolimitada, hipotensión	—	—
Síntomas cutáneos	Eritema generalizado, urticaria, angioedema prurito	Palidez generalizada, diaforesis, piel fría	Edema facial, hiperemia conjuntival bilateral	Palidez generalizada
Síntomas gastrointestinales	Dolor abdominal, vómito, diarrea	Náusea, vómito	—	—
Síntomas neurológicos	Pérdida o alteración del estado de alerta, sin respuesta a la posición en prono	Pérdida del estado de alerta autolimitada, buena respuesta a la posición en prono	—	Pérdida súbita del estado de alerta, falta de respuesta a estímulos, hipotonía
Edad	Cualquier edad	Predominio en adolescentes	Cualquier edad	Predominio en lactantes
Vacuna asociada	—	—	Influenza	—
¿Mediado por IGE?	Sí	No	No	No

### Abordaje diagnóstico de la anafilaxia a vacunas

Dada la importancia de las vacunas para la salud pública, la sospecha de una anafilaxia secundaria a su aplicación obliga a una oportuna referencia y a un correcto abordaje diagnóstico, no tan solo en beneficio del paciente sino también con el propósito de mejorar el perfil de seguridad de las vacunas. Los casos deben ser evaluados con criterios estrictos que permitan asignar una probabilidad; además, deben reportarse a la autoridad local competente.

El primer paso corresponde a la identificación del cuadro de anafilaxia. Posteriormente, se debe llevar a cabo una historia clínica exhaustiva y analizar la causalidad. El interrogatorio se debe enfocar en preguntas de alergias conocidas por ejemplo al látex, a los alimentos o a las inmunizaciones y sus componentes (20). El Global Advisory Committee for Vaccine Safety de la Organización Mundial de la Salud elaboró una lista de cotejo para establecer una relación de causalidad entre el evento estudiado y la aplicación de una vacuna.<sup>20</sup> Esto se justifica porque del universo de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación, es muy poco probable que el cuadro sea parte del conjunto de una verdadera reacción alérgica y en realidad se trate de una coincidencia.<sup>64</sup> De ser consistente con un reacción grave mediada por un me-

canismo de hipersensibilidad inmediata se debe proceder con la confirmación de la reactividad a la vacuna, para lo cual se cuenta con estudios *in vivo* y *ex vivo*<sup>14</sup> (Figura 2).

La pregunta en este punto es: ¿a todos los pacientes con una posible reacción de hipersensibilidad a vacunas se les debe someter a pruebas cutáneas o protocolos de dosis dividida? (Figura 3). Cheung *et al.* y Zafack *et al.* coinciden en que estas maniobras deben reservarse para aquellos con cuadro compatible con un mecanismo mediado por IgE que se presenta en la primera hora tras la aplicación de la vacuna, o con un evento congruente con anafilaxia, sin importar el intervalo de tiempo. Este procedimiento es suficientemente sensible para la correcta identificación de los pacientes con mayor riesgo de anafilaxia al repetir la inmunización. Si las pruebas cutáneas (epicutáneas e intradérmicas) son negativas, el reto a la vacuna se puede realizar según los protocolos de dosis única o uno de dosis dividida, es decir, 10 % del total en primera instancia y al cabo de 30 a 60 minutos el 90 % restante. Si las pruebas cutáneas son positivas, la vacuna responsable se contraíndica y se puede continuar con pruebas cutáneas a excipientes, marcas alternativas, un protocolo de desensibilización o solicitar títulos de anticuerpos IgG protectores para ponderar la necesidad de la vacuna.<sup>64,65</sup>

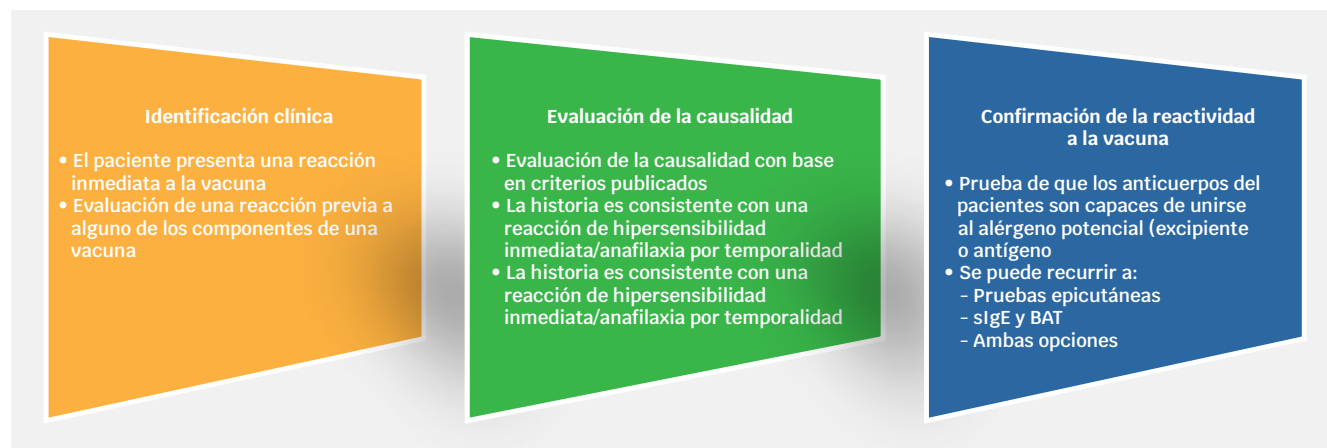


Figura 2. Abordaje sugerido para evaluar y reportar los casos de reacciones de hipersensibilidad inmediatas a vacunas. Referencia 14.

En un estudio en el que participaron 20 voluntarios sanos sin antecedentes de alergia alimentaria o a fármacos, o de reacciones adversas a vacunas, Wood *et al.* definieron las concentraciones no irritativas para las pruebas cutáneas para vacunas. Por esta razón, para las pruebas epicutáneas se utiliza la vacuna sin diluir, mientras que para las pruebas intradérmicas se emplea la dilución 1:100. Hay que tener en cuenta que se trata de una muestra reducida, que los datos de las dosis irritativas se basan en la experiencia clínica y que ni su sensibilidad ni su especificidad han sido determinadas.<sup>66,67</sup>

Si las pruebas cutáneas son positivas, y se considera indispensable la inmunización en el paciente afectado y no se cuenta con una presentación alternativa, entonces se debe aplicar la vacuna en dosis graduales. Este protocolo debe conducirse en un ambiente controlado, por personal capacitado, espaciando cada porción a intervalos de 15 a 30 minutos de tolerancia y vigilancia por una hora al concluirlo. Cabe destacar que aun finalizando el proceso exitosamente, el paciente debe ser considerado como alérgico a la vacuna en cuestión. A continuación, se desglosa el protocolo de desensibilización cuando el volumen total es de 0.55 mL:

- 0.05 mL de la dilución 1:10.
- 0.05 mL de la vacuna sin diluir.
- 0.1 mL de la vacuna sin diluir.
- 0.15 mL de la vacuna sin diluir.
- 0.2 mL de la vacuna sin diluir.

### Anafilaxia a vacunas contra COVID-19

En el periodo que comprende del 14 de diciembre al 23 de diciembre de 2020, se aplicaron 1 893 360 primeras dosis de la vacuna contra la COVID-19 de la marca Pfizer-BioNTech. Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) identificaron 21 casos reportados mediante el Vaccine Adverse Event Reporting

System (VAERS) que cumplían con los criterios de Brighton para anafilaxia, dando así una tasa de 11.1 casos por 1 000 000 de vacunas administradas.

La mediana de tiempo entre la recepción de la inmunización y el inicio de síntomas fue de 13 minutos, en 15 pacientes las manifestaciones clínicas se presentaron al cabo de 15 minutos, mientras que en 18 de ellos el cuadro debutó en los primeros 30 minutos. Los síntomas más frecuentes fueron urticaria, angioedema, erupción cutánea y sensación de *cuero extraño en laringe*. De los pacientes con anafilaxia, 21 % comentaron tener antecedentes de alergias o reacciones alérgicas, y siete pacientes ya habían tenido un episodio previo de anafilaxia (uno después de recibir la vacuna contra la rabia, y otro posterior a la vacuna contra la influenza A [H1N1]).<sup>68,69</sup>

En el reporte del 14 de diciembre de 2020 al 18 de enero de 2021, se señala que de un total de 9 943 247 vacunas aplicadas, los CDC identificaron 66 casos de anafilaxia: 47 tras la vacuna de Pfizer-BioNTech (4.7 casos por 1 000 000 de vacunas administradas) y 19 después de la vacuna Moderna (2.5 casos por 1 000 000 de vacunas administradas).<sup>70</sup>

Mientras tanto, en el Reino Unido en el primer día de la campaña de vacunación contra COVID-19 se reportaron dos casos de anafilaxia en los primeros minutos luego de la aplicación de la vacuna de Pfizer-BioNTech, así como un tercer caso de una reacción alérgica que no requirió epinefrina.<sup>71</sup>

La incidencia de anafilaxia secundaria a estas vacunas se reporta como hasta 10 veces mayor que la alcanzada con otras inmunizaciones (11.1 casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas comparados con 0.65 casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas). Rasmussen *et al.* realizaron un estudio que incluyó a 61 pacientes con sospecha de una reacción alérgica a las vacunas contra COVID-19. De este total, solamente nueve cumplieron con los criterios de Brighton para definir

un caso de anafilaxia a vacunas, pero después de haber realizado un abordaje diagnóstico no se comprobó ningún caso de anafilaxia inmediata a causa de estas vacunas. De 55 pacientes que presentaron una reacción a la primera dosis, 52 de ellos fueron inmunizados en una segunda ocasión sin presentar efectos adversos.<sup>72</sup>

Como se comentó, el PEG es el alérgeno potencial de los casos de anafilaxia reportados tras la aplicación de las vacunas contra COVID-19, específicamente de las de ARNm (Pfizer-BioNTech y Moderna). Si bien las reacciones de hipersensibilidad a este componente pueden ser graves e incluso fatales, la alergia a PEG es rara.

Hasta el momento de elaboración de este trabajo, solo se ha reportado un caso de anafilaxia a la vacuna de Pfizer-BioNTech en el que el PEG fue el alérgeno responsable. Se trató de una mujer de 52 años con antecedente de múltiples reacciones alérgicas a distintos productos que contienen PEG (azitromicina, champús, acondicionadores, geles de ducha, pastas dentales y enjuagues bucales). Sus pruebas epicutáneas fueron positivas para PEG 4000 a 1%.<sup>73</sup> El diagnóstico de una alergia a PEG es complejo y amerita una revisión

extensa por separado. Sin embargo, es importante tener esta sospecha diagnóstica en personas que refieran múltiples reacciones alérgicas a productos estructuralmente no relacionados. Asimismo, hay que recordar que mientras mayor sea el peso molecular del PEG, mayor es su potencial alérgico, y que este componente se encuentra de manera habitual como excipiente en artículos como laxantes, corticosteroides, antibióticos, cosméticos, emolientes y jabones, entre otros.<sup>50</sup>

### Conclusión

Como en cualquier otro fármaco, la anafilaxia es un evento que puede presentarse tras la aplicación de una vacuna. No obstante, es un escenario poco frecuente y sus beneficios superan el riesgo reportado. También es importante recordar que la anafilaxia puede ser mediada por mecanismos de hipersensibilidad no alérgicos.

El entendimiento de los criterios diagnósticos y los escenarios clínicos de una anafilaxia a vacunas es crucial para ofrecer una atención oportuna y referir al paciente a un alergólogo que pueda profundizar en los desencadenantes posibles y otorgar un plan de inmunización seguro.

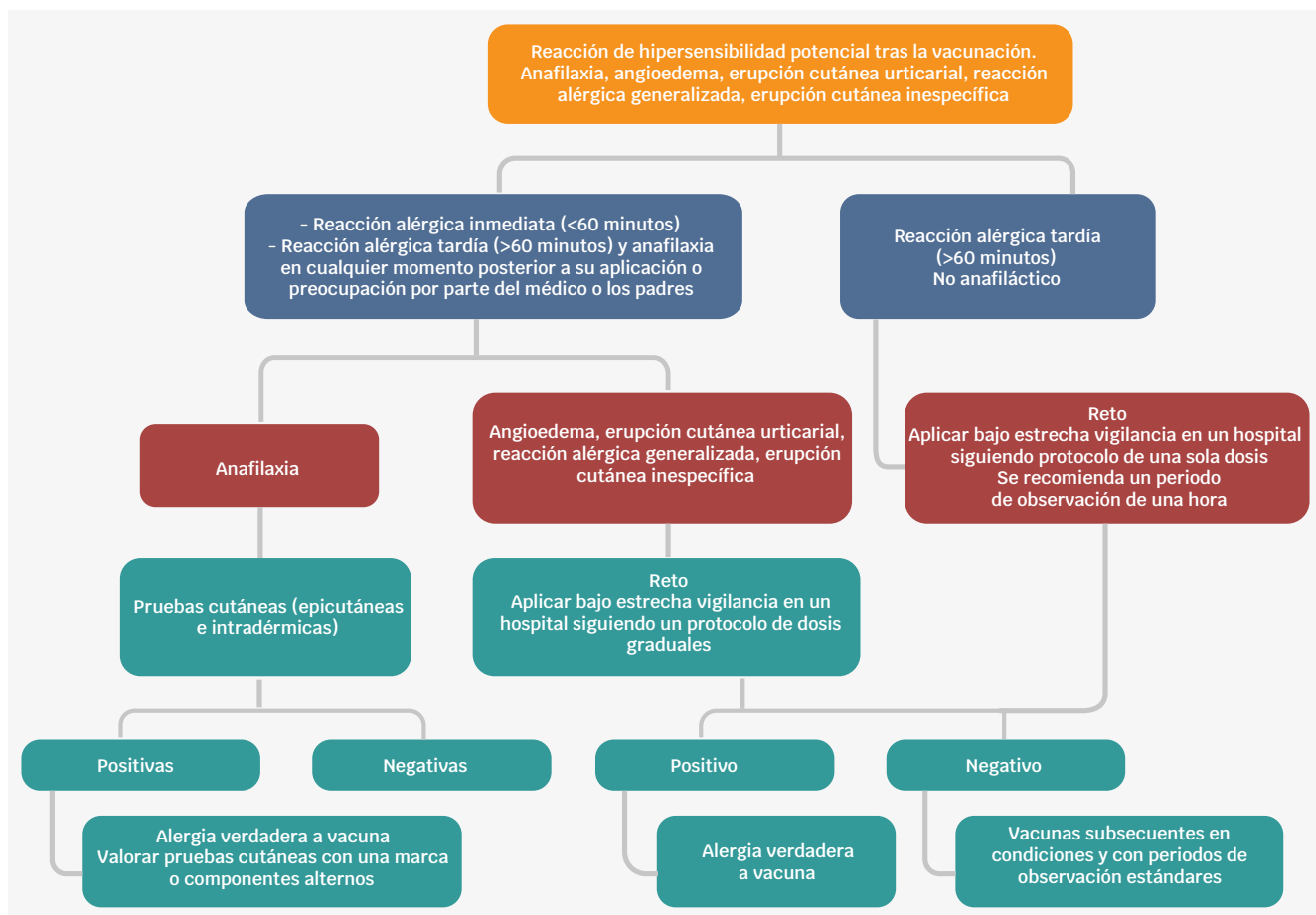


Figura 3. Algoritmo sugerido para el abordaje de las reacciones de hipersensibilidad a vacunas. Referencia 68.

Respecto a las vacunas contra SARS-CoV-2, queda relativamente contraindicada la aplicación de una vacuna de ARNm si se sospecha una reacción alérgica a PEG. Si el paciente ha tolerado la vacuna contra la influenza u otro fármaco inyectado que contenga polisorbato 80, entonces se puede optar por las vacunas contra COVID-19 de AstraZeneca o Janssen/Johnson & Johnson. En la Figura 4 se sugiere un algoritmo para vacunar a los pacientes según su riesgo para presentar reacción adversa.

### Agradecimientos

Al doctor Joaquín Alberto Alejandro Pimentel Hayashi por sus comentarios y recomendaciones para la elaboración de este artículo de revisión.

### Declaración conflictos de interés

Los autores declaran que no tiene conflictos de interés que declarar respecto a este artículo.

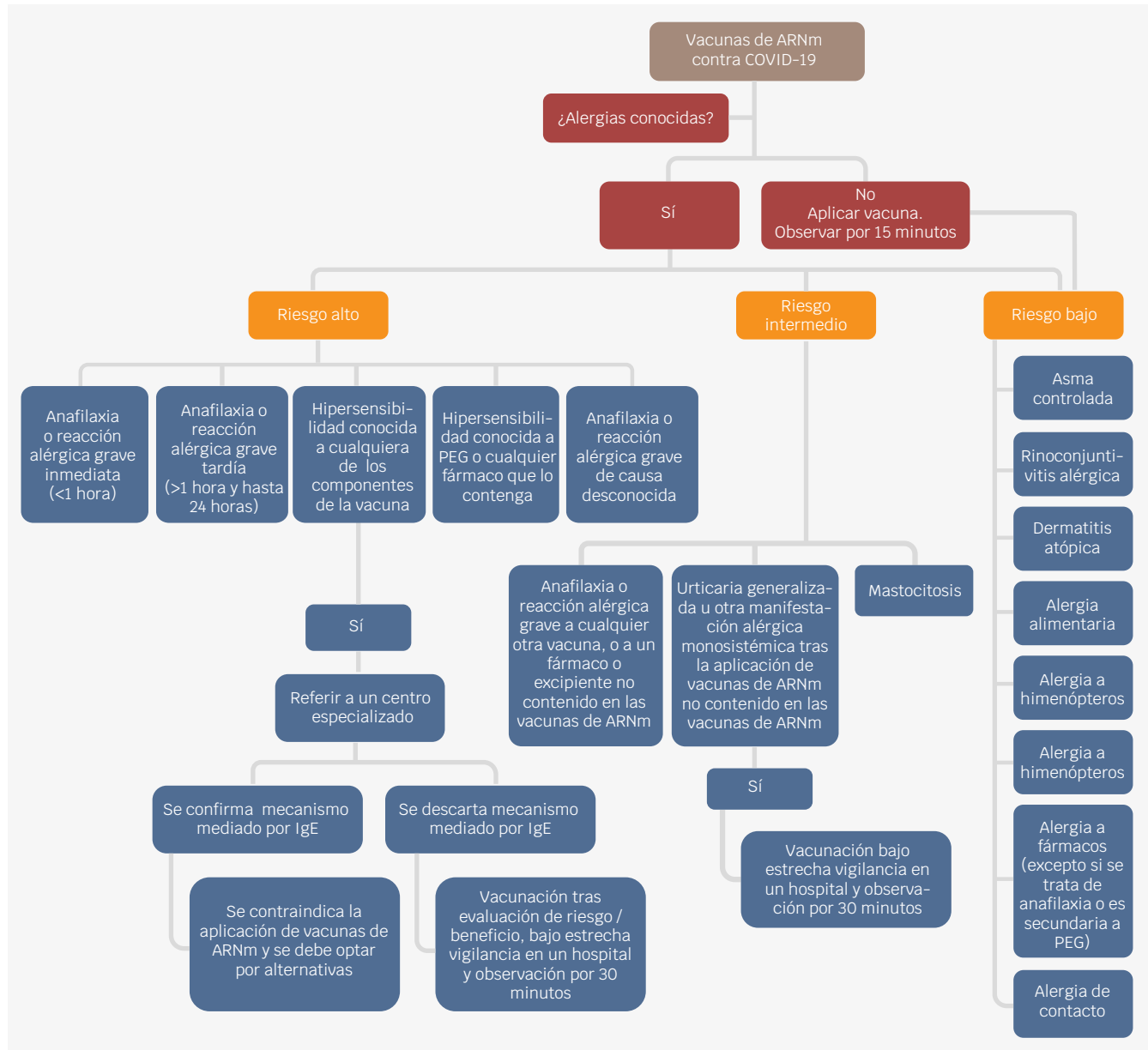


Figura 4. Este diagrama de flujo fue traducido y adaptado a partir del elaborado por el Paul-Ehrlich-Institut y el Robert Koch Institut en conjunto con las sociedades científicas AEDA, DGAKI, NORA y DDG. Se puede observar que el abordaje dependerá del riesgo de presentar una reacción adversa. Cabe destacar que la referencia a un servicio de alergia y un periodo de vigilancia más extenso se justifican en los grupos de riesgo moderado y alto. Referencia 77.

## Referencias

- Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(8):1763-73. DOI: 10.4161/hv.24657
- Ruiter RA, Kessels LT, Peters GJ, Kok G. Sixty years of fear appeal research: current state of the evidence. *Int J Psychol.* 2014;49(2):63-70. DOI: 10.1002/ijop.12042
- Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J.* 2021;14(2):100517. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100517
- Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1082-123. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
- Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT, et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine.* 2007;25(31):5671-4. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.063
- Vanlander A, Hoppenbrouwers K. Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine.* 2014;32(26):3147-54. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.096.
- McNeil MM. Vaccine-Associated Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy.* 2019;6(3):297-308. DOI: 10.1007/s40521-019-00215-0
- Bohlke K, Davis RL, Marcy ; SM, Braun ; MM, Destefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics.* 2003;112(4):815-20. DOI: 10.1542/peds.112.4.815
- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):868-78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.048
- Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016 Sep 16;9(1):32. DOI: 10.1186/s40413-016-0120-5
- Ceballos-Liceaga S, Carbajal-Sandoval G, Sánchez-Novoa P, León-Álvarez G, Romualdo-Tello NM, González-Caballero A. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Dirección General de Epidemiología; 2021. Disponible en: [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/42\\_Manual\\_ESAVI.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/42_Manual_ESAVI.pdf)
- Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, et al. Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):221. DOI: 10.3390/vaccines9030221
- Murphy K, Weaver C. Allergy and allergic diseases. En: Murphy K, Weaver C, editores. *Janeway's immunobiology.* 9na ed. New York, USA: Garland Science; 2017. p. 80-103.
- Stone CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(12):2694-706. DOI: 10.1111/bcp.14112.
- Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms. *Pharmacology.* 2018;101(1-2):104-10. DOI: 10.1159/000479878
- Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol.* 2014;61(2):163-73. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.038
- Wang H, Wang HS, Liu ZP. Agents that induce pseudo-allergic reaction. *Drug Discov Ther.* 2011;5(5):211-9. DOI: 10.5582/ddt.2011.v5.5.211
- Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, Muñoz-Cano R, Martín M, Gastaminza G. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Rep.* 2018;8(1):11628. DOI: 10.1038/s41598-018-29965-8
- Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA. Hidden dangers: recognizing excipients as potential causes of drug and vaccine hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):2968-82. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.002
- Radice A, Carli G, Macchia D, Farsi A. Allergic reactions after vaccination: translating guidelines into clinical practice. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51(2):51-61. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.86
- Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):628-40. DOI: 10.1111/pai.12762
- Miller CK, Mendoza JC, Coop CA. Anaphylaxis to MMR vaccine mediated by IgE sensitivity to gelatin. *Mil Med.* 2020;185(9-10):e1869-71. DOI: 10.1093/milmed/usaa058
- Sakai Y, Yamato R, Onuma M, Kikuta T, Watanabe M, Nakayama T. Non-antigenic and low allergic gelatin produced by specific digestion with an enzyme-coupled matrix. *Biol Pharm Bull.* 1998;21(4):330-4. DOI: 10.1248/bpb.21.330
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(Suppl 23):1-250. DOI: 10.1111/pai.12563
- Jiang Y, Yuan IH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(4):366-74. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.017
- Kelso JM. Safety of influenza vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):383-8. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328354395d
- Houchens N, Hartley S, Commins SP, Claar D, Saint S. Hunting for a Diagnosis. *N Engl J Med.* 2021;384(5):462-7. DOI: 10.1056/NEJMcp2017588
- Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to succinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose- $\alpha(1, 3)$ -galactose ( $\alpha$ -gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth.* 2014;26(7):574-6. DOI: 10.1016/j.jclinane.2014.04.014
- Stone CA, Hemler JA, Commins SP, Schuyler AJ, Phillips EJ, Peebles RS, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1710-13.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.10.037
- Caubet JC, Ponvert C. Vaccine Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2014;34(3):597-613.

31. Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, Simone R, Peretti A, Ferro A, et al. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1233-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.015
32. Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Skowronski DM, Ouakki M, Toth E, et al. Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A/H1N1 (H1N1pdm09) vaccine. *Vaccine.* 2013;31(50):5989-96. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.033
33. Rouleau I, De Serres G, Skowronski DM, Drolet JP, Lemire C, Toth E, et al. Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada. *Vaccine.* 2014;32(28):3480-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.059.
34. Bigham M, Copes R. Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease. *Drug Saf.* 2005;28(2):89-101. DOI: 10.2165/00002018-200528020-00001
35. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics.* 2004;114(3):793-804. DOI: 10.1542/peds.2004-0434
36. Zheng W, Dreskin SC. Thimerosal in influenza vaccine: an immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(6):574-5. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60391-2
37. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Węgrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):215-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.046
38. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1413-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.040
39. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):304-9. DOI: 10.1067/mai.2002.126081
40. Merck. M-M-R II: highlights of prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020. p. 8. Disponible en: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/mmr\\_ii/mmr\\_ii\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf)
41. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(8):1049-57. DOI: 10.1586/14760584.2014.933079
42. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine.* 1996;14(2):131-4. DOI: 10.1016/0264-410x(95)00154-s
43. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020-2021. *Pediatrics.* 2020;146(4):e2020024588. DOI: 10.1542/peds.2020-024588
44. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA Guidelines – Vaccination of the egg-allergic individual. Australia: ASCIA; 2017. Disponible en: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/vaccination-of-the-egg-allergic-individual>
45. Merck. GARDASIL: highlights of prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; 2011. p. 28 Disponible en: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20%20biologics/published/Package-Insert---Gardasil.pdf>
46. Merck. RECOMBIVAXHB: highlights of prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; 2011. p. 10 Disponible en: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/recombivax\\_hb/recombivax\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf)
47. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, Lucia L, Peroni D, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. *Clin Transl Med.* 2015;4:3. DOI: 10.1186/s40169-014-0043-0
48. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity—update and overview. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(17-18):238-46.
49. Cullinan P, Brown R, Field A, Hourihane J, Jones M, Kekwick R, et al. Latex allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(11):1484-99. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01818.x
50. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(7):907-22. DOI: 10.1111/cea.12760
51. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021;384(7):643-9. DOI: 10.1056/NEJMra2035343
52. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
53. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
54. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, Rutkowski R, Wagner A. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(6):770-7. DOI: 10.1111/cea.13880
55. Kennard L, Rutkowski K, Mirakian R, Wagner A. Polyethylene glycol: not just a harmless excipient. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:2173. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.033
56. Lu IN, Rutkowski K, Kennard L, Nakonechna A, Mirakian R, Wagner A. Polyethylene glycol may be the major allergen in depot medroxy-progesterone acetate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3194-7. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.057
57. Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1533-40.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.003
58. Wenande E, Kroigaard M, Mosbech H, Garvey LH. Polyethylene glycols (PEG) and related structures: overlooked allergens in the perioperative setting. *A A Case Rep.* 2015;4(5):61-4. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000126
59. Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Garvey LH. Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(3):463-70. DOI: 10.1111/cea.13822
60. Institute for Vaccine Safety. Vaccine information: components of vaccines. Johns Hopkins. Bloomberg School of Public Health; 2020. Disponible en: <https://www.hopkinsvaccine.org/components.htm>
61. De Serres G, Toth E, Ménard S, Grenier JL, Roussel R, Tremblay M, et al. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four influenza seasons. *Vaccine.* 2005;23(28):3726-32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.01.154.



62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination: United States, January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(17):457–460. DOI: 10.1185/1756
63. Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine.* 2007;25(31):5875–81. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.061
64. Cheung A, Choo S, Perrett KP. Vaccine allergy? skin testing and challenge at a tertiary pediatric hospital in Melbourne, Australia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1541–49. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.025
65. Zafack JG, De Serres G, Rouleau I, Gariépy MC, Gagnon R, Drolet JP, et al. Clinical Approach Used in Medical Consultations for Allergic-Like Events Following Immunization: Case Series Report in Relation to Practice Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):718–27.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.048
66. Wood RA, Setse R, Halsey N; Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network Hypersensitivity Working Group. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):478–81. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.035
67. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008;122(3):e771–7. DOI: 10.1542/peds.2008–1002
68. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(2):46–51. DOI: 10.15585/mmwr.mm7002e1
69. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA.* 2021;325(8):780–1. DOI: 10.1001/jama.2021.0600
70. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US–December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325(11):1101–2. DOI: 10.1001/jama.2021.1967
71. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, Gurugama P, Ewan PW. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(6):861–3. DOI: 10.1111/cea.13874
72. Rasmussen TH, Mortz CG, Georgsen TK, Rasmussen HM, Kjaer HF, Bindslev-Jensen C. Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(5):e12044. DOI: 10.1002/clt2.12044
73. Paul-Ehrlich-Institut; Robert Koch Institute. How to proceed in case of positive allergy history prior to COVID-19 mRNA vaccination?. Paul-Ehrlich-Institut; 2021. Disponible en: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/flowchart-allergy-mrna-vaccination.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/flowchart-allergy-mrna-vaccination.pdf?__blob=publicationFile&v=3)

---

#### ORCID

Pablo Perea-Valle, 0000-0003-0157-3321; Carlos Julio Delgado-Aguirre, 0000-0001-6514-1371;

Belkis Grindeli Villafuerte-Domínguez, 0000-0001-5435-5278; Blanca Estela Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869

## Asthma and COVID-19

### Asma y COVID-19

José Jesús López-Tiro,<sup>1</sup> Elvia Angélica Contreras-Contreras,<sup>1</sup> Nancy Nayeli Cruz-Arellanes,<sup>1</sup> Mario Alberto Camargo-Piñón,<sup>1</sup> Erick Oswaldo Cabrera-Buendía,<sup>1</sup> Guadalupe Isadora Ramírez-Pérez,<sup>1</sup> Guillermo Vega-Acevedo<sup>1</sup>

#### Abstract

The COVID-19 pandemic has collapsed the health systems of many countries in the world and comorbidities in adults have exponentially increased their mortality; in matters of asthma, it has not been possible to establish a defining relationship in mortality. The clinical manifestations of asthmatic patients with SARS-CoV-2 are presented in a wide range; from asymptomatic to those who experience acute respiratory failure. The most sensitive method for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection is RT-PCR. Antigen and serologic tests are quicker than RT-PCR, but they are less sensitive. Radiologic studies and the computed tomography of the chest assist in the diagnosis and follow-up of SARS-CoV-2 infection. The use of spirometry for diagnosis and follow-up is restricted due to the elevated risk of contagion. It has been shown that eosinophilia and TH2 inflammation, due to their antiviral immune effect, are protective factors against severe SARS-CoV-2/COVID-19. Patients with mild asthma express less angiotensin converting enzyme receptors (ACE2), and those with neutrophilic asthma express it in greater proportion, which suggests more severe presentations of COVID-19. The conventional asthma treatment modulates the SARS-CoV-2/COVID-19 immune response, which is why patients with controlled asthma have non-severe manifestations of COVID-19, however, the mechanisms are not clear.

**Key words:** Asthma; SARS-CoV-2; COVID-19

#### Resumen

La pandemia de COVID-19 ha colapsado los sistemas de salud de muchos países del mundo y las comorbilidades en adultos han incrementado exponencialmente su mortalidad; respecto al asma, no se ha podido establecer una relación determinante en la mortalidad. Las manifestaciones clínicas del paciente con asma y SARS-CoV-2 se presentan con una amplia gama, desde asintomáticas hasta las que experimentan insuficiencia respiratoria aguda. El método más sensible para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es la RT-PCR. Las pruebas de antígeno y serológicas son más rápidas que la RT-PCR, pero menos sensibles. Los estudios radiológicos y la tomografía computarizada de tórax auxilian en el diagnóstico y seguimiento de la infección por SARS-CoV-2. El uso de la espirometría se restringe para el diagnóstico y seguimiento debido al alto riesgo de contagio. Se ha demostrado que la eosinofilia y la inflamación TH2, debido a su efecto inmunológico antivírico, son factores protectores contra SARS-CoV-2/COVID-19 severo. Los pacientes con asma leve expresan menos receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) y aquellos con asma neutrofílica expresan mayor proporción, lo que sugiere presentaciones más severas de COVID-19. El tratamiento convencional del asma modula la respuesta inmunitaria del SARS-CoV-2/COVID-19, por lo cual, los pacientes con asma controlados tienen manifestaciones no graves de COVID-19, aunque los mecanismos no están claros.

**Palabras clave:** Asma; SARS-CoV-2; COVID-19

<sup>1</sup>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: José Jesús López-Tiro.  
lopeztiro1@hotmail.com

Recibido: 2021-11-02  
Aceptado: 2021-11-07  
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1009

## Introducción

Después de la notificación del primer caso de infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19, el 31 de diciembre del 2019 en Wuhan China; se consideró una de las pandemias más importantes que ha enfrentado la humanidad, afectando considerablemente los aspectos sociales, culturales y económicos en la mayoría de los países a nivel mundial, catalogándola como un evento histórico sin precedentes y un verdadero reto para la comunidad científica.

Las desconocidas y complejas implicaciones inmunológicas, los mecanismos de virulencia, la alta contagiosidad del virus, el desencadenamiento de la tormenta de citocinas y el incontrolado proceso inflamatorio que conduce a la muerte han sido los principales focos de atención para el desarrollo de tratamientos y nuevas vacunas en tiempo récord, como nunca se había desenvuelto anteriormente. Históricamente, el asma, al ser calificado como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, se consideraba como un factor de mayor susceptibilidad de contraer al nuevo coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19, o bien, ser una irrevocable causa de condicionar daño pulmonar severo.

A lo largo de la pandemia, se estableció que los índices de morbilidad, severidad de la infección por el COVID-19 y la mortalidad en los pacientes con asma moderada a grave, no ha rebasado ni revelado diferencias significativas en comparación con la población en general. Comorbilidades como la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, afecciones productoras de procesos inflamatorios con perfil de citosinas mayoritariamente Th1, daño endotelial, involucramiento de otras vías de inflamación (complemento, cascada de coagulación, etc.), han sido las entidades que enmarcan un mal pronóstico tanto en la evolución como en los índices de mortandad por el SARS-CoV-2/COVID-19.

Los lineamientos difundidos por diferentes sociedades de la especialidad como la AAAAI, han establecido firmemente la carencia de pruebas que establezcan el asma como una causa que favorezca los índices de infección por el SARS-CoV-2/COVID-19; de igual manera, debe aclararse que el uso concomitante de esteroides inhalados, al ser un tratamiento controlador en los diferentes grados de severidad del asma, no habían sido aceptados en los casos leves de infección por COVID-19, sugiriéndose erróneamente la discontinuidad del tratamiento, anuncio que ha sido desmentido por las grandes organizaciones proponiéndose la no interrupción del tratamiento independientemente de las secuelas que pudiera condicionar la infección por COVID-19.

Aunque los mecanismos no han sido plenamente esclarecidos, los pacientes que desarrollan asma de fenotipo alérgico o eosinofílico productores de citosinas Th2, desenvuelven un componente antiviral alterando la expresión de receptores de la enzima convertidora de la angiotensina

2, principal vía de acceso del nuevo coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19, lo que se sugiere hipotéticamente, un mayor seguimiento en pacientes con asma grave con fenotipos, o endotipos, principalmente neutrofílico. El uso de anticuerpos monoclonales en asma severa no controlada como omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, entre otros, no debe discontinuarse. La postura de los principales colegiados establece que la continuidad del tratamiento a pesar de una infección concomitante por SARS-CoV-2/COVID-19 debe preservarse aplicándose de manera ambulatoria independientemente de las repercusiones que pudiera generar la inflamación por el COVID-19. Ante la remota posibilidad de un evento de broncoespasmo inducido por SARS-CoV-2/COVID-19, inclusive, generado por algún otro virus, debe evitarse el uso de nebulizadores; se ha confirmado que las micropartículas que se dispersan ante una nebulización son medios de transporte idóneos para el coronavirus, siendo un riesgo de contagio para las personas que conviven con el paciente contagiado.

La experiencia que se obtuvo en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México, durante los momentos críticos de la pandemia, tuvo una atención apegada a las recomendaciones establecidas por los colegiados nacionales e internacionales; en un grupo de 60 pacientes con asma de difícil control tratados con aplicación mensual de omalizumab, aproximadamente, 30 % de los pacientes padeció infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ninguno desarrolló complicaciones serias, hospitalización, ni se presentaron defunciones por COVID-19; lo anterior deduce que el manejo sostenido con el biológico y los tratamientos antiinflamatorios adicionales, ha sido de vital importancia para la prevención de complicaciones pulmonares o la muerte en pacientes con asma severa, sugiriéndose, ciertos mecanismos farmacológicos que controlen eficazmente el proceso inflamatorio inducido por el COVID-19.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión actual y sistematizada de la diversidad de información disponible, incluyendo los artículos principales relacionados con el SARS-CoV-2/COVID-19 y sus implicaciones en asma, revisión que se realizó en el periodo comprendido del 24 de agosto al 5 de octubre del 2021, a través de la plataforma PubMed® y datos 2019 CONACYT, empleando las palabras clave “asma”, “COVID-19”, “SARS Cov-2”, “epidemiology”, “fisiopatología”, “immunology asthma-COVID-19”, “diagnosis”, “treatment”; restringiendo las revisiones anecdóticas y reportes de casos aislados, con la finalidad de esclarecer con más detalle los mecanismos, por lo que un paciente asmático puede tener distintos riesgos de infección e inflamación ante una infección por SARS-CoV-2/COVID-19, condiciones que se están poniendo a la luz abrumadoramente a nivel nacional e internacional.

## Epidemiología

A nivel mundial, se ha reportado una incidencia variable del SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes asmáticos con registros desde 5.6 % en Corea del Sur hasta 11 % en los Estados Unidos de Norteamérica, sin embargo, no se han observado diferencias en la severidad y mortalidad en pacientes asmáticos hospitalizados por SARS-CoV-2 (6.9 %), en comparación con otros virus respiratorios como la influenza estacional (11 %), un comportamiento fuertemente contrastante a lo estimado al inicio de la pandemia en el que se conjeturaba que la presencia de asma podría aumentar la severidad o mortalidad durante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.<sup>1</sup> Otras comorbilidades como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad aumentan significativamente la mortalidad de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, elevando hasta tres veces el riesgo de desenlace fatal. La concomitancia con asma no está bien establecida debido a la poca cantidad de estudios al respecto.<sup>2</sup> A nivel nacional, hasta septiembre del 2021, se ha registrado un total de 3 528 972 casos confirmados de infección por el virus SARS-CoV-2, con una mortalidad de 7.6 % y una tasa de defunción de 762.3 por cada 100 000 habitantes, encontrándose como principales comorbilidades: hipertensión (14.6 %), obesidad (12.4 %), diabetes (11.3 %) y tabaquismo (6.7 %). No se cuenta con registros suficientes de pacientes con asma e infección por SARS-CoV-2/COVID-19.<sup>3</sup>

Diversos estudios han reportado que los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 y asma, podrían tener un riesgo de mortalidad significativamente menor en comparación con pacientes sin asma, sugiriendo que el asma podría ser un factor protector independiente para desarrollar desenlaces fatales por COVID-19, los mecanismos detallados que esclarezcan a la asociación entre el asma y la reducción del riesgo de mortalidad por COVID-19 no están muy claros.<sup>4</sup>

## Fisiopatología

Los coronavirus causan enfermedades en humanos y animales existiendo tres tipos: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio del oriente medio (MERS-CoV) y SARS-CoV-2, que pueden replicarse en el tracto respiratorio inferior y causar neumonía, la cual, puede ser fatal. El SARS-CoV-2 pertenece al género betacoronavirus, con 79 % de similitud genética con SARS-CoV y al coronavirus del murciélago RaTG13 con 98 % de semejanza.<sup>5</sup> El virus se transmite a través de gotitas respiratorias y aerosoles de persona a persona,<sup>6</sup> con una vía de transmisión fecal-oral posible pero no probada.<sup>5</sup> La inflamación incontrolada ocasiona daño multiorgánico que conduce a insuficiencia orgánica, especialmente de los sistemas cardíaco, hepático y renal.<sup>5</sup>

El primer paso en la infección es la unión del virus a una célula huésped a través de su receptor objetivo, el coronavirus se dirige principalmente a las células epiteliales de las

vías respiratorias, alveolares, células endoteliales vasculares y macrófagos del pulmón, los cuales, expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), siendo el receptor diana utilizado por SARS-CoV-2.<sup>5</sup> El virus al unirse a los receptores del huésped, entra a las células mediante endocitosis o fusión de membranas.

El coronavirus está formado por cuatro proteínas estructurales, las proteínas pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína S se expresa en la superficie viral y es la más importante para la unión y penetración celular del hospedador; esta proteína está compuesta por dos subunidades funcionales (S1 y S2).<sup>6</sup> La subunidad S1 consta de un dominio amino-terminal y un dominio de unión al receptor (RBD), este último, se une al receptor del ACE2, esta unión desencadena la endocitosis del virión SARS-CoV-2 y lo expone a proteasas endosomales.<sup>5</sup> La subunidad S2 juega un papel importante en la fusión de la membrana viral y celular del huésped,<sup>6</sup> consta de una región de péptido de fusión (FP) y dos regiones de repetición de heptada HR1 y HR2. Dentro del endosoma, la subunidad S1 se escinde, exponiendo el péptido de fusión, que se inserta en la membrana del huésped. La región S2 se pliega sobre sí misma para unir las regiones HR1 y HR2, esto conduce a la fusión de la membrana y libera el paquete viral en el citoplasma del hospedador. La proteína S de SARS CoV2 contiene un sitio de escisión similar a la furina, lo cual, podría contribuir al aumento de la infectividad del SARS-CoV-2. Además de la pre-escisión de la furina, también requiere serin proteasa celular TMPRSS2 para procesar adecuadamente la proteína S y facilitar la entrada a la célula huésped.<sup>5</sup>

Después de la fusión de la membrana, el virus ingresa en las células epiteliales alveolares pulmonares y el contenido viral se libera en su interior desarrollando la replicación y formación de ARN de cadena negativa por el ARN positivo de cadena simple preexistente a través de la actividad de la polimerasa (transcripción) y su posterior traducción. La proteína N viral se une al nuevo ARN genómico y la proteína M facilita la integración al retículo endoplásmico celular. Las nucleocápsides recién formadas se encierran en la membrana del RE y se transportan a la luz a través de vesículas de Golgi de la membrana celular al espacio extracelular por exocitosis. Las nuevas partículas virales están listas para invadir las células epiteliales adyacentes proporcionando material infeccioso fresco para la transmisión comunitaria a través de gotitas respiratorias.<sup>6</sup>

Los virus citopáticos, incluido el SARS-CoV-2, inducen lesiones y muerte de células y tejidos infectados como parte del ciclo de replicación viral. La infección viral y la replicación en las células epiteliales causan altos niveles de piroptosis con fuga vascular asociada. La piroptosis es una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada que se observa comúnmente en infecciones virales como el SARS-CoV-2. Las células epiteliales alveolares y los macró-

fagos alveolares detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y asociados a daño (DAMP), produciendo una ola de inflamación local que implica un aumento en la secreción de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas como IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , MCP1, CXCL-10 e IP-10 desdoblado una respuesta de tipo Th1. La tormenta de citocinas actúa como quimioatrayente de neutrófilos, monocitos, linfocitos T CD4+ y T CD8+, dirigiéndolos al sitio infectado, para luego, secuestrar el tejido pulmonar, siendo uno de los mecanismos que explique la linfopenia en el proceso activo de la enfermedad viral.<sup>5,6</sup> La infiltración incontrolada de células inflamatorias produce el daño en el pulmón a través de la secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno que actúan conjuntamente con el daño directo por el virus, generando un efecto dominó en todo el cuerpo.<sup>5</sup>

El asma es una enfermedad pulmonar asociada a mecanismos anormales en la reparación de las vías respiratorias con cambios inflamatorios y remodelación en estadios crónicos, la mayoría de los pacientes demuestran una respuesta inmunitaria predominantemente Th2 que involucra linfocitos Th2, eosinófilos, células linfoides innatas del grupo 2 y los mastocitos, todos bajo la acción de interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13. La comprensión actual de la interacción compleja entre asma y COVID-19 aún se encuentra incipiente. La prevalencia del asma en pacientes con COVID-19, ha sido controvertida.

El asma se caracteriza por mayor predisposición a exacerbaciones, secundario a infecciones virales, hipotéticamente se esperaba que en pacientes asmáticos se tendría mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, sin embargo, durante la pandemia se descubrió que los asmáticos eran menos susceptibles al virus y el SARS-CoV-2 no pareció ser factor desencadenante de exacerbaciones de asma.<sup>7</sup> La evidencia actual disponible, establece que el asma no parece aumentar el riesgo de complicaciones o mortalidad en infección por SARS-Cov-2/COVID-19.<sup>7</sup> Factores inmunorreguladores impulsados por un medio Th2 y Th17 han sido sugeridos como probables mecanismos que modifiquen el proceso inflamatorio inducido por COVID-19. Las características distintivas del asma como la eosinofilia y la inflamación tipo Th2, son potencialmente capaces de promover el aclaramiento viral e inducir la inmunidad antiviral, lo que explicaría la baja prevalencia de asma reportada en individuos con COVID-19.<sup>7</sup>

En respuesta a las infecciones virales, se sabe que los eosinófilos pulmonares funcionan como células presentadoras de antígeno para antígenos virales, regulando positivamente la expresión de MHC-I, MHC-II y moléculas coestimuladoras para activar linfocitos T CD8+ y reclutar células T específicas hacia virus promoviendo una inmunidad celular antiviral del huésped.<sup>7</sup> Los eosinófilos son potentes células pro inflamatorias y funcionan como células reguladoras implicadas en la inmunidad protectora, incluidas en la respuesta antiviral.<sup>8</sup>

Se ha demostrado la naturaleza protectora de la eosinofilia preexistente en pacientes con COVID-19 y asma; los pacientes con recuento absoluto de eosinófilos de 150 células/uL se asoció a una disminución en los ingresos hospitalarios; de igual manera, pacientes que mostraron eosinofilia presentaron una disminución en la mortalidad hospitalaria,<sup>8</sup> lo que sugiere que la eosinofilia puede ejercer efectos pro inflamatorios y antivirales alterando el curso evolutivo del COVID-19.<sup>7</sup> Las citocinas IL-4, IL-13 e IL19 reducen la expresión de ACE2 y TMPRSS2, vías de entrada celular del SARS-CoV-2, simultáneamente, se ha demostrado actividades antiinflamatorias inhibiendo la secreción de diversas citocinas incluyendo IL-1, IL-1b, TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-12, que están altamente implicadas en la patogénesis de COVID-19 y en el desarrollo de la tormenta inflamatoria. En pacientes con asma, se ha encontrado reducida la expresión de proteínas ACE2 acompañada de una menor expresión de furina y mayor expresión de ADAM17, una desintegrina que escinde ACE2 de la superficie<sup>7</sup> (Figura 1).

La expresión de ACE2, TMPRSS2 y furina se ha encontrado elevada en asma grave, particularmente, en el fenotipo neutrofílico, fenómeno no encontrado en asma leve a moderada, sugiriendo la posibilidad que pacientes con asma neutrofílica, tuvieran mayor riesgo a contagio o complicaciones por COVID-19.<sup>7</sup> Los tratamientos utilizados en asma como los antagonistas de leucotrienos, broncodilatadores inhalados y anticuerpos monoclonales, pueden modular la respuesta inmune durante la infección al SARS-CoV-2. Se ha reportado que la budesonida inhalada, suprime la síntesis de FSC-GM y otros mediadores inflamatorios, generando un mecanismo protector en las primeras etapas de la infección por SARS-CoV-2.<sup>7</sup> Similarmente, la ciclesonida inhalada puede inhibir la replicación genómica del SARS-CoV-2 dirigiéndose a la endonucleasa viral.<sup>1</sup>

La expresión de ACE2 y TMPRSS2 en esputo disminuye con el uso de CSI, lo que sugiere que en los pacientes con asma no se experimentan algunas manifestaciones graves y potencialmente mortales ante una infección por SARS-CoV-2/COVID-19.<sup>9</sup> Reportes similares indican que la budesonida, el formoterol y antagonistas muscarínicos de acción prolongada, pueden disminuir los títulos de virus y citocinas como IL6, IL8 e IFN- $\gamma$ . Por último, el uso de omalizumab en pacientes con asma, podría reducir la susceptibilidad a la infección por COVID-19 al incrementar la señalización del IFN, además de reducir los niveles circulantes de IL-33.

### Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del SARS-CoV-2/COVID-19 puede desarrollarse en condiciones clínicas leves asintomáticas, hasta condiciones clínicas graves como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción orgánica y muerte;<sup>10</sup> los virus del tracto respiratorio como rinovirus, virus respiratorio sincitial, herpes simple, enterovirus, influenza,

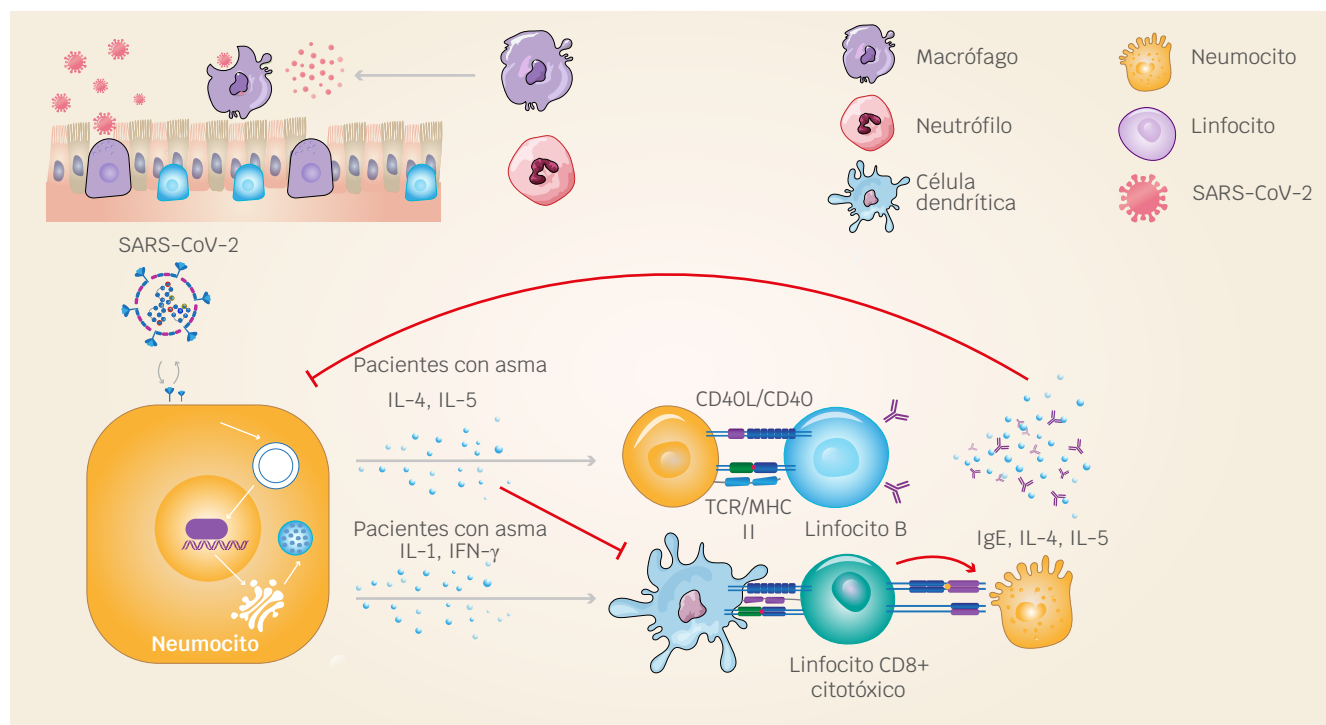


Figura 1. Mecanismos inmunológicos del SARS-CoV-2/COVID-19 en asma.

son causas frecuentes de ataques de asma. Diversas publicaciones, establecen que los coronavirus no pandémicos pueden causar ataques de asma en menor frecuencia; tampoco se ha demostrado una relación entre los coronavirus pandémicos (SARS-CoV y MERS-CoV) en los ataques de asma.<sup>11</sup>

Como se señaló inicialmente, se pensaba que el SARS-CoV-2/COVID-19 podría ser causa importante de exacerbaciones del asma, sin embargo, a lo largo de la pandemia y múltiples estudios, no se establecen datos concretos que respalden o refuten dicha asociación.<sup>12</sup> La carencia de exacerbaciones graves que hayan requerido asistencia hospitalaria alude que no existe relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en asma.<sup>13</sup>

Los síntomas del SARS-CoV-2/COVID-19, incluyen tos, disnea y opresión en el pecho, condiciones difíciles de distinguir en una exacerbación grave del asma, lo que podría dificultar el diagnóstico y un tratamiento oportuno.<sup>14</sup> No obstante, las sibilancias es un síntoma generalmente no asociado al SARS-CoV-2/COVID-19.<sup>15</sup> Diversos estudios han reportado que pacientes con asma grave no desarrollaron una forma agresiva del SARS-CoV-2/COVID-19 ni tampoco, hubo diferencias significativas en la atención de cuidados intensivos en relación con la población general. Las posibles explicaciones de este hecho, es que los fármacos utilizados, incluyendo el uso de los anticuerpos monoclonales para el control del asma, también pueden contribuir a la inhibición de la replicación viral.<sup>16</sup> Los esteroides inhalados, bronco-

dilatadoras de acción prolongada o terapias biológicas, han demostrado reducir sustancialmente el riesgo de complicaciones por COVID-19 en asma. Las principales guías en el manejo del asma han propuesto que, durante la pandemia por el SARS-CoV-2/COVID-19, no se suspendan los tratamientos, con la certeza de no reducir los riesgos y las complicaciones inducidas por el SARS-CoV-2/COVID-19.<sup>17</sup>

### Diagnóstico de COVID

Debido a la falta de un tratamiento curativo definitivo para el SARS-CoV-2/COVID-19, la solución más eficaz después de prevenir y controlar, es el diagnóstico oportuno y el aislamiento de las enfermedades. En los inicios de la pandemia, se han desarrollado diversas formas de diagnosticar SARS-CoV-2/COVID-19 tempranamente, como el método RT-PCR, análisis de muestras de sangre y estudios de imagen.<sup>18,19</sup>

### RT-PCR

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) se considera actualmente el método estándar de oro a nivel mundial para el diagnóstico preciso de COVID-19, ya sea en pacientes sintomáticos o portadores asintomáticos.<sup>20</sup> La RT-PCR es una prueba de diagnóstico que utiliza muestras de frotis nasal, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar. No se recomienda el uso de broncoscopia como método de diagnóstico para COVID-19, ya que el aerosol que genera representa un riesgo sustancial

tanto para los pacientes como para el personal sanitario. La broncoscopia se puede considerar solo en pacientes intubados cuando las muestras de las vías respiratorias superiores son negativas y otras herramientas de diagnóstico modificarían significativamente el manejo clínico.<sup>21</sup>

La RT-PCR es la técnica de diagnóstico utilizada en todo el mundo para detectar el SARS-CoV-2/COVID-19, siendo aprobada por la Organización Mundial de la Salud y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Los genes del coronavirus codifican proteínas estructurales que pueden convertirse en dianas moleculares identificables por RT-PCR. Las principales proteínas diana incluyen glicoproteínas de pico (S), envoltura (E), transmembrana (M), helicasa (Hel), nucleocápsida (N) y genes accesorios como la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), hemaglutinina -esterasa (HE), marco de lectura abierto 1a (ORF1a) y marco de lectura abierto 1b (ORF1b), etc. Para evitar resultados falsos negativos y reactividad cruzada con otros coronavirus endémicos, se deben examinar al menos dos dianas moleculares durante la RT-PCR del SARS-CoV-2.<sup>20</sup> Aún no se ha establecido la precisión de las pruebas de SARS-CoV-2; no obstante, se ha observado que la prueba de RT-PCR para el SARS-CoV-2 podría ser falsamente negativa debido a una carga viral insuficiente cuando se recolecta demasiado pronto o muy tarde durante el curso de la enfermedad. Los errores técnicos como el manejo o envío incorrecto son causa común de falsos negativos.<sup>22</sup> La especificidad de la prueba de RT-PCR se estima en 100 %, mientras que la sensibilidad es de 79 a 83 %.<sup>21</sup>

### Análisis de muestras de sangre

El virus del SARS-CoV-2 se puede detectar en el plasma en raras ocasiones y puede considerarse como un marcador de enfermedad grave a crítica; sin embargo, su función para ayudar al diagnóstico clínico es limitada.<sup>23</sup> La prueba serológica es un método de diagnóstico para detectar respuestas inmunes mediadas por anticuerpos contra agentes infecciosos. Las pruebas serológicas rápidas pueden considerarse una alternativa a las pruebas moleculares para identificar a los pacientes con COVID-19 cuando el acceso a las pruebas de PCR es limitado o inexistente.<sup>19</sup>

### Detección de anticuerpos

Los ensayos semicuantitativos o cuantitativos que evalúan el nivel de producción de anticuerpos no son considerados una prueba de elección para la infección aguda, aunque puede ser útil en el diagnóstico temprano. Los ensayos de detección de anticuerpos comúnmente se dirigen contra dos antígenos del SARS-CoV-2: la proteína nucleocápsida (N) o espiga (S).<sup>23</sup> En general, las pruebas que utilizan anticuerpos IgG o inmunoglobulina total tienen mayor precisión que las pruebas que detectan anticuerpos IgM o anticuerpos IgA. Es menos probable que las pruebas serológicas sean reactivas en los

primeros días o semanas de la infección teniendo una utilidad muy limitada para el diagnóstico en situaciones agudas.<sup>23</sup>

### Detección de antígenos

Puede detectar el virus SARS-CoV-2 en 15-20 minutos.<sup>20</sup> Las pruebas de detección de antígenos revelan la presencia de proteínas virales del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias. La proteína de la nucleocápsida viral es la diana elegida con mayor frecuencia, ya que está presente en gran abundancia en las muestras clínicas. La sensibilidad es de 56 %. Los resultados falsos-positivos ocurren con poca frecuencia. Se informa que la especificidad es alta > 97 %.<sup>23</sup> Una prueba rápida de antígenos se aplica principalmente dentro de los siete días posteriores al inicio de la infección, cuando la carga viral es lo suficientemente alta como para ser detectada por la prueba. La prueba rápida de antígeno no debe usarse por sí sola para detectar COVID-19 y no reemplaza las pruebas moleculares ya que es apropiada solo cuando el paciente tiene una carga viral alta.<sup>20</sup>

### Estudios de imagen

El sistema respiratorio es el órgano más selectivo por COVID-19, por lo que, en casos sospechosos es habitual solicitar como primera evaluación de imagen una radiografía de tórax. Su rendimiento diagnóstico en los estadios iniciales de la enfermedad es limitado debido a que no pueden detectarse hallazgos patológicos que únicamente pueden ser identificables en la tomografía computarizada de tórax (TCT).<sup>24</sup> Las pruebas de imagen tienen un papel importante en la detección y manejo de estos pacientes tanto en el diagnóstico como en la determinación de la gravedad de la enfermedad, además de guiar el tratamiento y valorar la respuesta terapéutica. La recomendación actual de la gran mayoría de las sociedades científicas y asociaciones radiológicas es que, las pruebas de imagen no deben emplearse como herramientas de detección de COVID-19, sino que deben reservarse para la evaluación de complicaciones.<sup>25</sup>

La radiografía de tórax es generalmente la primera prueba de imagen en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 por su utilidad, disponibilidad y bajo costo, aunque resulta ser menos sensible que la tomografía computarizada (TC). El estudio óptimo incluye las proyecciones postero-anterior (PA) y lateral en bipedestación. Es la prueba radiológica recomendada en primera instancia por el American College of Radiology (ACR). Además, es la única posible en los pacientes críticos o ingresados en la UCI. La sensibilidad de la radiografía de tórax portátil es menor que la de la TC (69 % *versus* 97-98 %). La radiografía de tórax puede ser normal en los casos leves o en las fases precoces de la enfermedad, los hallazgos son más extensos de los 10 a 12 días del inicio de los síntomas.<sup>25</sup>

Los hallazgos de la radiografía de tórax en pacientes con sospecha de COVID-19 son:

- Radiografía de tórax normal.
- Hallazgos típicos incluyen el patrón reticular, opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones con morfología redondeada y una distribución multifocal parcheada o confluyente. La distribución suele ser bilateral y periférica y predominantemente en los campos inferiores.
- Hallazgos atípicos o aquellos poco frecuentes o no descritos en neumonía COVID-19 incluyen: consolidación lobar, nódulo o masa pulmonar, patrón miliar, la cavitación y el derrame pleural, descrito solo en 3 % de los pacientes, siendo el más típico de la enfermedad avanzada.<sup>25</sup>

La menor sensibilidad de la radiografía de tórax para la detección de las opacidades en vidrio deslustrado, hallazgo más frecuente de la infección por COVID-19, puede pasar desapercibido, postulándose como la causa de baja sensibilidad de la radiografía de tórax respecto a la TCT en el diagnóstico inicial de la infección.

La TCT es una herramienta muy valiosa para el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19, tanto en la valoración inicial de la infección como en su seguimiento.<sup>24</sup> La TCT de alta resolución es una prueba accesible y rápida, se considera la prueba de imagen más sensible para detectar COVID-19, con una sensibilidad descrita de hasta 97%.<sup>25</sup> Las anomalías en la TC de tórax durante las primeras etapas de COVID-19 incluyen opacidades en vidrio deslustrado focales o multifocales en regiones periféricas afectando ambos pulmones en aproximadamente 50 a 75 % de los pacientes.<sup>22</sup> También se han descrito consolidaciones, reticulación periférica o patrón en empedrado. La Sociedad Holandesa de Radiología propone un consenso para el informe estructurado de los hallazgos en la TC torácica en los pacientes con sospecha de COVID-19, la clasificación CO-RADS, con una escala de sospecha de cinco puntos, desde muy bajo (CO-RADS 1) hasta muy alto (CO-RADS 5), desarrollada para pacientes con síntomas moderados a graves, en un entorno de prevalencia moderada a alta.<sup>25</sup>

En la actualidad, la mejor estrategia radiológica sigue sin definirse. El uso de TC para todos los pacientes parece no ser razonable en términos de tiempo, costo y exposición a la radiación, especialmente, porque el manejo y el enfoque terapéutico no depende sustancialmente de los resultados. Se sugiere que la TC debe reservarse para pacientes con un cuadro clínico indefinido, así como para el diagnóstico diferencial.<sup>21</sup>

### Espirometría en asma y COVID-19

Debido a las recomendaciones emitidas por la AAAAI, EAA-CI, ATS y CDC, la espirometría debe realizarse únicamente en condiciones especiales por el riesgo que conlleva su elaboración por el personal de salud. Hay poca información con respecto al uso de las pruebas de función pulmonar para

diagnóstico de asma durante la pandemia por COVID-19, sin embargo, existe un estudio realizado en el Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España; en el cual revisaron expedientes clínicos de pacientes con asma severa durante marzo y diciembre de 2020, obteniendo una muestra de 132 pacientes; 19 tuvieron diagnóstico de COVID-19, a todos se les realizó espirometría pre y pos-COVID-19, encontrando un mejor puntaje en la prueba de control de asma (ACT) y sin diferencias en la prueba de función pulmonar, concluyéndose este resultado a una mejor adherencia al tratamiento, miedo a exacerbaciones, y mayor protección personal en los pacientes asmáticos.<sup>14</sup>

### Tratamiento

Como se ha mencionado, el asma no parece ser un factor de riesgo importante para adquirir la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19 ni ha demostrado su relación para aumentar los riesgos de enfermedad grave o muerte.<sup>26,27,28</sup> Los consensos han establecido que el adecuado control del asma es fundamental para disminuir las complicaciones inducidas por el SARS-CoV-2/COVID-19, el mal control del asma está asociado a una mayor respuesta y tormenta de citosinas propiciadas por un proceso inflamatorio previo. Diversos estudios han encontrado una alta tasa de intubación y ventilación mecánica prolongada en adultos con asma previamente no controlada.<sup>29</sup>

Las medidas de protección emitidas por la Organización Mundial de la Salud para disminuir el riesgo de contagio por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y sus complicaciones, incluye el continuar el manejo que permita mantener el control del asma de acuerdo con la gravedad y el nivel de control terapéutico en el que se encuentre.<sup>30</sup> Los glucocorticoides inhalados, los broncodilatadores de acción prolongada, los glucocorticoides sistémicos y agentes biológicos aprobados para el control del asma, deben mantenerse ininterrumpidamente en pacientes que han sido infectados por SARS-CoV-2/COVID-19.<sup>31</sup> El manejo de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 debe ser igual al de un paciente no asmático siendo acorde a la gravedad de los síntomas que desarrolle durante el proceso inflamatorio por el COVID-19. Los esteroides inhalados y sistémicos, así como el uso de anticoagulantes y los diversos tratamientos biológicos que se han propuesto para el manejo y control del SARS-CoV-2/COVID-19, no tienen una acepción diferente en pacientes asmáticos. No hay pruebas sólidas de que los glucocorticoides inhalados o los agentes biológicos utilizados para el asma tengan un efecto deletéreo en el curso del SARS-CoV-2/COVID-19 sobre todo, cuando están plenamente indicados y han mostrado su eficacia en el asma.<sup>31,32</sup> Por otra parte, los agentes biológicos empleados para el asma grave (omalizumab, benralizumab, dupilumab, entre otros), no se consideran “inmunosupresores” que puedan promover las infecciones virales y tampoco se ha observado que dichos



biológicos interfieran con la respuesta a las nuevas vacunas empleadas para la prevención a contagio por el COVID-19.<sup>32</sup>

Los pacientes que emplean glucocorticoides orales por largos periodos y que los suspenden abruptamente, pueden tener una serie de consecuencias graves; por otro lado, tampoco se ha demostrado que reduzcan el riesgo de contraer la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 o la gravedad de esta. Las guías internacionales establecen seguir las pautas habituales para el inicio rápido de glucocorticoides sistémicos durante las exacerbaciones del asma e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ya que, el retrasar el tratamiento, puede aumentar el riesgo de una exacerbación potencialmente mortal. En caso de infección por COVID-19, los medicamentos inhalados deben administrarse con inhalador en lugar de un nebulizador para evitar la formación de aerosoles que contengan el virus y evitar la propagación de la enfermedad.<sup>32,33</sup>

La monitorización del flujo espiratorio máximo tiene el potencial de generar aerosoles durante la exhalación forzada o la tos provocada por la maniobra. Es prudente limitar la medición del PEF a lugares con suficiente ventilación requiriendo debidamente el equipo de protección personal; también, los pacientes pueden realizar la medición del PEF de forma aislada en casa antes de acudir al consultorio.<sup>34</sup>

## Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar es parte de la atención integral, permitiendo mejorar el estado funcional de los pacientes asmáticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.<sup>35</sup> Debe evaluarse cada paciente estableciendo la gravedad de las secuelas respiratorias, su tolerancia al ejercicio, comorbilida-

des (enfermedades cardiovasculares, musculoesqueléticas o neurológicas), así como problemas cognitivos, de lenguaje y psicosociales.<sup>36</sup> Existen varios ensayos clínicos que evalúan la capacidad de ejercicio, incluye la prueba de caminata de seis minutos, la prueba de caminata en cinta o la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. La duración de los programas de rehabilitación de ocho a 12 semanas, ha mostrado un efecto sustancial en la función pulmonar. Los ejercicios pulmonares empleados más recomendados son: Las intervenciones para cambiar el patrón respiratorio y el entrenamiento de los músculos ventilatorios.<sup>34</sup>

## Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una afección con una amplia gama de manifestaciones que ha sobrepasado los sistemas de salud de todos los países del mundo por su alta contagiosidad y mortalidad. Las comorbilidades asociadas que aumentan la mortalidad en infección por COVID-19 son las enfermedades crónicas mal controladas; el asma grave de fenotipo neutrofilico puede ser uno de ellos. El asma de fenotipo alérgico con patrón inflamatorio Th2 y eosinofilia reducen notoriamente la expresión de receptores de angiotensina 2 (ACE2), sugiriéndose ciertos factores protectores para desarrollar SARS-CoV-2/COVID-19 grave. El uso crónico de esteroides inhalados modula la respuesta inmunológica contra el SARS-CoV-2, recomendándose la no interrupción de estos, incluyendo los tratamientos biológicos en pacientes con asma. Se requieren más estudios para confirmar que el asma como entidad natural guarde una relación estrecha en la evolución y mortalidad por el SARS-CoV-2/COVID-19.

## Referencias

1. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in adult patients with COVID-19: prevalence and risk of severe disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):893-905. DOI: 10.1164/rccm.202008-3266OC
2. Wang Y, Chen J, Chen W, Liu L, Dong M, Ji J, et al. Does asthma increase the mortality of patients with COVID-19?: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(1):76-82. DOI: 10.1159/000510953
3. Dirección General de Epidemiología. COVID-19 México: información general. Gobierno de México; 2021 [Consultado el 05 Oct 21]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
4. Hou H, Xu J, Li Y, Wang Y, Yang H. The association of asthma with COVID-19 mortality: an updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3944-68. e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.08.016
5. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
6. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-20. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577
7. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q. Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(5):L880-91. DOI: 10.1152/ajplung.00547.2020
8. Ho KS, Howell D, Rogers L, Narasimhan B, Verma H, Steiger D. The relationship between asthma, eosinophilia, and outcomes in coronavirus disease 2019 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(1):42-8. DOI: 10.1016/j.anaai.2021.02.021
9. Ferastraoar D, Hudes G, Jerschow E, Jariwala S, Karagic M, de Vos G, et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Mar;9(3):1152-62.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.045
10. Gaspar-Marques J, van Zeller M, Carreiro-Martins P, Chaves Loureiro C. Severe asthma in the era of COVID-19: a narrative review. *Pulmonology.* 2021;S2531-0437(21)00089-1. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.04.001
11. Sarioğlu N. Asthma and COVID-19: what do we know? *Tuberk Toraks.* 2020;68(2):141-7. DOI: 10.5578/tt.69775

12. Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, Hawcutt DB. Pediatric asthma and COVID-19: the known, the unknown, and the controversial. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(12):3573-8. DOI: 10.1002/ppul.25117
13. Ochoa-Avilés AM, Ochoa-Avilés C, Morillo-Argudo DA, Molina-Cando MJ, Rodas-Espinoza CR, Chis Ster I, et al. Impact of COVID-19 pandemic on asthma symptoms and management: a prospective analysis of asthmatic children in Ecuador. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100551. DOI 10.1016/j.waojou.2021.100551
14. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):307-14.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.010
15. Codispoti CD, Bandi S, Patel P, Mahdavinia M. Clinical course of asthma in 4 cases of coronavirus disease 2019 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(2):208-10. DOI: 10.1016/j.anai.2020.05.009
16. Haroun-Díaz E, Vázquez-de la Torre M, Ruano FJ, Somoza-Álvarez ML, Alzate DP, González PL, et al. Severe asthma during the COVID-19 pandemic: clinical observations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2787-9. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.033
17. Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy.* 2020;75(7):1543-5. DOI: 10.1111/all.14348
18. Salahshoori I, Mobaraki-Asl N, Seyfaee A, Mirzaei Nasirabad N, Dehghan Z, Faraji M, et al. Overview of COVID-19 disease: Virology, epidemiology, prevention diagnosis, treatment, and vaccines. *Biologics.* 2021;1(1):2-40. DOI: 10.3390/biologics1010002
19. Zahan MN, Habibi H, Pencil A, Abdul-Ghafar J, Ahmadi SA, Juyena NS, et al. Diagnosis of Covid-19 in symptomatic patients: an updated review. *Vacunas.* 2021. DOI: 10.1016/j.vacun.2021.06.002.
20. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. DOI: 10.1111/joim.13091
21. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M, et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health.* 2020;8:383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383
22. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:226-30. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.069
23. Sánchez-Oro R, Torres-Nuez J, Martínez-Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Med Clin (Barc).* 2020;155(1):36-40. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.03.004
24. Martínez-Chamorro E, Díez-Tascón A, Ibáñez-Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal-Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed).* 2021;63(1):56-73. DOI: 10.1016/j.rx.2020.11.001
25. Díaz-Campos RM, García-Moguel I, Pina-Maiquez I, Fernández-Rodríguez C, Melero-Moreno C. Prevalence and Influence of COVID-19 in asthma control and lung function in severe asthma patients receiving biological treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):362-3. DOI: 10.18176/jiaci.0695.
26. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, Murray L, Stingone JA, Chan A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1027-34.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.026
27. Rosenthal JA, Awan SF, Fintzi J, Keswani A, Ein D. Asthma is associated with increased risk of intubation but not hospitalization or death in coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):93-5. DOI: 10.1016/j.anai.2020.10.002
28. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People with moderate to severe asthma. U.S. 2021 [Consultado el 16 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>
29. Akenroye AT, Wood R, Keet C. Asthma, biologics, corticosteroids, and coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):12-3. doi: 10.1016/j.anai.2020.05.001
30. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: what we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020 May 16;13(5):100126. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100126
31. Beaney T, Salman D, Samee T, Mak V. Assessment and management of adults with asthma during the covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020;369:m2092. DOI: 10.1136/bmj.m2092
32. Kouri A, Gupta S, Yadollahi A, Ryan CM, Gershon AS, To T, et al. Addressing reduced laboratory-based pulmonary function testing during a pandemic. *Chest.* 2020;158(6):2502-10. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.065
33. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
34. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al: Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(2):75-83. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000171
35. Clini EM, Crisafulli E. Exercise capacity as a pulmonary rehabilitation outcome. *Respiration.* 2009;77(2):121-8. DOI: 10.1159/000192773
36. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST

#### ORCID

José Jesús López-Tiro, 0000-0002-9863-4196; Elvia Angélica Contreras-Contreras, 0000-0002-3422-8770; Nancy Nayeli Cruz-Arellanes, 0000-0002-2594-2825; Mario Alberto Camargo-Pirón, 0000-0002-0531-6819; Erick Oswaldo Cabrera-Buendía, 0000-0002-6419-9077; Guadalupe Isadora Ramírez-Pérez, 0000-0001-5437-4364; Guillermo Vega-Acevedo, 0000-0002-9786-8476

## Environmental pollution and allergy

### Contaminación ambiental y alergia

Sandra Nora González-Díaz,<sup>1</sup> Cindy Elizabeth de Lira-Quezada,<sup>1</sup> Rosalaura Virginia Villarreal-González,<sup>1</sup> José Ignacio Canseco-Villarreal<sup>1</sup>

#### Abstract

Air pollution, climate change, and the decrease of biological diversity are major threats to human health. In the past decades, an increase in allergic diseases, including asthma and rhinoconjunctivitis, has been observed. Up to 40 % of the world population may have an allergic disease, which represents a significant impact on the quality of life of those who suffer from it, and environmental pollution is one of the causes of its presentation. Air pollution causes significant morbidity and mortality in patients with inflammatory airway diseases such as allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative stress in patients with respiratory diseases can induce eosinophilic inflammation in the airways, increase atopic allergic sensitization, and rise susceptibility to infections. Climate change has influenced exposure to extramural allergens and it is associated with exacerbations of respiratory diseases in the upper and lower airway. The interaction of indoor and outdoor environmental exposure and host factors can affect the development and progression of lifelong allergic diseases. The decrease of exposure to air pollutants has been associated with a favorable response in respiratory health, which is why it is necessary to implement measures that contribute to an improvement in air quality.

**Key words:** Allergy; Climate change; Pollution; Pollens

#### Resumen

La contaminación del aire, el cambio climático y la reducción de la diversidad biológica son amenazas importantes para la salud humana. En las últimas décadas se ha observado un aumento en las enfermedades alérgicas, incluyendo asma y rinoconjuntivitis. Hasta 40 % de la población mundial puede presentar alguna enfermedad alérgica, lo que representa un impacto significativo en la calidad de vida de quienes la padecen, siendo la contaminación ambiental una de las causas de su presentación. La contaminación del aire causa morbilidad y mortalidad significativas en pacientes con enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, como rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El estrés oxidativo en pacientes con enfermedades respiratorias puede inducir inflamación eosinofílica en las vías respiratorias, aumentar la sensibilización alérgica atópica y aumentar la susceptibilidad a infecciones. El cambio climático ha influido en la exposición a alérgenos extramuros y se asocia con exacerbaciones de enfermedades de la vía respiratoria superior e inferior. La interacción de las exposiciones ambientales en interiores y exteriores y los factores del huésped pueden afectar el desarrollo y la progresión de enfermedades alérgicas de por vida. La reducción de la exposición a los contaminantes del aire se ha asociado a una respuesta favorable en la salud respiratoria, por lo cual es necesario implementar medidas que contribuyan a la mejoría en la calidad del aire.

**Palabras clave:** Alergia; Cambio climático; Contaminación; Pólenes

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México

Correspondencia: Sandra Nora González-Díaz.  
sgonzalezdiaz@yahoo.com

Recibido: 2021-11-04

Aceptado: 2021-11-07

DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1010

## Introducción

La contaminación del aire, el cambio climático y la reducción de la diversidad biológica son amenazas importantes para la salud humana con efectos perjudiciales sobre una variedad de enfermedades crónicas no transmisibles, en particular las enfermedades respiratorias y cardiovasculares.

El alcance de la contaminación del aire, tanto en el interior como en el exterior, y el cambio climático, incluido el calentamiento global, están aumentando a proporciones alarmantes, especialmente en países en desarrollo con mayor industrialización.<sup>1,2</sup>

En las últimas décadas se ha observado un aumento en las enfermedades alérgicas incluyendo asma y rinoconjuntivitis. Hasta 40 % de la población mundial pueden presentar alguna enfermedad alérgica, representando un impacto significativo en la calidad de vida de quienes la padecen, siendo la contaminación ambiental una de las causas de su presentación.<sup>3</sup>

## Contaminación ambiental y su impacto en el mundo

La contaminación es la principal causa ambiental de enfermedad y muerte prematura en el mundo de hoy. Las enfermedades causadas por la contaminación han sido responsables de aproximadamente nueve millones de muertes en los últimos cinco años, 16 % del total de muertes en todo el mundo.<sup>4</sup>

En los últimos 50 años, 50 % de los bosques del planeta han sido destruidos y cada año 13 millones de hectáreas de bosque son deforestadas. A partir del 2020, dos tercios de la población mundial vivirá en áreas urbanas.<sup>5</sup>

En Latinoamérica y el Caribe, más de 100 millones de personas están expuestas a mayores niveles de contaminación que las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>6,7</sup>

## Tipos de contaminantes y fuentes

Los componentes más abundantes de la contaminación del aire en las zonas urbanas son el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), el ozono (O<sub>3</sub>) y el material particulado (PM). El dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) es abundante en las áreas industriales<sup>8,9</sup> (Cuadro 1).

El material particulado (Figura 1), contaminante del aire, incluye una mezcla de pequeñas partículas de sólidos, líquidos o mezcla de sólidos y líquidos, orgánicos e inorgánicos, naturales y antropogénicos, de composición variable, suspendidos en el aire.<sup>10</sup>

## Impacto del cambio climático en la salud

Las exposiciones durante largo y corto plazo a la contaminación por partículas finas (PM<sub>2.5</sub>), pueden causar la muerte prematura y efectos nocivos en el sistema de servicio de urgencias por infartos, eventos cerebrovasculares y exacerbación de enfermedades respiratorias crónicas.<sup>11</sup> El mayor número de muertes en ciudades de América Latina que se

**Cuadro 1.** Criterios de calidad del aire basados en los contaminantes<sup>2</sup>

Contaminante	Valores establecidos por la OMS*
PM <sub>2.5</sub>	5 µg/m <sup>3</sup> media anual 15 µg/m <sup>3</sup> media de 24 horas
PM <sub>10</sub>	15 µg/m <sup>3</sup> de media anual 45 µg/m <sup>3</sup> promedio de 24 horas
Ozon	100 µg/m <sup>3</sup> , máximo diario de 8 horas** 60 µg/m <sup>3</sup> media de 8 horas, temporada alta ***
Dióxido de nitrógeno	10 µg/m <sup>3</sup> de media anual 25 µg/m <sup>3</sup> media de 24 horas
Dióxido de azufre	40 µg/m <sup>3</sup> media de 24 horas

\*OMS = Organización Mundial de la Salud

\*\*Percentil 99, (tres a cuatro días de excedencia por año)

\*\*\*La temporada alta se define como un promedio de la concentración media de O<sub>3</sub> máxima diaria de ocho horas en los seis meses consecutivos con la concentración de O<sub>3</sub> promedio móvil más alta de los seis meses.

atribuyen a la contaminación ocurren en Argentina, Brasil y México, donde se han calculado más de 10 000 muertes al año. De acuerdo con la OMS, en México las ciudades con mayores niveles de PM<sub>10</sub> son Monterrey, Ciudad de México, Guadalajara, Puebla, Juárez y León; y las primeras dos tienen cifras inadecuadas de PM<sub>2.5</sub>.<sup>12</sup> Se han demostrado efectos adversos no solo con exposiciones altas de contaminantes, sino también bajas, afectando a personas con enfermedades preexistentes.

Los episodios de polvo de arena están asociados con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y morbilidad respiratoria. La contaminación del aire es la segunda causa principal de enfermedades no transmisibles (ENT). Debido a que las estimaciones de la carga aún no incluyen todos los resultados importantes (alergias, bajo peso al nacer, efectos cognitivos), el impacto general puede estar subestimado.<sup>7,13,14</sup>

## Impacto del cambio climático en la alergia

El aumento repentino de los niveles de contaminantes ambientales debido al desarrollo industrial y el tráfico de vehículos de motor urbano ha afectado la calidad del aire y, en consecuencia, la gravedad y la mortalidad por enfermedades alérgicas.<sup>12</sup> Los contaminantes ambientales actúan sobre el sistema inmunológico y respiratorio en desarrollo, lo que aumenta la posibilidad de efectos negativos sobre la maduración estructural y funcional del aparato respiratorio en los niños.<sup>15</sup>

Los factores ambientales como la contaminación ambiental pueden influir en el epigenoma, ocasionando cambios en los cromosomas que afectan la actividad y expresión de los genes, modificando el riesgo de enfermedades alérgicas.<sup>6</sup>

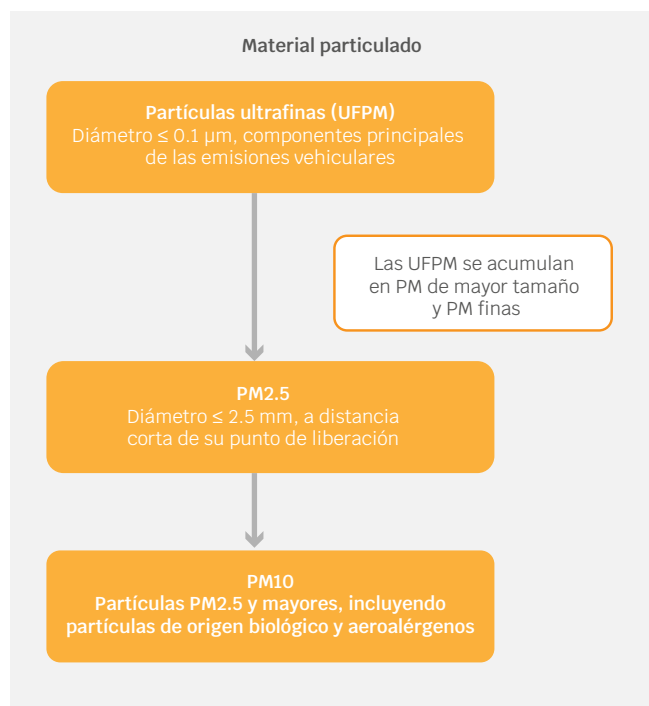


Figura 1. Origen y características del material particulado. Adaptado de referencia 9.

La contaminación del aire causa morbilidad y mortalidad significativas en pacientes con enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, como rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El estrés oxidativo en pacientes con enfermedades respiratorias puede inducir inflamación eosinofílica en las vías respiratorias, aumentar la sensibilización alérgica atópica y aumentar la susceptibilidad a infecciones.<sup>16</sup> Además, ocurre generación de estrés oxidativo por los contaminantes, jugando un papel en la inflamación alérgica de las vías respiratorias.<sup>17</sup>

La interacción de las exposiciones ambientales en interiores y exteriores y los factores del huésped pueden afectar el desarrollo y la progresión de enfermedades alérgicas de por vida.<sup>18</sup>

Las exacerbaciones de asma relacionadas con la contaminación del aire se deben a factores climáticos que favorecen la acumulación de contaminantes del aire a nivel del suelo, como el caso de los vehículos de motor.<sup>9</sup>

Algunos factores que contribuyen al aumento de síntomas pulmonares incluyen:

- Una función ciliar alterada de las células epiteliales.
- Aumento de la permeabilidad del epitelio de las vías respiratorias.
- Cambios inflamatorios en las células respiratorias.

- Modulación de la muerte y del ciclo de las células del sistema respiratorio.<sup>5,19</sup>

Los contaminantes del aire relacionados con el tráfico (TRAP) producidos por los vehículos de motor se componen de una mezcla compleja de PM, PM<sub>10</sub> o PM<sub>2.5</sub> y emisiones gaseosas que incluyen óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>), monóxido de carbono (CO), ozono y otros contaminantes del aire. La evidencia sugiere que los TRAP se asocian con crecimiento pulmonar reducido, función pulmonar más baja y desarrollo y exacerbación del asma.<sup>18</sup>

Se ha descrito que vivir dentro de los 300 m de una carretera interestatal se asocia con un aumento de tres veces en las probabilidades de asma. Las personas que viven dentro de los 800 m de un sitio industrial tienen 47 % más de probabilidades de tener asma.<sup>20</sup>

En un estudio realizado en Perú por Bose *et al.*, se encontró que la tasa de rinitis fue significativamente mayor en los adolescentes periurbanos de Lima en comparación con sus contrapartes rurales (23 % versus 12 %, respectivamente [ $p < 0.001$ ]). La exposición a la contaminación ambiental a PM<sub>2.5</sub> en el aire, específicamente al componente de carbón negro, aumentó significativamente las probabilidades de una peor calidad de vida relacionada con la rinoconjuntivitis entre los niños y adolescentes periurbanos atópicos y no atópicos con asma.<sup>21</sup>

Posterior a estos resultados, Perú ha implementado regulaciones en el tránsito del tráfico vehicular, las cuales ocasionaron disminución de niveles de PM<sub>2.5</sub> de 62 %, de dióxido de nitrógeno de 65 % y de dióxido de azufre de 82 %, mejorando significativamente la calidad del aire.<sup>22</sup>

Los escapes de automóviles, camiones y plantas de energía son las fuentes más importantes de dióxido de nitrógeno al aire libre, el cual es un precursor del esmog fotoquímico que se encuentra en las regiones urbanas e industriales. La exposición al dióxido de nitrógeno se asocia con un aumento de las visitas a la sala de emergencias, las sibilancias y el uso de medicamentos entre los niños con asma.<sup>9</sup> El dióxido de nitrógeno induce la nitración de alérgenos y favorece las respuestas de T helper 2 (Th2), lo que conduce a una mayor alergenicidad del polen en áreas contaminadas y un mayor riesgo para la salud humana.<sup>23</sup>

El ozono se genera en el suelo por reacciones fotoquímicas que involucran dióxido de nitrógeno, hidrocarburos y radiación UV, e induce daño epitelial y respuestas inflamatorias en las vías respiratorias superiores e inferiores con aumento de la hiperreactividad de las vías respiratorias.<sup>9</sup>

El ozono disminuye la función pulmonar, incrementa los síntomas de asma, ocasiona mayor número de hospitalizaciones por exacerbaciones y elevación de la mortalidad.<sup>9</sup> El mayor requerimiento de medicamentos de rescate entre los niños que usan tratamiento de mantenimiento es otra consecuencia de la exposición al ozono. Un aumento de 50 ppb en

el procedimiento normalizado de operación (PNO) en una hora, se ha asociado con una mayor probabilidad de sibilancias (35 %) y opresión torácica (47 %).<sup>24</sup>

La exposición al dióxido de azufre se ha asociado con mayor número de visitas al departamento de urgencias por asma, encontrándose una correlación positiva entre la concentración media mensual de dióxido de azufre y el uso de broncodilatadores prescritos. El dióxido de azufre influye en la remodelación de las vías respiratorias y el aumento en la prevalencia de síntomas y enfermedades respiratorias.<sup>13</sup>

### La influencia del cambio climático en los alérgenos

El cambio climático ha influido en la exposición a alérgenos extramuros y se asocia con exacerbaciones de enfermedades de la vía respiratoria superior e inferior. Los altos niveles atmosféricos de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) han llegado a 400 ppm en comparación con la época preindustrial con 280 ppm.<sup>25</sup> Estos cambios en el ambiente y la creciente concentración de dióxido de carbono en la atmósfera puede inducir:

- Aumento y aceleración del crecimiento de las plantas.
- Mayor intensidad de la floración.
- Aumento de la potencia del alérgeno del polen.
- Mayor duración de la floración, con un avance en el crecimiento de las plantas y, por lo tanto, en el inicio de la temporada de polen.
- Temporada de polen más larga basada en el comienzo de la temporada anterior.
- Mayor sensibilidad y exposición a pastos subtropicales.<sup>26</sup>

Se pronostica que para 2050, las concentraciones de *Ambrosia* serán cuatro veces más altas que los valores actuales, debido a los valores en ascenso de dióxido de carbono.<sup>26</sup>

La concentración de polen alérgico influye en el grado de los síntomas; sin embargo, la relación entre la exposición al alérgeno, la inflamación de las vías respiratorias y los síntomas clínicos es compleja y están implicados otros factores, además de los alérgenos.<sup>26,27</sup> La exposición a granos de polen (lípidos activos) o gránulos 15-40 µm en conjunto con los contaminantes deriva en síntomas de la vía aérea superior, mientras que las partículas derivadas del polen < 15 µm ocasionan síntomas bronquiales asociados al asma.<sup>28</sup>

### Consecuencias meteorológicas del cambio climático

El aumento del efecto del calor urbano puede elevar los niveles de algunos contaminantes secundarios (ozono), e indirectamente conduce al incremento de las fuentes naturales de emisiones de contaminantes atmosféricos (descomposición de la vegetación, erosión del suelo e incendios forestales).<sup>29</sup>

La reparación de los daños causados por una tormenta ocasiona exposición al moho y los productos químicos tóxicos que se encuentran en las casas inundadas. Estos riesgos son particularmente peligrosos para las personas con asma y otras enfermedades respiratorias.<sup>24</sup> Durante las tormentas de lluvia ocurre la dispersión de partículas alérgicas más respirables, la cual se origina a partir de polen y esporas por ruptura osmótica.<sup>9</sup>

Los alérgenos que transportan partículas en el aire mucho más pequeñas que los granos de polen (partículas paucimicrónicas) pueden explicar los síntomas bronquiales que afectan a los sujetos durante la temporada de polen o una tormenta eléctrica.<sup>26</sup> Las orbículas, los gránulos pequeños (1-5 µm) o las gotitas cargadas con alérgenos pueden desempeñar un papel en el asma alérgica, contribuyendo a formar un aerosol respirable durante la temporada de polen y las tormentas eléctricas.<sup>26</sup>

El 21 de noviembre de 2016, en Melbourne, Australia, los factores ambientales desencadenaron una epidemia de asma debido a una tormenta eléctrica de magnitud, ritmo, rango geográfico y gravedad sin precedentes. El origen étnico asiático y el asma diagnosticado por un médico fueron factores predictores para exacerbaciones mortales. Las concentraciones de gramíneas eran extremadamente altas (> 100 granos/m<sup>3</sup>); además de que un frente de viento cruzó Melbourne, disminuyendo la temperatura 10°C, elevando la humedad por encima de 70 % y concentrando las partículas. En 30 horas, hubo 3365 casos relacionadas con el sistema respiratorio en los servicios de urgencias y 476 ingresos hospitalarios relacionados con el asma.<sup>30</sup>

### Medidas y políticas gubernamentales para el control de la contaminación atmosférica. Estado actual

Entre los países del continente americano existen grandes diferencias respecto a la implementación de las directrices de calidad de aire indicadas por la OMS. PM10, PM2.5, dióxido de nitrógeno, ozono y dióxido de azufre son los principales contaminantes atmosféricos regulados; sin embargo, esto ocurre solamente en 21 países. Los niveles más bajos de PM10 han sido adoptados por Estados Unidos, Guatemala, Perú y Bolivia; mientras que solamente los primeros dos países, además de Canadá, lo hicieron para PM2.5.<sup>31</sup>

El control y la aplicación de las regulaciones que ya existen se consideran limitadas, ya que solo 19 de los 35 países de América informan sobre las mediciones de la calidad del aire.<sup>31</sup> Además, 84 % de las ciudades con sitios de monitoreo de la calidad del aire se encuentran en países de altos ingresos.

El metano es un potente gas de efecto invernadero con un potencial de calentamiento 25 veces superior al del dióxido de carbono. México, junto con Canadá y Estados Unidos, ha establecido el compromiso de reducir sus emisiones de metano entre 40 y 45 % para el año 2030.<sup>32</sup>

Desde hace años, en México se implementó el programa urbano *Hoy no circula* de restricción a la circulación vehicular, su fin consiste en reducir y controlar los niveles de contaminación ambiental. Su aplicación se extiende a todas las delegaciones de la Ciudad de México y a 18 municipios del Estado de México. La circulación de los vehículos depende del holograma portado (1, 2, 0 o 00) y es asignado con base en sus niveles de emisión de partículas, los cuales se determinan a partir de la verificación vehicular. Este proceso se realiza periódicamente para conocer el impacto del automóvil en el medio ambiente.<sup>33</sup>

Desde el 2005, se han presentado solicitudes a las Cámaras Superior e Inferior del Senado para que el asma y otras enfermedades respiratorias crónicas se consideren una prioridad nacional de salud, y para que se establezcan programas de prevención. En febrero del 2005 se instauró la primera iniciativa para el Senado de la República publicada en el Diario Oficial de la Federación, y posteriormente en marzo 2006 fue la segunda iniciativa.

### Futuro de las políticas gubernamentales y otras propuestas sobre la contaminación atmosférica en América Latina

Las políticas y las inversiones en transporte público sostenible, como el tránsito de autobuses basado en tecnologías de emisiones más bajas o las vías para caminata y ciclismo, también pueden tener beneficios inmediatos para la salud al promover viajes activos seguros, disminuir los niveles de contaminación atmosférica y ruido, disminuir el tráfico; además de reducir sustancialmente las emisiones de dióxido de carbono.<sup>12</sup>

Ejemplos de políticas que se pueden apoyar para el futuro son: intercambiar el parque vehicular pesado por transportes más limpios y vehículos más eficientes y menos contaminantes, que utilicen combustibles con contenido reducido de azufre; aplicar normas más estrictas en materia de eficiencia y de emisiones de partículas y los precursores de ozono, incluidos los óxidos de nitrógeno. Las soluciones energéticas domésticas limpias (estufas de gas o electricidad) también ofrecen una gama de beneficios, incluyendo

una exposición reducida a la contaminación del aire en el hogar y al aire libre.<sup>34</sup>

La contaminación ambiental representa un factor que contribuye considerablemente al desarrollo y exacerbación de enfermedades respiratorias crónicas, por lo que es importante que personal de salud y organismos gubernamentales trabajemos en conjunto para generar mayor conciencia y políticas de control ambiental.

### ¿Qué más se puede hacer?

- Recomendar a los pacientes que habiten en zonas lejanas a tráfico pesado.
- Colaborar y trabajar en conjunto con el gobierno local y nacional para establecer medidas de prevención de enfermedades respiratorias.
- Proponer medidas de control del cambio climático para coadyuvar a disminuir la contaminación del aire.
- Disminuir el uso de combustibles, por medio del control de emisiones vehiculares.
- Usar en menor medida los vehículos particulares, con lo cual también se contribuye a que haya menos tráfico en ciudades.
- Usar más el transporte público, e incrementar la práctica del ciclismo y la caminata.
- Plantar árboles con poco efecto alergénico en las ciudades.
- Minimizar las actividades al aire libre en días con altos niveles de contaminación.<sup>35</sup>

### Conclusiones

El cambio climático y la contaminación del aire tienen un claro impacto en la salud, lo que contribuye al aumento de los síntomas alérgicos, el uso de medicamentos de rescate, las visitas al departamento de emergencias y las hospitalizaciones, lo cual genera una carga social y económica significativa.

La reducción de la exposición a los contaminantes del aire se ha asociado con una respuesta favorable en la salud respiratoria, por ello es necesario implementar medidas que contribuyan a la mejoría en la calidad del aire.

### Referencias

1. Pawankar R, Wang JY, Wang JJ, Thien F, Chang YS, Latiff AHA, et al. Asia Pacific Association of Allergy Asthma and Clinical Immunology White Paper on climate change, air pollution and biodiversity in Asia-Pacific and impact on allergic diseases. *Asia Pac Allergy*. 2020;10(1):e11 DOI: 10.5415/apallergy.2020.10.e11.eCollection 2020 Jan.
2. World Health Organization. Health Topics. Air pollution. 2021 [Consultado 22 Oct 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1)
3. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Macouzet-Sánchez C, Partida-Ortega AB. Impact of air pollution in respiratory allergic diseases. *Medicina Universitaria*. 2017;18(73):212-15. DOI: 10.1016/j.rmu.2016.10.006
4. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018;391(10119):462-512. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0
5. D'Amato G, Vitale C, De Martino A, Viegi G, Lanza M, Molino A, et al. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10:39. DOI: 10.1186/s40248-015-0036-x
6. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):846-57. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.016

7. Green J, Sánchez S. Air quality in Latin America: an overview. Washington, DC: Clean Air Institute; 2012. Disponible en: <https://www.yumpu.com/en/document/read/41258091/air-quality-in-latin-america-an-overview-clean-air-institute>
8. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge-Ortega OP, Vitale C, Ansoategui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020;75(9):2219-28. DOI: 10.1111/all.14476
9. D'Amato G, Bergmann KC, Cecchi L, Annesi-Maesano I, Sanduzzi A, Liccardi G, et al. Climate change and air pollution: Effects on pollen allergy and other allergic respiratory diseases. *Allergo J Int*. 2014;23(1):17-23. DOI: 10.1007/s40629-014-0003-7
10. Centro de Monitoreo de Calidad del Aire. Índice de Calidad del Aire CDMX. 2021 [Consultado 20 Sep 2021]. Disponible en: <http://www.cemcaq.mx/contaminacion/particulas-pm>
11. United States Environmental Protection Agency. Air pollution: current and future challenges. 2021 [Consultado 08 Aug 2021]. Disponible en: <https://www.epa.gov/clean-air-act-overview/air-pollution-current-and-future-challenges>
12. World Health Organization. Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511353>
13. Krishnans S, Panacherry S. Asthma, environment and pollution: where the rubber hits the road. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):893-8. DOI: 10.1007/s12098-018-2691-3
14. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70(11):1372-92. DOI: 10.1111/all.12686
15. Arduzzo LRF, Neffen HE, Fernández-Caldas E, Saranz RJ, Parisi CAS, Tolcachier A, et al. Intervención ambiental en las enfermedades respiratorias [Environmental intervention in respiratory disease]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(2):123-36. Disponible en: <http://www.medicinabuenaosaires.com/PMID/31048278.pdf>
16. Rouadi PW, Idriss SA, Naclerio RM, Peden DB, Ansoategui IJ, Canonica GW, et al. Immunopathological features of air pollution and its impact on inflammatory airway diseases (IAD) *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100467. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100467
17. Naclerio R, Ansoategui IJ, Bousquet J, Canonica GW, D'Amato G, Rosario N, et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants. impact of air pollution on patients with AR: current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J*. 2020;13(3):100106. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100106
18. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1504-15. DOI: 10.1172/JCI124612
19. Lucas JS, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. En: Akdis CA, Hellings PW, Agache I, editores. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015. p. 243-45. Disponible en: <https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=60232&channel=8518>
20. Shultz AA, Schauer JJ, Malecki KM. Allergic disease associations with regional and localized estimates of air pollution. *Environ Res*. 2017;155:77-85. DOI: 10.1016/j.envres.2017.01.039.
21. Bose S, Romero K, Psoter KJ, Curriero FC, Chen C, Johnson CM, et al. Association of traffic air pollution and rhinitis quality of life in Peruvian children with asthma. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193910. DOI: 10.1371/journal.pone.0193910
22. Tapia V, Carbajal L, Vásquez V, Espinoza R, Vásquez-Velásquez C, Steenland K, et al. Reordenamiento vehicular y contaminación ambiental por material particulado (2,5 y 10), dióxido de azufre y dióxido de nitrógeno en Lima Metropolitana, Perú [Traffic regulation and environmental pollution by particulate material (2.5 and 10), sulfur dioxide, and nitrogen dioxide in Metropolitan Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(2):190-7. DOI: 10.17843/rpmesp.2018.352.3250
23. Frank U, Ernst D. Effects of NO2 and Ozone on Pollen Allergenicity. *Front Plant Sci*. 2016;7:91. DOI: 10.3389/fpls.2016.00091
24. Each Breath Blog. Asthma and climate change: what you need to know. American Lung Association; 2020 [Consultado el 17 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.lung.org/blog/asthma-and-climate-change>
25. Demain, JG. Climate Change and the Impact on Respiratory and Allergic Disease: 2018. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(4):22. DOI: 10.1007/s11882-018-0777-7
26. D'Amato G, Rottem M, Dahl R. Effects of climate change and global warming on respiratory allergy and asthma induced by pollen allergens. *WAO Committee Manuscript*; 2019.
27. Katelaris CH, Beggs PJ. Climate change: allergens and allergic diseases. *Intern Med J*. 2018;48(2): 129-34. DOI: 10.1111/imj.13699
28. Sedghy F, Varasteh AR, Sankian M, Moghadam M. Interaction Between Air Pollutants and Pollen Grains: The Role on the Rising Trend in Allergy. *Rep Biochem Mol Biol*. 2018;6(2):219-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941124/>
29. D'Amato M, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D Amato GD. News on climate change, air pollution, and allergic triggers of asthma. 2018;28(2):91-7. DOI: 10.18176/jiaci.0228
30. Thien F, Beggs PJ, Csutoros D, Darvall J, Hew M, Davies JM, et al. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services and patient risk factors. *Lancet Planet Health* 2018;2(6):e255-63. DOI: 10.1016/S2542-5196(18)30120-7.
31. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. Calidad del aire. Organización Mundial de la Salud; 2016 [Consultado el 7 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/calidad-aire>
32. Clean Air Institute. Sesión 4: México, mejores prácticas en reducción de emisiones de metano en el sector gas y petróleo. Washington, DC: Clean Air Institute; 2019 [Consultado el 07 Oct 2021]. Disponible en: [https://www.cleanairinstitute.org/post/mexico\\_reduccion\\_metano\\_hidrocarburos](https://www.cleanairinstitute.org/post/mexico_reduccion_metano_hidrocarburos)
33. Secretaría del Medio Ambiente. Programa Hoy no Circula. Ciudad de México: Gobierno de la Ciudad de México. 2021 [Consultado el 08 Oct 2021]. Disponible en: <https://sedema.cdmx.gob.mx/programas/programa/hoy-no-circula>



34. Scovronick N. Reducing global health risks through mitigation of short-lived climate pollutants. Scoping report for policymakers. Switzerland: World Health Organization; 2015. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/189524/9789241565080\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/189524/9789241565080_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
35. Teng B, Zhang X, Yi C, Zhang Y, Ye S, Wang Y, et al. The association between ambient air pollution and allergic rhinitis: further epidemiological evidence from Changchun, Northeastern China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(3):226. DOI: 10.3390/ijerph14030226

---

#### ORCID

Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; Cindy Elizabeth de Lira Quezada, 0000-0002-6692-8130; Rosalaura Villarreal-González, 0000-0002-6023-6934; José Ignacio Canseco-Villarreal, 0000-0003-3940-5104

## Latex allergy: a review on the most important aspects

### Alergia al látex: una revisión sobre los aspectos más importantes

Sandra Nora González-Díaz,<sup>1</sup> Alejandra Macías-Weinmann,<sup>1</sup> Maricela Hernández-Robles,<sup>1</sup> Nathalie Acuña-Ortega<sup>1</sup>

#### Abstract

This allergy is a hypersensitivity reaction that is triggered by contact with latex. Symptoms vary depending on factors such as route, frequency, and exposure dose, as well as individual susceptibility. The clinical manifestations can be localized at the site of contact with latex or generalized. Exposure can occur directly as a result of contact with the skin and mucous membranes, that is by touching or being touched by objects with latex, or by inhaling (breathing) particles from objects with latex. Contact can also be indirect; for example, by ingesting food that has been handled by a worker wearing latex gloves or by having contact with a person who has been blowing up balloons. The diagnosis of latex allergy is made based on the patient's medical history and on what has been reported in the interrogation, and it is complemented with in vivo studies (such as skin tests and provocation tests) or in vitro studies (determination of specific IgE). The fundamental pillar in the treatment of latex allergy is the education of the patient to achieve the avoidance of products made with this material or the contact and intake of food that has had contact with latex. In view of the foregoing, latex allergy has a great medical and social relevance due to all the safety measures that the patient must take.

**Key words:** Latex allergy; Latex; Latex anaphylaxis; Rubber

#### Resumen

La alergia es una reacción de hipersensibilidad desencadenada tras el contacto con el látex. Los síntomas varían dependiendo de factores como la ruta, frecuencia y dosis de exposición, además de la susceptibilidad individual. Las manifestaciones clínicas pueden darse de forma localizada, en el sitio de contacto con el látex, o generalizadas. La exposición puede ocurrir de forma directa como resultado del contacto con la piel y mucosas, por tocar o ser tocado por objetos con látex, o al inhalar partículas provenientes de objetos con látex. El contacto también puede ser indirecto, al ingerir alimentos que fueron manipulados por un trabajador con guantes de látex, al tener contacto con una persona que ha estado inflando globos, por ejemplo. El diagnóstico de alergia al látex se realiza basado en la historia clínica del paciente, lo reportado en el interrogatorio y se complementa con estudios in vivo (como las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación) o estudios in vitro (determinación de IgE específica). El pilar fundamental en el tratamiento de la alergia al látex es la educación del paciente para lograr la evitación de productos elaborados con este producto o el contacto e ingesta de alimentos que tuvieron contacto con el látex. Por lo anterior, la alergia al látex tiene una gran relevancia médica y social por todas las medidas de seguridad que debe llevar el paciente.

**Palabras clave:** Alergia al látex; Látex; Anafilaxia al látex; Caucho

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Monterrey, Nuevo León, México

Correspondencia: Sandra Nora González-Díaz.  
sgonzalezdiaz@yahoo.com

Recibido: 2021-11-05  
Aceptado: 2021-11-07  
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1012



## Introducción

La alergia al látex de caucho natural (NRLA) es un problema clínico relevante, cuya aparición aumentó en la década de 1980, en medio de la crisis de salud pública originada por las enfermedades de transmisión sexual y el uso de las precauciones de bioseguridad universales,<sup>1</sup> (ahora llamadas precauciones estándar).<sup>2</sup>

La producción de guantes con un bajo contenido de alérgenos, la reducción o incluso la prohibición de los guantes de látex empolvados en algunos países y las campañas de salud pública dieron como resultado una disminución significativa de la NRLA; sin embargo, la enfermedad continúa siendo preocupante para muchas personas y aún es un problema de salud mundial.<sup>2,3</sup>

## Origen y función del látex

La palabra “látex” se deduce de la palabra española leche y se refiere a la savia blanca lechosa sintetizada por las células *laticifer* especializadas de un árbol y secretada del tronco herido. La función natural del látex es servir de mecanismo de defensa frente a microorganismos e insectos.<sup>4</sup>

Más de 2000 plantas producen látex líquido, pero hoy en día la savia del árbol del caucho, *Hevea brasiliensis*, nativa de la cuenca del Amazonas, es la mayor fuente del látex de caucho natural (NRL) producido comercialmente. Este árbol mide de 20 a 30 m de altura, y puede alcanzar una altura de 45 m.<sup>4,5</sup>

El componente principal del látex *Hevea* es el hidrocarburo polimérico 1,4-cis-poliisopreno que representa 33 % del peso del látex seco y solo 1 a 2 % de la savia láctea fresca está compuesta de proteínas.<sup>5</sup>

## Introducción del látex en el área de la salud y primeros casos de NRLA

En 1840, los materiales NRL se introdujeron en el campo de la medicina con el advenimiento de habilidades técnicas para producir materiales de NRL adecuados y flexibles en especial guantes, sin embargo, fue hasta 1927 cuando se reportaron los primeros dos casos de NRLA, en Alemania. El primero, fue reportado por Stern e involucró una prótesis dental de “caucho” que ocasionó urticaria y edema laríngeo en el paciente. El segundo caso reportado fue por Grimm y ocurrió después de la inhalación de partículas NRL de un cable eléctrico calentado aislado por caucho.<sup>4,6</sup>

En 1989, los primeros informes de alergia al látex en la literatura norteamericana aparecieron. Slater describió a dos niños con espina bífida que experimentaron anafilaxia intraoperatoria y ambos contaban con el antecedente de urticaria tras la exposición al caucho. Durante la década de 1990, el NRL surgió como una de las principales causas de alergia con relevancia clínica en los trabajadores de la salud que usaban guantes y pacientes con espina bífida operados; esto representaba enormes consecuencias económicas y para la salud.<sup>3,4,6,7</sup>

Tras presentarse informes de más de 1,000 casos de anafilaxia relacionada con el látex y 15 muertes causadas por shock anafiláctico, en 1991, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) inició actividades para crear conciencia sobre la NRLA en el sector salud y en 1999, la FDA propuso el Manual de Orientación de Guantes Médicos, después del cual se introdujeron guantes sin látex y sin polvo.<sup>3,6</sup>

## Factores de riesgo y aspectos epidemiológicos

El principal factor de riesgo es la exposición al NRL y esta puede tener lugar ya sea por contacto directo de la piel / membrana mucosa o por inhalación. El grupo con mayor riesgo de desarrollar alergia a NRL incluye a niños con espina bífida (u otra patología que implique el antecedente de múltiples cirugías) y trabajadores de la salud. También se deben considerar a los trabajadores no sanitarios con exposición frecuente al látex, donde se incluye a peluqueros, limpiadores y trabajadores del servicio de alimentos, así como trabajadores de empresas industriales de caucho o personas con alergia alimentaria y atopia (dermatitis atópica).<sup>8</sup>

La prevalencia de sensibilización al látex en la población general es de 1 a 2.3 %.<sup>9</sup> Sin embargo, dependiendo de la subpoblación estudiada, la prevalencia de alergia al látex varía de acuerdo con el perfil laboral, por ejemplo, los odontólogos muestran cifras cercanas a 30 %; los médicos cirujanos se aproximan a 50 % y la frecuencia es de 15 % en el resto del personal médico; en el personal de enfermería puede ir de 25 a 50 %.<sup>8</sup>

Se ha reportado que aproximadamente 19 % de todas las reacciones anafilácticas durante la cirugía se relacionan con la NRLA,<sup>10</sup> colocándola en la segunda causa de reacciones anafilácticas intraoperatorias.<sup>11</sup> El riesgo de presentar reacciones más graves, como anafilaxia, tras el contacto con el látex incrementa con la exposición parenteral y a través de las membranas mucosas con las proteínas del látex,<sup>10</sup> lo cual ocurre en pacientes con antecedente de espina bífida y anomalías cloacales, niños con otras anomalías congénitas, como atresia esofágica, gastrosquisis, onfalocelo y aquellos con enfermedades neurológicas, como parálisis cerebral; basta con el antecedente de más de 5 cirugías para incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización al látex.<sup>2</sup>

## Alérgenos relevantes en el látex

Se han identificado alrededor de 250 polipéptidos del NRL diferentes. Alrededor de 60 pueden unirse a la IgE humana y en la actualidad se incluyeron 15 alérgenos en la última lista de nomenclatura.<sup>12</sup> Dado su origen vegetal, el látex tiene panalérgenos y alérgenos constitutivos. Además, en la fabricación del caucho, se pueden agregar productos químicos al látex como tiurams, estabilizadores y antioxidantes (que incluyen tiocarbamatos, difenilaminas, dihidroquinolinas y fenilendiamina) en el proceso de fabricación (vulcanización),

los cuales son posibles alérgenos de contacto que se generan durante ese proceso.<sup>10,13</sup>

Los alérgenos responsables de las reacciones alérgicas en el látex se incluyen en una lista de 15 alérgenos, denominada “Hev b 1” a “Hev b 15”, esta fue registrada por el Comité Internacional de Nomenclatura de Alérgenos,<sup>12,13</sup> y se encuentra disponible en la página oficial en [www.allergen.org](http://www.allergen.org) (Cuadro 1).

### Fisiopatología y manifestaciones clínicas

La sensibilización depende de factores como la ruta, la frecuencia y la dosis de exposición, además de la susceptibilidad individual. La exposición puede ocurrir como resultado del contacto directo con la piel y mucosas, por inhalación o ingestión del látex.<sup>11,14</sup>

Las reacciones adversas al látex se pueden clasificar como reacciones inmunológicas frente a reacciones no inmunológicas (Figura 1). Las del tipo inmunológico se pueden subdividir en reacciones mediadas por IgE tipo I (las cuales varían mucho según la vía de exposición [cutánea, percutánea, mucosa o parenteral], la cantidad y características de los alérgenos, el nivel de sensibilización y factores propios del individuo) y reacciones mediadas por células tipo IV.<sup>7,15</sup>

Las reacciones no inmunológicas conducen a una dermatitis de contacto irritativa con eritema, descamación y prurito, más común en las manos y en los dedos dorsales. Es una irritación inducida “mecánicamente” o por el pH alcalino de los guantes y es independiente de la composición química de estos.<sup>10,13</sup>

Estas reacciones las podemos describir en tres tipos de NRLA:

#### Dermatitis de contacto irritativa

Es la reacción cutánea asociada al guante de látex más frecuente y se trata de una reacción inflamatoria no inmunológica en la piel, los signos y síntomas aparecen de minutos a horas tras la exposición, y se presenta como: piel seca, eritematosa, engrosada, escamosa, fisurada con prurito y ardor. Un dato característico de esta forma de presentación es que las lesiones y los síntomas no se extienden más allá del área de la piel directamente expuesta.<sup>15</sup> No es necesaria la exposición previa y usualmente está relacionada con aditivos químicos durante el procesamiento del látex (carbamatos, benzotiazoles, antioxidantes y tiuram).<sup>14</sup>

#### Dermatitis de contacto alérgico o hipersensibilidad tipo IV

Las lesiones suelen tener bordes mal definidos y se acompañan de intenso prurito. Se presentan en una serie de fases:<sup>16</sup>

- *Fase aguda:* aparece de 24 a 28 horas posterior al contacto y se caracteriza por lesiones eritematosas y edematosas sobre las que van apareciendo vesículas que se rompen y dejan costras.

- *Fase subaguda:* en esta etapa disminuye el componente vesículo-exudativo y comienza a presentarse la descamación.
- *Fase crónica:* no hay vesículas y predomina la descamación y liquenificación.

La presencia de estas lesiones requiere de una sensibilización primaria, la cual suele producirse de 7 a 10 días tras la presentación de las lesiones.<sup>10,16</sup> El riesgo de penetración de las proteínas de látex en la piel intacta es menor a 1 %, mientras que cuando la piel se encuentra dañada, el riesgo se eleva 23 %.

Lo anterior constituye la razón por la que las personas con dermatitis atópica presentan propensión a producir IgE específica de látex y corren el riesgo de desarrollar NRLA con tasas de sensibilización de 3 a 9.4 %.<sup>10,12</sup>

#### Reacción de hipersensibilidad tipo I

Los síntomas aparecen de forma inmediata en los primeros minutos posteriores a la exposición, y al igual que la anterior, requiere de sensibilización previa y es mediada por IgE específica contra las proteínas del látex. Clínicamente se manifiesta por síntomas cutáneos en forma de urticaria, síntomas respiratorios, rinoconjuntivitis o anafilaxia.<sup>9,15</sup>

Numerosos estudios coinciden en señalar que la urticaria de contacto con objetos de látex suele preceder a las manifestaciones sistémicas de NRLA, en especial en pacientes atópicos.<sup>10,11</sup>

### Síndrome de alergia alimentaria al látex

El síndrome de látex-fruta (o “síndrome de alergia alimentaria al látex”) se debe a la alta reactividad cruzada entre proteínas del látex y proteínas similares en frutas y verduras, los informes sobre la incidencia de este síndrome varían, y se ha reportado hasta en 50 % de las personas con NRLA que pueden tener alergias alimentarias.<sup>2,8,17</sup>

La fruta más comúnmente implicada en este síndrome es el aguacate, pero la relevancia de la sensibilización de la fruta varía con la dieta y los antecedentes culturales del paciente. Otros alimentos asociados incluyen plátano, kiwi, castaña, tomate, papa y mango. Los alimentos con menor implicación son: manzana, remolacha, trigo sarraceno, trigo, harina, zanahoria, cítricos, toronja, avellana, lechuga, durazno, maní, pera, espinaca, fresa, pimiento dulce, tomate, sandía, nuez, fruta de la pasión, papaya y piña.<sup>15</sup>

### Diagnóstico

El paso inicial para diagnosticar la alergia al látex es obtener una historia clínica completa. La historia clínica debe registrar la presencia o ausencia de otras alergias, atopia, operaciones previas o procedimientos médicos que involucren productos de látex, y si el paciente pertenece a un grupo de riesgo identificado y potencial.<sup>2</sup>

**Cuadro 1.** Relevancia clínica y caracterización de los alérgenos del látex<sup>2,13,14</sup>

Alérgeno	Descripción	Relevancia clínica
Hev b 1 (alérgeno mayor)	Factor de elongación del caucho	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgeno específico de látex sin homología relevante con otras proteínas vegetales.</li> <li>Se asocia con NRLA en pacientes con espina bífida.</li> </ul>
Hev b 2	Endo-1, 3 $\beta$ - glucosidasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgeno menor involucrado en el síndrome de látex-fruta por su reactividad cruzada con otras glucosidasas.</li> </ul>
Hev b 3 (alérgeno mayor)	Proteína de partícula pequeña del caucho	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se asocia con NRLA en pacientes con espina bífida.</li> </ul>
Hev b 4	Homólogo de lecitinasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgeno menor.</li> </ul>
Hev b 5 (alérgeno mayor)	Proteína ácida del látex	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgeno mayor presente de manera importante en el personal de salud, trabajadores de la goma y en pacientes con espina bífida.</li> <li>Se asocia al síndrome de látex-fruta por su reactividad cruzada con la proteína ácida del kiwi.</li> </ul>
Hev b 6.01	Proheveína	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgeno sensibilizante presente en el personal de salud y en trabajadores de la goma.</li> <li>Reactividad cruzada con quitinasas (plátano, aguacate).</li> </ul>
Hev b 6.02 (alérgeno mayor)	Heveína	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgeno mayor presente en el personal de salud y en trabajadores de la goma.</li> <li>Reactividad cruzada con quitinasas (plátano, aguacate, nuez de castaña).</li> </ul>
Hev b 6.03	Fragmento terminal C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alérgeno sensibilizante presente en el personal de salud y en trabajadores de la goma.</li> </ul>
Hev b 7	Homólogo de patatina de Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína de almacenamiento en solanáceas.</li> <li>Se asocia con el síndrome de látex-fruta.</li> </ul>
Hev b 8	Profilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>PanAlérgeno por lo que se asocia a síndrome de alergia oral por reactividad cruzada.</li> <li>Homología con <i>Ambrosia artemisiifolia</i>, <i>Olivo</i> y <i>Abedul</i>.</li> <li>Marcador de sensibilización asintomática al látex.</li> </ul>
Hev b 9	Enolasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antígeno menor.</li> </ul>
Hev b 10	Superóxido dismutasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antígeno menor.</li> </ul>
Hev b 11	Quitinasas	<ul style="list-style-type: none"> <li>PanAlérgeno.</li> <li>Homología con <i>Ficus Benjamina</i>.</li> </ul>
Hev b 12	Proteína de transferencia de lípidos no específica tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>PanAlérgeno.</li> <li>Se asocia al síndrome de látex-fruta.</li> </ul>
Hev b 13	Esterasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevancia clínica desconocida.</li> </ul>
Hev b 14	Hevamina (lisozima/quitinasa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevancia clínica desconocida.</li> </ul>
Hev b 15	Proteasa de serina inhibidora del látex	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevancia clínica desconocida.</li> </ul>

El interrogatorio debe ser dirigido para lograr identificar la presencia de síntomas localizados como eritema, prurito y urticaria tras el contacto de objetos de látex (como guantes, globos o preservativos), así como síntomas sisté-

micos como tos, estornudos, sibilancias y antecedentes de anafilaxia.<sup>7</sup> Por último, cabe señalar si el paciente es alérgico a alguna fruta, en especial a aquellas con reacciones cruzadas, como plátano, kiwi, higos, papaya, aguacate y

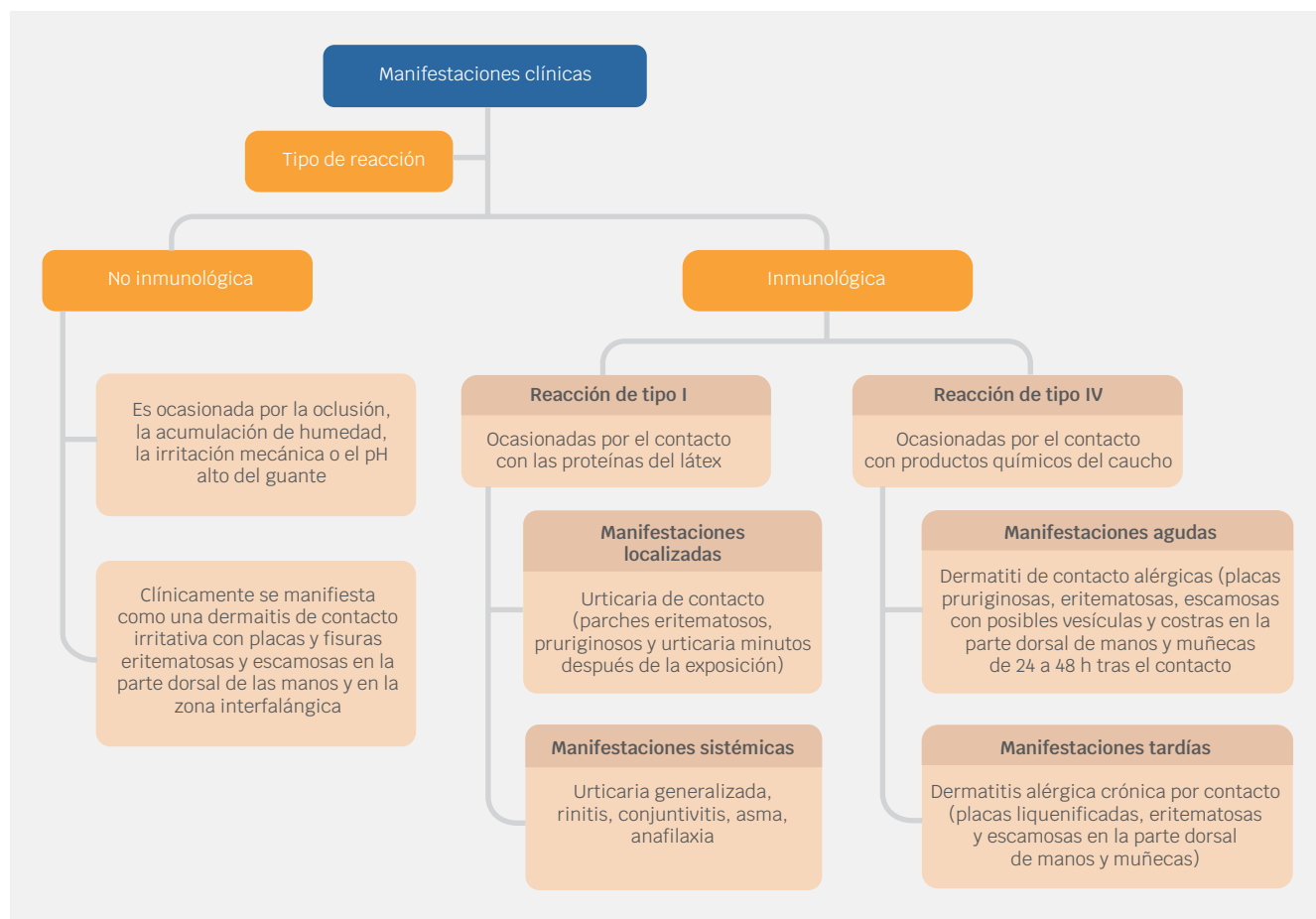


Figura 1. Resumen de las manifestaciones clínicas de las reacciones al látex. Las reacciones adversas al látex se pueden clasificar como reacciones inmunológicas frente a reacciones no inmunológicas y la frecuencia de los síntomas de la NRLA dependen de la ruta de contacto.<sup>10,13</sup>

castañas; se debe indagar la presencia de síntomas al tener contacto con objetos de látex.<sup>5,8,11</sup>

El diagnóstico se realiza en base a las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica (sIgE) mediante los diferentes métodos disponibles (Cuadro 2).<sup>12,18</sup> Un resultado positivo en cualquiera de estas investigaciones puede considerarse indicativo de sensibilización al látex.<sup>7</sup> Cuando los materiales de prueba cutánea están estandarizados en términos de su contenido de alérgenos y estabilidad, son un procedimiento de diagnóstico seguro.

Cuando están disponibles, las pruebas cutáneas son el método<sup>5</sup> de diagnóstico de primera línea con una sensibilidad de 93 % y una especificidad del 100 %.<sup>18</sup> Algunos países, como Estados Unidos, no tienen reactivos estandarizados disponibles para pruebas cutáneas. El uso de reactivos no estandarizados ha dado como resultado resultados falsos negativos y reacciones alérgicas adversas.<sup>19</sup> En este caso, se debe confiar en el historial médico y los ensayos serológicos.<sup>15</sup>

## Tratamiento

Actualmente, la prevención es el único tratamiento eficaz para la alergia al látex. La evitación como medida de prevención primaria, significa evitar la exposición de personas no sensibilizadas, aunque esto es casi imposible ya que los alérgenos de látex son ubicuos y están presentes en numerosos dispositivos domésticos y médicos.<sup>9</sup>

Existen situaciones difíciles para los pacientes con NRLA como lo son los eventos quirúrgicos, para tales casos, existen estrategias de evasión exitosa en el quirófano:<sup>10,20</sup>

- Avisar a todo el personal de salud que participará en la intervención quirúrgica.
- Todo el personal debe utilizar ropa limpia, libre de látex.
- Limpieza y mantenimiento adecuado del lugar donde se realiza el procedimiento.
- Programar la cirugía en el primer turno de la mañana. Algunas clínicas reservan el primer turno para pacientes alérgicos al látex porque los aeroalérgenos de látex están

**Cuadro 2.** Métodos diagnósticos disponibles para confirmar la presencia de NRLA. <sup>9,11</sup>

Tipo de prueba	Prueba	Descripción
Cutánea	Prueba cutánea	Método de elección. Sensibilidad 93 %, especificidad 100 % (no hay reactivos aprobados por la FDA).
	Prueba de parche	Ante sospecha de reacciones de hipersensibilidad retardadas (por aditivos del látex).
Laboratorio	IgE específica contra látex	Ante discordancia entre la historia clínica y las pruebas cutáneas. Punto de corte 0.35 kU; sensibilidad 97 % y especificidad 83 %. ImmunoCAP® e <i>immuno-solid phase allergen chip</i> (ISAC).
De provocación (ante historia clínica sugestiva, pero pruebas cutáneas y de laboratorio negativas)	Prueba de guantes	Colocar un guante de látex en un dedo, desde 15 minutos a 2 horas. Si el resultado es negativo, se coloca el guante completo en una mano y un guante de vinilo o nitrilo en la otra mano. Se considera positivo cuando ocasiona prurito, eritema, vesículas o síntomas respiratorios.
	Prueba de provocación bronquial específico	Método 1: Se utiliza extracto de látex acuoso y con un nebulizador, los extractos de látex aerolizados son inhalados. Método 2: Se agitan guantes de látex, generando aerolización del polvo de talco y los alérgenos. Después se evalúa la función pulmonar y la aparición de síntomas bronquiales.
Diagnóstico de reacción cruzada de alimentos	<i>Prick to prick</i>	La prueba de <i>prick</i> con la fruta fresca involucrado en el síndrome de alergia alimentaria al látex muestra 80 % de concordancia con el diagnóstico clínico. Es simple, tiene bajo costo y es una forma reproducible de confirmar la sospecha clínica.

en sus niveles más bajos. Si el paciente no es el primer caso del día, se debe reservar un espacio de al menos 90 minutos después del caso anterior para disminuir el antígeno de látex aerolizado.

- Idealmente utilizar un pabellón sin uso las últimas 24 horas.
- Retirar todo el material con látex de la sala (cintas adhesivas, jeringas plásticas, frascos de biopsia, tubos de aspiración de humo, electro-bisturí, etc.)
- El material que no pueda retirarse se puede utilizar, pero cubierto 100 % con tela.
- Utilizar material libre de látex, como jeringas Carpuler, guantes de vinilo para procedimiento no estériles y de nitrilo o neopreno para procedimientos estériles.
- Usar anestésicos con baja capacidad histaminoliberadora como lidocaína o mepivacaína.
- En casos determinados se puede pre-medicar con anti-histamínicos y corticoides (72 horas antes de la cirugía).

Se pueden usar materiales alternativos para guantes, como el vinilo, el tactilón, el nitrilo, el estireno y el butadieno; además de métodos anticonceptivos libres de látex.<sup>18</sup>

### Papel de la inmunoterapia en la alergia al látex

Cuando un paciente no puede evitar por completo la exposición al látex, se puede utilizar inmunoterapia con látex. En

diferentes estudios se demostró, que las técnicas de desensibilización llevan a una mejora en las reacciones cutáneas y también en la rinitis y en el asma, pero no parecen ser efectivas en los niveles séricos de IgE específica y los efectos adversos no motivan su difusión.<sup>10,21</sup>

Por otra parte, la inmunoterapia sublingual demostró su eficacia, sin embargo, a la fecha no ha demostrado cambios significativos en los niveles de IgE, IgG4 o a la prueba de activación de basófilos que ayuden a predecir su eficacia a largo plazo. Además de que en los estudios donde se ha empleado esta, se han reportado algunos casos de esofagitis eosinofílica y el extracto de látex no se encuentra disponible comercialmente en nuestro país, y por tanto, aún no es una opción de tratamiento viable.<sup>21,22</sup>

### Conclusiones

La alergia al látex es un modelo de una “nueva alergia” que, al surgir de forma repentina, tiene implicaciones sociales y económicas que afectan a las personas, sobre todo en el entorno laboral, y aunque la prevalencia de alergia al látex no es tan alta como hace algunos años, esta sigue creciendo conforme aumenta la exposición a este.

Anteriormente, basados en estrategias de prevención primaria con controles apropiados como la educación, la prevención y la evitación, se pudo reducir de forma significativa esta patología en un periodo de tiempo relativamente corto gracias

a las campañas que se llevaron a cabo para disminuir la exposición. En los casos donde la alergia ya está presente, el pilar del tratamiento es la educación del paciente para que sea capaz de evitar los productos hechos con látex y evitar reacciones.

La inmunoterapia con látex es una opción prometedora cuando no se puede lograr 100 % la evitación del látex, sin embargo, hacen falta aún más estudios en donde se respalde su eficacia y seguridad para su uso.

## Referencias

- Liberatore K. Protecting patients with latex allergies. *Am J Nurs*. 2019;119(1):60-3. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000552616.96652.72
- Parisi CAS, Kelly KJ, Anotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: new insights into an old problem. *World Allergy Organ J*. 2021;14(8):100569. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100569
- Tarlo SM, Easty A, Eubanks K, Parsons CR, Min F, Juvet S, et al. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):628-33. DOI: 10.1067/mai.2001.118792
- Raulf M. The latex story. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:248-55. DOI: 10.1159/000358863
- Gawchik SM. Latex allergy diagnosis and management. *World Allergy Organ*; 2016. Disponible en: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/latex-allergy-diagnosis-and-management>
- Kawai M, Kondo Y, Nakajima Y, Tsuge I, Yoshikawa T, Yagami A, et al. Changes in the characteristics of patients with latex allergy from 1999 to 2014. *Fujita Medical Journal*. 2020;6(3):67-72. DOI: 10.20407/fmj.2019-013
- Saleh MM, Forkel S, Schön MP, Fuchs T, Buhl T. Profile shift in latex sensitization over the last 20 years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(1):83-8. DOI: 10.1159/000492191
- Bedolla-Barajas M, Machuca-Rincón ML, Morales-Romero J, Macriz-Romero N, Madrigal-Beas IM, Robles-Figueroa M, et al. Prevalencia de autorreporte de alergia al látex y factores asociados en trabajadores de la salud [Self-reported prevalence of latex allergy and associated factors in healthcare workers]. *Rev Alerg México*. 2017;64(4):430-38. DOI:10.29262/ram.v64i4.289
- Álvarez D, Rojas H. Alergia al látex, puesta al día. *Rev Chil Dermatología*. 2018;32(4):192-96. DOI: 10.31879/rcderm.v32i4.79
- Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, Brown CW. Natural rubber latex allergy. *Dis Mon*. 2016;62(1):5-17. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.11.002
- Sáenz JSL. Alergia, asma e inmunología clínica en pediatría. 2a. ed. Nieto editores; 2019.
- Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(2):112-16. DOI: 10.1097/aci.0000000000000611
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:1-250. DOI: 10.1111/pai.12563
- Arroyo-Cruz ME, Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Eliosa Alvarado-Gumaro A, García-González AC, Campos-Gutiérrez RI, et al. ensibilización y alergia a látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México [Latex sensitization and allergy in Hospital General de Mexico surgery residents]. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(2):128-39. DOI: 10.29262/ram.v65i2.331
- Brandi SL, Poulsen LK, Garvey LH. The clinical relevance of natural rubber latex-specific IgE in patients sensitized to timothy grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(4):345-54. DOI: 10.1159/000495580
- Johnston GA, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Slack JA, Coulson IH, English JS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):317-29. DOI: 10.1111/bjd.15239
- Parisi CA, Petriz NA, Busaniche JN, Cortines MC, Frangi FA, Portillo SA, et al. Prevalence of latex allergy in a population of patients diagnosed with myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(1):30-5. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.30
- Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, et al. Position Paper: Latex Allergy. 2012;22(5):313-30. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol22issue5/vol22issue05-1.htm>
- Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there?. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1212-16. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.029
- Minami CA, Barnard C, Bilimoria KY. Management of a patient with a latex allergy. *JAMA*. 2017;317(3):309-10. DOI: 10.1001/jama.2016.20034
- Smith DM, Freeman TM. Sublingual immunotherapy for other indications: venom large local, latex, atopic dermatitis, and food. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(1):41-57. DOI: 10.1016/j.iac.2019.09.011
- Nucera E, Urbani S, Buonomo A, Andriollo G, Aruanno A. Eosinophilic esophagitis during latex desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):61-3. DOI: 10.18176/jiaci.0440

## ORCID:

Sandra Nora González Díaz, 0000-0002-3612-0042; Alejandra Macías Weinmann, 0000-0003-4007-2255; Maricela Hernández-Robles, 0000-0002-0479-4720; Natalhie Acuña Ortega, 0000-0002-4190-5389



## Pollen-food syndrom. A review with a twist

### Síndrome polen-alimento. Revisión con un toque

Patricia María O'Farrill-Romanillos,<sup>1</sup> José Efraín Bermúdez-Márquez,<sup>1</sup> Edwin Daniel Maldonado-Domínguez,<sup>1</sup> Nancy Valeria López-Moreno,<sup>1</sup> Juan José Reyes-Aguilar,<sup>1</sup> Karen Lilian Rivera-Alvarado,<sup>1</sup> Silvia Paulina Ruiz-López,<sup>1</sup> Diana Andrea Herrera-Sánchez<sup>1</sup>

#### Abstract

Pollen-food syndrome (PFS) is characterized by allergic sensitization to proteins of pollens of grasses, weeds, and trees, which produce a type I hypersensitivity reaction that is associated with the intake of plant-derived foods that are usually in raw form. The most frequently-associated protein families are: profilins, PR-10, and ns LTP; however, others such as thaumatin, isoflavones, reductases, and B1,2 glucanases have been documented. The prototype syndrome is birch-fruit-vegetables, and of these, the most common is birch-apple due to the fact that more than 70 % of patients who are sensitized to birch present symptoms associated with the intake of plant-derived foods. The symptoms are restricted to the oral cavity; however, some patients may present systemic symptoms, including anaphylaxis, so it is important to identify the type of protein that is involved since the type of reaction that the patient may present depends on that. In spite of everything, it is considered an entity that may be under diagnosed due to its complex diagnosis and treatment, since the procedure, in most cases, is an elimination diet, because treatment with immunotherapy is not yet available. The purpose of this review is to describe the pathophysiology, as well as the most common pollen-food syndromes.

**Key words:** Pollen-food syndrome; Profilins; ns LTP; PR-10

#### Resumen

El síndrome polen-alimento (SPA) se caracteriza por la sensibilización alérgica a proteínas de pólenes de pastos, malezas y árboles, que producen una reacción de hipersensibilidad de tipo I, asociada a la ingesta de alimentos derivados de plantas, usualmente en forma cruda. Las familias de proteínas que más frecuentemente están asociadas son las profilinas, las PR-10 y las ns LTP; sin embargo, se ha documentado otras, como las taumatinas, isoflavonas reductasas y las B1,2 gluconasas. El síndrome prototipo es el abedul-frutas-vegetales, y de ellos el más común es el abedul-manzana, debido a que más de 70 % de los pacientes sensibilizados al abedul presentan síntomas asociados a la ingesta de alimentos derivados de plantas. Los síntomas están restringidos a la cavidad oral; sin embargo, algunos pacientes pueden presentar síntomas sistémicos, incluso anafilaxia, por lo que es importante identificar el tipo de proteína implicada, ya que de eso depende el tipo de reacción que puede presentar el paciente. Pese a todo, se considera una entidad que puede estar subdiagnosticada debido a su valoración y tratamiento complejos, debido a que el procedimiento en la mayor parte de los casos es dieta de eliminación, ya que aún no está disponible el tratamiento con inmunoterapia. El objetivo de esta revisión es describir la fisiopatología, así como los síndromes polen-alimento más comunes.

**Palabras clave:** Síndrome polen-alimento; Profilinas; ns LTP; PR-10

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Patricia María O'Farrill-Romanillos.  
patyfritzenwalden@hotmail.com

Recibido: 2021-11-16

Aceptado: 2021-11-18

DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1018

## Definición

El síndrome polen-alimento (SPA) es una reacción alérgica que se produce por el consumo de frutas frescas, vegetales y/o frutos secos, asociada a la sensibilización alérgica concomitante a aeroalérgenos de tipo pólenes de árboles, malezas o pastos.<sup>1,2,3</sup> Esta reacción es causada por una hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE, debido a la reactividad cruzada entre los alérgenos de los pólenes y los presentes en alimentos de origen vegetal.<sup>4</sup>

El nombre de síndrome de alergia oral ha caído en desuso debido a que se ha demostrado que los síntomas no se restringen a la cavidad oral y algunos pacientes pueden presentar síntomas sistémicos e incluso anafilaxia.<sup>4,5</sup>

## Epidemiología

La prevalencia es difícil de estimar, ya que se basa en los reportes de pacientes seleccionados con alergia a pólenes y hay pocos estudios en población general. En pacientes adultos que presentan alergia respiratoria se ha documentado un rango de prevalencia de entre 8 a 70 %. En niños se considera que la prevalencia es de 5 %.<sup>6,7</sup>

La prevalencia depende también del área geográfica, y por ende del tipo de polen responsable. Por el ejemplo, en Europa se estima que la prevalencia es de 30 a 60 %, especialmente en el norte, donde hasta 40 a 50 % de los pacientes con sensibilización al abedul presentan SPA.<sup>8,9</sup> En la zona del Mediterráneo donde hay baja sensibilización al abedul y *Ambrosia*, la prevalencia de SPA baja hasta 20 %.<sup>10,11</sup> En Latinoamérica y México existen pocos reportes sobre prevalencia de SPA, por lo que es difícil estimar su prevalencia real.

## Fisiopatología

Radauer *et al.* propusieron en 2008 una clasificación de los alérgenos basada en las familias de proteínas.<sup>11</sup> Tres familias son las que con mayor frecuencia están implicadas en el SPA:

- Profilinas
- Proteínas relacionadas de defensa (PR-10)
- Proteínas transportadoras de lípidos no específicas (ns-LTP).<sup>12</sup>

Otras familias de proteínas se han estudiado como responsables de SPA, tal sucede con las proteínas tipo taumatinas (TLP), isoflavonas reductasas (IFR) y las b1,3 gluconasas; sin embargo, no están completamente caracterizadas.<sup>12,13</sup>

### Proteínas similares a Bet v1 (PR-10)

Las proteínas PR-10 tienen un peso molecular que oscila entre 16 y 18 kDa y un punto ácido isoelectrónico entre 4.4 y 6.1. Son proteínas relacionadas con la defensa de las plantas que son destruidas por enzimas digestivas y altas temperaturas, por lo que en general los pacientes pueden tolerar la ingesta de los alimentos que las contienen de forma cocida o procesada.<sup>14,15</sup>

Estas proteínas PR-10 desempeñan un papel importante en el transporte de esteroides y se ha descrito un ligando natural, denominado Quercetina 3-O-sophoroside, un flavonoide con potente acción antioxidante.<sup>16,17</sup>

Bet v 1 (alérgeno principal del abedul) y Mal d 1, de la manzana, son considerados los alérgenos mayores de la familia de proteínas PR-10. Bet v 1 está presente en 90 % de los pacientes con alergia al abedul. Las proteínas de Bet v 1 son específicas de los árboles de las familias *Betulaceae* y *Fagaceae*, del orden de los Fagales.<sup>18,19</sup>

Los alérgenos pertenecientes a la familia PR-10 se encuentran en numerosas frutas de la familia de las rosáceas, como chabacano (Pru ar 1), cereza (Pru av 1), fresa (Fra a 1), durazno (Pru p 1); o de otros frutos, como kiwi (Act d 8); en vegetales, como apio (Api g 1), zanahoria (Dau c 1); y leguminosas, como soya (Gly m 4) y cacahuete (Ara h 8).<sup>20,21</sup> La secuencia y la homología estructural en estas proteínas es responsable de la reactividad cruzada.<sup>7</sup>

### Profilinas

Las profilinas son proteínas ubicuas de tipo unión a actina, con un peso molecular de 12 a 15 kDa, y juegan un papel importante en el citoesqueleto de células de plantas y animales.<sup>6,22</sup>

Son proteínas bien conservadas en plantas y comparten una identidad de secuencia de entre 70 a 85 %, tienen la característica de que son desnaturalizadas por altas temperaturas y por las enzimas digestivas, siendo la excepción las profilinas del apio que, se ha documentado, resisten el calor.<sup>23,24</sup>

Las profilinas son consideradas un panalérgeno por excelencia, debido a que se encuentran en muchos alimentos derivados de plantas, como la manzana (Mal d4), cereza (Pru av4), pera (Pyr c4), durazno (Pru p4), chabacano (Pru ar4), plátano (Mus a1), piña (Ana c1), melón (Cuc m2), tomate (Sola l1), fresa (Fra a4), lichi (Lit c1); en vegetales, como apio (Api g4), paprika, pepino, calabaza; en legumbres, como la soya (Gly m3), frijol, cacahuete (Ara h5); y en frutos secos, como nueces (Jug r7) y avellanas (Cor a2).<sup>25,26,27</sup>

Las profilinas provenientes de las gramíneas son los inductores más potentes de sensibilización a estas proteínas, como el pasto Timoteo (Phl p12), *Artemisia* (Art v4) y *Ambrosia* (Amb v8).<sup>28,29,30</sup>

Bet v2, la profilina perteneciente al abedul, es un alérgeno menor, ya que la sensibilización es menor a 20 % en Europa del Norte.<sup>31</sup>

### Proteínas de transferencia de lípidos no específicas (ns-LTP)

Las ns-LTP son prolaminas que pertenecen a la familia de proteínas relacionadas con defensa PR-14. Se les denomina no específicas porque tienen la capacidad de transportar numerosos ligandos hidrofóbicos.<sup>32</sup>

Tienen un peso molecular de 7 a 14 kDa. Su identidad de secuencia es de 25 a 67 % entre alérgenos de las diferentes

plantas y puede ser tan cercano a 70 % entre familias relacionadas, como las rosáceas.<sup>33</sup>

Son resistentes a altas temperaturas y enzimas gástricas, lo que explica por qué además de ser responsables del SPA, pueden sensibilizar al paciente por vía gastrointestinal y ser causa de alergia alimentaria tipo I.<sup>34,35</sup>

En las frutas, estas proteínas relacionadas con la defensa, se encuentran en la piel más que en la pulpa, como es el caso de la manzana (Mal d 3) y el durazno (Pru p 3), donde incluso están presentes en las fibrillas de la cáscara.

Pru p 3 se considera el prototipo de nsLTP.<sup>36,37</sup> Estas proteínas también están distribuidas en pólenes de árboles, como el olivo (Ole e 7); en malezas, como *Artemisia* (Art v 3) y *Ambrosia* (Amb v 6). Hasta este momento no se ha documentado su presencia en pólenes de pastos.<sup>38,39</sup>

### Síndromes polen-alimento más frecuentes

El SPA más representativo es el abedul-frutas-vegetales, ya que hasta 70 % de los pacientes con alergia a *Betula* desarrollan síntomas asociados a alimentos derivados de plantas. Los alimentos más comunes pertenecen a la familia de las *Rosaceae*, frutos secos y vegetales.<sup>39,40</sup>

El alérgeno implicado más frecuente es Bet v 1, por su reactividad cruzada por identidad de secuencia de 50 a 60 % entre árboles del orden de los Fagales (*Betulaceae* y *Fagaceae*) y alimentos derivados de plantas que pertenecen a la familia de las *Rosaceae* (manzana (Mal d 1), pera (Pyr c 1), durazno (Pru p 3), etc); con *Betulaceae* (Cor a 1) y *Apiaceae* (zanahoria (Dau c 1) y apio (Api g 1), éstas dos últimas con identidad de secuencia de 40 a 50 % con Bet v1 (Figura 1).<sup>40,41,42</sup>

El síndrome clínico más común es el abedul-manzana (Bet v 1 y Mal d 1), pero existen otros como el abedul-manzana-zanahoria (Bet v 1, Dau c 1, Api g 1).<sup>2</sup>

De los síndromes asociados a árboles el más común es el olivo-fruta, desencadenado por la reactividad cruzada entre frutas (como durazno, pera, melón y kiwi) con el árbol del olivo de la familia de las *Oleaceae*. Las proteínas implicadas son profilinas y ns-LTP.<sup>43,44</sup>

La sensibilización a Ole e 7, una ns-LTP, se asocia a síntomas sistémicos por durazno (Pru p 3), pera (Pyr c 3), melón (Cuc m 3) y kiwi (Act d 10).<sup>4,45</sup>

En cambio, la sensibilización a Ole e 2, una profilina, desencadena síntomas localizados a la cavidad oral (Pru p 4, Pyr c 4, Cuc m 2, Act d 9).<sup>1,21</sup>

El síndrome ficus-fruta, se presenta por sensibilización a *Ficus benjamina*, un árbol de ornato, con reactividad cruzada con higos, kiwi, papaya y piña por cistein proteasas (Act d 1, Ana c 2, Car p 1).<sup>46</sup>

Otro síndrome importante es el ciprés-durazno, ocasionado por profilinas (Cup s 8 y Pru p 4) o por las taumatinas (Cup s 3 y Pru p 2) (Figuras 1 y 2).<sup>46,47</sup>

Respecto a los síndromes asociados a pastos, se encuentra el ocasionado por *Cynodon dactylon* (pata de gallo) que

crucza con tomate y melón. Las proteínas implicadas son las profilinas (Cyn d 12, Sola l 1, Cuc m 2) (Figura 3).<sup>47,48</sup>

El síndrome apio-abeldul-artemisa-especies, es un SPA asociado a proteínas homólogas a Bet v 1 y a profilinas, presentes en apio, especias y otros vegetales.<sup>49</sup>

El síndrome artemisa-apio-especies, consiste en la sensibilización respiratoria a *Artemisia* y reactividad cruzada con *Apiaceae/Umbelliferae* (apio, zanahoria, perejil e hinojo), *Amaryllidaceae* (ajo, cebolla y cebollín), *Solanaceae* (pajón) y *Piperaceae* (pimienta). Las proteínas responsables son profilinas, presentes en *Artemisia* (Art v 4), apio (Api g 4), zanahoria (Dau c 4) y en especias.<sup>50,51</sup>

El síndrome artemisa-mostaza es ocasionado por reactividad cruzada entre *Artemisia* y alimentos de la familia *Brassicaceae/Cruciferae*: mostaza blanca, mostaza india, repollo, brócoli, coliflor; las causantes son ns-LTP (Art v 3, Sin a 3) y profilinas (Art v 4, Sin a 4).<sup>52</sup>

Las ns-LTP (Art v3, Pru p3) y las profilinas (Art v 4, Pru p 4) son responsables del síndrome artemisa-durazno.<sup>53</sup>

El síndrome ambrosia-melón-plátano se presenta en pacientes con sensibilización respiratoria a *Ambrosia* y síntomas con la ingesta de alimentos de las familias: *Cucurbitaceae* (melón, sandía, calabaza, pepino) y *Musaceae* (plátano). Las proteínas implicadas son las profilinas (Amb a 8, Cuc m 2, Cuc p 2, Cit la 2, Cuc s 2, Mus xp 1) y ns LTP (Amb a 6, Cuc m 3).<sup>54</sup>

El síndrome epazote-melón, es ocasionado por la reactividad cruzada entre el epazote (*Chenopodium album*) y frutas, como melón, plátano y durazno. Las profilinas Che a 2, Mus xp 1, y Pru p 4, respectivamente, son las responsables (Figura 2).<sup>54,55</sup>

### Diagnóstico

Para el diagnóstico del SPA es fundamental una historia clínica detallada (demostrar hipersensibilidad a pólenes mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE específica y reto oral con el alimento implicado), las pruebas cutáneas y el reto oral al alimento implicado, elementos que confirman la sospecha clínica.<sup>31,55</sup>

Aunque los síntomas más comunes son restringidos a la cavidad oral, debe tomarse en cuenta que hasta 3 % de los pacientes presentarán síntomas sistémicos y 1.7 % anafilaxia; no obstante, la estimación de pacientes con SPA y síntomas sistémicos varía en los diferentes estudios publicados, Mansoor y cols. reportaron hasta 10 % y se caracterizaron por urticaria generalizada, sibilancias, disnea y choque anafiláctico, mientras que Kim y cols. registraron síntomas sistémicos en 1 a 8 % de los pacientes con SPA. Los síndromes más asociados al riesgo de presentar síntomas sistémicos son los que involucran a las ns-LTP.<sup>31,56</sup>

Los síntomas locales en pacientes con SPA son prurito orofaríngeo, palatino y lingual. Sin embargo, pueden presentar otros síntomas considerados sistémicos, como sensación de

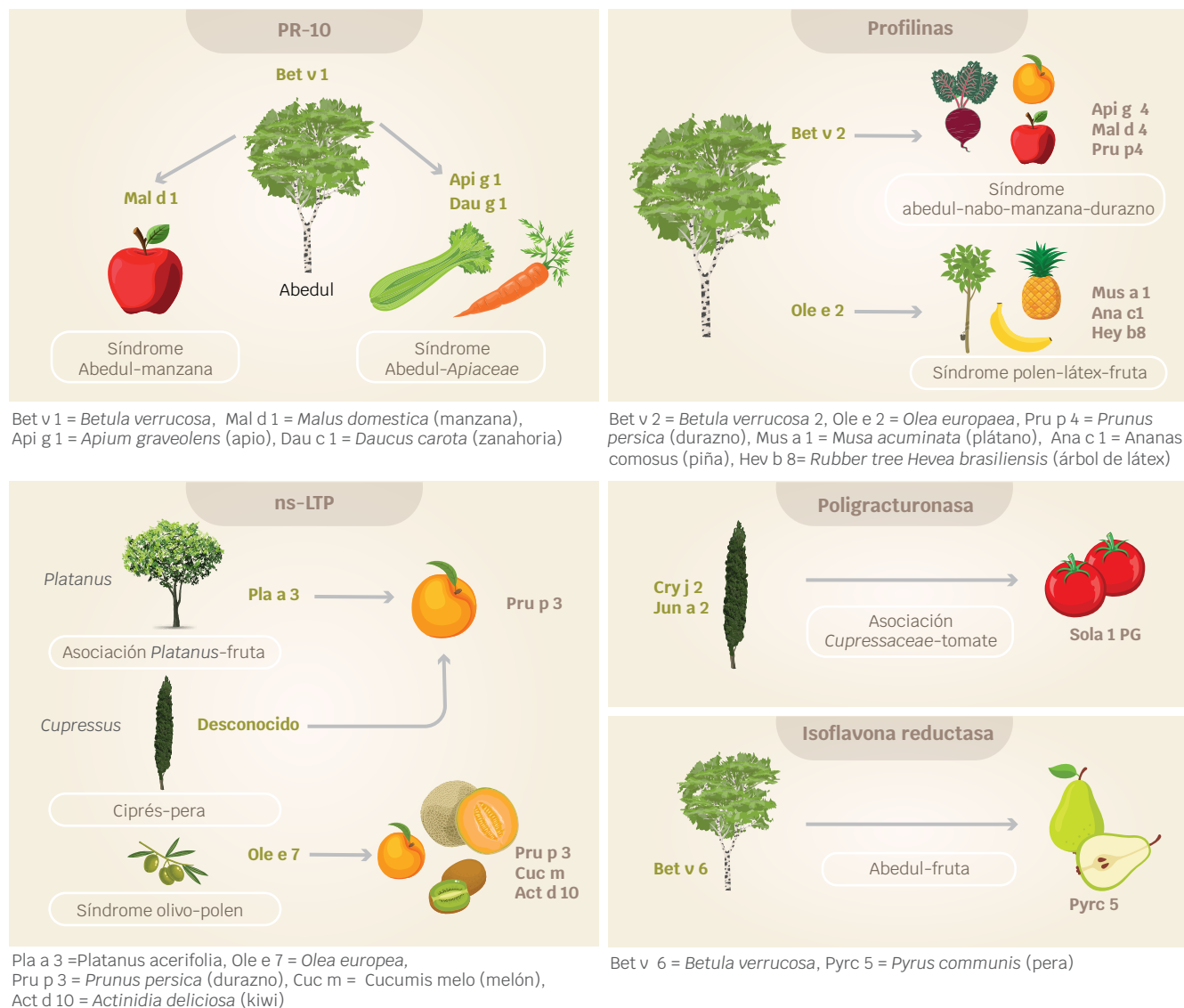


Figura 1. Síndromes polen-alimento: árboles.

cuerpo extraño en faringe, disfagia, náuseas, disfonía, prurito nasal y ótico.<sup>57</sup>

Generalmente, los síntomas se presentan cuando el paciente ingiere el alimento crudo y puede tolerarlo si está cocido o procesado. Usualmente los síntomas se presentan desde segundos, hasta cinco a 10 minutos después de la ingesta.<sup>50,58</sup> Entre los factores que pueden influir en la severidad de la reacción, se han identificado la ingesta de antiácidos (que pueden afectar la degradación de las proteínas), la cantidad ingerida, el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, el ejercicio y el consumo de bebidas alcohólicas.<sup>3,59</sup>

En la exploración física se identifica edema en lengua, periorbitario, labios, úvula y región facial; algunos pacientes pueden presentar urticaria de contacto peribucal.<sup>3</sup>

Es importante documentar hipersensibilidad tipo I, por medio de pruebas cutáneas de prick o IgE específica por InmunoCAP a algún polen de árboles, pastos o malezas.<sup>60</sup>

Las pruebas prick to prick con el alimento sospechoso, deben llevarse a cabo con frutas, verduras o legumbres frescas (crudas y cocidas) y evitar la contaminación cruzada. En caso de contar con extractos comerciales de alguno de los alimentos, pueden utilizarse considerando que, en caso de un resultado negativo, el prick to prick con el alimento en fresco implicado debe realizarse.<sup>45,60</sup>

El diagnóstico por componentes es una prueba confiable para identificar el SPA, que al ser una prueba *in vitro*, no requiere de la reexposición del paciente al alimento o la suspensión de antihistamínicos, ya que mide anticuerpos IgE

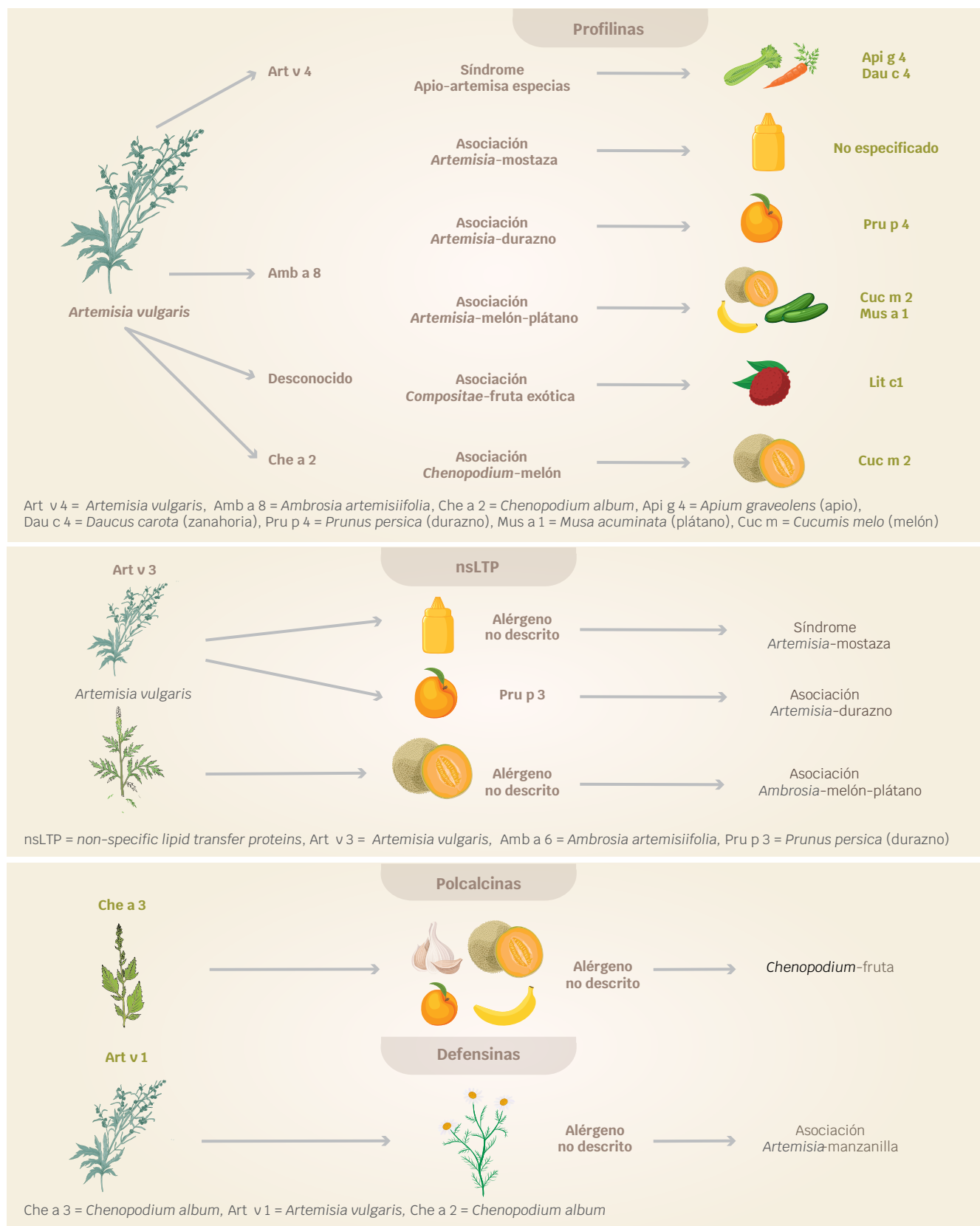


Figura 2. Síndrome polen-alimento: malezas.

específicos en sangre. Hasta la fecha hay dos pruebas disponibles: ISAC (*Immuno Solid-phase Allergen Chip*) y ALEX (Allergy Explorer de Macroarray Diagnostic), que incluyen 112 y 184 alérgenos moleculares respectivamente, siendo la mayor desventaja el alto costo.<sup>41,45</sup>

La prueba de reto oral con el alimento sospechoso es el estándar de oro para el diagnóstico. Puede realizarse un reto abierto, simple ciego, o doble ciego controlado con placebo; sin embargo, por su facilidad, el reto abierto es más común en la práctica diaria.<sup>41,52</sup>

## Tratamiento

El tratamiento es la evitación del alimento responsable de síntomas, aunque algunos pacientes pueden tolerar alimentos cocinados o procesados cuando las responsables del SPA son proteínas termolábiles, como profilinas o proteínas similares a Bet v 1. En el caso de que la sensibilización sea a una nsLTP, se debe evitar el consumo del alimento en cualquier forma o presentación.<sup>52,56</sup>

Es tema de discusión suspender, o no, alimentos de la misma familia por una posible reactividad cruzada con alimentos con los cuales el paciente no ha presentado síntomas; sin embargo, se debe considerar en esos casos la realización de prueba de reto o decidir de acuerdo con el resultado por componentes.<sup>40,56</sup>

Debido a que los síntomas son leves, de corta duración y restringidos a la cavidad oral, no se requiere tratamiento o solo el empleo de antihistamínicos H1 de segunda generación, en caso de ser necesario.<sup>40</sup>

Cuando se presentan síntomas sistémicos deben tratarse de forma individualizada, y en los casos donde se cumple la definición de anafilaxia, incluso con adrenalina y esteroides sistémicos, si fuera necesario.<sup>26,40</sup>

Se recomienda tener un plan de acción de anafilaxia, y si es posible contar con un autoinyector de adrenalina en pacientes con alto riesgo de anafilaxia. En México, debido a la falta de disponibilidad del autoinyector, se recomienda cargar con un ampolla de adrenalina y una jeringa para su aplicación en el músculo vasto externo, en caso necesario.<sup>16,26</sup>

No existe evidencia contundente de que la inmunoterapia a pólenes sea útil para la reactividad cruzada responsable del SPA. La mayor experiencia es en pacientes con síndrome abedul-manzana, donde se utiliza el extracto de abedul o PR-

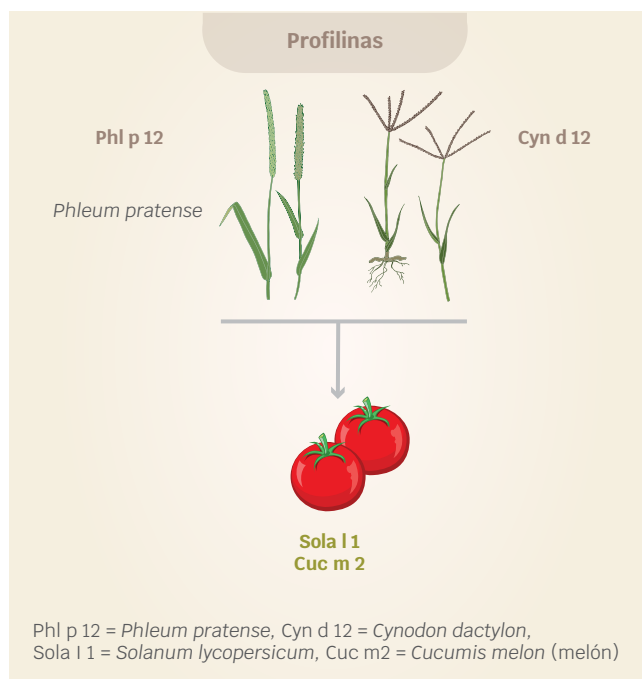


Figura 3. Síndromes polen-alimento: gramíneas.

10 recombinante; sin embargo, los resultados dependen de la dosis y la vía de administración: subcutánea o sublingual.<sup>4,16</sup>

El poco beneficio reportado para la alergia a manzana se basa en la disminución de la reacción en caso de ingesta accidental y tolerancia periférica con producción de IgG4 en estudios clínicos limitados.<sup>1</sup>

## Conclusiones

Los SPA son un tipo de alergia alimentaria que es más frecuente de lo que se reporta; sin embargo, debido a que no en todos los pacientes se realizan las pruebas diagnósticas necesarias, en muchos casos sólo queda como sospecha.

Es importante identificarlo, ya que pese a lo que antes se creía, los pacientes con SPA, pueden presentar síntomas sistémicos, e incluso anafilaxia, lo cual depende del tipo de proteína implicada en su patología; lo que resalta la importancia del diagnóstico molecular por componentes para esta patología, ya que permite conocer el riesgo de complicaciones en este grupo de pacientes.

## Referencias

- Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): a review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:359-65. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.022
- Güvenir H, Dibek E, Buyuktiryaki B, Zabun M, Capanoglu M, Toyran M, et al. Frequency and clinical features of pollen-food syndrome in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(1):78-83. DOI: 10.1016/j.aller.2019.07.010
- Kiguchi T, Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Sato M, Irahara M, Ogita H, et al. Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: a Japanese population-based study. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0249649. DOI: 10.1371/journal.pone.0249649

4. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(6):561-78. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1774366
5. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015;5(2):31-50. DOI: 10.5662/wjm.v5.i2.31
6. Sánchez-López J, Asturias JA, Enrique E, Suárez-Cervera M, Bartra J. Cupressus arizonica pollen: a new pollen involved in the lipid transfer protein syndrome?. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(7):522-6. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue7/vol21issue07-4.htm>
7. Yagami A, Nakazawa Y, Suzuki K, Matsunaga K. Curry spice allergy associated with pollen-food allergy syndrome and latex fruit-syndrome. *J Dermatol.* 2009;36(1): 45-9. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2008.00584.x
8. Fernández Rivas, M. Reactividad cruzada en frutas y vegetales [Cross-reactivity between fruit and vegetables]. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2003;31(3):141-6. DOI: 10.1016/s0301-0546(03)79281-7
9. Pauli G, Metz-Favre C. Allergies croisées pollens-aliments [Cross reactions between pollens and vegetable food allergens]. *Rev Mal Respir.* 2013;30(4):328-37. DOI: 10.1016/j.rmr.2012.10.633
10. Azofra J, Berroa F, Gastaminza G, Saiz N, Gamboa PM, Vela C, et al. Lipid transfer protein syndrome in a non-mediterranean Area. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(3):181-8. DOI: 10.1159/000445893
11. Ausukua M, Dublin I, Echebarria MA, Aguirre JM. Oral Allergy Syndrome (OAS). General and stomatological aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(11): e568-72. DOI: 10.4317/medoral.14.e568. PMID: 19680197
12. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(3):267-73. DOI: 10.1097/01.all.0000168793.27948.b0
13. Incorvaia C, Ridolo E, Mauro M, Russello M, Pastorello E. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know? *Immunotherapy* 2017;9(15):1271-8. DOI: 10.2217/imt-2017-0040
14. Sano A, Yagami A, Inaba Y, Yamakita T, Suzuki K, Matsunaga K. Sensitization profiles of a case of pollen-food allergy syndrome. *Allergol Int.* 2011;60(1):97-101. DOI: 10.2332/allergolint.10-CR-0235
15. Skypala IJ. Can patients with oral allergy syndrome be at risk of anaphylaxis?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):459-64. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000679
16. Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in food allergy diagnosis. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):139-49. DOI: 10.2174/1573396314666180423105842
17. Wawrzęńczyk A, Żbikowska-Gotz M, Wawrzęńczyk A, Bartuzi Z. Sensitisation to lipid transfer proteins in pollen - allergic adults with food allergy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(4): 508-12. DOI: 10.5114/ada.2020.98278
18. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):784-8. DOI:10.1016/s0091-6749(03)02008-6
19. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(4):379-85. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835f5b07
20. Deschildre A, Lejeune S. How to cope with food allergy symptoms? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):234-42. DOI:10.1097/aci.0000000000000447
21. Lipp T, Acar Şahin A, Aggelidis X, Arasi S, Barbalace A, Bourgoin A, et al. Heterogeneity of pollen food allergy syndrome in seven Southern European countries: The @IT.2020 multicenter study. *Allergy.* 2021; 76(10):3041-52. DOI: 10.1111/all.14742
22. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, Francis JN, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):937-43 DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.010.
23. Yamamoto T, Asakura K, Shirasaki H, Himi T. [Relationship between IgE antibodies to recombinant allergens rBet v 1 and rBet v 2 and food causing oral allergy syndrome in cases of birch-pollen allergy]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2010;113(8):661-9. DOI: 10.3950/jibiinkoka.113.661
24. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P, et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(4):416-42. DOI: 10.1159/000323909
25. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens?. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(3):191-204. DOI: 10.1159/000321178
26. Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA (editores). *Food allergy: molecular basis and clinical practice.* Karger Medical and Scientific Publishers; 2015. p. 162-170.
27. Rial MJ, Sastre J. Food allergies caused by allergenic lipid transfer proteins: what is behind the geographic restriction?. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(11):56. DOI: 10.1007/s11882-018-0810-x
28. Walter G, Kalicinsky C. Adult-onset IgE-mediated food allergy at a Winnipeg allergy clinic: a case series. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:85. DOI: 10.1186/s13223-020-00483-5
29. Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(4):460-2. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62281-8
30. Cudowska B, Kaczmarek M, Restani P. Lipid transfer protein in diagnosis of birch-apple syndrome in children. *Immunobiology.* 2008;213(2):89-96. DOI: 10.1016/j.imbio.2007.07.006
31. Konstantinou GN, Grattan CE. Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(4):383-9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02893.x
32. Orotolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83(3):683-90. DOI: 10.1016/0091-6749(89)90083-3
33. Maeda N, Inomata N, Morita A, Kirino M, Ikezawa Z. Correlation of oral allergy syndrome due to plant-derived foods with pollen sensitization in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(3):205-10. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.049
34. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, de las Heras M, Lluch M, Figueredo E, Umpierrez A, et al. Peach allergy pattern: experience in 70 patients. *Allergy.* 1998;53(1):78-82. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03777.x
35. Tavares B, Machado D, Loureiro G, Cemlyn-Jones J, Pereira C. Sensitization to profilin in the central region of Portugal. *Sci Total Environ.* 2008 15;407(1):273-8. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.08.013

36. Barre A, Culerrier R, Granier C, Selman L, Peumans WJ, Van Damme EJ, et al. Mapping of IgE-binding epitopes on the major latex allergen Hev b 2 and the cross-reacting 1,3 beta-glucanase fruit allergens as a molecular basis for the latex-fruit syndrome. *Mol Immunol*. 2009;46(8-9):1595-604. DOI: 10.1016/j.molimm.2008.12.007.
37. Wagner A, Szwed A, Buczyński K, Wagner W. Allergy to apple cultivars among patients with birch pollinosis and oral allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):399-404. DOI: 10.1016/j.anai.2016.08.015
38. Gabrielli S, Clarke AE, Morris J, Gravel J, Lim R, Chan ES, et al. Fruit-induced anaphylaxis: clinical presentation and Management. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2825-30.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.055
39. Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Eyelid edema as a predictive factor for sensitization to Pru p 7 in peach allergy. *J Dermatol*. 2016;43(8):900-5. DOI: 10.1111/1346-8138.13316
40. Yagami A, Ebisawa M. New findings, pathophysiology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):218-23. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000533
41. Muluk NB, Cingi C. Oral allergy syndrome. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 1;32(1):27-30. DOI: 10.2500/ajra.2018.32.4489
42. Hofmann A, Burks AW. Pollen food syndrome: update on the allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(5):413-7. doi: 10.1007/s11882-008-0080-0
43. Kim JH. Insights into pediatric pollen food allergy syndrome. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):483-84. DOI: 10.3345/cep.2019.01179.
44. Jeon YH. Pollen-food allergy syndrome in children. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):463-68. DOI: 10.3345/cep.2019.00780
45. Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015;26(2):78-88. DOI: 10.1097/DER.0000000000000087
46. Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):795-800. DOI: 10.1111/jpc.12658
47. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):616-22.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.027
48. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58(4):485-91. DOI: 10.2332/allergolint.09-RAI-0136.
49. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy*. 2007;62(1):3-10. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01258
50. Osawa Y, Ito Y, Takahashi N, Sugimoto C, Kohno Y, Mori S, et al. Epidemiological study of oral allergy syndrome in birch pollen dispersal-free regions. *Allergol Int*. 2020;69(2):246-52. DOI: 10.1016/j.alit.2019.09.008
51. Kim JH, Kim SH, Park HW, Cho SH, Chang YS. Oral allergy syndrome in birch pollen-sensitized patients from a Korean University Hospital. *J Korean Med Sci*. 2018;13;33(33):e218. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e218
52. Deng S, Yin J. Mugwort pollen-related food allergy: lipid transfer protein sensitization and correlation with the severity of allergic reactions in a Chinese population. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):116-28. DOI: 10.4168/aair.2019.11.1.116
53. Ma S, Yin J. Imbalance of serum IL-10 and TGF- $\beta$  in patients with pollen food syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(3):198-205. DOI: 10.1016/j.aller.2013.01.004.
54. Mastroianni C, Tripodi S, Caffarelli C, Perna S, Rienzo-Busincio A, Sfika I, et al. Endotypes of pollen-food syndrome in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a molecular classification. *Allergy*. 2016;71(8):1181-91. DOI: 10.1111/all.12888
55. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006;61(4):461-76. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00994.x
56. Katelaris C. Should patients with pollen fruit syndrome be prescribed an automatic epinephrine injector?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):370-4. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000278
57. Scurlock A. Oral and sublingual immunotherapy for treatment of IgE-Mediated food allergy. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018;55(2):139-52. DOI: 10.1007/s12016-018-8677-0
58. Kim M, Ahn Y, Yoo Y, Kim D, Yang H, Park H, et al. Clinical manifestations and risk factors of anaphylaxis in pollen-food allergy syndrome. *Yonsei Med J*. 2019;60(10):960-68. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.10.960
59. Li JD, Du ZR, Liu J, Xu YY, Wang RQ, Yin J. Characteristics of pollen-related food allergy based on individual pollen allergy profiles in the Chinese population. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100120. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100120
60. Yagami T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(4):271-79. DOI: 10.1159/000063859

## ORCID

Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; José Efraín Bermúdez-Márquez, 0000-0001-5975-4366; Edwin Daniel Maldonado-Domínguez, 0000-0002-1916-342X; Nancy Valeria López-Moreno, 0000-0002-6309-5663; Juan José Reyes-Aguilar, 0000-0002-2339-4239; Karen Lilian Rivera-Alvarado, 0000-0002-2620-0735; Silvia Paulina Ruiz-López, 0000-0002-1289-3593; Diana Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976



## Vitamin D and respiratory allergy: state of the art

### Vitamina D y alergia respiratoria: estado del arte

Daniela Rivero-Yeverino,<sup>1</sup> Aída Inés López-García,<sup>1</sup> Chrystopherson Gengyng Caballero-López,<sup>1</sup> Juan Jesús Ríos-López,<sup>1</sup> José Sergio Papaqui-Tapia,<sup>1</sup> Elisa Ortega-Jordá Rodríguez,<sup>1</sup> Armando Álvarez-Rivera,<sup>1</sup> Dulce Mariel Ruiz-Sánchez,<sup>1</sup> Edgar Flores-Gonzaga<sup>1</sup>

#### Abstract

An increasing number of studies are analyzing the relationship between serum vitamin D levels and the development of sensitization and allergic diseases in genetically predisposed individuals, as well as the impact of vitamin D supplementation. This article reviews the literature on this subject. Clinical trials, meta-analyses and systematic reviews consulted in PubMed, EMBASE, Scopus, Ovid, Wiley Online Library, Springer, Cochrane and manual resources were included, with the keywords: vitamin D, 25 hydroxyvitamin D, cholecalciferol, asthma, rhinitis, allergy, 25-OH-D, 1,25 hydroxyvitamin D, supplementation. The results show a positive linear trend, however, differ. We should keep in mind that in the studies there is heterogeneity of population groups and associated factors, which may modify such studies. It is necessary to increase research to clarify this relationship and to have successful interventions from the patient's approach to the strengthening of pharmacological and immunological treatment of allergic patients with these diseases.

**Key words:** Vitamin D; Cholecalciferol; 25-hydroxyvitamin D; 1,25-dihydroxyvitamin D; Calcitriol; Allergic rhinitis; Allergic asthma; Vitamin D supplementation

#### Resumen

Cada vez son más los trabajos que analizan la relación de los niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de sensibilizaciones y enfermedades alérgicas en los individuos con predisposición genética, así como el impacto de su suplementación. El presente artículo efectúa una revisión de la literatura acerca de este tema. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas consultadas en PubMed, EMBASE, Scopus, Ovid, Wiley Online Library, Springer, Cochrane y recursos manuales, con las palabras clave: vitamina D, 25 hidroxivitamina D, colecalciferol, asma, rinitis, alergia, 25-OH-D, 1,25 hidroxivitamina D, suplementación. Los resultados muestran una tendencia lineal positiva; sin embargo, algunos difieren. Debemos tener en mente que en los estudios existe heterogeneidad de los grupos poblacionales y los factores asociados, lo que puede modificarlos. Es necesario incrementar las investigaciones para clarificar esta relación y tener intervenciones exitosas desde el abordaje del paciente hasta el fortalecimiento del tratamiento farmacológico e inmunológico de los pacientes alérgicos con estas enfermedades.

**Palabras clave:** Vitamina D; Colecalciferol; 25-hidroxivitamina D; 1,25-dihidroxivitamina D; Calcitriol; Rinitis alérgica; Asma alérgica; Suplementación vitamina D

<sup>1</sup>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergología e Inmunología Clínica, Puebla, Puebla, México

Correspondencia: Daniela Rivero-Yeverino.  
driveroy@hotmail.com

Recibido: 2021-11-29  
Aceptado: 2021-11-30  
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1033

## Introducción

Las enfermedades alérgicas respiratorias como la rinitis y el asma se caracterizan por inflamación crónica de las vías aéreas debido a la pérdida de la tolerancia inmunológica y el desarrollo de respuestas patológicas predominantemente hacia alérgenos ambientales como ácaros del polvo, pólenes, epitelio de animales, insectos, entre otros.<sup>1</sup> En la actualidad existen diferentes investigaciones en las que se analiza la relación entre el estatus de la vitamina D (calciferol) y el origen, la severidad e incluso la prevención de estas enfermedades.

La vitamina D no sólo es responsable de la regulación del metabolismo del calcio y el fosfato, también es una hormona inmunomoduladora, 80 % de su producción es endógena, se origina en la piel por exposición a los rayos ultravioleta a partir de 7-dehidrocolesterol; el resto, 20 %, es a través de la vía exógena por medio de la dieta y suplementos.<sup>2</sup> En su metabolismo, la primera hidroxilación se realiza en el hígado por la 25-hidroxilasa, produciendo 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), o colecalciferol, que pasa a la sangre y posteriormente acoplada a una proteína de unión (DBP) llega al riñón para nuevamente hidroxilarse por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, lo que da lugar a su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-OH-D) también llamada calcitriol que ejerce acciones inmunológicas sobre múltiples componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo<sup>3,4</sup> (Figura 1).

Se ha observado una asociación entre niveles bajos de 25-OH-D en suero y un mayor riesgo de desarrollar varias enfermedades y trastornos relacionados con el sistema inmunitario, psoriasis, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, depresión, tuberculosis, sepsis, infección respiratoria, incluyendo la infección por COVID-19.<sup>5,6,7,8</sup>

Para que la vitamina D desempeñe sus acciones, su receptor (VDR) debe formarse y funcionar adecuadamente, este es una proteína nuclear compuesta por 437 aminoácidos, codificada por el gen VDR ubicado en el cromosoma 12, se compone de 11 exones y abarca 75 kb. Se han identificado más de 900 polimorfismos de este gen que generan alteraciones en la conformación del receptor evitando que la vitamina D se una y tenga una función correcta.<sup>9,10</sup>

El VDR junto con las enzimas metabolizadoras se expresan en diversos tipos de células inmunitarias, incluidos linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. La 1,25-OH-D modula la diferenciación y las funciones de las células presentadoras de antígenos induciendo un mayor estado de tolerancia, disminuyendo la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHCII) y moléculas coestimuladoras, lo que resulta en la disminución de la presentación de antígenos, decremento de producción de interleucina-12 (IL-12) y aumento en la producción de interleucina-10 (IL-10). Algunos estudios experimentales han sugerido que también suprime la expresión de receptores Tipo Toll (TLR) en los monocitos y reduce la producción

de IL-2, IL-6 e IL-17.<sup>11</sup> Existe una evidencia creciente del papel de la vitamina D en la estabilización de los mastocitos a través de efectos inhibidores sobre su receptor.<sup>11,12</sup> Otros mecanismos propuestos son la atenuación de las respuestas Th2 y Th17, la inducción de las células T reguladoras (Treg) directa e indirectamente a través de la interacción con las células presentadoras de antígeno, el aumento en la expresión del factor FoxP3 y el antígeno citotóxico de linfocitos T (CTLA4), la inhibición de la activación de las células B y su diferenciación en células plasmáticas reduciendo de este modo la producción de anticuerpos y creando un ambiente tolerogénico, lo que podría explicar su protección ante enfermedades autoinmunes y alérgicas<sup>13,14,15</sup> (Figura 2).

El estatus de vitamina D se clasifica de acuerdo con las concentraciones séricas de 25-OH-D como deficiencia, niveles menores a 20 ng/mL (50 nmol/L); insuficiencia, entre 21 y 29 ng/mL (50-75 nmol/L); y suficiencia, niveles mayores a 30 ng/mL (75 nmol/L). Dado que la dieta humana promedio no contiene una cantidad suficiente de vitamina D, alrededor del mundo, un número estimado de más de mil millones de personas tienen deficiencia de vitamina D.<sup>12,16</sup>

Cada vez son más los trabajos que estudian la relación de los niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de sensibilizaciones y enfermedades alérgicas en aquellos individuos con predisposición genética, así como el impacto de su suplementación, por lo que el presente artículo efectúa una revisión de la literatura acerca de este controvertido tema.

## Metodología

La búsqueda de información comprendió el período de septiembre a noviembre 2021, se consultaron las bases de datos PubMed, EMBASE, Scopus, Ovid, Wiley Online Library, Springer, Cochrane y recursos manuales institucionales. Se utilizaron las palabras clave: vitamina D, 25 hidroxivitamina D, colecalciferol, asma, rinitis, alergia, 25-OH-D, 1,25 hidroxivitamina D, suplementación. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y artículos de revisión de los años 2018 a 2021, idioma inglés y español. Se incluyeron estudios prospectivos con metodología clara y características bien definidas de la población de estudio con alergia respiratoria y deficiencia o insuficiencia de vitamina D, en caso de suplementación con especificación de dosis precisa, tiempo y vía de administración. Se excluyeron aquellos con información incompleta.

## Vitamina D y rinitis alérgica

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal inducida por una respuesta inmunológica mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y diversos mediadores inflamatorios como la histamina y los leucotrienos.<sup>17,18</sup> La relación entre la vitamina D y la RA sigue siendo polémica.

La vitamina D ha demostrado jugar un papel crítico en el mantenimiento de la integridad epitelial de la mucosa na-

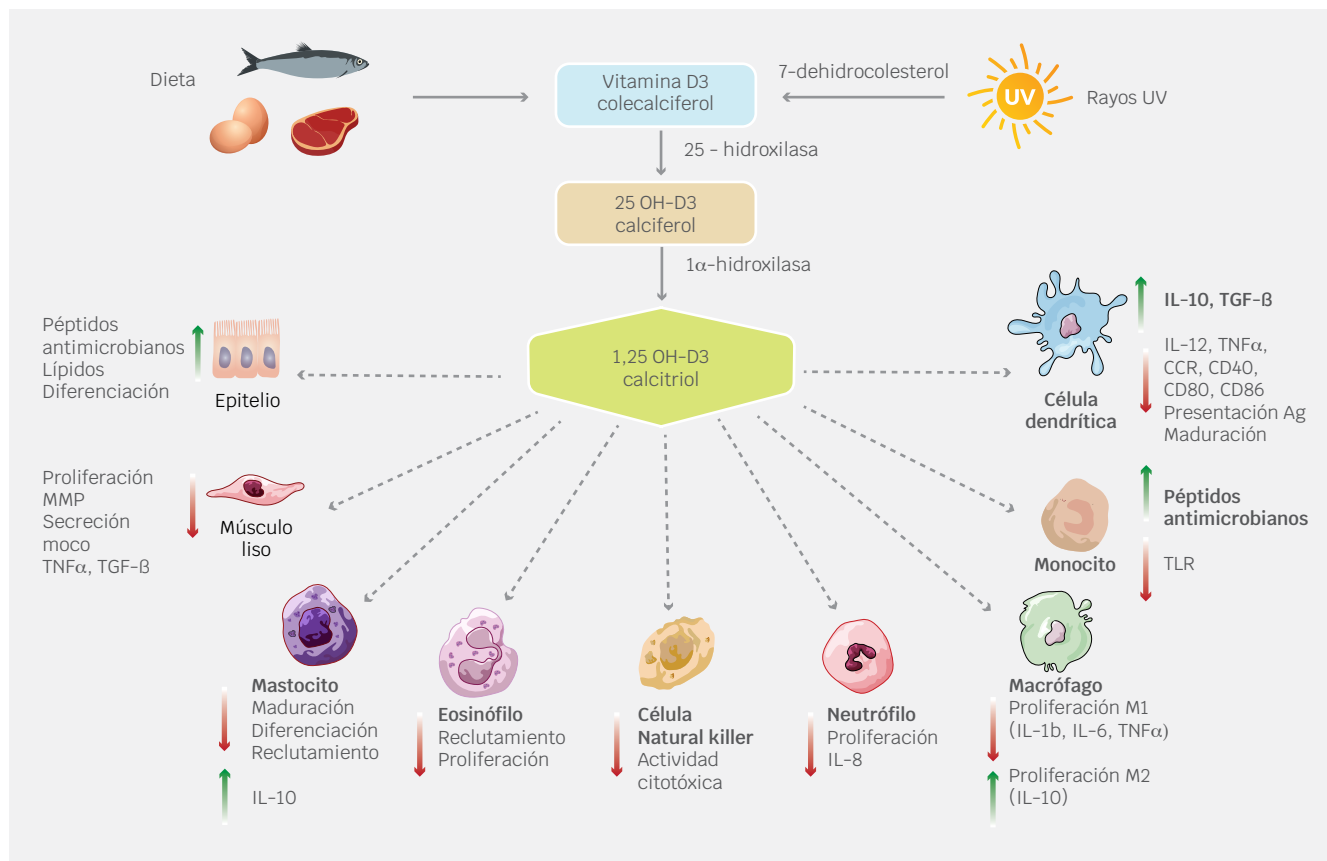


Figura 1. Metabolismo de vitamina D y su papel en la inmunidad innata. La vitamina D se origina por exposición a los rayos UV a partir de 7-dehidrocolesterol y a través de la dieta y suplementos. La primera hidroxilación se realiza en el hígado por la 25-hidroxilasa produciendo 25-OH-D, posteriormente se hidroxila mediante la 1α-hidroxilasa, dando lugar a su forma activa la 1,25-OH-D o calcitriol. La 1,25-OH-D modula la diferenciación y las funciones de diferentes células estructurales y del sistema inmune innato y adaptativo disminuyendo la producción de los mediadores proinflamatorios y aumentando los antiinflamatorios, induciendo un mayor estado de tolerancia a través de IL-10 y TGF-β, disminuyendo la expresión de presentación de antígenos y producción de IL-2, IL-8, IL-12, TNFα, CCR7 y moléculas coestimuladoras como CD40, CD80, CD86. Ocasiona un aumento de péptidos microbianos por los monocitos que se ve reflejado a nivel epitelial. Promueve el aumento en la producción de IL-10 por mastocitos y macrófagos, suprime la expresión de TLR en los monocitos, la producción de IL-2, IL-6 e IL-17, el reclutamiento de mastocitos y eosinófilos y la actividad citotóxica de las células natural killer. 25-OH-D = 25-hidroxivitamina D, 1,25-OH-D = 1,25 dihidroxi vitamina D, IL = interleucina, MMP = metaloproteinasas de la matriz extracelular, TNF-α = factor de necrosis tumoral alfa, TGF-β = factor de crecimiento transformante beta, M1 = macrófago tipo 1, M2 = macrófago tipo 2.

sal convirtiéndola en una fuerte barrera contra los alérgenos ambientales.<sup>12</sup> Existen diferentes estudios controlados en pacientes con RA en los que se han cuantificado los niveles séricos de 25-OH-D para poder así establecer alguna asociación entre estos y la presencia y/o la severidad de la enfermedad, sin embargo, los resultados han sido variados.

En la Ciudad de México, Urquiza-Ramírez y su grupo de trabajo encontraron que 77.8 % de los pacientes estudiados mostró niveles bajos de esta vitamina destacando aquellos con insuficiencia, con 47.6 %.<sup>19</sup> Otros autores han evidenciado de igual manera que más de la mitad de los individuos estudiados con RA muestran niveles bajos de esta vitamina,

principalmente insuficientes y en el sexo masculino, con diferencias estadísticamente significativas respecto a individuos sanos. En relación con la severidad, se han observado niveles notablemente más bajos en pacientes con RA moderada severa respecto a la clasificada como leve. Se ha sugerido una correlación negativa del estatus del colecalfiferol y la cantidad de eosinófilos séricos, IgE sérica total y la percepción del paciente acerca de la severidad de su enfermedad.<sup>20,21,22,23,24</sup> Por otro lado, existen reportes donde la asociación del riesgo de presentar sensibilización alérgica, RA y/o mayor severidad de la sintomatología en pacientes con deficiencia o insuficiencia de 25-OH-D se encuentra ausente.<sup>25,26</sup>

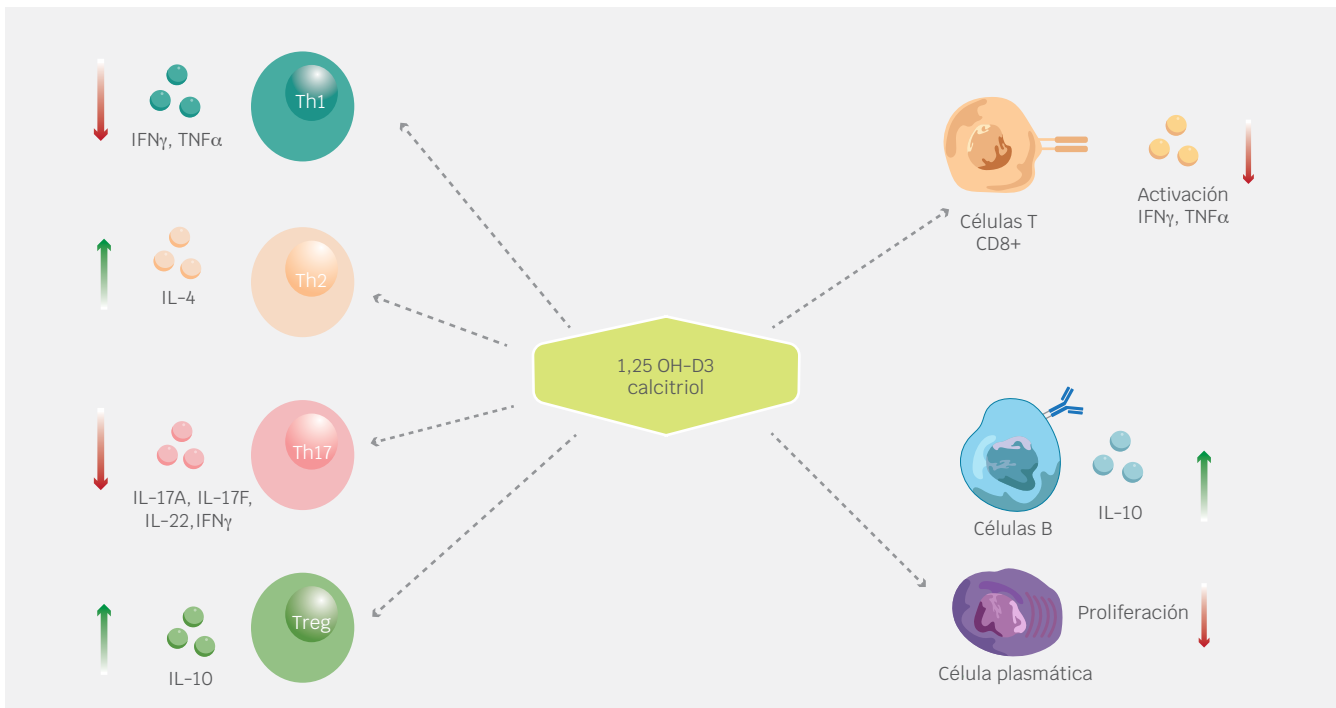


Figura 2. Vitamina D y su papel en la inmunidad adaptativa: la vitamina D induce a las células T reguladoras directa e indirectamente a través de la interacción con las células presentadoras de antígeno, aumento en la expresión del factor FoxP3 y CTLA4, y la inhibición de la activación de las células B y su diferenciación en células plasmáticas, reduciendo de este modo la producción de anticuerpos y creando un ambiente tolerogénico, promueve la producción de  $IL-10$  por células B y la producción de autoanticuerpos. 1,25-OH-D = 1,25 dihidroxivitamina D,  $IL$  = interleucina,  $TNF-\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa,  $TGF-\beta$  = factor de crecimiento transformante beta, M1 = macrófago tipo 1, M2 macrófago tipo 2,  $IFN-\gamma$  = interferón gamma, Treg = células T reguladoras, Th = células T helper.

La disfunción del olfato en los sujetos con rinitis se debe principalmente a la obstrucción mecánica de la transmisión de olores a causa de la inflamación de la mucosa. En pacientes en edad pediátrica se ha evidenciado, mediante cuestionarios validados y el kit Sniffin'Sticks®, que aquellos con niveles deficientes de 25-OH-D poseen un umbral olfatorio significativamente reducido en comparación con aquellos de niveles iguales o mayores a 20 ng/mL.<sup>27</sup>

Como fue señalado anteriormente, los polimorfismos del gen VDR pueden dar lugar al desarrollo de ciertas enfermedades entre ellas, la rinitis alérgica; Zhang W *et al.* encontraron que el genotipo AA de rs2228570 (FokI) aumenta el riesgo de presentar esta enfermedad en comparación con los genotipos GG y GA con una  $p < 0.001$ , en población china.<sup>28,29</sup>

### Suplementación de vitamina D y su impacto en rinitis alérgica

Respecto a la suplementación de esta vitamina se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, placebo controlados con diferentes dosis y tiempos de tratamiento, la mayoría de los resultados concluyen en la mejoría de los pacientes.

Bakhshae *et al.* suplementaron a pacientes con RA y deficiencia de vitamina D con 50,000 UI semanales durante 14 días lo que resultó en una mejoría significativa en la sintomatología e impactó el estatus sérico de 25-OH-D al final del tratamiento respecto al grupo control.<sup>30</sup> En otro reporte con una dosis 1000 UI durante tres meses, además de la notable mejoría clínica evaluada mediante la disminución de la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) también se observó disminución de eosinófilos séricos.<sup>31,32</sup> En el Hospital Universitario de Puebla, México, se realizó un estudio en el que se incluyeron pacientes con deficiencia e insuficiencia, se suplementó al grupo experimental con 6000 UI de colecalciferol para adultos y 5000 UI para niños durante 8 semanas, mostrando mejoría significativa de la sintomatología mediante la medición de TNSS, sin embargo, no se alcanzaron valores de suficiencia sérica.<sup>33</sup>

Debido a su estímulo tolerogénico, los niveles de vitamina D pueden influir en la respuesta a la inmunoterapia alérgica específica subcutánea (ITSC), potenciando su efecto en pacientes con niveles suficientes de colecalciferol.<sup>34,35</sup> En pacientes con ITSC con pólenes y dosis oral de colecalciferol de 50 000 UI semanales durante tres meses y 2000 UI diarias

por los siguientes tres meses, se demostró una disminución importante de la sintomatología y una mejoría en los parámetros de laboratorio con un aumento estadísticamente significativo de IL-10 ( $p < 0.001$ ) con una correlación negativa de estos niveles y la IgE sérica específica.<sup>36</sup>

### Suplementación prenatal con vitamina D y rinitis alérgica

Varios estudios han abordado el impacto de la suplementación con vitamina D en el embarazo para reducir la incidencia de enfermedades alérgicas, debido a que los efectos inmunomoduladores comienzan en el útero. Se ha propuesto que la suficiencia prenatal de vitamina D en el tercer trimestre y la administración de suplementos a dosis altas desde los primeros meses de embarazo pueden atenuar el riesgo de RA infantil y sensibilización a aeroalérgenos, especialmente en aquellos niños con antecedentes de atopia materna, por lo que la suplementación prenatal con vitamina D parece ser benéfica para reducir el riesgo de su desarrollo en la descendencia.<sup>37,38,39,40</sup> Por otro lado, existen estudios en los que no se ha encontrado disminución del riesgo de presentar esta enfermedad en los niños con relación a la suplementación prenatal. Los niveles séricos de 25-OH-D de la madre o en el cordón umbilical no funcionan como predictores de la enfermedad alérgica de los hijos.<sup>41</sup>

### Vitamina D y asma

La vitamina D modula diversas vías inmunológicas en endotipos de asma heterogéneos, regulando las acciones de diferentes células inmunitarias y estructurales. Disminuye las exacerbaciones y la presencia de sibilancias relacionadas con procesos infecciosos al mejorar la acción antimicrobiana y antiviral, aumentando la síntesis de proteínas como adenosín monofosfato cíclico (AMP),  $\beta$ -defensina y catelicidina, y amplifica la capacidad de respuesta al reducir la expresión de CXCL10 y la secreción de interferón- $\beta$  en el epitelio respiratorio. Igualmente impide la activación de los TLR tipo 3 atenuando la inflamación que contribuye a la fibrosis en el asma. Se ha sugerido una asociación en forma de "U", debido a que tanto su deficiencia como los altos niveles conducen no sólo a un riesgo de alergia, sino también de asma.<sup>42,43,44</sup>

Respecto a los polimorfismos del VDR, la variante CDX2 homocigota se ha encontrado con más frecuencia en pacientes con asma respecto a la población sin esta enfermedad, por lo que se ha relacionado esta mutación con la presencia de la patología y valores bajos del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), sin encontrar asociación entre este y el estatus de 25-OH-D.<sup>10</sup> En población egipcia se ha sugerido que los polimorfismos TaqI y BsmI se asocian al desarrollo de esta enfermedad.<sup>45</sup>

Diversos estudios señalan que las bajas concentraciones de vitamina D en este grupo de pacientes se relacionan con recuentos más altos de eosinófilos y de IgE total, mayor

capacidad de respuesta bronquial aumentando el riesgo de exacerbaciones, valores más bajos en el índice FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (FVC) y puntuaciones bajas en el test de control de asma (ACT) lo que conduce a una mayor necesidad del uso de corticoides y un aumento en las hospitalizaciones, todo esto en contraste con niveles más altos de vitamina D que se asocia a una mejor evolución y función pulmonar. Por lo tanto, se propone que la vitamina D afecta la gravedad, morbilidad y la calidad de vida de los pacientes con asma, aunque esto continúa siendo objeto de estudio.<sup>46,47,48,49,50,51,52,53,54,55</sup>

### Suplementación de vitamina D y su impacto en asma

Existe gran controversia en cuanto a los efectos de la suplementación con vitamina D y su impacto en el asma.<sup>56</sup> Ensayos experimentales realizados en murinos sometidos a suplementación con vitamina D han identificado la disminución de la actividad de la vía de señalización Wnt/ $\alpha$ -catenina y de las citocinas del perfil Th2, traduciendo en reducción del grosor del músculo liso, la deposición de colágeno y la inflamación de las vías respiratorias.<sup>57,58</sup>

Diversos estudios muestran que en pacientes pediátricos y adultos con asma e insuficiencia de vitamina D, la suplementación impacta en la reducción de la tasa de exacerbaciones, mejoría en la tasa de flujo espiratorio máximo y el control de los síntomas, así como en la disminución del uso de medicamentos y aumento en las puntuaciones del ACT.<sup>59,60,61,62,63,64</sup> Respecto a parámetros inmunológicos Chiwechalersri *et al.* demostraron que con 60 000 UI semanales durante 10 semanas existió una corrección de células T reguladoras disfuncionales (CRTH2+ Treg) reduciendo la respuesta inflamatoria tipo 2.<sup>65</sup>

En contraparte, existen investigaciones en las que no se reporta mejoría en el control y no se han evidenciado diferencias significativas en la función pulmonar, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), la reducción en las visitas a los servicios de urgencias e ingresos hospitalarios.<sup>46,49,66,67,68,69,70</sup>

El estudio VDKA (Vitamina D para Prevenir Exacerbaciones Asmáticas) mostró que la suplementación con colecalciferol a una dosis de 4000 UI diarias en pacientes pediátricos, con deficiencia e insuficiencia de 25-OH-D, no modificó la presencia de crisis en relación con el grupo placebo. Otros estudios apoyan esta evidencia, asegurando que no existe un impacto en la reducción de estas en población pediátrica, pero sí en adultos.<sup>44,61</sup>

Por la evidencia a favor, algunos autores sostienen que la manipulación del nivel sérico de la vitamina D es prometedora para la prevención primaria del asma. Como sugieren algunas revisiones, en ensayos clínicos futuros se deberán utilizar dosis adecuadas de vitamina D con una duración suficiente, probablemente mayor a 12 meses, para alcanzar una concentración sérica de 25-OH-D e impactar en esta enfermedad.<sup>71</sup>

## Suplementación prenatal con vitamina D en la prevención de asma

La deficiencia fetal de vitamina D puede tener efectos adversos sobre el desarrollo pulmonar y, como se ha expuesto antes, en el sistema inmune, incluida la inhibición de las respuestas Th2 fetales e influir posteriormente en la función pulmonar y el riesgo de desarrollar asma.<sup>72,73,74</sup>

En el estudio de suplementación materna de vitamina D para prevenir el asma en la infancia (VDAART), se incluyeron embarazadas entre 10 y 18 semanas de gestación a las que se administró una dosis de 4400 UI en el grupo experimental y 400 UI en el grupo control. Resultando en una disminución de enfermedades con sibilancias asociadas en los tres primeros años de vida, principalmente en el primero, sin embargo, en el seguimiento hasta los 6 años no se mostró influencia sobre la presencia de asma, sibilancias recurrentes o ambos. Por lo tanto, concluyen que la suplementación con vitamina D puede ser eficaz para prevenir las formas transitorias de sibilancias, pero no el asma relacionada con alergias que es la forma predominante durante la edad escolar.<sup>75,76</sup>

Otros metaanálisis han reportado que el aumento de la exposición prenatal a 25-OH-D tiene una asociación inversamente proporcional al riesgo de infecciones del tracto respiratorio y sibilancias, sin embargo, no está clara la relación con el asma y la prevención primaria de enfermedades alérgicas en los niños.<sup>77,78</sup>

## Conclusiones

Se conoce y se ha explicado ampliamente la influencia de la vitamina D en el sistema inmune, sin embargo, su asociación con la prevención, presencia y gravedad de las enfermedades alérgicas continúa siendo imprecisa. Los resultados muestran una tendencia lineal positiva, sin embargo, difieren. Debemos tener en mente que en los estudios existe heterogeneidad de los grupos poblacionales y los factores asociados, lo que puede diversificar las conclusiones. Es necesario incrementar las investigaciones para clarificar esta relación y tener intervenciones exitosas desde el abordaje del paciente hasta el fortalecimiento del tratamiento farmacológico e inmunológico de los pacientes alérgicos con estas enfermedades.

## Referencias

- Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80. e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237-44. DOI: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007
- Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: what we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(6):1082-93. DOI: 10.1016/j.jcot.2019.07.004
- Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. DOI: 10.3390/nu12020575
- Disphanurat W, Viarasilpa W, Chakkavittumrong P, Pongcharoen P. The clinical effect of oral vitamin D2 supplementation on psoriasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Res Pract.* 2019;2019:5237642. DOI: 10.1155/2019/5237642
- Ludvigsson JF, Mahl M, Sachs MC, Björk J, Michaelsson K, Ekblom A, et al. Fracture risk in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort Study From 1964 to 2014. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):291-304. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000062
- Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):322. DOI: 10.1186/s12967-020-02488-5
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. DOI: 10.3390/nu12040988
- Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. DOI: 10.1159/000486536
- Santos HLBS, Silva SSE, Paula E, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. Vitamin D receptor gene mutations and vitamin D serum levels in asthmatic children. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):269-74. DOI: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00016
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
- Carlberg C. Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients.* 2019;11(3):676. DOI: 10.3390/nu11030676
- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. DOI: 10.3390/nu12072097
- Eckard AR, O'Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther.* 2018;23(4):315-24. DOI: 10.3851/IMP3199
- Yamamoto EA, Nguyen JK, Liu J, Keller E, Campbell N, Zhang CJ, et al. Low levels of vitamin D promote memory B cells in lupus. *Nutrients.* 2020;12(2):291. DOI: 10.3390/nu12020291
- Cediel G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):e75-e81. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e75
- Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México

- [Prevalence of rhinitis allergic in populations of several states of Mexico]. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(3):196-201.
18. Meng Y, Wang C, Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy.* 2019;74(12):2320-8. DOI:10.1111/all.14067
  19. Urquiza-Ramírez CI, Fernández de Córdova-Aguirre JC, Velasco-Medina AA, Velázquez-Samano G. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in Mexican patients with allergic rhinitis and asthma. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2020;83(3):113-9. DOI:10.24875/HGMX.20000083
  20. Bukhari AF, Felemban MJ, Alem H. The association between serum 25-Hydroxyvitamin D levels and patients with allergic rhinitis. *Cureus.* 2020; 12(8): e9762. DOI: 10.7759/cureus.9762
  21. Demir MG. Comparison of 1 $\alpha$ -25-dihydroxyvitamin D3 and IgE levels between allergic rhinitis patients and healthy people. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018;22(4):428-31. DOI: 10.1055/s-0038-1649492
  22. Çoban K, Öz I, Topçu Dİ, Aydın E. The impact of serum 25-Hydroxyvitamin D3 levels on allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(5):236-41. DOI: 10.1177/0145561319874310
  23. Saad K, Abdelmoghny A, Aboul-Khair MD, Abdel-Raheem YF, Gad EF, Hammour AE, et al. Vitamin D status in egyptian children with allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(8):508-12. DOI: 10.1177/014556131985081
  24. Ma Y, Liu Y, Li X, Qiu J, Fang P. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with perennial allergic rhinitis but not disease severity. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(12):e23516. DOI: 10.1002/jcla.23516
  25. Dogru M, Suleyman A. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in children with allergic or nonallergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;1(80):39-42. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.11.013
  26. Feng Q, Bønnelykke K, Ek WE, Chawes BL, Yuan S, Cheung CL, et al. Null association between serum 25-hydroxyvitamin D levels with allergic rhinitis, allergic sensitization and non-allergic rhinitis: A Mendelian randomization study. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(1):78-86. DOI: 10.1111/cea.13739
  27. Shin YH, Ha EK, Kim JH, Yon DK, Lee SW, Sim HJ, et al. Serum vitamin D level is associated with smell dysfunction independently of aeroallergen sensitization, nasal obstruction, and the presence of allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):116-23. DOI: 10.1111/pai.13341
  28. Lee E, Hong SJ. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. *Korean J Pediatr.* 2019;62(9):325-33. DOI: 10.3345/kjp.2018.07395
  29. Zhang W, Xu Y. Association between vitamin D receptor gene polymorphism rs2228570 and allergic rhinitis. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:327-35. DOI: 10.2147/PGPM.S262402
  30. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasoulina B, Mohebbi M. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(10):2797-801. DOI: 10.1007/s00405-019-05546-x
  31. Agarwal S, Singh SN, Kumar R, Sehra R. Vitamin D: a modulator of allergic rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(3):2225-30. DOI: 10.1007/s12070-019-01697-9
  32. Chandrika D. Allergic rhinitis in India: an overview. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016;3(1):1-6. DOI: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20164801
  33. Payan-Díaz JH. Efecto terapéutico de la suplementación de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo [Tesis de especialista en Alergia e Inmunología Clínica]. Puebla, Mx: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2020. 31 p.
  34. Joudi M, Farid Hosseini R, Khoshkhui M, Salehi M, Kouzegaran S, Ahoon M, et al. Effects of serum vitamin D and efficacy of subcutaneous immunotherapy in adult patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(6):885-93. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.6.885
  35. Shokouhi Shoormasti R, Pourpak Z, Fazlollahi MR, Kazemnejad A, Nadali F, Ebadi Z, et al. The prevalence of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis and asthma among adults of Tehran. *Iran J Public Health.* 2018;47:1749-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294865/>
  36. El-Maghraby HM, Rabie RA. Serum level of IL 10 is significantly increased in allergic rhinitis patients on subcutaneous immunotherapy and vitamin D supplementation. *Egypt J Immunol.* 2019;26(2):87-93.
  37. Hawrylowicz CM, Santos AF. Vitamin D: can the sun stop the atopic epidemic?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):181-7. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000613
  38. Thorisdottir B, Gunnarsdottir I, Vidarsdottir AG, Sigurdardottir S, Birgisdottir BE, Thorsdottir I. Infant feeding, vitamin D and IgE sensitization to food allergens at 6 years in a longitudinal Icelandic cohort. *Nutrients* 2019;11(7):1690. DOI: 10.3390/nu11071690
  39. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond. *Front Immunol.* 2019;10:2739. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02739
  40. Chen YS, Mirzakhani H, Lu M, Zeiger RS, O'Connor GT, Sandel MT, et al. The association of prenatal vitamin D sufficiency with aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3788-96. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.06.009
  41. Yepes-Nuñez JJ, Brožek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy.* 2018;73(1):37-49. DOI: 10.1111/all.13241
  42. Feketea G, Bocsan CI, Stanciu LA, Buzoianu AD, Zdrenghea MT. The Role of vitamin D deficiency in children with recurrent wheezing-clinical significance. *Front. Pediatr.* 2020;8(1):344-8. DOI: 10.3389/fped.2020.00344
  43. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Micronutrients and many important factors that affect the physiological functions of toll-like receptors. *Bull Natl Res Cent.* 2019;43(123):1-15. DOI:10.1186/s42269-019-0165-z
  44. Gaede G, Kummarganti S, Hattiholi J. Clinical effects of vitamin D on the control of bronchial asthma-is it relevant? *J Clin of Diagn Res.* 2020;14(7):1-4. DOI: 10.7860/JCDR/2020/42250.13823
  45. Ahmed AE, Hassan MH, Toghan R, Rashwan NI. Analysis of 25-hydroxy cholecalciferol, immunoglobulin E, and vitamin D receptor single nucleotide polymorphisms (Apa1, Taq1, and Bsm1), among sample of egyptian children with bronchial asthma: a case-control study. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(6):1349-58. DOI: 10.1002/ppul.24785
  46. Stefanidis C, Martineau AR, Nwokoro C, Griffiths CJ, Bush A. Vitamin D for secondary prevention of acute wheeze attacks in preschool

- and school-age children. *Thorax*. 2019;74(1):977-85. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213278
47. Özdemir Ö, Karavaizoğlu Ç. Role and importance of vitamin D in asthma and other allergic diseases. *JAREM*. 2018;8(1):1-8. DOI: 10.5152/jarem.2017.1264
  48. Plesa M, Gaudet M, Mogas A, Jaleddine N, Halayko A, Al Heialy S, et al. Vitamin D3 attenuates viral-induced inflammation and fibrotic responses in bronchial smooth muscle cells. *Front Immunol*. 2021;12(1):1-12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715848
  49. Amorim CLCG, Oliveira JM, Rodrigues A, Furlanetto KC, Pitta F. Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;47(1):1-4. DOI: 10.36416/1806-3756/e20200279
  50. Alkhatatbeh MJ, Almomani HS, Abdul-Razzak KK, Samrah S. Association of asthma with low serum vitamin D and its related musculoskeletal and psychological symptoms in adults: a case-control study. *Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):1-8. DOI: 10.1038/s41533-021-00239-7
  51. Ogeyingbo OD, Ahmed R, Gyawali M, Venkatesan N, Bhandari R, Botleroo RA, et al. The relationship between vitamin D and asthma exacerbation. *Cureus*. 2021;13(8):e17279. DOI: 10.7759/cureus.17279
  52. Al-Thagfan SS, Alolayan SO, Ahmed S, Emara MM, Awadallah MF. Impacts of deficiency in vitamin D derivatives on disease severity in adult bronchial asthma patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;70:102073. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102073
  53. Al-Dahr MHS. Vitamin D, ventilatory function and asthma control among bronchial asthma patients. *J Lung Pulm Respir Res*. 2020;7(3):74-7. DOI: 10.15406/jlpr.2020.07.00233
  54. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, Ceyhan B. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(4):186-91. DOI:10.1016/j.arbres.2016.09.010
  55. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):881-90. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5
  56. Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res*. 2019;20(1):1-11. DOI: 10.1186/s12931-019-1072-4
  57. Schrupf JA, van der Does AM, Hiemstra PS. Impact of the local inflammatory environment on mucosal vitamin D metabolism and signaling in chronic inflammatory lung diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01433
  58. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: an overview of data from the past 5 years. *Clin Ther*. 2017;39(5):917-29. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.04.002
  59. Huang Y, Wang L, Jia XX, Lin XX, Zhang WX. Vitamin D alleviates airway remodeling in asthma by down-regulating the activity of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2019;68(1):88-94. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.061
  60. Feng L, Meng T, Qi Y, Athari SS, Chen X. Study effect of vitamin D on the immunopathology responses of the bronchi in murine model of asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20(5):509-19. DOI: 10.18502/ijaa.v20i5.7399
  61. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, et al. Effect of Vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324(8): 752-60. DOI: 10.1001/jama.2020.12384
  62. Wang M, Liu M, Wang C, Xiao Y, An T, Zou M, et al. Association between vitamin D status and asthma control: a meta-analysis of randomized trials. *Respir Med*. 2019;150:85-94. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.016
  63. Jaura J, Kelsberg G, Safranek S. Does vitamin D supplementation reduce asthma exacerbations?. *J Fam Pract*. 2020;69(4):4-6. Disponible en: <https://www.mdedge.com/familymedicine/article/222051/asthma/does-vitamin-d-supplementation-reduce-asthma-exacerbations>
  64. Funez, S, Volk B. Does vitamin D supplementation reduce the rate of asthma exacerbations requiring systemic steroids?. *Evidence-Based Practice*. 2019;22(9):9-10. DOI: 10.1097/EBP.0000000000000369
  65. Chiewchalernsri C, Sangkanjanavanich S, Pradubongsa P, Mitthamsiri W, Jaisupa N, Sangasapaviliya A, et al. Adjunctive vitamin D2 supplement in patient with allergen-specific immunotherapy randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):1. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.712
  66. Thakur C, Kumar J, Kumar P, Goyal JP, Singh K, Gupta A. Vitamin-D supplementation as an adjunct to standard treatment of asthma in children: A randomized controlled trial (ViDASTA Trial). *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1427-33. DOI: 10.1002/ppul.25287
  67. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Villarreal-Pérez JZ, Sánchez-Guerra D, Monge-Ortega OP. Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en adultos asmáticos y su relación con el control de asma. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(4):362-71. DOI: 10.29262/ram.v65i4.386
  68. Brumpton BM, Langhammer A, Henriksen AH, Romundstad PR, Chen Y, Camargo CA Jr, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D supplement and asthma control: The HUNT study. *Respir Med*. 2018;136:65-70. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.017
  69. Rosser FJ, Han YY, Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, et al. Effect of vitamin D supplementation on total and allergen-specific IgE in children with asthma and low vitamin D levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;S0091-6749(21)00902-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.05.037
  70. Jat KR, Goel N, Gupta N, Gupta CP, Datta S, Lodha R, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatic children with vitamin D deficiency: A randomized controlled trial (ESDAC trial). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):479-88. DOI: 10.1111/pai.13415
  71. Canguven O, El Ansari W, Yassin A. Vitamin D supplementation as a potential therapeutic mediator in asthma: does dose really matter? a critical review of the literature. *Aging Male*. 2020;23(4):300-7. DOI: 10.1080/13685538.2018.1506433
  72. Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years. *JAMA*. 2019;321(10):1003-5. DOI: 10.1001/jama.2019.0052.
  73. Mensink-Bout SM, van Meel ER, de Jongste JC, Voortman T, Reiss IK, De Jong NW, et al. Maternal and neonatal 25-hydroxyvitamin D



- concentrations and school-age lung function, asthma and allergy. The Generation R Study. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(6):900-10. DOI: 10.1111/cea.13384
74. Litonjua AA. Vitamin D and childhood asthma: causation and contribution to disease activity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(2):126-31. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000509
75. von Mutius E, Martinez FD. Vitamin D supplementation during pregnancy and the prevention of childhood asthma. *N Engl J Med*. 2020;6(1):574-5. DOI: 10.1056/NEJMe1915082
76. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT, et al. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med*. 2020;6(1):525-33. DOI: 10.1056/NEJMoA1906137
77. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: a meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):243-53. DOI: 10.1111/pai.12876
78. Shi D, Wang D, Meng Y, Chen J, Mu G, Chen W. Maternal vitamin D intake during pregnancy and risk of asthma and wheeze in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(4):653-9. DOI: 10.1080/14767058.2019.1611771
- 

#### ORCID

Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Aída Inés López-García, 0000-0002-6737-5566; Chrystopherson Gengyng Caballero-López, 0000-0001-9003-3006; Juan Jesús Ríos-López, 0000-0002-0769-1575; José Sergio Papaqui-Tapia, 0000-0003-4066-5413; Elisa Ortega Jordá-Rodríguez, 0000-0001-5728-3644; Armando Álvarez-Rivera, 0000-0003-4509-1535; Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, 0000-0002-2675-7170; Edgar Flores-Gonzaga, 0000-0002-7465-9057

## Latex allergy: therapeutic options

### Alergia al látex: opciones terapéuticas

Claudia Elizabeth Jiménez-Carrillo,<sup>1</sup> Karen Miroslava Piña-Ramos,<sup>1</sup> Carolina Meza-Arrayales,<sup>1</sup> Kathya Pamela Villaruel-Flores,<sup>1</sup> Alejandro García-Aguirre<sup>1</sup>

#### Abstract

Latex allergy is a major problem worldwide due to both the severity of the symptomatology it produces and the risk groups that are exposed to it. Complete avoidance is difficult, if not impossible, due to its ubiquity. Natural rubber latex (NRL) is a natural polymer that is released by the *Hevea brasiliensis* (Hev b) tree, which functions as a protective sealant. It is currently used for the manufacture of health-care products such as tube caps, pistons, masks, and cannulas. The purpose of this review is to highlight the epidemiological, clinical, and diagnostic aspects of NRL allergy, and to conduct a review of the literature on its management through a bibliographic search of articles in databases such as PubMed, Cochrane, UpToDate, and Google Scholar, up to September 2021. About 121 articles were reviewed, of which 76 were used as a reference. We concluded that latex allergy is an entity for which its treatment, even nowadays, is avoidance, despite having a worldwide prevalence of 4.3 % and representing a surgical complication in about 20 % of surgeries with an anaphylactic reaction and a mortality rate that can reach 9 %. The only treatment that could modify the evolution of this disease is immunotherapy, but there are no standardized extracts yet and it has not been possible to determine the safest and most effective way to apply it.

**Key words:** Latex; Immunotherapy; Desensitization

#### Resumen

La alergia al látex es un problema importante en el mundo debido a la gravedad de la sintomatología que produce y a los grupos de riesgo expuestos. La evitación completa es difícil, casi imposible, dada su ubicuidad. El látex de caucho natural (LCN) es un polímero secretado por el árbol *Hevea brasiliensis* (Hev b), que funciona como sellador protector. Actualmente se usa para fabricar productos para el cuidado de la salud como tapones para tubos, pistones, mascarillas y cánulas. El objetivo de esta revisión es resaltar los aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos de la alergia al LCN, y realizar una revisión de la literatura sobre su manejo, mediante una búsqueda bibliográfica de artículos en bases de datos como PubMed, Cochrane, UpToDate y Google Académico, hasta septiembre del 2021. Se revisaron aproximadamente 121 artículos, de los cuales se utilizaron 76 como referencia. Concluimos que la alergia al látex es una entidad cuyo tratamiento aún hoy en día es la evitación, a pesar de tener una prevalencia mundial de 4.3 % y representar una complicación quirúrgica de cerca de 20 % de las cirugías con una reacción anafiláctica y una mortalidad que puede llegar a 9 %. El único tratamiento que podría modificar la evolución de esta enfermedad es la inmunoterapia, pero aún no se cuenta con extractos estandarizados y no se ha podido determinar la vía más segura y efectiva.

**Palabras clave:** Látex; Inmunoterapia; Desensibilización

<sup>1</sup>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Zapopan, Jalisco, México

Correspondencia: Karen Miroslava Piña-Ramos.  
karen\_pira@hotmail.com

Recibido: 2021-11-29

Aceptado: 2021-12-03

DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1035



## Introducción

En la actualidad la alergia al látex es un problema importante a nivel mundial, dada la gravedad de la sintomatología que produce (oscila desde urticaria de contacto, rinoconjuntivitis y/o asma bronquial, hasta anafilaxia), así como los grupos de riesgo expuestos (personal de la salud, cumpliendo características de enfermedad ocupacional y los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos repetidos, como los niños con espina bífida). Siendo la evitación completa difícil, si no imposible, dada su ubicuidad.<sup>1</sup>

El látex de caucho natural (LCN) es un polímero natural secretado por un árbol de caucho, *Hevea brasiliensis* (Hev b), que funciona como sellador protector. Es una suspensión acuosa lechosa que se extrae del árbol haciendo cortes en su corteza. Luego se agregan estabilizadores y conservantes para evitar que se coagule.<sup>2,3</sup>

Los distintos productos que pueden ser obtenidos del LCN se elaboran mediante concentración de látex y producción de caucho seco natural. En este proceso el látex se centrifuga para obtener 60 % de caucho seco. Posteriormente se agregan aceleradores de vulcanización, antioxidantes y otras sustancias, en función de las características finales a alcanzar. Este látex se utiliza para fabricar guantes, condones, globos, catéteres, etcétera, que son los objetos más frecuentemente asociados con reacciones alérgicas. En el caso del caucho natural seco, el látex se coagula reduciendo su pH con ácido fórmico y ácido acético para producir caucho en forma de láminas o fardos que luego pasan por tres fases: malaxación (con aditivos), moldeo y vulcanización. En dicho proceso, el contenido de proteínas es menor y la vulcanización desnaturaliza las proteínas que quedan. Este se usa para la fabricación de productos para el cuidado de la salud como tapones para tubos, pistones, mascarillas y cánulas.<sup>3</sup>

## Antecedentes

El uso de productos de látex se reporta desde el año 1600 a. C., en la antigua Mesoamérica. En Manatí, Veracruz, México, se informan artículos de caucho en forma de pelotas que miden de 13 hasta 30 cm de diámetro con un peso de 0.5 kg hasta 7 kg. Otros artículos de caucho encontrados son herramientas de madera y piedras envueltas con caucho, figuras humanas, moldes de manos humanas.<sup>4</sup>

Hasta 1993, se descubre el factor de elongación de caucho (REF) como principal alérgeno que se encuentra en el látex natural del árbol de caucho de Malasia (*Hevea brasiliensis*). El REF consiste en una molécula homotetrámera no covalente, y por medio de homología de secuencia y composición de aminoácidos y péptidos tripticos, se identificó el monómero de 14.6 kD.<sup>5</sup>

Czuppon *et al.*, obtienen la purificación de REF por medio de la prueba de alergoabsorción de enzimas de látex (EAST) y ensayos de inmunoinhibición, dando como resultado una especie molecular similar al alérgeno purificado de

guantes de látex, donde observaron el bloqueo de anticuerpos IgE específicos del látex por REF en sujetos sensibilizados.<sup>5,6</sup>

La estructura principal del caucho natural (NR) se sintetiza como una forma difosfato de cis-1,4-poliisopreno. Los dolicoles son derivados de los de cis-poliisoprenoides, existen normalmente en la membrana del retículo endoplásmico y funcionan como lípidos portadores de azúcar. La enzima transferasa de caucho (RTasa) es un precursor de cis-preniltransferasa (CPT) interviene en la biosíntesis de caucho natural.<sup>7</sup> El caucho natural de látex se sintetiza y acumula partículas, los tamaños de partícula varían de un diámetro de 0,08 a 2  $\mu\text{m}$  y un diámetro medio estimado de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ .<sup>8,9</sup>

Las partículas grandes (LRP) contienen una actividad RTasa más baja que las partículas pequeñas (SRP), por lo que éstas últimas juegan un papel esencial en el alargamiento de la cadena de moléculas de caucho. Una proteína de membrana de partículas pequeñas de caucho (SRPP) es una proteína clave para la biosíntesis del caucho.<sup>10,11</sup>

Las principales proteínas REF (Hevb1) y SRRP (Hevb3) que participan en la síntesis del caucho, interactúan con las membranas lipídicas de forma distinta. Sin embargo, ambas junto con la monocapa lipídica, contribuyen a la estabilidad coloidal del látex, formando una monomembrana proteo-lipídica densa.<sup>12</sup> Es de resaltar que REF puede interactuar primero con el lípido uniéndose, y luego insertándose en la membrana; estas propiedades de agregación de REF unidas a su afinidad lipídica también pueden referirse como una penetración de la membrana llamada "balsa de proteínas".<sup>13</sup>

Las proteínas SRPP y REF de *Hevea* se localizan en el retículo endoplásmico, y la cis-preniltransferasa-6 (CPT6) se ubica en el citoplasma. Las partículas de caucho se originan en el retículo endoplásmico (RE). La cis-preniltransferasa (CPT) y las proteínas accesorias REF y SRPP están asociadas con la membrana del RE.<sup>14</sup>

La cis-preniltransferasa-6 (CPT6), aunque es una proteína citosólica, puede ser reclutada en la membrana del RE por SRPP. La proteína de membrana de partículas pequeñas de caucho (SRPP) se localiza en la membrana del RE, interactúa con REF, aunque esta asociación es más débil. La proteína de unión HRBP consiste en el enlace entre la proteína cis-preniltransferasa-7 (CPT7) y REF, es una proteína asociada al RE, que interactúa con CPT6 formando un complejo que se mueve hacia la membrana plasmática.<sup>15</sup> HRBP juega un papel central en el reclutamiento de los componentes proteicos necesarios para la formación de partículas de caucho, factor de nucleación clave para un complejo más grande.<sup>16</sup>

La importancia de identificar las proteínas estructurales del látex nos permite determinar los polipéptidos involucrados en las reacciones alérgicas, de esta manera se realiza un diagnóstico más fiable de alergia al látex.<sup>17</sup> La reactividad de los péptidos contra anticuerpos IgE (Hev b 1, Hev b 5, Hev b 6,01, Hev b 6,02) se asocia a fenotipos clínicos graves,

mientras la reactividad de péptidos contra anticuerpos IgG4 puede ser atribuido al papel protector en la patogenia de las enfermedades alérgicas.<sup>18</sup>

Las proteínas de látex se pueden dividir en 3 grupos:<sup>19</sup>

- Proteínas solubles en agua.
- Proteínas unidas al almidón.
- Proteínas de unión al látex.

El primer grupo fueron extraídas con solución salina y son responsables de las reacciones inmediatas (hipersensibilidad tipo 1). El segundo grupo corresponde a los pacientes sensibilizados al látex (IgE) que, al momento de interactuar con el polvo de almidón del maíz, sugieren que la partícula de almidón de proteína de látex representa un antígeno potencialmente reactivo y un agente para la exposición y sensibilización de los trabajadores de salud a las proteínas de látex. Por último, el tercer grupo, que corresponde a las proteínas de unión al látex, son proteínas insolubles que se incorporan en la matriz de polisopreno, unidas de forma no covalente al látex, presentes en guantes lavados sin polvo, capaces de generar también respuesta de hipersensibilidad inmediata.<sup>3</sup>

Las reacciones alérgicas a látex son producidas por dos sustancias: la causada por antioxidantes químicos que produce reacciones de hipersensibilidad tipo IV (dermatitis de contacto), y las proteínas naturales involucradas en reacciones de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE).<sup>20</sup> En algunos individuos sensibilizados, puede asociarse reactividad cruzada con ciertos alimentos, donde sobresalen el plátano, aguacate, kiwi, nuez castaña, donde cabe destacar que la mayor parte de la sensibilización no está relacionada con alergia clínica y solo 35 % experimenta reacciones.<sup>21</sup> Además, solo 10 % con alergia a estas frutas, tiene alergia clínica al látex, a pesar de una tasa de sensibilización a este de aproximadamente 85 %.<sup>22</sup> Los trabajadores de la salud se consideran dentro del grupo de factores de riesgo; sin embargo, la incidencia de sensibilidad al látex en los trabajadores de la salud es aproximadamente la misma que la población en general entre 6 y 8.8 %.<sup>23</sup> Los protocolos de evaluación y manejo de pacientes y personal que dan positivo en la prueba de alergia al látex o que demuestran reacciones alérgicas deben informar qué elementos evitar, y conocer alternativas de uso de material, y saber manejar las reacciones alérgicas, sobre todo las de anafilaxia.<sup>24</sup>

Esta revisión tiene como objetivos subrayar los aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos de la alergia al LCN, y realizar una revisión completa y amplia de la literatura sobre su manejo.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos, como PubMed, Cochrane, UpToDate y Google académico, de artículos hasta septiembre del 2021 utilizando las siguientes palabras clave: “látex”, “alergia al látex”, “hipersensibilidad al látex”, “manejo”, “prevención primaria y secundaria”, “inmunoterapia”, “desensibilización” y “Tratamiento”

y “anafilaxia”. Se utilizaron los siguientes criterios de elegibilidad para la inclusión del artículo: población: pacientes con alergia al látex y / o en riesgo de anafilaxia; intervención: cualquier enfoque o protocolo que incorpore una estrategia para el manejo de la alergia al látex y la anafilaxia; se incluyó cualquier tipo de estudio. La búsqueda se centró en artículos en inglés y español. En total se revisaron aproximadamente 121 artículos, de los cuales se utilizaron 76 como referencia.

## Epidemiología

Puesto que existen miles de productos que contienen látex, no es sorprendente que las estadísticas actuales pongan en evidencia que la prevalencia sigue siendo alta entre los trabajadores de la salud y los pacientes susceptibles.<sup>25</sup>

El incremento de la incidencia de alergia al látex observado en los años 80 se asoció con el aumento de 25 veces en el uso de guantes de látex para prevenir la transmisión de enfermedades infectocontagiosas, principalmente de origen viral (principalmente VIH, BHV y CHV). Aunque la exposición al LCN disminuyó drásticamente en el entorno sanitario, gracias a sus propiedades funcionales, el látex es la base para la fabricación de una gran variedad de productos, e incluso ahora existe una distribución generalizada de productos que contienen látex y son usadas en otras actividades (peluquerías, alimentos, trabajadores de servicios, trabajadores de la limpieza, agentes de policía) o entornos del personal, incluidos los deportes.<sup>26</sup>

La tasa de prevalencia actual de alergia al látex cambia según la población considerada. La prevalencia promedio actual de alergia al látex entre la población general en todo el mundo es de 4.3 % (< 1 % y 7.6 %). La población de mayor riesgo está representada por pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas repetidas, como aquellos que tienen espina bífida. A nivel mundial, se estima que en una de cada 3500 a 20 000 cirugías ocurre una reacción anafiláctica, lo que representa alrededor de 9 a 19 % de todas las complicaciones quirúrgicas, con una mortalidad que varía entre 3 % y 9 %. Alrededor de 50 % de los dispositivos médicos contiene látex.<sup>2,25,27</sup>

Se puede encontrar que los grupos específicos con exposición frecuente al LCN tienen una prevalencia de 3 a 64 %. En el personal de la salud, en general, las cifras pueden ir de 10 a 45 %, según el área donde laboran.<sup>28</sup> Esto también varía según la actividad profesional. Los odontólogos presentan cifras cercanas a 30 %, los cirujanos aproximadamente 50 % y la frecuencia es de 15 % en el resto del personal médico, mientras que puede oscilar entre 25 y 50 % entre el personal de enfermería.<sup>2,25</sup>

## Vías de exposición a los alérgenos del látex

Ya que la alergia al látex afecta a la población en general sin exposición ocupacional a los productos de látex, se conocen diversas vías de exposición de los alérgenos del látex:

- I. *Contacto directo con la piel*: es la ruta principal para desarrollar una alergia al látex. Dicha sensibilización parece acumularse y aumentar con el tiempo de exposición. Miles de productos pueden contener LCN, incluyendo los guantes que contienen látex y los dispositivos médicos
- II. *Exposición al látex en el aire*: los antígenos del látex en el aire pueden inhalarse hacia los pulmones y provocar reacciones alérgicas. Dos fuentes principales de alérgenos de látex inhalables en el aire son las partículas de almidón de maíz que se utilizan en los guantes de látex de caucho natural empolvados y el polvo de los neumáticos. Estas proteínas pueden adherirse a las partículas de polvo que pueden transportarse por el aire y desencadenar reacciones alérgicas.
- III. *Contaminación por látex en alimentos y medicamentos*: El caucho natural es un material ampliamente utilizado aprobado por la FDA para aditivos alimentarios, envases y dispositivos médicos. Se ha informado que las alergias al látex pueden ser causadas por alimentos contaminados por trabajadores que usan guantes de látex y medicamentos/vacunas contaminadas por viales que contienen látex o dispositivos médicos.
- IV. *Reactividad cruzada con frutas*: Los pacientes con alergia a diversas frutas (el aguacate, el plátano, la castaña y el kiwi, etc.) tienen un alto riesgo de reactividad cruzada y desarrollan una alergia conocida como *síndrome del látex - fruta* cuando entran en contacto con productos derivados del látex.<sup>29</sup>

## Manifestaciones clínicas

La exposición al antígeno en el aire es una fuente importante de sensibilización al látex entre los trabajadores sanitarios. Se ha demostrado que la adición de almidón de maíz en polvo para mejorar el ajuste de los guantes aumenta esta aerosolización de proteína de látex. La absorción de este a través de la piel es otra vía importante de sensibilización en los trabajadores sanitarios, especialmente cuando la piel está dañada. Los pacientes susceptibles también pueden estar expuestos al látex durante los procedimientos quirúrgicos. Los productos de caucho no médicos, como los neumáticos de automóviles, contienen pocos alérgenos debido al calentamiento prolongado durante la fabricación y al uso de disolventes químicos; en consecuencia, no parece necesario evitar el contacto. Los pacientes deben preocuparse principalmente por los productos elaborados mediante un método de inmersión con calor bajo y un tiempo de vulcanización mínimo (guantes, condones, etc.), ya que tienen un alto riesgo alérgico.<sup>2</sup>

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se relacionan con hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE. Esta puede presentarse a los pocos minutos de entrar en contacto con el látex. Los síntomas incluyen urticaria, sibilancias, tos, dificultad para respirar, estornudos congestión nasal, rinorrea,

conjuntivitis, prurito nasal, palatino u ocular; así como síntomas de anafilaxia. Las manifestaciones clínicas también pueden ser sistémicas, como broncoespasmo, hipotensión, colapso cardiorrespiratorio y shock. Una manifestación clínica importante es el “síndrome de látex-fruta” debido a las proteínas del látex que tienen reactividad cruzada con múltiples alimentos vegetales. La ingestión de muchas frutas o verduras puede causar síntomas clínicos que van desde prurito de la cavidad oral (síndrome de alergia oral) hasta anafilaxia.<sup>30</sup>

También pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, las cuales se desarrollan de 24 a 48 horas después de la exposición. Estas reacciones generalmente se ven como dermatitis eczematosa en el sitio de contacto, y son localizadas e incómodas, pero no ponen en peligro la vida.<sup>2</sup>

## Alérgenos relevantes

El LCN secretado por *Hevea brasiliensis* contiene más de 240 polipéptidos, detectados por electroforesis. El Comité de Nomenclatura de Alérgenos de la Organización Mundial de la Salud / Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas ha caracterizado y enumerado 15 alérgenos (Hev b 1-15) (Cuadro 1).<sup>2,3,25,31</sup> La reactividad de IgE a Hev b 1 y Hev b 3, proteínas de elongación unidas a la membrana, parece ser predominante en pacientes con espina bífida y anomalías congénitas urológicas, mientras que Hev b 5 y Hev b 6 (con los dominios Hev b 6,01 y Hev b 6,02) fueron reconocidos como alérgenos principales en los trabajadores sanitarios.<sup>2</sup>

Se ha informado reacción cruzada alérgica entre el látex y varios alimentos (principalmente plátano, aguacate, kiwi y castaña). Los alérgenos más importantes de reacción cruzada pueden estar representados por proteínas de látex específicas (como hevaminas, heveínas, proheveínas, patatinas y profilinas), las cuales se encuentran en distintas plantas y frutos.<sup>32</sup>

## Síndrome látex-fruta

Se sabe que existen ciertas sensibilizaciones mediadas por IgE a aeroalérgenos, las cuales se asocian significativamente con hipersensibilidad a alimentos. La base inmunológica de estas asociaciones clínicas radica en la reactividad cruzada entre antígenos de especies taxonómicamente distantes, que a su vez se debe a las semejanzas moleculares entre sus epítomos. En 1990 se describió por primera vez un paciente con alergia asociada a látex y plátano. Posteriormente, se publicaron varios casos de hipersensibilidad a aguacate, plátano y/o castaña, asociadas a alergia al látex. No fue hasta 1994 cuando se planteó la existencia de un síndrome látex-frutas, en virtud de la observación clínica de una proporción alta de hipersensibilidad a frutas en un grupo de 25 pacientes alérgicos a látex, en donde 50 % de ellos referían alergia a una o más frutas.<sup>33</sup>

El síndrome del látex-fruta se ha descrito en 30 a 50 % de los pacientes afectados por alergia al látex de caucho natural.<sup>34</sup> Se ha relacionado reactividad cruzada con plátano,

**Cuadro 1.** Componentes alergénicos del látex de *Hevea brasiliensis*

Alérgeno	Nombre trivial	kDa	Papel fisiológico	Consideraciones adicionales
Hev b 1	Factor de elongación de caucho	14	Síntesis de poliisoprenolcaucho	Alérgeno prevalente en pacientes con espina bífida (54-100 %), alérgeno secundario en el personal sanitario. No es soluble en agua y su disponibilidad por inhalación es baja. Reactividad cruzada con la papaína.
Hev b 2	$\beta$ -1,3-glucanasa	34-35	Proteína relacionada con la defensa de las plantas	5-15 % de los pacientes alérgicos están sensibilizados. Reactividad cruzada con otras glucanasas.
Hev b 3	Proteína de partículas pequeñas de caucho	24	Síntesis de caucho	Comparte su función biológica con Hev b 1 (insoluble, alérgeno principal en pacientes con espina bífida 77-100 %). Reaccionan de forma cruzada.
Hev b 4	Homólogo de lecitinasa	50-57	Componente de microhélice	Relevancia clínica indeterminada. 39 % de los trabajadores sanitarios están sensibilizados.
Hev b 5	Proteína estructural ácida de látex	16	Proteína estructural. Se desconoce su función biológica	Alérgeno principal en diferentes grupos de riesgo, 92 % de los trabajadores de la salud y 56 % de los pacientes con espina bífida. Reactividad cruzada con la proteína ácida de kiwi
Hev b 6	Hevein y su precursor	20	Lectina, coagulación de látex. Función defensiva: degrada la quitina	> 50 % de identidad con quitinasas de frutas, como plátano, aguacate y castaño.
Hev b 7	Proteína similar a la patatina (> 50 %)	42-43	Proteína relacionada con la defensa	Reconocido en 23 a 45 % de los pacientes.
Hev b 8	Profilina	15	Unión de actina citoesquelética	Reactividad cruzada con el kiwi y el aguacate.
Hev b 9	Enolasa	51-52	Enzima glucolítica	Reacciona de forma cruzada in vitro con enolasa de hongos de los géneros <i>Cladosporium</i> y <i>Alternaria</i> .
Hev b 10	Superóxido dismutasa	26	Enzima, destrucción radical	Homología con enzimas de la misma función en <i>Aspergillus</i> . Parece no tener relevancia clínica.
Hev b 11	Quitinasa de clase I	30	Proteína relacionada con la defensa	Baja reactividad cruzada con heveína (Hev b 6.02).
Hev b 12	Proteína de transferencia de lípidos inespecífica tipo 1	9	Proteína relacionada con la defensa	
Hev b 13	Esterasa	42-46	Proteína relacionada con la defensa	Prevalencia de 18 a 27 %. Afecta principalmente a los trabajadores sanitarios.
Hev b 14	Hevamina	30	Proteína relacionada con la defensa	Alérgeno importante en la población taiwanesa.
Hev b 15	Inhibidor de serina proteasa	7.5	Proteína relacionada con la defensa	

Información sustentada en referencias 2, 3, 26, 32, 33.

kiwi, papaya, pepino, aguacate, fruta de la pasión, melón, mango, castaña, entre otros. Esto se debe principalmente a que algunas de las proteínas alergénicas del látex también están presentes en esas frutas. Ejemplo: Hev b1 con papaya, Hev b5 50 % con kiwi y 38 % papa, Hev b6 con papa y germen de trigo.<sup>35</sup>

El tipo y la proporción de las sensibilizaciones a alimentos asociadas con alergia al látex varía según los estudios de cada país, algo que se puede explicar por las diferencias en los hábitos alimenticios de cada uno.<sup>33</sup>

El Cuadro 2 resume las hipersensibilidades a alimentos que se asocian con la alergia al látex.<sup>33,36</sup>

En los últimos años se han abordado un gran número de estudios para aclarar la base molecular de estas reacciones cruzadas. En la actualidad, existe mucha evidencia de que al menos una parte de la reactividad cruzada entre de látex de caucho natural y diversas frutas se basa en la homología estructural entre heveína y dominios similares a heveína de quitinasas de clase I de plantas.<sup>37</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia al LCN se realiza sobre la base de una historia médica precisa, un examen físico y pruebas *in vivo* e *in vitro*.

### Historia clínica

La historia clínica es el pilar para establecer un diagnóstico preciso de alergia al látex e identificar los factores de riesgo y una correlación entre la exposición al látex y la aparición de síntomas. También para investigar algunos puntos clave, como los antecedentes de atopia, alergias alimentarias y reacciones o complicaciones no diagnosticadas durante trabajos dentales o procedimientos quirúrgicos.<sup>2</sup>

Además de la historia clínica, el diagnóstico se realiza con base en las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica mediante diversos métodos disponibles. Un resul-

tado positivo en cualquiera de estas investigaciones puede considerarse indicativo de sensibilización al látex. Cuando los materiales utilizados en las pruebas cutáneas son estandarizados se considera un procedimiento de diagnóstico seguro. Sin embargo, cuando se utilizan reactivos no estandarizados pueden obtenerse resultados falsos negativos. En este caso, se debe confiar en el historial médico y los ensayos serológicos. Cuando están disponibles, las pruebas cutáneas son el método de diagnóstico de primera línea con una sensibilidad de 93 % y una especificidad de 100 %.<sup>25</sup>

### Prueba de punción cutánea

El riesgo de inducir reacciones anafilácticas por las pruebas de punción cutánea (PPC) es inferior a 0.02 %. Este es un método de elección para confirmar o descartar alergia al látex. En pacientes muy sensibles, como los que padecen espina bífida, se consideran un riesgo realizarlas, ya que pueden inducir síntomas sistémicos. No se recomiendan las pruebas intradérmicas.<sup>2,25</sup>

### Prueba de parche

Se utiliza en sospechas de reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (IV), la mayoría de las cuales son atribuibles a aditivos. Se han informado casos raros de alergia tardía a las proteínas LCN.<sup>2,25</sup>

### Inmunoensayos *in vitro* y prueba de activación de basófilos

Se han desarrollado ensayos serológicos para el diagnóstico de alergia al látex mediada por IgE. Dos métodos serológicos, actualmente en uso en todo el mundo, como el ImmunoCAP y el autoanalizador IMMULITE, tienen una sensibilidad diagnóstica de 80 % y una especificidad > 95 %. La IgE tradicional específica al látex se basa en la cuantificación de la IgE dirigida contra el extracto alérgeno natural crudo. Los alérgenos de Hev b, disponibles en forma recombinante, se

**Cuadro 2.** Hipersensibilidades a alimentos relacionadas con alergia a látex (los alimentos se han agrupado en cinco categorías, de acuerdo con la definición indicada)

Grupo	Definición	Alimentos
I	Asociaciones frecuentes y significativas	Plátano, aguacate, kiwi, castaña
II	Asociaciones significativas, pero descritas únicamente en determinados estudios	Patata, mariscos
III	Asociaciones comunes, pero número de casos insuficiente para alcanzar significación estadística	Frutos secos (almendra, nuez), melón, frutas rosáceas melocotón, cereza, albaricoque, manzana)
IV	Asociaciones menos comunes	Guayaba, pescado, zanahoria, pera, fresa, cacahuete, pimienta, uva
V	Casos aislados	Coco, orégano, salvia, corteza de condurango, leche, espinaca, remolacha, azufaifa, etcétera

pueden identificar con ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suecia).

La prueba de activación de basófilos (BAT) es un ensayo funcional basado en citometría de flujo que evalúa el grado de activación celular después de la exposición a un estímulo. Esta prueba podría ser útil para evaluar, *in vitro*, lo que sucede *in vivo* tras la exposición del sistema inmunológico al látex.<sup>2,25</sup>

### Pruebas de provocación

Las pruebas de provocación son importantes para evaluar la capacidad de respuesta del tejido diana al alérgeno en condiciones controladas. Se han reportado varios métodos para realizar pruebas de provocación (cutáneo, mucoso-oral, sublingual, conjuntival, nasal, bronquial y vaginal), aunque algunos de ellos (por ejemplo, prueba vaginal) tienen una sensibilidad baja y muchas limitaciones relacionadas con el procedimiento. La provocación cutánea se realiza poniéndose un guante de látex y registrando los síntomas locales. Para las pruebas sublinguales, conjuntivales, nasales y bronquiales, se preparan soluciones de látex con extracto de látex, comenzando con la dilución más alta y aumentando progresivamente la concentración hasta alcanzar la dosis umbral.<sup>2,25</sup>

## Opciones terapéuticas

### Medidas preventivas y educación del paciente

La alergia al látex surgió como una epidemia de anafilaxia, asma ocupacional y dilemas clínicos en la década de 1980. A ello le siguió una estrategia sistemática de reconocimiento, investigación, descubrimiento, epidemiología y estrategia de prevención. La atención internacional y la colaboración de investigadores, agencias gubernamentales y la política sanitaria dieron como resultado casi la eliminación de una epidemia mundial.<sup>38</sup>

La aparición de la transmisión de persona a persona de patógenos infecciosos, como la hepatitis C y el VIH, dio lugar en 1987 a la promoción de las *Precauciones Universales* para proteger a los trabajadores de la adquisición de la enfermedad. Estas medidas son conocidas como *Precauciones Estándar*, pero dieron lugar a un aumento masivo de guantes de látex para exámenes en el sector sanitario y otros sectores (por ejemplo, en la manipulación de alimentos). Antes de la aplicación de estas previsiones, en Estados Unidos se vendían aproximadamente 300 millones de unidades de guantes de examen, pero a finales de la década de 1990 esta cifra había aumentado alrededor de 36 000 millones de unidades de guantes de examen, lo que supone un aumento de más de 100 veces en el volumen.<sup>39</sup> Simultáneamente, las precauciones con el látex promovidas por la Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología, el Colegio Americano de Asma, Alergia e Inmunología, y la Asociación de Enfermeras de Quirófano de los Estados

Unidos, han dado lugar a una atención más segura de los pacientes con alergia al látex.<sup>40</sup>

El principal enfoque del tratamiento en personas sensibilizadas al látex es evitar la exposición a este. Eliminar la antigenicidad de los productos de látex es muy difícil. El uso de productos alternativos con otros materiales es controvertido porque son más costosos y pueden tener diferentes características mecánicas (por ejemplo, algunos cirujanos pueden considerar que los guantes sin látex no son aceptables porque no brindan una *sensación* precisa).<sup>41</sup> En general, se recomienda evitar por completo los productos que contengan látex de caucho natural para reducir el riesgo de aparición de síntomas en pacientes alérgicos; sin embargo, en algunos sujetos esta medida no es suficiente y se complica por la ubicuidad de los productos de látex y las reacciones cruzadas al látex y frutas/verduras (síndrome de látex-frutas). Es entonces, que la única terapia etiológica y decisiva capaz de influir en la historia natural de la alergia al látex es la desensibilización específica.<sup>42</sup>

En seguida se enlistan algunas estrategias destinadas a reducir el riesgo y mejorar la seguridad del paciente.

*Formular preguntas de cribado específicas.* Determinar el estado de un paciente es uno de los primeros pasos para establecer un plan de cuidados.

- Pregunte a los pacientes específicamente: “¿Es usted alérgico al látex?”.
- Pregunte antes de realizar procedimientos que puedan implicar productos de látex, como inserción de catéter urinario o una venopunción. Sea consciente de los productos de látex en el entorno asistencial. Operar bajo la suposición de que todos los productos en la atención médica están libres de látex puede conducir a exposiciones inadvertidas al látex. Más de 40 000 artículos de uso cotidiano contienen látex.<sup>43</sup>
- Familiarícese con el enfoque de su centro para crear un entorno seguro contra el látex.
- Evalúe el reconocimiento por parte del personal de los productos de su entorno asistencial que puedan contener látex.
- Lea las etiquetas de los productos para confirmar que no están fabricados con látex de caucho natural.<sup>44</sup>
- Formule preguntas si el etiquetado del producto no está claro, o si se sospecha que este está contaminado.
- Reconozca que los productos sin látex pueden ser sustituidos por otros que lo contengan sin previo aviso.

*Documentar y comunicar la alergia del paciente al látex.* Dado el exceso de datos y documentación en la atención sanitaria, la introducción en la historia clínica no garantiza que la información importante se comunique de forma efectiva a quienes deben conocerla.



- Notifique con antelación a los departamentos receptores, como el quirófano o radiología, la alergia del paciente al látex para que puedan preparar el entorno y obtener productos libres de látex.<sup>45,46</sup>
- Comunicar la alergia del paciente al látex en el tiempo de espera, antes de los procedimientos en la cabecera y las áreas de procedimientos.<sup>47</sup>
- Garantizar que la alergia al látex del paciente se documente en la historia clínica y se incluya en las entregas verbales.
- Asegurarse de que existen recordatorios visuales de la alergia del paciente al látex (mediante pulseras y señalización, por ejemplo).<sup>3,45</sup>
- Conseguir que los pacientes y las familias colaboren en la prevención, instruyéndoles en la vigilancia del entorno y dándoles permiso para recordar a todos los miembros del equipo asistencial sobre la alergia del paciente al látex.<sup>3</sup>

La profilaxis primaria es la mejor manera de tratar la alergia al látex. En el entorno quirúrgico esto significa que se debe utilizar material libre de látex en el quirófano y el área post quirúrgica. Lo cual también incluye el uso de material sin látex para el cateterismo. Además, debe haber equipos de reanimación sin látex. Debido a la logística, los pacientes con alergia al látex deben ser programados como el primer procedimiento del día. Ello es así porque las partículas de látex han sido expulsadas durante la noche y así se reducen las posibilidades de cualquier reacción. Si el paciente no es el primer caso del día, debe reservarse un espacio de al menos 90 minutos después del caso anterior para disminuir el antígeno del látex aerolizado.<sup>48,49,50</sup> La sala de quirófano y la habitación del paciente también deben tener señalamientos que indiquen que es una zona libre de látex y la hipersensibilidad al látex debe incluirse en las notas del expediente del paciente.<sup>51</sup>

#### Tratamiento sintomático

El tratamiento de la alergia al látex incluye la medicación sintomática. La farmacoterapia debe prescribirse en función de las manifestaciones clínicas y su gravedad.<sup>52</sup> Los pacientes con alergia al látex pueden necesitar un régimen de medicación diaria que puede incluir antihistamínicos, estabilizadores de los mastocitos y/o antagonistas de los receptores de leucotrienos. Para los casos de asma inducida por látex u asma ocupacional, pueden prescribirse broncodilatadores de acción prolongada beta agonistas, corticosteroides inhalados (ICS) o su combinación (ICS + LABA inhalados). Para pacientes con reacciones gastrointestinales predecibles recurrentes o cutáneas severas pueden utilizarse bloqueadores de histamina tipo 2 (H-2). Los bloqueadores de histamina tipo 1 (H-1) se pueden administrar por vía oral, según sea necesario, para exposiciones al látex agudas y/o reacciones con síntomas cutáneos. Las reacciones de urticaria (ronchas) y erupciones

pueden ser tratadas con cremas con esteroides y/o gel de difenhidramina en forma tópica.<sup>53</sup>

En el ambiente perioperatorio en pacientes con alergia al látex, es de suma importancia el reconocimiento y manejo del choque anafiláctico. Los signos reveladores son hipotensión repentina, taquicardia, angioedema, desaturación de oxígeno, aumento de la presión en las vías respiratorias y eritema.<sup>54</sup> La reanimación rápida por el cirujano y el anestesista es clave. Esto incluye administración rápida de adrenalina, antihistamínicos y esteroides. Una vez estabilizado, el siguiente objetivo es detener la exposición de la sustancia agresora, en este caso, el látex.<sup>55</sup> Los pacientes con una reacción sistémica previa al látex deben ser instruidos para llevar un EpiPen en todo momento para el tratamiento de la anafilaxia.<sup>48</sup>

#### Inmunoterapia

El pilar actual del manejo de la alergia al látex es evitar los productos que contienen látex, así como el uso de medicamentos sintomáticos. Sin embargo, la evitación completa puede ser una tarea difícil en el día a día. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos modificadores de la enfermedad, como la inmunoterapia específica (AIT) sería para pacientes atópicos seleccionados de alto riesgo, en quienes la evitación completa es difícil o impráctica, en individuos con cuadros severos por exposiciones inadvertidas, cuando no es factible cambiar a productos sin látex debido al costo o la falta de alternativas aceptables sin látex, y posiblemente también para aquellos que padecen el síndrome de látex-fruta.

Aunque no se han aclarado todos los mecanismos de acción de la AIT, esta sigue siendo la única terapia etiológica y decisiva capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas al inducir tolerancia inmunológica a largo plazo, con la posibilidad de reducir la gravedad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente.<sup>2,25,56,57,58</sup>

Existen varios informes de éxito y fracaso de la inmunoterapia sublingual contra el látex. El punto clave de su éxito o fracaso es la elección correcta del perfil alergénico de los constituyentes de la vacuna y la combinación de este perfil con la sensibilización del paciente. Los pacientes sensibilizados a fracciones de látex que no están presentes en el extracto de la inmunoterapia sublingual no se beneficiarán y corren riesgo de volverse sensibles a otras fracciones de látex.<sup>59</sup>

La AIT se ha realizado mediante un gran número de modalidades y ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de enfermedades alérgicas, aunque en algunas zonas del mundo (incluido México), no se dispone de reactivos estandarizados. La administración del alérgeno en dosis crecientes da como resultado un cambio de la polarización de las células T colaboradoras del fenotipo de las células Th2 al Th1; dicho cambio está mediado por células T reguladoras con la producción de interleucina-10, factor de necrosis tumoral alfa y otros mediadores químicos.<sup>58</sup>

Se han publicado diferentes artículos de investigación en donde se intenta realizar la desensibilización al látex, la cual se ha realizado principalmente por vía subcutánea (SCIT) y vía sublingual (SLIT), aunque existe un protocolo que se realizó por vía percutánea. En la Tabla 3 del artículo "Latex Allergy: Current Status and Future Perspectives" de Nucera *et al.* se describen las características de los ensayos de inmunoterapia con látex.<sup>2</sup>

La primera investigación intentó desensibilizar los pacientes con alergia al látex, pertenecientes a grupos de riesgo (como los operadores sanitarios) por vía percutánea. Patriarca *et al.* en 2002 sugirieron una exposición progresivamente creciente al látex, mediante el uso diario de guantes de látex. Después del tratamiento desensibilizante, se recomendó una exposición de mantenimiento al látex de al menos 60 minutos en ambas manos tres veces por semana. La vía percutánea propuesta parece absolutamente segura, aunque pocos pacientes han sido tratados y no se observaron efectos secundarios.<sup>57</sup>

En 2000 y 2003, se publicaron dos estudios doble ciego controlados con placebo (DBPC) sobre la eficacia de la inmunoterapia subcutánea con extractos de látex.<sup>60,61</sup> En ambos se obtuvo una mejoría significativa en la sintomatología; sin embargo, se observó un número notable de efectos secundarios. En 2006, el ensayo Doble Ciego Placebo Controlado (DBPC) no mostró una mejoría significativa en los síntomas y las puntuaciones de medicación con SCIT de látex, probablemente debido al bajo nivel de manifestaciones al inicio y la baja dosis de mantenimiento de la terapia;<sup>62</sup> además, la incidencia de reacciones sistémicas fue muy alta en el grupo activo.

La evidencia de estos estudios, con la experiencia de una alta tasa de reacciones adversas (incluso anafilaxia)<sup>60,61,63</sup> fue confirmada por estudios adicionales; Tabar *et al.*<sup>62</sup> incluso informaron reacciones sistémicas en 81.8 % de los pacientes del grupo activo frente a 16.7 % del grupo placebo. Por todas estas razones, se abandonó en gran medida la vía subcutánea de administración de inmunoterapia con látex.<sup>2</sup>

En 2001, se describió el caso clínico de un paciente con alergia al látex que pudo tolerar pruebas de provocación con látex en mucosas de una hora y cutáneo de seis horas después de una acumulación urgente de látex de tres días.<sup>63</sup> Tras la publicación de casos anecdóticos de alergia al látex tratados con SLIT, los ensayos posteriores de SLIT en Europa comenzaron a mostrar seguridad y eficacia de esta vía de administración. En dos ensayos italianos de DBPC realizados en 20 niños y 35 adultos, respectivamente, utilizando un protocolo de inducción rápida, la tolerancia a la exposición cutánea mejoró significativamente después de 1 año de tratamiento y se informaron muy pocas o ninguna reacción oral local.<sup>64,65</sup> En otro ensayo de DBPC que recolectó a 28 pacientes, no se observaron diferencias significativas en las pruebas de provocación específicas después de un año de SLI.<sup>26</sup>

Nettis *et al.*, en 2007, inscribieron a 40 pacientes adultos con asma o urticaria asignados al azar a un protocolo de SLIT de látex *ultrarush* DBPC con el extracto de SLIT-Látex. Después de una fase de mantenimiento de 12 meses, los pacientes se sometieron a exposición cutánea y se observó de nuevo una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el grupo de placebo. Solo tres pacientes del grupo activo informaron efectos secundarios locales, lo que confirma la seguridad general de la SLIT con látex.<sup>64</sup>

En 2002, Patriarca *et al.* estudiaron a 24 pacientes en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Ambos grupos de pacientes se sometieron a un protocolo urgente de 4 días seguido de mantenimiento de SLIT durante tres meses. Después del mantenimiento, la tolerancia a la exposición al látex (confirmada por desafíos específicos al látex) mejoró significativamente en todos los pacientes del grupo SLIT, en comparación con el grupo placebo, y solo se informaron reacciones locales leves.<sup>42</sup>

Una serie de casos de 26 pacientes alérgicos al látex destacó el riesgo potencial de seguridad de la SLIT de látex, ya que 46 % de los pacientes experimentaron al menos una reacción sistémica y 88,5 % informó al menos una reacción local. Aunque estas tasas fueron angustiantes, también podrían estar al menos parcialmente relacionadas con el diseño del ensayo, ya que todos los pacientes estaban expuestos abiertamente al alérgeno.<sup>66</sup>

En un intento por encontrar correlaciones para predecir la eficacia clínica o los resultados de seguridad, un estudio abierto de casos y controles, Lasa Luaces *et al.* dieron una confirmación adicional de seguridad y eficacia en 2012. Estudiaron a 23 niños alérgicos al látex, y después de 12 meses de SILT también subrayaron los cambios inmunológicos para predecir la eficacia clínica o los resultados de seguridad. Aunque se observaron algunos cambios serológicos (la BAT con látex mostró una reducción de la reactividad después de 6 meses), este ensayo no mostró cambios estadísticos significativos en IgE e IgG 4.<sup>67</sup>

El estudio más reciente sobre la ITSL con látex es una gran serie de casos observacionales de 76 pacientes adultos con NRLA que se sometieron a ITSL durante 3 años de tratamiento. Después de la desensibilización, en este estudio hubo una marcada reducción en los niveles séricos de IgE específica al látex y, según la literatura, una reducción de los síntomas y puntuaciones en las pruebas de provocación, mientras que los niveles de IgG 4 no cambiaron.<sup>42</sup>

Desafortunadamente, hay varias limitaciones para los estudios SLIT. La calidad general de los estudios es moderada y el tamaño de la muestra es pequeño en los ensayos de DBPC. Los pacientes con diferentes síntomas a menudo se agrupan en estas investigaciones, lo que limita su poder. Además, faltan datos a largo plazo para confirmar la eficacia sostenida después de la interrupción de AIT. Sin embargo, aunque las guías no consideran la alergia al látex como una

indicación aceptada para la desensibilización, todos los autores concluyeron que SLIT puede ofrecerse, además del tratamiento sintomático, a pacientes seleccionados cuando las medidas de evitación no son factibles o efectivas.<sup>68</sup>

Finalmente, en una reciente revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios, incluidos cuatro estudios, se observó una diferencia estadísticamente significativa solo con la prueba de provocación de guantes, lo que llevó a los autores a concluir que se requieren más ensayos clínicos para definir mejor la utilidad y la seguridad de la inmunoterapia con látex. Hoy día, no hay extractos comerciales disponibles para SCIT en todo el mundo, y el único disponible en Europa es fabricado por ALK (Dinamarca) para SLIT. Actualmente no se están realizando ensayos sobre la AIT de látex.<sup>69</sup>

En el 2001, Nucera *et al.* intentaron el primer protocolo rápido de desensibilización vía sublingual en un paciente con alergia al látex. En este protocolo, el paciente colocaba debajo de la lengua aumentando dosis de extracto de látex (ALK Abelló), la cual se dejó por tres minutos y posteriormente la tragaba (técnica de deglución sublingual), con intervalo de 20 minutos entre dosis, comenzando con una porción inicial de una gota de solución que contiene 500 g/mL de látex diluido 1: 10-18. El primer día, los pacientes recibieron una dosis acumulada de  $28 \times 10^{-10}$  µg; en el segundo día, recibieron 2,8 µg; al tercer día, se alcanzó la dosis acumulada de 500 g de látex; y en el cuarto día, el protocolo de desensibilización fue exitoso completado con la dosis de 500 g de látex (1 mL de la solución pura) en una administración sin efectos secundarios (Cuadro 3). El paciente fue hospitalizado durante el procedimiento, y equipo de reanimación y personal disponible.<sup>63</sup> Debido al éxito reportado, este protocolo ha sido replicado en otros estudios publicados.<sup>42,43</sup>

Cistero *et al.* en 2004 publicaron otro protocolo de inmunoterapia, utilizando de igual manera extractos alérgicos

sublinguales (ALK-Abelló S.A Madrid, España), con una concentración de 500 µg/mL, los cuales emplearon para hacer cinco viales de diluciones. Todas las dosis de la fase de inducción fueron administradas en un entorno hospitalario con la disponibilidad de equipo completo de reanimación y personal capacitado para mantener al paciente en constante observación después de cada administración, y durante al menos 30 minutos después de cada la última administración.

Se indicó a los pacientes que mantuvieran la solución de alérgenos en la boca durante al menos tres minutos y luego tragar (técnica de deglución sublingual), con un intervalo de 15 minutos entre las dosis.<sup>66</sup> El esquema se describe en el Cuadro 4.

Posteriormente, otros autores han utilizado este mismo esquema<sup>26,65,65</sup> incluido un estudio DCPC realizado por Bernardini en 2006 en población pediátrica de cuatro a 15 años, con la modificación de que la fase mantenimiento consistía en la aplicación de 2 gotas del vial 4 (500 µg/mL), que corresponden a una dosis de 40 µg al día, por un periodo de 12 meses.<sup>65</sup> Esta modificación al esquema de mantenimiento también fue utilizada en un estudio posterior en 2011 realizado por Gastaminza *et al.*, pero por un periodo más largo de 2 años.<sup>26</sup> Se realizó un ensayo de inmunoterapia controlado con placebo en sujetos con sintomatología cutánea o respiratoria causada por la exposición al LCN. Después de 6 meses de terapia hubo una mejoría de los síntomas. Se observaron reacciones sistémicas, todas respondiendo rápidamente al tratamiento, con 8 % de las dosis con el extracto de látex. Aunque este estudio muestra que la inmunoterapia para la sensibilidad al látex puede tener éxito, la tasa de reacciones sistémicas sugiere que debe haber precaución al realizarla. Por lo tanto, la evitación sigue siendo el pilar del tratamiento de la sensibilidad al látex.<sup>70</sup>

**Cuadro 3.** Protocolo de Inmunoterapia sublingual en pacientes con alergia al látex

Día	Concentración	Dosis administrada	Dosis total
1	$10^{-18}$ a $10^{-10}$	1 gota de cada dilución	$28 \times 10^{-10}$ µg
2	$10^{-9}$ a $10^{-1}$	1 gota de cada dilución	2.8 µg
3	Solución sin diluir 500 µg/mL	1, 2, 3, 4, 5, 10 gotas	500 µg
4	Solución sin diluir 500 µg/mL	1 mL	500 µg

Fase de mantenimiento

5 gotas (100 µg) solución sin diluir diariamente.

5 gotas (100 µg) solución sin diluir tres veces a la semana.

10 gotas solución sin diluir tres veces a la semana.

Duración: 3 meses, tres años.

Traducido y adaptado de las referencias 44, 66 y 69.

**Cuadro 4.** Esquema de Inmunoterapia sublingual (opción 2)

Día	Vial	Concentración del vial (µg/mL)	Gotas	Dosis administrada (µg/mL)	Dosis acumulada (µg/mL)	Dosis diaria (µg/mL)
Fase de Inducción						
1	0	$5 \times 10^{-8}$	1	$2 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-5}$
			10	$2 \times 10^{-8}$	$2.2 \times 10^{-8}$	
	1	$5 \times 10^{-5}$	10	$2 \times 10^{-6}$	$2.02 \times 10^{-6}$	
2	2	$5 \times 10^{-2}$	1	0.002	0.002	2.2
			10	0.02	0.022	
	1	0.2	0.222			
3	3	5	10	2	2.222	400
			1	20	22.2	
	2	40	62.2			
4	4	500	3	60	122.2	500
			4	80	202.2	
	10	200	402.2			
4	4	500	25	500	902.22	500

**Fase de mantenimiento**

5 gotas del vial 4 (500 µg/mL), resultando en 100 µg, tres veces a la semana.

2 gotas del vial 4 (500 µg/mL) resultando en 40 µg diariamente.

Duración del tratamiento: 9 semanas, 1 año, 2 años.

Traducido y modificado de las referencias 27, 67, 68 y 70.

**Terapia anti-IgE**

Hasta la fecha solo hay un estudio que demuestra que el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab tiene una actividad antialérgica ocular y cutánea en personal sanitario con alergia ocupacional al látex.<sup>25,71</sup> En otro estudio se reporta el uso aparentemente con buenos resultados en un paciente con síndrome de látex-fruta, en un seguimiento a 4 años.<sup>72</sup>

**Conclusión**

La alergia al látex es una entidad que a pesar de tener una prevalencia mundial de 4.3 % y representar una complicación quirúrgica de cerca de 20 % de las cirugías con una

reacción anafiláctica y una mortalidad que puede llegar a 9 %, el tratamiento aún hoy en día es la evitación, con quirófanos libres de látex que pueden llegar a ser muy costosos. Considerando que hay grupos de mayor riesgo, como los trabajadores de la salud y los niños con espina bífida, es importante identificarlos para disminuir los peligros, ya que las vías de exposición son múltiples: contacto con la piel y mucosas, a través del aire, contaminación de alimentos y medicamentos por látex y reactividad cruzada. El único tratamiento que podría modificar la evolución de esta enfermedad es la inmunoterapia, pero aún no se cuenta con extractos estandarizados y no se ha podido determinar la vía más segura y efectiva para aplicarla.

**Referencias**

1. Tabar AI, Gómez B, Arroabarren E, Rodríguez M, Lázaro I, Anda M. Perspectivas de tratamiento de la alergia al látex: inmunoterapia [Perspectives in the treatment of allergy to latex: immunotherapy]. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(Suppl 2):97-102. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5002/>
2. Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, Centrone M. Latex allergy: current status and future perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020;13:385-98. DOI: 10.2147/JAA.S242058
3. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, et al. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313-30. Disponible en: <http://www.jiacci.org/issues/vol22issue5/vol22issue05-1.htm>
4. Ownby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2 Suppl):S27-32. DOI: 10.1067/mai.2002.125336
5. Czuppon AB, Chen Z, Rennert S, Engelke T, Meyer HE, Heber M, et al. The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(5):690-7. DOI: 10.1016/0091-6749(93)90012-5.

6. Czuppon AB, Jaeger D, Baur X. Purification and characterization of a 67 kD latex (*Hevea brasiliensis*) major allergen from surgical gloves. *Allergy Clin Immunol News Suppl.* 1991;201.
7. Yamashita S, Mizuno M, Hayashi H, Yamaguchi H, Miyagi-Inoue Y, Fushihara K, et al. Purification and characterization of small and large rubber particles from *Hevea brasiliensis*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2018;82(6):1011-1020. DOI: 10.1080/09168451.2017.1401913
8. Ohya N, Tanaka Y, Wititsuwannakul, R, Koyama T. Activity of rubber transferase and rubber particle size in *Hevea latex*. *J Rubber Res.* 2000;3(4):214-21.
9. Churinthorn N, Nimpaiboon A, Sakdapipanich J, Ho CC. Effect of particle sizes on film formation behavior of *Hevea brasiliensis* natural rubber latex. *Key Eng Mat.* 2015;659:383-7. DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.659.383
10. Wood D.F, Cornish K. Microstructure of purified rubber particles. *Int J Plant Sci.* 2000;161(3):435-45. DOI: 10.1086/314269
11. Wang S, Liu J, Wu Y, You Y, He J, Zhang J, et al. Micromorphological characterization and label-free quantitation of small rubber particle protein in natural rubber latex. *Anal Biochem.* 2016;499:34-42. DOI: 10.1016/j.ab.2016.01.015
12. Berthelot K, Lecomte S, Estevez Y, Zhendre V, Henry S, Thévenot J, et al. Rubber particle proteins, HbREF and HbSRPP, show different interactions with model membranes. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1838(1 Pt B):287-99. DOI: 10.1016/j.bbame.2013.08.025
13. Rolere S, Liengprayoon S, Vaysse L, Sainte-Beuve J, Bonfils F. Investigating natural rubber composition with Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy: a rapid and non-destructive method to determine both protein and lipid contents simultaneously. *Polym Test.* 2015;43:83-93. DOI: 10.1016/j.polymertesting.2015.02.011
14. Brown D, Feeney M, Ahmadi M, Lonoce C, Sajari R, Di Cola A, et al. Subcellular localization and interactions among rubber particle proteins from *Hevea brasiliensis*. *J Exp Bot.* 2017;68(18):5045-55. DOI: 10.1093/jxb/erx331
15. Berthelot K, Lecomte S, Estevez Y, Peruch F. *Hevea brasiliensis* REF (Hev b 1) and SRPP (Hev b 3): An overview on rubber particle proteins. *Biochimie.* 2014;106:1-9. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.07.002
16. Lau NS, Makita Y, Kawashima M, Taylor TD, Kondo S, Othman AS, et al. The rubber tree genome shows expansion of gene family associated with rubber biosynthesis. *Sci Rep.* 2016;6:28594. DOI: 10.1038/srep28594
17. Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. *Hevea latex-associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile.* *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(4):367-73. DOI: 10.1080/14737159.2020.1730817
18. Kurup VP, Alenius H, Kelly KJ, Castillo L, Fink JN. A two-dimensional electrophoretic analysis of latex peptides reacting with IgE and IgG antibodies from patients with latex allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;109(1):58-67. DOI: 10.1159/000237232
19. Woods JA, Lambert S, Platts-Mills TA, Drake DB, Edlich RF. Natural rubber latex allergy: spectrum, diagnostic approach, and therapy. *J Emerg Med.* 1997;15(1):71-85. DOI: 10.1016/s0736-4679(96)00256-9
20. Kumar RP. Latex allergy in clinical practice. *Indian J Dermatol.* 2012;57(1):66-70. DOI: 10.4103/0019-5154.92686
21. Kelly KJ, Kelly BT. Latex allergy. En: Leung DYM, Sampson HA, Bonilla FA, Akdis CA, Szefer SJ, editores. *Pediatric allergy: principles and practice.* 3ra ed. Elsevier; 2016. p. 505-12. DOI: 10.1016/B978-0-323-29875-9.00056-2
22. Cox AL, Eigenmann PA, Sicherer SH. Clinical Relevance of cross-reactivity in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):82-99. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.030
23. Kaczmarek RG, Silverman BG, Gross TP, Hamilton RG, Kessler E, Arrowsmith-Lowe JT. Prevalence of latex-specific IgE antibodies in hospital personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;76(1):51-6. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63406-0
24. Catalano K. Risk management and latex allergies. *Surg Serv Manage.* 1997;3(42):44-6.
25. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J.* 2021;14(8):100569. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100569
26. Gastaminza G, Algorta J, Uriel O, Audicana MT, Fernandez E, Sanz ML, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of sublingual immunotherapy in natural rubber latex allergic patients. *Trials.* 2011;12:191. DOI: 10.1186/1745-6215-12-191
27. Vargas A, Foncea C, Astorga P. Latex allergy: overview and recommendations for the perioperative management of high-risk patients. *J Head Neck Spine Surg.* 2017;1(1): 555552. DOI: 10.19080/jhnss.2017.01.555552
28. Bedolla-Barajas M, Macriz-Romero N, Jara-Ettinger AC, Macriz-Romero M, Fregoso-Fregoso M, Morales-Romero J. Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina: prevalencia y factores asociados [Latex allergy self-report in medical students: prevalence and associated factors]. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(1):10-8. DOI: 10.29262/ram.v65i1.290.
29. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: why it remains a problem? *J Occup Health.* 2016;58(2):138-44. DOI: 10.1539/joh.15-0275-RA
30. Binkley HM, Schroyer T, Catalfano J. Latex Allergies: a review of recognition, evaluation, management, prevention, education, and alternative product use. *J Athl Train.* 2003;38(2):133-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC164902/>
31. Peixinho C, Tavares-Ratado P, Tomás MR, Taborda-Barata L, Tomaz CT. Latex allergy: new insights to explain different sensitization profiles in different risk groups. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):132-6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08614.x
32. Patriarca G, Nucera E, Buonomo A, Del Ninno M, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Latex allergy desensitization by exposure protocol: five case reports. *Anesth Analg.* 2002;94(3):754-8. DOI: 10.1097/0000539-200203000-00051
33. Blanco Guerra C. Síndrome látex-frutas [Latex-fruit syndrome]. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2002;30(3):156-63. DOI: 10.1016/s0301-0546(02)79109-x
34. Calamelli E, Piccinno V, Giannetti A, Giampaolo R, Pession, A. Latex-fruit syndrome and degree of severity of natural rubber latex allergy: is there a link?. *Clin Transl Allergy.* 2011;1(Suppl 1):O18. DOI: 10.1186/2045-7022-1-S1-O18
35. Chong Quero LE, Orozco Martínez S, Huerta López JG. Alergia al látex. *Alergia Asma Inmunol Ped.* 2004;13(2):44-52. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2004/al042b.pdf>

36. Anda M, Gómez B, Lasa E, Arroabarren E, Garrido S, Echechipía S. Alergia al látex. Manifestaciones clínicas en la población general y reactividad cruzada con alimentos [Latex allergy. Clinical manifestations in the general population and reactivity crossed with foodstuffs]. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(Suppl 2):75-80. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/4998>
37. Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T. Natural rubber latex allergy. *Occup Environ Med*. 2002;59(6):419-24. DOI: 10.1136/oem.59.6.419
38. Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there?. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1212-6. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.029
39. Kelly KJ, Kelly BT. Latex allergy. En: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szefer SJ, editores. *Pediatric allergy: principles and practice*. 2da ed. Saunders; 2010. p. 631-9.
40. Task force on allergic reactions to latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):16-8. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(93\)90031-A/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(93)90031-A/pdf)
41. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, Buonomo A, Bartolozzi F, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg*. 2002;95(4):956-60. DOI: 10.1097/00005539-200210000-00031
42. Nucera E, Mezzacappa S, Buonomo A, Centrone M, Rizzi A, Manicone PF, et al. Latex immunotherapy: evidence of effectiveness. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(2):145-50. DOI: 10.5114/ada.2018.75235
43. Liberatore K. Protecting Patients with Latex Allergies. *Am J Nurs*. 2019;119(1):60-3. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000552616.96652.72
44. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for labeling medical products to inform users that the product or product container is not made with natural rubber latex. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. Rockville, MD; 2014. FDA-2013-D0168. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/85473/download>
45. Cusick C. A latex-safe environment is in everyone's best interest. *Mater Manag Health Care*. 2007;16(11):24-6.
46. Mercurio J. Creating a latex perioperative environment. *OR Nurse*. 2011;5(6):18-25. Disponible en: <https://nursing.ceconnection.com/ovidfiles/01271211-201111000-00006.pdf>
47. Minami CA, Barnard C, Bilimoria KY. Management of a patient with a latex allergy. *JAMA*. 2017;317(3):309-10. DOI: 10.1001/jama.2016.20034
48. Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, Brown CW Jr. Natural rubber latex allergy. *Dis Mon*. 2016;62(1):5-17. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.11.002
49. De Queiroz M, Combet S, Bérard J, Pouyau A, Genest H, Mouriquand P, et al. Latex allergy in children: modalities and prevention. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(4):313-9. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2009.02955.x
50. Stinkens R, Verbeke N, Van de Velde M, Ory JP, Baldussu E, Ruiters C, et al. Safety of a powder-free latex allergy protocol in the operating theatre: A prospective, observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(4):312-3. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000953
51. Agarwal N, McDonnell S, Khan W. Management of latex hypersensitivity in the perioperative setting. *J Perioper Pract*. 2020;30(7-8):199-203. DOI: 10.1177/1750458919882222
52. Caballero ML, Quirce S. Identification and practical management of latex allergy in occupational settings. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(9):977-92. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1059754
53. Chromoy, GC. Alergia al látex: el farmacéutico como agente de cambio. Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. 2016. Disponible en: <http://www.saaei-med.org/docs/artPublicos/DRA.%20CHROMOY%20GABRIELA%20%20LATEX%20EN%20FARMACEUTICOS.pdf>
54. Kerner MM, Newman A. Diagnosis and management of latex allergy in surgical patients. *Am J Otolaryngol*. 1993;14(6):440-3. DOI: 10.1016/0196-0709(93)90120-v
55. Hollnberger H, Gruber E, Frank B. Severe anaphylactic shock without exanthema in a case of unknown latex allergy and review of the literature. *Paediatr Anaesth*. 2002;12(6):544-51. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00890.x
56. Makatsori M, Durham S, Calderon MA. Specific immunotherapy for latex allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (4):CD009240. DOI: 10.1002/14651858.CD009240.pub2
57. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, Roncallo C, De Pacuale T, Buonomo A, et al. Desensitization to latex by percutaneous route. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12(2):134-5.
58. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*. 2011;66(6):713-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02541.x
59. Bueno-De Sá A, Gaspar A, Solé D, Morais-Almeida M. Desensibilización exitosa al látex con inmunoterapia sublingual en una trabajadora de salud [Successful desensitization to latex by sublingual immunotherapy in a health worker]. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(4):372-5
60. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):585-90. DOI: 10.1067/mai.2000.109173
61. Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, Martín S, Barber D, Cuesta J, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):985-94. DOI: 10.1067/mai.2003.1390
62. Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, Bilò MB, Leynadier F, Fuchs T, et al. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):369-76. DOI: 10.1159/000095463
63. Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Milani A, et al. Latex rush desensitization. *Allergy*. 2001;56(1):86-7. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00904.x
64. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Marcandrea M, Pinto L, Ferrannini A, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol*. 2007;156(4):674-81. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07738.x
65. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, Azzari C, Novembre E, Pucci N, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1515-22. DOI: 10.1185/030079906X115711

66. Cisteró Bahima A, Sastre J, Enrique E, Fernández M, Alonso R, Quirce S, Gandarias B, Parmiani S, Rico P. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(1):17-25. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol14issue01/17-25.pdf>
67. Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa BE, Anda Apiñaniz M, Sanz Laruga ML, Raulf-Heimsoth M, et al. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(5):367-72. DOI: 10.1016/j.anai.2012.03.005
68. Smith DM, Freeman TM. Sublingual immunotherapy for other indications: venom large local, latex, atopic dermatitis, and food. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(1):41-57. DOI: 10.1016/j.iac.2019.09.011
69. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(7):600-5. DOI: 10.1080/09546634.2017.1303567
70. Adkinson NF, Jr., Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Jr., et al. Middleton's allergy: principles and practice. 8va ed. Elsevier, 2013. pág. 1418:
71. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):360-1. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.11.020
72. Holguín L, Muñoz A, Cardona R. Omalizumab más allá del asma y la urticaria crónica espontánea. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(Suppl 1):73.

---

#### ORCID

Claudia Elizabeth Jiménez-Carrillo, 0000-0002-2311-4751; Karen Miroslava Piña-Ramos, 0000-0002-9554-6836; Carolina Meza-Arrayales, 0000-0002-3138-521X; Kathya Pamela Villaruel-Flores, 0000-0002-8727-1297; Alejandro García-Aguirre, 0000-0002-5021-2146

## Autoimmunity in chronic urticaria. A historical and current perspective

### Autoinmunidad en urticaria crónica. Perspectiva histórica y actual

María Guadalupe Hurtado-Avilés,<sup>1</sup> María Guadalupe Carmen Martínez-Reculez,<sup>1</sup> María Eugenia Vargas-Camaño,<sup>1</sup> María Isabel Castrejón-Vázquez<sup>1</sup>

#### Abstract

Chronic spontaneous urticaria is a condition that persists for more than six weeks, it occurs in the absence of an identifiable triggering factor and from the pathogenic activation of mast cells and basophils. The possibility of autoimmune etiology in up to 40 % of patients is presented, followed by subclinical infections and psychological factors. Two main mechanisms of the pathogenesis of chronic urticaria have been proposed: the former is the dysregulation of intracellular signaling pathways within mast cells and basophils, which leads to defects in the traffic or function of these cells. The latter is the development of autoantibodies against FcεRIα or IgE, in both mast cells and basophils. Numerous autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, polymyositis, dermatomyositis, and rheumatoid arthritis have been associated with chronic urticaria; however, autoimmune thyroid disease deserves a special mention. A higher prevalence of antithyroid antibodies has been found, regardless of thyroid function (euthyroidism, hypo and hyperthyroidism) in patients with chronic spontaneous urticaria. Several infections have been linked to chronic urticaria. The best evidence is for *Helicobacter pylori* infection. Finally, stress is associated with the onset of the disease through the activation of the sympathetic and adrenomedullary system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Diagnosis may vary in different regions of the world, but the common feature is the completion of a thorough medical history.

**Key words:** Chronic urticaria; Mast cells; Autoimmune thyroid disease

#### Resumen

La urticaria crónica espontánea es una afección que persiste durante más de seis semanas y ocurre en ausencia de un factor desencadenante identificable y resulta de la activación patógena de células cebadas y basófilos. Se plantea la posible etiología autoinmune hasta en 40 % de los pacientes, seguida de infecciones subclínicas y factores psicológicos. Se han propuesto dos mecanismos principales de la patogénesis de la urticaria crónica: la desregulación de las vías de señalización intracelular dentro de las células cebadas y basófilos que conduce a defectos en el tráfico o la función de estas células, así como el desarrollo de autoanticuerpos contra FcεRIα o IgE, tanto en células cebadas como en basófilos. Numerosas enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis y artritis reumatoide se han asociado a urticaria crónica; sin embargo, la enfermedad tiroidea autoinmune merece una mención especial. Se ha encontrado una mayor prevalencia de anticuerpos antitiroideos, independientemente de la función tiroidea (eutiroidismo, hipo e hipertiroidismo), en pacientes con urticaria crónica espontánea. Varias infecciones se han relacionado a urticaria crónica. Existe la mejor evidencia de infección por *Helicobacter pylori*. Por último, el estrés está asociado al inicio de la enfermedad mediante la activación del sistema simpático y adrenomedular y el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal. El diagnóstico puede variar en las diferentes regiones del mundo, pero el rasgo común es la realización de una historia clínica completa.

**Palabras clave:** Urticaria crónica; Células cebadas; Enfermedad tiroidea autoinmune

<sup>1</sup>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: María Guadalupe Hurtado-Avilés.  
mariahurtadoaviles@gmail.com

Recibido: 2021-12-01

Aceptado: 2021-12-26

DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1037



## Introducción

La urticaria, es un trastorno prevalente que afecta entre 15 y 25 % de la población en algún momento de su vida.<sup>1</sup> La afección tiende a ser más común en adultos que en niños y en mujeres que en hombres, con un pico de ocurrencia entre la tercera y la quinta décadas de la vida. La urticaria se clasifica como aguda o crónica dependiendo de si el inicio de los episodios dura menos o más de seis semanas, respectivamente.<sup>2</sup>

Las lesiones suelen ser ronchas rosadas o rojas edematosas de tamaño y forma variables, con eritema circundante y generalmente son pruriginosas. La urticaria crónica es más común en adultos que en niños. Hay una proporción de mujeres a hombres de hasta 4:1, con la mayor incidencia en mujeres de mediana edad. Casi 50 % de los pacientes con urticaria presenta angioedema asociado, mientras que 40 % tiene urticaria sola y 10 %, angioedema aislado sin urticaria.<sup>3</sup>

Las urticarias que son provocadas por un factor desencadenante bien definido (por ejemplo, presión, temperatura, vibración) se denominan urticarias inducibles, mientras que si no hay un desencadenante identificable se denomina urticaria espontánea. Puede haber únicamente ronchas y las pautas recientes incluyen ahora el angioedema idiopático aislado dentro de la definición de urticaria crónica espontánea siempre que se hayan excluido otras causas de angioedema, en particular aquellas que son mediadas por bradicinina.<sup>4</sup>

La urticaria crónica espontánea (UCE) es una enfermedad cutánea debilitante, que impacta en la calidad de vida de los pacientes.<sup>5</sup> Aunque se ha avanzado en varios aspectos relacionados con esta condición, aún se desconoce la fisiopatología exacta. Existe una creciente evidencia de una base autoinmune, demostrada por la capacidad del suero de urticaria crónica para activar las células cebadas de la piel y los basófilos sanguíneos de donantes sanos. Sin embargo, solo se observa entre 35 y 40 % de los pacientes.<sup>6</sup>

## Fisiopatología

La fisiopatología de la UCE no se comprende bien, pero se considera que el trastorno de la activación y desgranulación, tanto de las células cebadas como de los basófilos es un proceso fundamental.<sup>7</sup> De estos, las células cebadas son los más ampliamente aceptados como los efectores primarios de la urticaria crónica. Las células cebadas en pacientes con urticaria, al igual que en individuos sanos, se localizan en la dermis superior e inferior con un patrón perivascular y perianexial.<sup>8,9</sup> Su mayor número se encuentra en las lesiones cutáneas dérmicas superficiales y en menor cantidad, en la dermis reticular inferior.<sup>10,11</sup> Se han observado otros tipos de células, incluidos los linfocitos y las células polimorfonucleares (PMN) dentro de los infiltrados inflamatorios de pacientes con UCE, además en los estudios histológicos hay una infiltración perivascular de células mononucleares y eosinófilos en el área del habón.<sup>12,13</sup>

Está bien establecido que la histamina y otros productos de las células cebadas son los mediadores predominantemente responsables del desarrollo de la UCE. La manifestación física de la urticaria puede atribuirse al aumento de la permeabilidad vascular que resulta de la liberación de mediadores preformados de las células cebadas (Histamina, triptasa, leucotrienos) y su generación retardada de citocinas.<sup>14,15,16</sup>

## Mecanismos de la patogénesis de la urticaria crónica

La activación patológica de células cebadas y basófilos en pacientes con urticaria crónica espontánea se produce a través de dos mecanismos principales: defectos de señalización intracelular y mecanismos autoinmunitarios.<sup>17</sup>

### Defectos de señalización intracelular

Para explicar los defectos en la señalización intracelular, es necesario recordar la activación del receptor de IgE de alta afinidad, FcεR1, como un nivel crítico en el desarrollo de urticaria. Este receptor está compuesto por una subunidad α, β y dos subunidades γ.<sup>18</sup> La subunidad α se une a la región constante Cε3 de la molécula de IgE, las subunidades β y γ contienen motivos de activación de inmunorreceptores celulares basados en tirosina (ITAM) que, cuando se fosforilan, promueven la activación de la tirosina quinasa del bazo (SYK) y el reclutamiento de una serie de moléculas intracelulares, incluidas las implicadas en la vía de la fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K). Esta serie de eventos es responsable de la desgranulación de las células cebadas y puede predisponer a la activación patológica de las células cebadas cuando se regulan al alza inapropiadamente. SYK se recluta al FcεR1 tras la estimulación del antígeno, y se ha demostrado que la inhibición de esta proteína inhibe la desgranulación de las células cebadas y la producción de mediadores lipídicos y de la actividad de las citocinas.<sup>19</sup> También se ha propuesto que los defectos en la regulación negativa también pueden ser causales de UCE. La regulación negativa de la activación de las células cebadas se produce a través de las fosfatasa lipídicas de fosfoinosítido que funcionan como reguladores negativos de la activación y proliferación de células hematopoyéticas.<sup>20</sup>

### Mecanismos autoinmunitarios

Si bien los defectos de la señalización celular pueden explicar algunos casos de UCE, la teoría autoinmune es la hipótesis más aceptada para explicar la activación inapropiada de las células cebadas y basófilos en pacientes con urticaria crónica espontánea.

Diversos estudios históricos respaldan la etiología autoinmune: En 1946 Malmros realizó una prueba de auto-suero entre 956 pacientes con muchos tipos diferentes de enfermedad, comparó la roncha y el brote con una reacción de histamina, informando que algunos pacientes con UCE (6 de 53 positivos) tuvieron una prueba de auto-suero posi-

tiva.<sup>21</sup> Posteriormente, Leznoff observó una prevalencia de 15 % de anticuerpos antitiroideos en pacientes que padecían UCE pero con una función tiroidea normal,<sup>22</sup> estos hallazgos fueron confirmados por O'Donnell en estudios posteriores.<sup>23</sup>

En 1986, Grattan informó que el suero de 12 pacientes que padecían UCE activa podía inducir una reacción cutánea autóloga positiva: la primera descripción de autoanticuerpos liberadores de histamina con propiedades funcionales de anti-IgE en UCE. En este estudio centinela, 12 pacientes con urticaria crónica fueron sometidos a inyección intradérmica de suero autólogo, siete de los 12 reaccionaron en forma positiva: roncha y eritema; estos pacientes tuvieron una duración más corta de la enfermedad y lesiones dérmicas, que fueron menos propensas a exacerbarse por presión.<sup>24</sup> Gruber *et al.* demostraron una IgG anti-IgE no funcional mediante un inmunoensayo en varios pacientes con urticaria (UCE, urticaria al frío y vasculitis urticariana). Solo un paciente con urticaria por frío mostró una IgM anti-IgE funcional.<sup>25</sup>

Un gran avance fue el de M. Hide y su grupo al demostrar los autoanticuerpos funcionales en UCE: los sueros de pacientes con UCE pudieron activar basófilos de donantes normales. Esta capacidad aumentó si la IgE unida a los basófilos se eliminó con ácido láctico y disminuyó cuando los basófilos se incubaron con IgE humana ocupando el receptor de IgE; 20 % de los pacientes requería IgE para activar los basófilos, con lo que dedujeron que podrían tener anticuerpos anti-IgE.<sup>26</sup> Posteriormente, reportaron la desgranulación de células cebadas al incubarlas con los sueros de un grupo de 163 pacientes con UCE. En 25 % de los sueros de pacientes con UCE se detectaron anticuerpos anti-FcεRI y en menor proporción, anticuerpos anti-IgE.<sup>27</sup>

Fiebiger *et al.* descubrieron que la IgG purificada de un subconjunto de pacientes con UCE podía unirse al receptor de IgE<sup>28</sup> y observaron que en la UCE estos anticuerpos eran subclases IgG1 e IgG3, que tienen la capacidad de activar el complemento.<sup>29</sup> Posteriormente, en muestras de inmunoglobulina se encontraron anticuerpos anti-Fc-ε α en donantes sanos que reaccionaron de forma cruzada con el toxoide tetánico.<sup>30</sup>

Utilizando IgG purificada de subclases IgG1 e IgG3 y sueros sin complemento, Ferrer *et al.* demostraron que la liberación de histamina de células cebadas y basófilos dependía de la dosis de C5a y se inhibía cuando este se bloqueaba con anticuerpos anti-C5a.<sup>31</sup> Se confirmó después que la liberación de histamina por los anticuerpos contra la subunidad α del receptor de IgE aumentaba con la activación de C5a.<sup>32</sup>

El mecanismo de cómo C5 amplifica la activación de las células cebadas tiene lugar cuando dos moléculas de IgG se unen a dos receptores α, activando así el C5a que a su vez activa las células cebadas.<sup>33</sup> También la activación de basófilos induce la producción de citocinas como IL4, lo que explica el medio inflamatorio que se encuentra en las biopsias de UCE.<sup>34</sup> Además, hay evidencia indirecta a favor de un meca-

nismo autoinmune en un subconjunto de pacientes con UCE, y es la respuesta beneficiosa a los agentes inmunosupresores como ciclosporina<sup>35,36</sup> y al tratamiento inmunomodulador como plasmaféresis<sup>37</sup> e inmunoglobulina intravenosa.<sup>38</sup>

El concepto de que los anticuerpos IgG circulantes contra IgE y el receptor de IgE de alta afinidad FcεR1, probablemente contribuyan a la patogénesis de la UCE que se ha aceptado ampliamente a partir de los estudios referidos previamente. Está claro que entre 35 y 40 % de anticuerpos contra la subunidad α del receptor de IgE y entre 5 y 10 % reacciona contra la IgE. Se cree que los anticuerpos anti-FcεRI son los más comunes de los dos.<sup>39,40</sup>

El FcεRI se encuentra en la superficie tanto de las células cebadas de la dermis como de los basófilos, y los autoanticuerpos contra este receptor pueden provocar la estimulación crónica y la desgranulación de estas células independientemente de IgE.<sup>41</sup> Por el contrario, los anticuerpos IgG-anti-IgE pueden unirse y reticular la IgE unida al receptor en la superficie de las células cebadas y basófilos, lo que conduce a la activación y desgranulación de estas células. Se ha observado la presencia de autoanticuerpos FcεR1α en el suero de pacientes con otras enfermedades autoinmunes de la piel e incluso en sujetos sanos, sin que estos tengan una actividad liberadora de histamina con repercusión clínica en individuos sin UCE.<sup>29</sup> Esta diferencia se ha atribuido al hecho de que los anticuerpos anti-FcεR1α tienden a ser de las subclases IgG1 e IgG3, con activación de complemento en pacientes con UCE y en otras afecciones inflamatorias de la

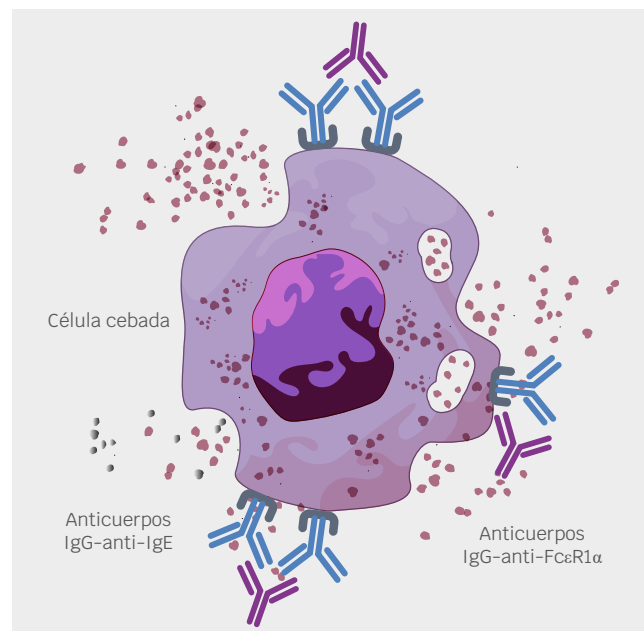


Figura 1. Los anticuerpos IgG-anti-IgE pueden unirse y reticular la IgE unida al receptor en la superficie de las células cebadas y basófilos, lo que conduce a la activación y desgranulación de estas células.

piel, IgG2 e IgG4 con capacidades menor y nula de activar, respectivamente (Figura 1).<sup>42</sup>

En los pacientes con UCE se identifica un infiltrado perivascular que rodea pequeñas vénulas con predominio de linfocitos T CD4+ junto con neutrófilos, basófilos, células cebadas y eosinófilos.<sup>43</sup> El infiltrado celular fue semejante al observado en reacciones alérgicas de fase tardía. Para mostrar el perfil inmunológico con un fenotipo Th1 o Th2, se midió el perfil de citocinas en el suero de pacientes con urticaria crónica: interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) representante de Th1 e interleucinas 4 y 5 (IL-4, IL-5), del fenotipo Th2. En suero de pacientes con UCE, se encontraron niveles elevados de IL-4 (como en sujetos atópicos) en comparación con los controles, mientras que los niveles de IL-5 e IFN- $\gamma$  eran normales.<sup>34</sup> Estos datos refuerzan una base inmunitaria para la urticaria crónica, al demostrar que los linfocitos CD4+ de los pacientes con esta enfermedad se activan y liberan mayores cantidades de citocinas con un estímulo inespecífico. En un estudio compuesto por ocho pacientes analizados con inmunohistoquímica, se detectaron alarminas Th2 (IL33, IL25 y TSLP) en las lesiones cutáneas entre los pacientes con UCE.<sup>44</sup>

La evidencia adicional de la participación de los linfocitos T en la patogenia de la UCE, se deriva de las variaciones observadas en la proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22) en pacientes con UCE. El PTPN22 es un gen de fuerte susceptibilidad para una variedad de trastornos autoinmunes y codifica la tirosina fosfatasa (Lyp) específica de linfoides, que normalmente sirve como inhibidor de la activación de las células T.<sup>45</sup>

Se ha especulado que los linfocitos activados pueden desempeñar un papel en la activación patógena de las células cebadas. De hecho, se ha demostrado que las células cebadas liberan mediadores inflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) tras el contacto directo con las células T activadas.<sup>46</sup> Esta liberación de TNF $\alpha$  es responsable de la regulación positiva de varios genes de las células cebadas, entre los que se incluyen la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP9) y el inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1 (TIMP1). En el plasma de pacientes con UCE se han encontrado niveles más elevados de lo normal de MMP9 y TIMP-1; los niveles de MMP-9 pueden correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.<sup>47</sup>

También debe tenerse en cuenta que se han demostrado autoanticuerpos contra el receptor de IgE de baja afinidad Fc $\epsilon$ R2 (CD23) en un gran porcentaje de pacientes con UCE. Los autoanticuerpos anti-CD23 pueden activar los eosinófilos para que liberen las principales proteínas básicas, que a su vez pueden desencadenar la liberación de histamina de las células cebadas y basófilos.<sup>48</sup>

Se ha encontrado una mayor frecuencia del alelo HLA-DR4 en pacientes con UCE.<sup>49</sup> Existe una asociación del HLA-DR4 que concede un riesgo relativo aumentado para la

presentación de otros trastornos autoinmunes, como artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple. Los pacientes con UCE asociada a enfermedades autoinmunes, tienen una probabilidad elevada de portar este alelo HLA de clase II.<sup>50</sup> Otro estudio mostró un aumento de las frecuencias de HLA DR 12 entre pacientes con UCE.<sup>51</sup>

**Factores de coagulación en la fisiopatología de la UCE**  
Estos factores presentes en el plasma pueden estar involucrados en el desarrollo de la UCE. Los niveles del fragmento de protrombina 1 + 2 (un marcador de generación de trombina) y el factor VII, están incrementados en pacientes con UCE.<sup>52</sup> Se ha demostrado que la trombina aumenta directamente la desgranulación de las células cebadas, activa los receptores activados por proteasa en las células cebadas y mejora la permeabilidad vascular a través de acciones sobre las células endoteliales,<sup>53</sup> sugiriendo una participación en el desarrollo de la UCE.

Numerosas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la dermatomiositis y la artritis reumatoide se han asociado con la UCE, con una mayor tendencia a afectación en las mujeres que en los hombres. Las mujeres con UCE tienen probabilidades mucho más altas de desarrollar otras enfermedades autoinmunes que los hombres. Cuando ocurrieron afecciones autoinmunes superpuestas, con frecuencia se diagnosticaron dentro de los primeros 10 años después del inicio de la UCE y con bastante frecuencia dentro de los primeros seis meses.<sup>39</sup> Una revisión sistemática realizada recientemente sobre las comorbilidades autoinmunes en individuos con UCE, señaló que los trastornos autoinmunes específicos de órganos son más comunes que los sistémicos en pacientes con UCE, siendo los trastornos endocrinos, hematológicos y cutáneos los más comunes.<sup>54</sup> El mecanismo patogénico común entre estas condiciones es la presencia de autoanticuerpos en un contexto de inflamación crónica.

Con respecto a las enfermedades autoinmunes superpuestas, el vínculo entre la urticaria crónica y la enfermedad tiroidea autoinmune merece una mención especial, se ha encontrado una mayor prevalencia de hipotiroidismo clínico (tiroiditis de Hashimoto) así como de hipertiroidismo entre pacientes con UCE, y un estudio estimó 23 veces y siete veces más probabilidades de hipotiroidismo en pacientes femeninos y masculinos con UCE en comparación con sujetos de control, respectivamente.<sup>55</sup> En 80 % de estos casos, el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune se realizó dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico de urticaria. Los pacientes con UCE también muestran niveles más altos de anticuerpos IgE antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) en comparación con los controles sanos.<sup>56</sup> Se teoriza que la activación autoalérgica de las células cebadas contribuye a la fisiopatología en pacientes con UCE con niveles detectables

de IgE anti-TPO. Se había definido bien la participación de la IgE en la defensa contra las infecciones helmínticas y en el reconocimiento de alérgenos exógenos, pero solo recientemente surgió su papel potencial en la autoinmunidad. El término “autoalergia” se refiere a una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE de tipo I contra autoantígenos que, a su vez, pueden promover la desgranulación de basófilos y células cebadas. Fue presentado por primera vez por Rorsman et al. como explicación de la basopenia inducida por urticaria.<sup>57</sup>

### Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

En la población general, se reporta que de 30 a 40 % de las urticarias crónicas tiene un sustrato autoinmune.<sup>1,58</sup> En un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo, realizado en un periodo de 10 años, de marzo de 2010 a marzo del 2020, de pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre, se revisaron 342 expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune de cinco a 84 años. Se encontró que la prevalencia de urticaria crónica en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune va de 11.3 a 19.13 %. La prevalencia de las enfermedades autoinmunes es mayor en mujeres que en hombres, la presencia de urticaria crónica autoinmune también, en este grupo de estudio se encontró que 83.3 % de los pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune y UCE era del sexo femenino mientras que 16.7 %, del masculino (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019).

La UCE es una enfermedad de larga duración<sup>59</sup> y la presencia de autoinmunidad tiroidea en la urticaria crónica parece predecir incluso una mayor duración de la enfermedad. Se ha encontrado que más de la mitad de los pacientes con autoinmunidad tiroidea continuaron teniendo urticaria crónica a los cinco años en comparación con pacientes sin autoinmunidad tiroidea.<sup>60</sup> En el estudio en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, se reportó una media de 8.2 años de la evolución de la urticaria crónica en el grupo de pacientes con tiroiditis autoinmune y UCE (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019).

Otros hallazgos interesantes en las variables de este estudio mostraron variaciones de los linfocitos y de sus subpoblaciones ante los años de evolución de la enfermedad tiroidea autoinmune. Se observó que los niveles de linfocitos CD8+ tendían a disminuir conforme aumentan los años de evolución de la urticaria crónica con incremento en la relación CD4/CD8, situación que ya se había reportado previamente.<sup>61</sup>

Por último, algunos autores han encontrado que el tratamiento profiláctico con levotiroxina en pacientes eutiroideos con evidencia de anticuerpos tiroideos reduce los niveles de estos anticuerpos y la infiltración linfocitaria en la enfermedad tiroidea autoinmune y puede ser útil para detener la progresión o incluso la manifestación de la enfermedad.<sup>39</sup> Esto puede explicarse porque con el tratamiento se induce un “reposo metabólico” en una glándula tiroidea con inflamación linfocitaria y contribuye a la disminución de liberación de antígenos que condicionaría a una mayor producción de autoanticuerpos. Sin embargo, en este estudio se encontró que los anticuerpos tiroideos anti-TPO estuvieron más elevados en los pacientes con tiroiditis y urticaria en tratamiento con levotiroxina, comparado a los que no estaban en tratamiento con levotiroxina (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019).

En los resultados de nuestro estudio se corroboró que, como se reporta en la literatura, la enfermedad tiroidea autoinmune y la UCE autoinmune son más frecuentes en las mujeres. Principalmente en la tiroiditis de Hashimoto en donde se elevan con mayor frecuencia y niveles los anti-TPO. Probablemente por tratarse de un centro de atención terciaria, la incidencia no es la considerada de 7-8:1 en relación mujer/hombre, ya que la observada en este estudio fue mayor, de 4-5:1. Es de importancia resaltar que los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune en este estudio tuvieron niveles de anticuerpos antitiroideos muy elevados, sugiriendo un proceso autoinmune de larga evolución, que se podría relacionar con la mayor cronicidad de las manifestaciones de la urticaria crónica que lo reportado en la literatura y por qué la administración de levotiroxina, no influye tan significativamente los niveles de anticuerpos (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019). Esto sugiere que la administración de levotiroxina para “reposo glandular” debiera hacerse en fases tempranas del diagnóstico para alcanzar este efecto.

### Urticaria e infecciones

El papel de las infecciones en los subtipos de urticaria se discute durante más de 100 años, ya en la década de 1920 se pensaba que, en la gran mayoría de casos de urticaria crónica, el origen del problema se encontraba en estos focos sépticos.<sup>62</sup> Se han descrito infecciones bacterianas de los dientes y las amígdalas con estreptococos y estafilococos,<sup>63</sup> sin embargo, el papel exacto y la patogenia de la activación de las células cebadas por procesos infecciosos siguen sin estar claros.<sup>64</sup> Es difícil establecer una relación causal con la infección subyacente o desencadenante, ya que no hay posibilidad de desafiar al paciente con el patógeno sospechoso.

Mientras que la prevalencia de infecciones, bacterianas, virales, parasitarias o fúngicas no parece diferir en la urticaria crónica espontánea en comparación con la población general, existen numerosos informes que demuestran beneficios después de la erradicación de procesos infecciosos.<sup>64</sup>

Los datos publicados difieren sustancialmente con respecto a la población de estudio, las pruebas de diagnóstico, el procedimiento de evaluación y los seguimientos, la evaluación del tratamiento y la interpretación. Además, a menudo se han simplificado los factores desencadenantes.

Con respecto a los parámetros inflamatorios generales, se encontró una velocidad de sedimentación globular elevada en 2 % de 66 pacientes con urticaria crónica, proteína C reactiva anormal en 16 % de 88 pacientes y leucocitosis en 23 % de 133 pacientes.<sup>65</sup>

La mayoría de las infecciones notificadas en la urticaria crónica están relacionadas con el tracto gastrointestinal, pero también con la región dental u otorrinolaringológica.

### Infecciones gastrointestinales

Varias infecciones gastrointestinales se han relacionado con la urticaria crónica. Existe la mejor evidencia de infección por *Helicobacter pylori*. Al parecer *H. pylori* es el agente causal indirecto de autoanticuerpos por un mecanismo de “mimetismo” molecular y se han realizado diversas especulaciones en cuanto a otros posibles mecanismos involucrados. Una teoría es que la estimulación inmunológica derivada de una infección crónica es la responsable a través de la liberación de mediadores, del incremento inespecífico de la sensibilidad de los vasos cutáneos a agentes que incrementan la permeabilidad vascular. Se ha observado incremento de la producción de interleucina 8 (IL-8), factor de activación plaquetaria (PAF) y leucotrienos B4 y C4 en la mucosa gástrica de los pacientes afectados, mediadores que poseen efectos sobre la piel. Otra posibilidad es que los pacientes con urticaria desarrollen inmunoglobulina E (IgE) específica frente a *H. pylori*, sin embargo, esta explicación patogénica requiere confirmación (Figura 2).<sup>66</sup>

Con respecto a otras infecciones gastrointestinales, dos estudios describieron serología anormal para *Yersinia* (anti-*Yersinia*-IgA anormal y varias bandas en la inmunotransferencia) consistente con yersiniosis persistente en 39 % (36/93 pacientes con urticaria crónica) y 31 % (46/145 pacientes), respectivamente.<sup>67</sup> En varios casos se observó remisión de la urticaria tras un adecuado tratamiento antibiótico (quinolonas o TMP / SMX). Además, un estudio más reciente encontró anticuerpos específicos para la yersinia (IgG) en 31/74 (42 %) de los pacientes con urticaria crónica.<sup>68</sup>

En cuanto a las infecciones gastrointestinales virales, hay un informe que relacionó la urticaria crónica con la infección por norovirus.<sup>69</sup> Con respecto a los parásitos, hay pruebas de un papel de la infestación por *Blastocystis hominis* y *Giardia lamblia*.<sup>70</sup>

### Infección focal dental u otorrinolaringológica

Un estudio publicado en 1964, encontró que los exámenes radiográficos encontraron sinusitis en 32 % de 59 casos, urticaria crónica e infecciones dentales focales en 29 % de 45 pacientes.<sup>71</sup> Se han descrito casos con remisión completa de la urticaria crónica después de la eliminación de las infecciones focales dentales.<sup>72</sup>

Un estudio identificó amigdalitis o sinusitis en casi 50 % de los pacientes analizados.<sup>73</sup> Se han descrito anticuerpos antiestreptocócicos en 10 a 42 % de los pacientes con urticaria crónica y anticuerpos antiestafilolisina en 1 a 10 % de los pacientes.<sup>74</sup> Se han encontrado reportes con colonización importante de *Staphylococcus aureus* en el hisopado nasal en pacientes con urticaria crónica en comparación con los controles, lo que sugiere que la mucosa nasal funciona como foco.<sup>75</sup>

La UCE se asocia con autorreactividad/autoinmunidad en al menos un tercio de los pacientes. Los mecanismos por los cuales los patógenos pueden causar autoinmunidad incluyen: mimetismo molecular en el cual los epítomos derivados de patógenos reaccionan de forma cruzada con epítomos autoderivados; diseminación del epítomo se refiere a que el patógeno persistente causa daño al tejido propio al inducir la lisis directa o la respuesta inmune; activación por espectadores que es una activación no específica de varias partes del sistema inmune, o por expresión de antígenos crípticos, los cuales aparecen después de reacciones inflamatorias.<sup>76</sup>

Con respecto a los patógenos que se han descrito en la urticaria crónica espontánea, algunos de estos mecanismos se han descrito para infecciones persistentes por *H. pylori*, estreptococos, estafilococos y *Yersinia*.<sup>77</sup> En la gastritis autoinmune de tipo B se ha descrito un mimetismo molecular entre *Helicobacter pylori* y lipopolisacárido (LPS) y anticuerpos anti-Lewis.<sup>78,79</sup> A este respecto, la positividad de la prueba cutánea en suero autólogo se ha asociado con la infección por *H. pylori* en la urticaria crónica.<sup>80,81</sup> La tiroiditis autoinmune se asoció con cepas de *Helicobacter pylori* *cag A+*.<sup>82</sup> Por tanto, en individuos pre-dispuestos inmunológicamente, la infección por *H. pylori* puede resultar en la manifestación de un mecanismo patológico autoinmune latente.

En lo que respecta al mimetismo molecular para otros patógenos, cabe señalar que la infección por *Yersinia* está relacionada con la tiroiditis autoinmunitaria.<sup>83</sup> En consecuencia, la persistencia de la infección por estreptococos se ha asociado con autoinmunidad.<sup>84,85</sup> Un ejemplo de este fenómeno es el mimetismo molecular entre los antígenos del estreptococo hemolítico del grupo A y las proteínas del huésped, que ha sido estudiado con detalle y que lleva a reacciones autoinmunes, tanto humorales como mediadas por células, que causan fiebre reumática y cardiopatía reumática.<sup>86</sup>

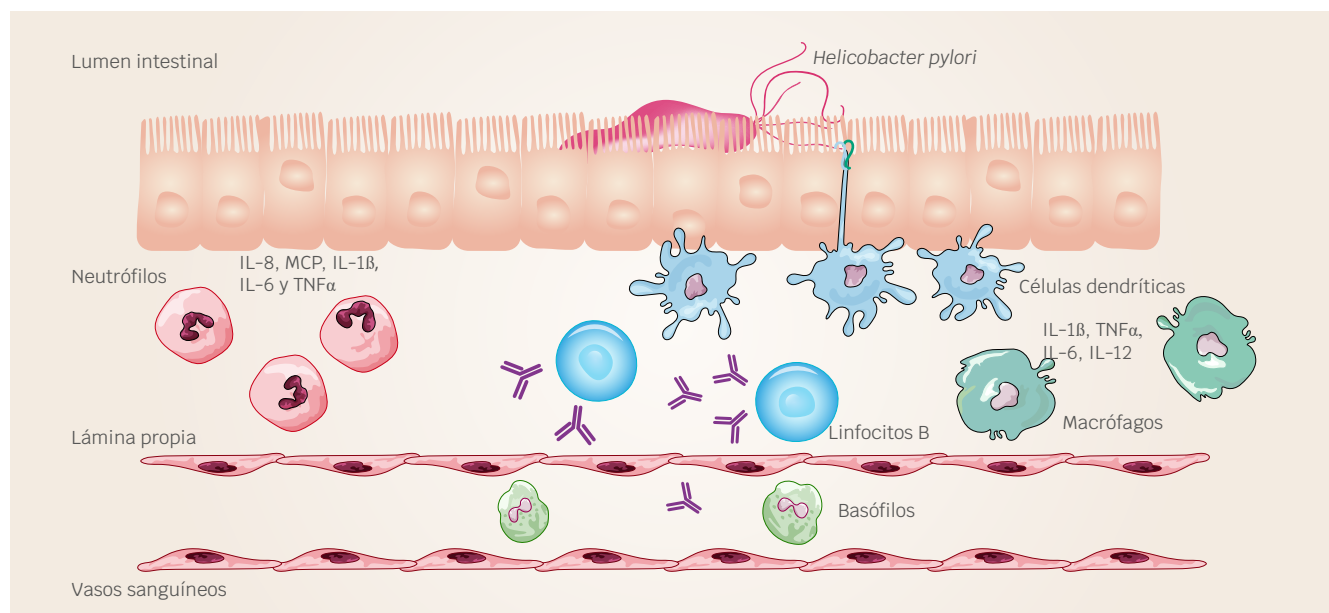


Figura 2. Las células del huésped sintetizan y liberan factores antimicrobianos para tratar de eliminar a *H. pylori*, incluyendo especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF $\alpha$  y quimiocinas como CCL2 y CXCL8, que promueven el reclutamiento y la activación de las células efectoras de la inmunidad innata y adaptativa, tales como los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B y T, que tienen receptores que permiten reconocer al *H. pylori* (TLRs 2, 4, 5 y 9); su activación conduce a la activación de múltiples genes que codifican citocinas pro y antiinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión y producción de anticuerpos

## Urticaria y estrés

Hay varios hallazgos que sugieren mecanismos para el papel del estrés en la urticaria crónica. En un estudio se encontró que el estrés está asociado con el inicio de la enfermedad mediante la activación del sistema simpático y adrenomedular y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En situaciones de estrés agudo, tanto el sistema adrenocortical como el medular se activan, lo que lleva a mayor liberación de cortisol y catecolaminas. El estrés crónico puede inducir una hiporrespuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, por lo que la secreción de cortisol se atenúa y genera aumento de la secreción de citocinas inflamatorias que típicamente son contrarreguladas por el cortisol. En la urticaria también se informaron desgranulación y liberación de mediadores de células cebadas y posiblemente de basófilos. El insomnio en sí mismo puede alterar el ritmo circadiano de la secreción de cortisol y precipitar el círculo vicioso de la urticaria crónica. En este estudio se encontró que el sexo femenino era un factor de riesgo importante para urticaria idiopática crónica, con una razón de probabilidades de 3.31 (IC 95 % = 1.81-6.06). Estos hallazgos se asemejan a los de otros estudios, que mostraron que la urticaria crónica era dos veces más común en mujeres.<sup>87</sup>

## Diagnóstico y clasificación de la urticaria

La urticaria es, por definición, la aparición de ronchas o angioedema. Sin embargo, hay muchas otras enfermedades que

se presentan con ronchas y angioedema que no son urticaria crónica, por ejemplo, anafilaxia alérgica. Las ronchas se caracterizan por tres características: hinchazón y eritema; sensación de prurito / ardor, y naturaleza transitoria con la piel que vuelve a la normalidad en 1-24 h.<sup>87</sup>

De acuerdo con las directrices de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), la Red Europea Global de Alergia y Asma (GA 2 LEN), el Foro Europeo de Dermatología (EDF) y la Organización Mundial de Alergia (WAO),<sup>4</sup> que son las guías aceptadas internacionalmente, la urticaria se puede clasificar según la duración y la causa. La urticaria aguda se define como la aparición de ronchas espontáneas con o sin angioedema durante menos de seis semanas, mientras que la urticaria crónica es la aparición de ronchas con o sin angioedema durante seis semanas o más.<sup>4</sup>

El diagnóstico estándar varía entre las diferentes partes del mundo. Una cosa común es que se debe tomar un historial muy completo, el propósito general es descubrir si existen factores desencadenantes de la urticaria, ya que el tratamiento más simple, por supuesto, es la eliminación de dichos factores, incluidas las alergias alimentarias, los factores de provocación física. Si se sospecha un factor desencadenante, se deben realizar provocaciones, para determinar si es realmente un factor desencadenante. Si no se puede identificar ningún factor inductor de síntomas, solo se recomienda el recuento sanguíneo diferencial y la PCR o la VSG, ya que

se sabe que las infecciones crónicas o recurrentes inducen urticaria. Cualquier otra prueba solo debe realizarse si la historia de los síntomas y signos del paciente así lo indica. La autoinmunidad en la patogenia de la urticaria sigue siendo un tema muy debatido. La prueba de suero cutáneo autólogo (ASST) y la prueba de liberación de histamina son en este momento las únicas pruebas disponibles para la autoinmunidad. Aunque no está validada, la prueba de activación de basófilos (BAT) también puede resultar tener algún valor en el diagnóstico de urticaria crónica espontánea. Los pacientes que presentan ronchas que duran más de 24 h deben ser investigados a fondo para detectar vasculitis urticariana; sin embargo, se debe considerar una biopsia incluso si las ronchas están presentes por menos de 24 h.<sup>4</sup>

### Caso clínico

Mujer de 36 años. Antecedentes heredofamiliares: atopia (hermana: rinitis alérgica además hipotiroidismo controlado), autoinmunidad (tía materna: artritis reumatoide) y neoplasia (tía paterna: cáncer gástrico). Sin antecedentes personales de importancia.

Valorada por primera vez en 2020, presentaba padecimiento de dos años de evolución, caracterizado por lesiones eritemato-papulares, erráticas, diseminadas en cuello, tórax, abdomen y extremidades, en ocasiones confluentes hasta formar una placa, intensamente pruriginosa. En ocasiones se asociaban con edema palpebral y en dos ocasiones, edema labial. Inicialmente se presentaron posterior a ingerir un pescado y en una ocasión se exacerbaron al consumir camarones. Había recibido ebastina, epinastina, fexofenadina y levocetirizina (en dosis dobles y la última en cuádruples) con mejoría parcial sin remisión, además de diversas dietas de exclusión. Se le habían administrado corticoides endovenosos y tres ciclos cortos de corticoides orales. Hubo recurrencia del problema al suspender tratamiento.

En la evaluación inicial se corroboraron lesiones de urticaria en extremidades superiores y abdomen, dermografismo negativo y tiroides con un leve aumento de tamaño, consistencia normal.

Estudios iniciales: perfil tiroideo normal (hormona estimulante de tiroides 1.66  $\mu$ UI/L, triyodotironina total 85.61 ng/dL, tetrayodotironina total 5.89  $\mu$ g/mL).

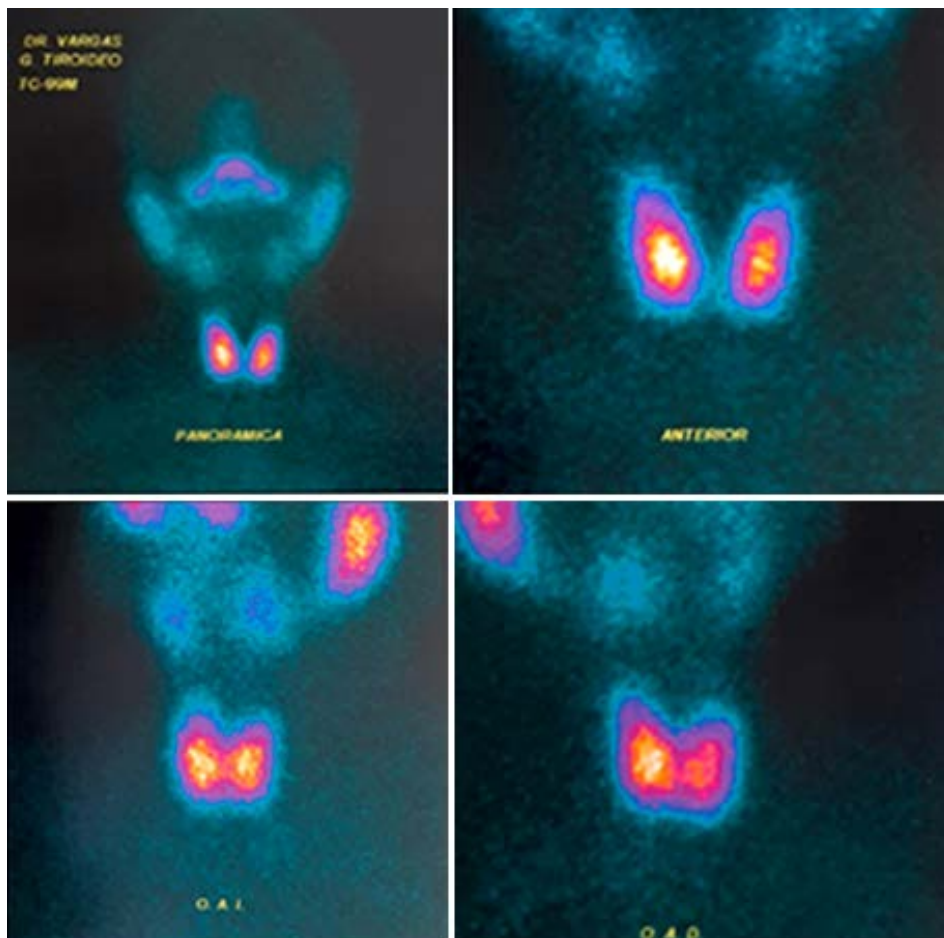


Figura 3. Gammagrafía tiroidea en la que se observa mínimo defecto de captación.

Anticuerpos antitiroideos: antiperoxidasa tiroidea 125.6 UI/mL (normal < 34), antitiroglobulina 125.6 UI/mL (normal < ± 115).

Prueba de suero autólogo: negativa.

Gammagrafía tiroidea: defecto mínimo de captación (Figura 3).

El diagnóstico fue tiroiditis autoinmune asociada con urticaria crónica. Se inició tratamiento por dos meses con 30 mg cada 48 horas de deflazacort, 50 µg al día de levotiroxina, 800 mg al día de pidotimod. En la cita de control se corroboró remisión completa de la urticaria que se asoció

con un perfil tiroideo normal y anticuerpos antitiroideos negativos (antiperoxidasa tiroidea 26.63 UI/mL, antitiroglobulina 17.44 UI/mL). Se redujo el corticoide oral en forma lenta y gradual hasta suspensión en 2021, con vigilancia de niveles de anticuerpos antitiroideos que no se elevaron nuevamente. El momento de este reporte la paciente continúa tratamiento con levotiroxina.

## Agradecimientos

A mis profesoras, que siempre se han preocupado por la enseñanza y la capacitación continua de sus residentes.

## Referencias

- Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):9-21. DOI: 10.2165/0128071-200910010-00002
- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria [Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(Suppl 2):S118-93. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/49/66>
- Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(6):496-501. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60266-9.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414. DOI: 10.1111/all.13397
- Dias GA, Pires GV, Valle SO, Dortas SD, Levy S, França AT, et al. (2016) Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):754-9. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20165071
- Ferrer, M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:30. DOI: 10.1186/s13601-015-0074-7
- Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232-47. DOI: 10.1111/imr.12632
- Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol*. 2005;114(3):284-92. DOI: 10.1016/j.clim.2004.10.007
- Caproni M, Giomi B, Melani L, Volpi W, Antiga E, Torchia D, et al. Cellular infiltrate and related cytokines, chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules in chronic autoimmune urticaria: comparison between spontaneous and autologous serum skin test induced wheal. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):507-15. DOI: 10.1177/039463200601900306
- Terhorst D, Koti I, Krause K, Metz M, Maurer M. In chronic spontaneous urticaria, high numbers of dermal endothelial cells, but not mast cells, are linked to recurrent angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(2):131-6. DOI: 10.1111/ced.13254
- Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):41-6. DOI: 10.1001/archderm.134.1.41
- Toyoda M, Maruyama T, Morohashi M, Bhawan J. Free eosinophil granules in urticaria: a correlation with the duration of wheals. *Am J Dermatopathol*. 1996;18(1):49-57. DOI: 10.1097/0000372-199602000-00008
- Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):694-700. DOI: 10.1067/mai.2002.123236
- Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):65-71. DOI: 10.1067/mai.2000.107600
- Bédard PM, Brunet C, Pelletier G, Hébert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(6):1121-5. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90260-5
- Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, Brunet C, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(6):1139-43. DOI: 10.1016/0091-6749(92)90297-f
- Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):47-62. DOI: 10.1007/s12016-012-8326-y
- Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. *Nature*. 1999;402(6760 Suppl):B24-30. DOI: 10.1038/35037021
- Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S, Huynh S, Taylor V, Frances R, et al. Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):749-55. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.023
- Gimborn K, Lessmann E, Kuppig S, Krystal G, Huber M. SHIP downregulates FcαRI-induced degranulation at supraoptimal IgE or antigen levels. *J Immunol*. 2005;174(1):507-16. DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.507



21. Malmros H. Auto-serum test (AST). *Nordisk Med.* 1946;29(3):150–152.
22. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J (1983) Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983;119(8):636–40. DOI:10.1001/archderm.1983.01650320010007
23. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):331–5. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06646.x
24. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986;114(5):583–90. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb04065.x
25. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988;90(2):213–7. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12462239
26. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1993;328(22):1599–604. DOI: 10.1056/NEJM199306033282204
27. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.* 1996;106(5):1001–6. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12338544
28. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reiningger B, Hartmann G, Woisetschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest.* 1995;96(6):2606–12. DOI: 10.1172/JCI118325
29. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc epsilon RIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest.* 1998;101(1):243–51. DOI: 10.1172/JCI1511
30. Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, Derer T, Kricek F, Jouvin MH, et al. Human anti-Fc epsilon RIalpha autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol.* 1999;29(4):1139–48. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199904)29:04<1139::AID-IMMU1149>3.0.CO;2-H
31. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):169–72. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70129-6
32. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):114–8. DOI: 10.1067/mai.2002.120954
33. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):777–87. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
34. Ferrer M, Luquin E, Sanchez-Ibarrola A, Moreno C, Sanz ML, Kaplan AP. Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129(3):254–60. DOI: 10.1159/000066772
35. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365–72. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x
36. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):523–8. DOI: 10.1016/j.anai.2011.08.013
37. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* 1992;339(8801):1078–80. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90666-q
38. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):101–6. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02033.x
39. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy.* 2017;72(10):1440–60. DOI: 10.1111/all.13182
40. Ulambayar B, Chen YH, Ban GY, Lee JH, Jung CG, Yang EM, et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(1):141–7. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.10.003
41. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):59. DOI: 10.1186/s13223-018-0288-z
42. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP Jr, Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):770–6. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02494.x
43. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71(2):177–83. DOI: 10.1016/0091-6749(83)90096-9
44. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1294–302. DOI: 10.1111/bjd.13621
45. Brzoza Z, Grzeszczak W, Rogala B, Trautsolt W, Moczulski D. PTPN22 polymorphism presumably plays a role in the genetic background of chronic spontaneous autoreactive urticaria. *Dermatology.* 2012;224(4):340–5. DOI: 10.1159/000339332
46. Baram D, Vaday GG, Salamon P, Drucker I, Hershkoviz R, Mekori YA. Human mast cells release metalloproteinase-9 on contact with activated T cells: juxtacrine regulation by TNF-alpha. *J Immunol.* 2001;167(7):4008–16. DOI: 10.4049/jimmunol.167.7.4008
47. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(6):875–81. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03473.x
48. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilon RI/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(12):1599–607. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02380.x
49. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic

- idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1999;140(5):853-8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02815.x
50. Bozek A, Krajewska J, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, et al. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):419-23. DOI: 10.1159/000316354
  51. Chen J, Tan Z, Li J, Xiong P. Association of HLA-DRB1, DQB1 alleles with chronic urticaria. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2005;25(3):354-6. DOI: 10.1007/BF02828166
  52. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1113-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1343
  53. Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano AV. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity*. 2010;43(2):189-94. DOI: 10.3109/08916930903293086
  54. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196-208. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
  55. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.043
  56. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794. DOI: 10.1371/journal.pone.0014794
  57. Rorsman H. (1962) Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol*. 1962;17:168-84. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1962.tb02937.x
  58. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2015;48(3):804-10. DOI: 10.1007/s12020-014-0367-y
  59. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
  60. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. (2004) Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x
  61. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(4):288-90. DOI: 10.1080/00015550410026939
  62. Goodwin-Tomkinson J. Aetiology of urticaria. *Br J Dermatol*. 1926;38:431-43. DOI:10.1111/j.1365-2133.1926.tb09242.x
  63. Barber HW. Chronic urticaria and angioneurotic edema due to bacterial sensitisation. *Br J Dermatol*. 1923;35:209-18. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1923.tb09109.x
  64. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):387-96. DOI: 10.1097/00130832-200410000-00010
  65. Trachsel C, Pichler WJ, Helbling A. Stellenwert von Laboruntersuchungen und Triggerfaktoren bei der chronischen Urtikaria. Eine retrospektive Studie an 170 Patienten [Importance of laboratory investigations and trigger factors in chronic urticaria]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129(36):1271-9
  66. Sugrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica [Relation between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(4):396-402. DOI: 10.29262/ram.v64i4.283
  67. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116(4):288-94. DOI: 10.1159/000023958
  68. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(4):306-17. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06661.x
  69. Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Urticaria associated with Norovirus infection: report of two cases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(7):563-5. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06501.x
  70. Ronellenfitsch U, Bircher A, Hatz C, Blum J. Parasiten als Ursache von Urtikaria. Helminthen und Protozoen als Auslöser der Nesselsucht? [Parasites as a cause of urticaria. Helminths and protozoa as triggers of hives?]. *Hautarzt*. 2007;58(2):133-4, 136-41. DOI: 10.1007/s00105-006-1174-z
  71. Hellgren L, Hersle K. Acute and chronic urticaria. A statistical investigation on clinical and laboratory data in 1.204 patients and matched healthy controls. *Acta Allergol*. 1964;19:406-20.
  72. Sonoda T, Anan T, Ono K, Yanagisawa S. Chronic urticaria associated with dental infection. *Br J Dermatol*. 2001;145(3):516-8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04395.x
  73. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(1):22-9. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06194.x
  74. Ertam I, Biyikli SE, Yazkan FA, Aytimur D, Alper S. The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):777-80. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.02083.x
  75. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(1):1-15. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x
  76. Wedi B, Liekenbröcker T, Kapp A. Infektassoziation und Serumaktivität bei der chronischen Urtikaria - Ausdruck molekularer Mimikry? [Chronic urticaria-Persistent bacterial infections and serum activity in chronic urticaria--Role of molecular mimicry?]. *Allergologie*. 2001;24(10):480-90. DOI: 10.5414/ALP24480
  77. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun*. 1996;64(6):2031-40. DOI: 10.1128/iai.64.6.2031-2040.1996

78. Negrini R, Savio A, Poiesi C, Appelmelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 1996;111(3):655-65. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780570
79. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2000;39(6):443-5. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2000.00979.x
80. Liekenbröcker T, Koerner M, Kapp A, Wedi B. Korrelation der infekassozierten chronischen Urtikaria mit positivem autologem Serumtest [Correlation of infect-associated chronic urticaria with positive autologous serum skin test]. *Allergologie*. 2001;24(10):475-9. DOI: 10.5414/ALP24475
81. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):613-5. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01759.x
82. Weiss M, Ingbar SH, Winblad S, Kasper DL. Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in *Yersinia enterocolitica*. *Science*. 1983;219(4590):1331-3. DOI: 10.1126/science.6298936
83. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):470-511. DOI: 10.1128/CMR.13.3.470.
84. Shikhman AR, Greenspan NS, Cunningham MW. A subset of mouse monoclonal antibodies cross-reactive with cytoskeletal proteins and group A streptococcal M proteins recognizes N-acetyl-beta-D-glucosamine. *J Immunol*. 1993;151(7):3902-13. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/151/7/3902.long>
85. Faé KC, Diefenbach da Silva D, Bilate AM, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Kiss MH, et al. PDIA3, HSPA5 and vimentin, proteins identified by 2-DE in the valvular tissue, are the target antigens of peripheral and heart infiltrating T cells from chronic rheumatic heart disease patients. *J Autoimmun*. 2008;31(2):136-41. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.04.023.
86. Yang HY, Sun CC, Wu YC, Wang JD. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria--a case-control study. *J Formos Med Assoc*. 2005;104(4):254-63.
87. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(6):304-13. DOI: 10.1177/2040622315603951

---

#### ORCID

María Guadalupe Hurtado-Avilés, 0000-0001-6936-0344; María Guadalupe Carmen Martínez-Reculez, 0000-0002-6180-5967; María Eugenia Vargas-Camaño, 0000-0002-6620-6322; María Isabel Castrejón-Vázquez, 0000-0002-7556-5810

## Penicillin allergy

### Alergia a la penicilina

Margarita Ortega-Cisneros,<sup>1</sup> Victoria Leilani Moras-Villela,<sup>1</sup> Angélica Delgado-Bañuelos,<sup>1</sup> Ileana María Madrigal-Beas,<sup>1</sup> Yoal Aguilar-Chávez,<sup>1</sup> Itzel Vianey Ochoa-García,<sup>1</sup> Miguel Ángel Chávez-Meléndez,<sup>1</sup> Noemí Gómez-Hernández<sup>1</sup>

#### Abstract

Betalactams are the most widely used antimicrobials for their safety and efficacy. These include the penicillins, cephalosporins, carbapenems, and monobactams. Penicillin allergy ranks first in relation to drug allergy. 10 to 20 % of the population is labeled as allergic to it, often wrongly. Cross reaction is reported in 2 to 5 % between penicillins and cephalosporin. There is no cross reaction between penicillins and aztreonam, but there is with ceftazidime. All the mechanisms of the Gell and Coombs classification are included in the pathophysiology of hypersensitivity reactions to penicillin. Stratification according to risk allows us to take the most objective behavior to label the patient as allergic to. In the natural history of penicillin allergy, 80-90 % of patients lose this sensitivity by 10 years. If necessary, the patient can undergo a desensitization protocol. The immuno-allergist is a key piece in the selection of the patient, the elaboration of the challenge and desensitization protocols, in a controlled environment.

**Key words:** Betalactam; Allergy; Penicillin; Desensitization

#### Resumen

Los betalactámicos son los antimicrobianos más utilizados por su seguridad y eficacia. En este grupo se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos. La penicilina constituye la primera causa de alergia a medicamentos: 10 a 20 % de la población se etiqueta como alérgica a la misma, en muchas ocasiones erróneamente. Se ha reportado reacción cruzada entre penicilinas y cefalosporina en 2 a 5 %. No hay reacción cruzada entre penicilinas y aztreonam, pero sí con ceftazidima. En la fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad a penicilina se incluyen todos los mecanismos de la clasificación de Gell y Coombs. La estratificación de acuerdo con el riesgo permite tomar la decisión más objetiva para etiquetar al paciente como alérgico. En la evolución natural de la alergia a la penicilina, 80 a 90 % de los pacientes pierde dicha sensibilidad a los 10 años. De ser indispensable, el paciente puede ser sometido a un protocolo de desensibilización. El médico inmunoalergólogo es una pieza clave en la selección del paciente, la elaboración de los protocolos de reto y la desensibilización en un ambiente controlado.

**Palabras clave:** Betalactámico; Alergia; Penicilina; Desensibilización

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Jalisco, México

Correspondencia: Margarita Ortega-Cisneros.  
marorcis@hotmail.com

Recibido: 2021-12-18

Aceptado: 2021-12-26

DOI: 10.29262/ram.v69iSup1.1038

## Introducción y clasificación de los betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos son los antimicrobianos con mayor uso desde su descubrimiento en 1928, beneficiando la resolución de muchos padecimientos infecciosos. Actualmente se encuentran entre los más seguros y eficaces.<sup>1</sup> El uso de antibióticos alternativos de espectro más amplio se asocia con un aumento de los costos y la colonización con organismos resistentes.<sup>2</sup>

La penicilina es el principal representante de los betalactámicos y se utilizó ampliamente por primera vez en la década de 1940. Los reportes de alergia inicialmente incluyeron reacciones similares a la enfermedad del suero y erupciones cutáneas tardías mediadas por células T.<sup>3</sup>

La alergia a penicilina a menudo es diagnosticada en etapas muy tempranas de la vida y su antecedente permanece en el historial médico durante años sin una correcta verificación.<sup>4</sup>

La realización de pruebas de alergia a la penicilina ha demostrado que aproximadamente 90 % de los pacientes con antecedentes de alergia a la misma realmente no lo son. Esto tiene una importante relevancia clínica ya que la falta de confirmación genera mayores gastos por el uso indiscriminado de otro tipo de antibióticos que favorece la resistencia bacteriana.<sup>1</sup>

El anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos y consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno, y según la naturaleza de los radicales, se diferencian las distintas moléculas, siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad.<sup>5</sup> Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano mediante un bloqueo en la última etapa de su producción (transpeptidación) pero también actúan activando la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano.<sup>6</sup>

Los betalactámicos pueden ser clasificados de acuerdo con su estructura bi-cíclica en cuatro grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos.<sup>7</sup>

### Penicilinas

Se pueden dividir según su actividad antimicrobiana en las siguientes clases:

1. Penicilinas naturales: penicilina-G, la cual mantiene su buena actividad de forma uniforme frente a *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens* y *Treponema pallidum*.
2. Penicilinas semisintéticas o aminopenicilinas: ampicilina y amoxicilina.
3. Penicilinas resistentes a penicilinasas: meticilina, cloxacilina, carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y ureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina y piperacilina) y piperacilina-tazobactam.

### Cefalosporinas

Existe una fusión con una dihidrotriazina:

- Primera generación: cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefapirina y cefadroxilo.
- Segunda generación: cefoxitina, cefuroxima, cefaclor, cefotetán y cefonicid.
- Tercera generación: cefminox, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, ceftazidima, ceftibuteno y efeditorem.
- Cuarta generación: cefepima y ceftipirona.
- Quinta generación: ceftarolina y ceftobiprole.

### Carbapenémicos

El sistema bicíclico se completa con una pirroina: imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem.

### Monobactámicos

Conformados por sistemas monocíclicos: aztreonam.<sup>7</sup>

Los términos determinantes mayor y menor se refieren a la frecuencia con la que aparecen los anticuerpos frente a estos haptenos y no a la intensidad de la reacción.

Bencilpenicilina es la responsable de 95 % de los compuestos de degradación por lo que se denomina determinante antigénico mayor. Recientemente Mata et al. han propuesto a Penamyd como otra molécula con características de determinante antigénico mayor. Entre los determinantes antigénicos menores se encuentran penicilinato, peniloato y peniciloato.<sup>8</sup>

## Epidemiología

La penicilina es la alergia a medicamentos más comúnmente identificada en los registros médicos, con una prevalencia que varía de 6 a 25 % en varias regiones y poblaciones de tratamiento, pudiendo ocurrir a cualquier edad.<sup>1,2,9</sup>

Entre los principales factores de riesgo para alergia a penicilina se han identificado los siguientes: edad avanzada, exposición frecuente, vía de administración parenteral y hospitalización.<sup>1</sup>

La urticaria y el exantema maculopapular son las expresiones clínicas más comunes.<sup>9</sup> Las aminopenicilinas se encuentran entre los fármacos de mayor riesgo que causan exantemas benignos tardíos, que suelen ocurrir en el contexto de una infección aguda por el virus de Epstein-Barr.<sup>10</sup> La anafilaxia inducida por penicilina es relativamente rara, con una tasa de aproximadamente 0.01 a 0.04 % de los pacientes tratados.<sup>11</sup>

El HLA juega un papel fundamental en la presentación de un autoantígeno a las células T para la inducción de intolerancia.<sup>12</sup>

Recientemente se ha buscado la asociación de genes implicados en la síntesis de IgE, así como su participación en la reacción alérgica a penicilina, los cuales se observan en el Cuadro 1.<sup>13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23</sup>

**Cuadro 1.** Variaciones HLA y polimorfismos asociados con susceptibilidad a betalactámicos

HLA descrito	Asociación	Autores	Referencia
HLA B56 HLA B57 01	Falla hepática inducida por flucoxacilina	Daly <i>et al.</i> / Puigs <i>et al.</i>	39,40
HLA-DRB1 15: 01 DQB1 DRB5*0101- DQA1*0102- DQB1*0602	Falla hepática asociada con amoxicilina/ácido clavulánico	Lucena <i>et al.</i> O'Donohue <i>et al.</i>	41,42
HLA-DRB5	Predictores en poblaciones europeas de alergia a penicilina, pero no a cefalosporinas	Guéant <i>et al.</i>	43
Polimorfismo rs11125/lectina galectina 3	Predictor genético asociado con alergia a betalactámicos relacionado con mecanismos de la vía IgE/FcεRI e IL4-IL13.	Cornejo-García <i>et al.</i>	44
HLA-DRB1*10:01 y rs71542416	Asociado con respuesta de hipersensibilidad inmediata pero no en mecanismos de respuesta retardada	Nicoletti <i>et al.</i>	45
HLA-B * 55: 01	Respuesta hipersensibilidad inmediata / retardada.	Krebs <i>et al.</i>	46
HLA-C * 04: 06 y HLA-C * 08: 01	Hipersensibilidad a betalactámicos en población pediátrica.	Singvijarn <i>et al.</i>	47

## Fisiopatología de la alergia a las penicilinas

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se clasifican ampliamente en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las reacciones predecibles comprenden 80 % de las RAM, suelen depender de la dosis, están relacionadas con las acciones farmacológicas conocidas del medicamento y ocurren en personas sanas. Las reacciones impredecibles son independientes de la dosis y ocurren solo en individuos susceptibles. Estas se subdividen en intolerancia al fármaco, idiosincrasia, reacción de hipersensibilidad y reacciones pseudoalérgicas.<sup>13</sup> Por otra parte, las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los fármacos a menudo se dividen en cuatro grupos de la clasificación de Gell y Coombs.<sup>1</sup>

Se ha documentado que los antibióticos betalactámicos, especialmente las penicilinas, pueden inducir reacciones de hipersensibilidad de los cuatro grupos de la clasificación de Gell y Coombs.<sup>14</sup>

Las penicilinas son moléculas pequeñas, que una vez administradas, se unen covalentemente a proteínas en el plasma y crean complejos hapteno-portador. El anillo betalactámico se une a los residuos de lisina en las proteínas del suero y cuando se une a una matriz de polilisina, crea el principal determinante antigénico, el peniciloil-polilisina.<sup>24</sup> El proceso de haptización por unión covalente a grupos carboxilo y tiol conduce a la producción de los determinantes antigénicos menores.<sup>25</sup>

El Cuadro 2 proporciona un resumen de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por las penicilinas, y generalmente muestra los métodos que apoyan para su diagnóstico.<sup>26</sup>

### Reacciones alérgicas inmediatas

En las reacciones mediadas por IgE, las células dendríticas internalizan las proteínas unidas a la penicilina para presentarlas a las células T CD4+ vírgenes. En presencia de interleucina-4, estas se convierten en células T auxiliares tipo 2 (Th2) específicas de penicilina, que luego producen interleucina-4 e interleucina-13, lo que induce la diferenciación de las células B en células plasmáticas que secretan IgE específica para la penicilina, que se une a los receptores Fc-épsilon en la superficie de basófilos y células cebadas. Cuando existe una reexposición, el entrecruzamiento de penicilina polivalente con los receptores Fc-épsilon unidos a anticuerpos IgE induce la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios solubles como la triptasa, la histamina, las prostaglandinas y los leucotrienos, lo que conduce a las manifestaciones clínicas de la anafilaxia.<sup>24</sup>

### Reacciones tipo II

En estas reacciones el objetivo de los anticuerpos e inmunocomplejos son las estructuras membranales de eritrocitos, leucocitos o plaquetas, llevando a la destrucción celular, incluyendo anemia hemolítica o trombocitopenia.<sup>13</sup>

**Cuadro 2.** Clasificación de Gell-Coombs

Clasificación Gell-Coombs	Mecanismo	Tiempo de inicio	Ejemplos de reacciones adversas a penicilinas	¿Qué prueba se puede realizar?		
				Prueba cutánea	Desafío de drogas	Prueba de parche
I	Mediada por IgE	Minutos a horas	Anafilaxia, urticaria, angioedema, prurito, hipotensión, distrés respiratorio, broncoespasmo	Sí	Sí*	No
II	Dependiente del complemento IgG/IgM	> 72 horas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, citopenia, proteinuria, hematuria	No	No	No
III	Mediada por inmunocomplejos IgG/IgM	10-21 días	Fiebre, enfermedad del suero, vasculitis, eritema multiforme, nefritis intersticial, linfadenopatía, esplenomegalia, artralgias.	No	No	No
IV	Retardada/hipersensibilidad celular	2-4 (o más) días	Erupciones morbiliformes, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis de contacto, Erupción medicamentosa fija.	No	Sí**	Sí†

\*Precaución con antecedentes de anafilaxia; use una dosis inicial más baja con una tasa de aumento más lenta.

\*\*Solo indicado para erupciones morbiliformes; contraindicado en Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

†La prueba del parche o la provocación con fármacos se pueden realizar en una erupción farmacológica fija.

### Reacciones tipo III

Los anticuerpos contra penicilina interactúan con el acarreador proteico de la misma, formando complejos inmunes solubles. La activación del complemento y depósito en los pequeños vasos sanguíneos atrae más neutrófilos y ocasiona liberación de enzimas proteolíticas, daño tisular e inflamación vascular manifestada como vasculitis de pequeños vasos, enfermedad del suero y reacción de Arthus.<sup>13</sup>

### Reacciones mediadas por células T

Las reacciones tardías frecuentemente se asocian con modelos que implican unión no covalente. Un modelo es el de interacción farmacológica o también conocido como “concepto pi” en el que existe una estimulación directa del fármaco al receptor HLA o TCR, lo que lleva a la activación y proliferación de células T sin necesidad de un procesamiento previo y sin generación de metabolitos intermediarios.<sup>27</sup> Otro modelo, es el de repertorio de péptidos alterados, donde un fármaco se une de forma no covalente al HLA de la célula presentadora de antígeno y existe un cambio conformacional de péptidos que se reconocen como extraños y provocan una respuesta inmune celular.<sup>22</sup> Las reacciones retardadas a la penicilina que se presentan después de seis horas de la

administración de una o múltiples dosis, son los exantemas maculopapulares o morbiliformes de forma más común. Las reacciones retardadas mediadas por células y que tienen compromiso sistémico incluyen reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés).<sup>3</sup>

### Manifestaciones clínicas de la alergia a penicilina

La alergia a medicamentos, incluida la alergia a penicilina, puede clasificarse por su temporalidad en reacciones inmediatas y retardadas.<sup>28</sup>

Una reacción inmediata ocurre en los primeros 60 min hasta las primeras 6 h, tras la ingesta del medicamento problema. Mientras que una reacción retardada superará los 60 minutos, hasta varias semanas.<sup>29</sup>

Es importante determinar el tiempo de inicio, ya que puede dar pautas para inferir los mecanismos involucrados en el desarrollo del padecimiento; las reacciones inmediatas son mediadas por IgE, y las retardadas pueden ser mediadas por células T.<sup>30</sup>

Las reacciones inmediatas también pueden estar dadas por los efectos tóxicos del fármaco, sin mecanismo inmunológico de fondo, el cuadro clínico con síntomas aislados como náusea, vómito, diarrea, o cefalea, nos marcará la pauta.<sup>23</sup>

Las reacciones inmediatas mediadas por IgE (Gell-Coombs tipo I), tendrán un fenotipo clínico de reacción alérgica, manifestándose por urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, compromiso hemodinámico o incluso anafilaxia. En un estudio realizado en Reino Unido, se mostraron las asociaciones clínicas en porcentajes, siendo para urticaria/angioedema 57 %, compromiso vía aérea superior 36 %, compromiso vía aérea inferior 28 %, compromiso cardiovascular 21 %, síntomas gastrointestinales 7 %.<sup>31</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II, tras la formación de anticuerpos contra las membranas celulares, se traducen clínicamente como anemia hemolítica, trombocitopenia o petequias. El depósito de inmunocomplejos podrá manifestarse como vasculitis de pequeños vasos. Finalmente, las reacciones, mediadas por células T, pueden tomar de días a semanas en comenzar a manifestarse y generarán un espectro de manifestaciones que pueden ir desde las lesiones no complicadas como los exantemas maculopapulares y la urticaria retardada, hasta presentaciones más severas como Síndrome de DRESS, SSJ, NET, AGEP; las cuales podrían poner en riesgo la vida del paciente.<sup>3</sup>

Las reacciones graves que se presentan inmediatamente son anafilaxia, compromiso hemodinámico o respiratorio, angioedema, así como la urticaria generalizada. Mientras que, entre las reacciones graves, pero retardadas se incluyen el síndrome de DRESS, SSJ, NET, AGEP. De la misma manera las reacciones no severas, inmediatas incluyen la urticaria leve y el rash cutáneo inmediato; y las retardadas abarcarían el rash maculopapular y el rash benigno de la infancia.<sup>22</sup>

### Reactividad cruzada entre betalactámicos

Los betalactámicos incluyen las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y los monobactámicos. Todos ellos contienen el anillo  $\beta$ -lactámico, el cual es una amida cíclica con alta tensión anular y reactividad. Un resultado de esta reactividad es la formación de haptenos alergénicos *in vivo*, ya que algunas proteínas forman conjugados covalentes penicilina-proteína que inducen una respuesta alérgica. Las penicilinas poseen como estructura básica el ácido 6-aminopenicilánico, que se compone del anillo  $\beta$ -lactámico y el anillo tiazolidínico.<sup>32</sup> La cadena lateral (R) es lo que las diferencia.<sup>33</sup>

Las cefalosporinas se sintetizan a partir del anillo 7-aminocefalosporánico, que se conforma del anillo  $\beta$ -lactámico y el anillo dihidrotiazínico. La presencia de un átomo sulfuro en la posición 1 define al grupo de las cefalosporinas.<sup>32</sup> Poseen dos cadenas laterales (R1 y R2); las modificaciones en estos grupos químicos resultan en cambios en el espectro de actividad antibiótica y en sus propiedades farmacocinéticas.<sup>33,34</sup>

Los carbapenémicos, además del anillo  $\beta$ -lactámico, contienen una estructura similar al anillo tiazolidínico, pero con un átomo de carbono en lugar de sulfuro, unido por un enlace doble. Se diferencian de acuerdo con la cadena lateral R.<sup>33</sup> Los monobactámicos poseen un anillo  $\beta$ -lactámico monocíclico, no unido a otra estructura anular.<sup>1,3</sup>

La reactividad cruzada entre los diferentes grupos de betalactámicos puede deberse tanto al propio anillo  $\beta$ -lactámico, al anillo tiazolidínico, al anillo dihidrotiazínico o a las cadenas laterales (R1 en las penicilinas o R1 y R2 en las cefalosporinas) como se muestra en el Cuadro 3. Las cadenas laterales contribuyen de forma significativa al reconocimiento inmunológico, por lo que son frecuentemente responsables de la verdadera reactividad cruzada.<sup>33,35</sup>

La reactividad cruzada entre cefalosporinas, carbapenémicos y penicilinas, de acuerdo con diversas revisiones, se ha reportado en tasas tan bajas como 1 %. La reactividad entre cefalosporinas y penicilinas se considera menor a 2 %, excepto en aquellas aminopenicilinas y aminocefalosporinas que comparten grupo, para las cuales se han reportado porcentajes tan altos como 40 %. Entre las penicilinas y los carbapenémicos, la reactividad cruzada parece ser menor a 1 %, como se observa en la Figura 1.<sup>34</sup>

Se han descrito las penicilinas y cefalosporinas con grupos R1 idénticos o similares. Por ejemplo, la cefalexina y el cefaclor tienen un grupo R1 idéntico al de la ampicilina; y el R1 de la amoxicilina es similar al de la piperacilina. Entre las penicilinas, la VK y la G tienen cadena lateral R similar.<sup>34,35</sup>

Los datos referidos conciernen primariamente a la hipersensibilidad inmediata, aunque también se han reportado patrones similares en hipersensibilidad retardada no grave. La información respecto a las reacciones retardadas graves es limitada.<sup>35</sup>

### Diagnóstico

Evaluación inicial: ¿qué y cómo preguntar?

Como se ha mencionado antes, la prevalencia de alergia a la penicilina en la población general es 10 % aproximadamente, sin embargo, hasta en 90 % de casos se descarta la misma después de una evaluación adecuada,<sup>13</sup> es por lo que una evaluación clínica minuciosa resulta indispensable.

El interrogatorio sobre las reacciones presentadas previamente es elemental, siendo importante hacer énfasis en los siguientes aspectos:

- *¿Hace cuánto tiempo presentó la reacción?* En reacciones de hipersensibilidad tipo 1 a penicilina, es común la pérdida de sensibilidad con el tiempo, 50 % a cinco años y hasta 80 % a los 10 años.
- *¿Qué síntomas presentó?* Rash, prurito, sensación de cuerpo extraño en faringe, angioedema, otras lesiones cutáneas, disnea, síncope hipotensión. Orientan sobre la



**Cuadro 3.** Grupos de betalactámicos que comparten cadenas laterales R1 idénticas

Amoxicilina	Ampicilina	Ceftriaxona			
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxima	Cefoxitina	Cefamandole	Ceftazidima
Cefprozil	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefaloridina	Cefonicid	Aztreonam
Cefatrizina	Cefradina	Cefditoren	Cefalotina		
	Cefaloglicina	Ceftizoxime			
	Loracarbef	Cefmenoxima			

Grupos de betalactámicos que comparten cadenas laterales R2 idénticas

Cefotetan		
Cefamandol	Cefaclor	Ceftibuten
Cefmetazol	Loracarbef	Ceftizoxima
Cefpiramida		

Se muestran agrupados los betalactámicos que comparten cadenas laterales R1 y R2 idénticas.

gravedad y tipo de reacción, en este caso mediada por IgE.

- *¿Dosis y vía de administración?* Se relaciona con el tiempo necesario a transcurrir para la presentación de síntomas de reacciones de tipo 1.
- *¿Tiempo transcurrido desde la administración hasta el inicio de los síntomas?* La reacción de hipersensibilidad tipo 1 se presenta dentro de las primeras dos horas como máximo, dependiendo de la vía de administración.
- *¿Manejo empleado para tratar la reacción?* Si respondió a tratamiento con epinefrina, antihistamínico o corticoides apoya el diagnóstico.
- *¿Cuál fue la indicación para el empleo de penicilina?* Existen reacciones cutáneas resultado de una infección viral o bacteriana subyacente, o bien que pueden desarrollarse tras la exposición a penicilina. (por ejemplo, infección por Epstein-Barr).<sup>28</sup>

### Estratificación de riesgo

Una vez obtenido el historial de alergia, se debe realizar la estratificación de riesgo, clasificándose en tres grupos: riesgo

bajo, medio y alto. Con base en esta estadificación se puede determinar la acción a seguir (Cuadro 4).

- *Riesgo bajo:* síntomas no alérgicos aislados, antecedentes familiares de alergia a penicilina, prurito sin rash, reacciones mal caracterizadas, con más de 10 años atrás. La acción sugerida es la realización de una prueba de reto con amoxicilina, bajo vigilancia.
- *Riesgo intermedio:* si se presenta urticaria u otro tipo de rash pruriginoso o reacciones compatibles con hipersensibilidad tipo I, la acción sugerida sería la aplicación de pruebas cutáneas y posteriormente, prueba de reto con amoxicilina si estas son negativas.
- *Riesgo alto:* Si hay antecedente de anafilaxia, pruebas cutáneas positivas, reacciones recurrentes, reacciones a múltiples betalactámicos, síntomas de riesgo moderado, usuarios de oxígeno suplementario, función cardíaca comprometida y embarazadas, entonces el plan de acción para seguir sería buscar un tratamiento alternativo o un protocolo de desensibilización según sea el caso.<sup>1</sup>

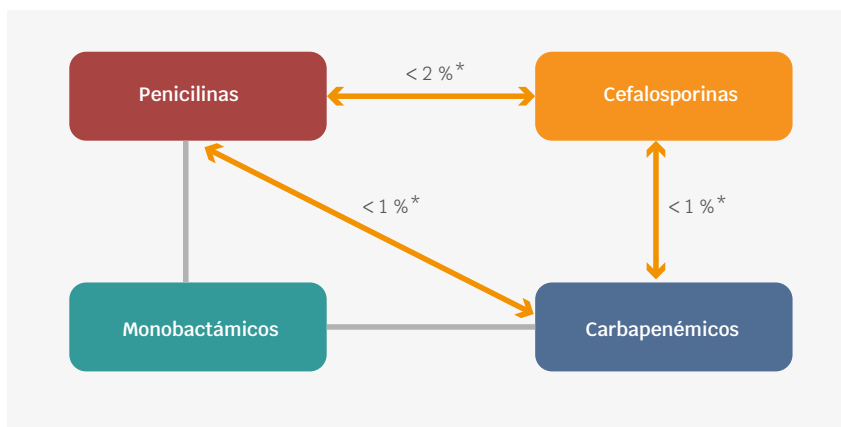


Figura 1. Tasas de reactividad cruzada entre betalactámicos. \*Excepto para aminopenicilinas y cefalosporinas que comparten grupo.

**Cuadro 4.** Estratificación de riesgo. Se muestra cómo clasificar el riesgo de alergia a penicilina y la acción a tomar según sea el caso<sup>1</sup>

	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Historial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas no alérgicos aislados (gastrointestinales, cefalea)</li> <li>• Prurito sin rash.</li> <li>• Reacciones mal caracterizadas más de 10 años atrás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria u otro tipo de rash pruriginoso</li> <li>• Otras reacciones compatibles con reacciones mediadas por IgE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Pruebas cutáneas positivas, reacciones recurrentes</li> <li>• Reacciones a múltiples betalactámicos.</li> <li>• Síntomas de riesgo moderado usuarios de oxígeno suplementario, función cardíaca comprometida y embarazadas.</li> </ul>
Acción	Prueba de reto con amoxicilina bajo vigilancia	Pruebas cutáneas seguido de prueba de reto con amoxicilina si estas son negativas	Acción para seguir; tratamiento alternativo o desensibilización según el caso

## Pruebas diagnósticas

### Pruebas cutáneas

Estas se consideran de primera línea en la evaluación de alergia a penicilina mediada por IgE, con un valor predictivo negativo de 95 %.<sup>23,29</sup> Pueden ser pruebas percutáneas, y si estas son negativas se procede a realizar pruebas intradérmicas.<sup>29</sup>

Se recomienda realizarlas poco tiempo después que se produjo la reacción, ya que existe una reducción en la reactividad cutánea con el tiempo, disminuyendo la probabilidad de una respuesta positiva. Únicamente de 20 a 30 % de los pacientes con pruebas cutáneas positivas, siguen siéndolo 10 años después. Se recomienda esperar seis semanas después de la reacción alérgica para su realización, para evitar falsos negativos por un posible periodo refractario. Se pueden realizar si fuera necesario, sin embargo, si son negativas se recomienda volverlas a aplicar.<sup>29</sup>

Las pruebas cutáneas se consideran seguras sin embargo pueden ocasionar reacciones sistémicas graves y por lo tanto deben realizarse por personal capacitado y contar con instalaciones y suministros necesarios para hacer frente a las complicaciones posibles incluyendo choque anafiláctico.<sup>29</sup>

### Pruebas epicutáneas

Estas deben incluir los determinantes alérgicos mayores y menores disponibles: bencilpenicilina, amoxicilina, así como el fármaco sospechoso. Deben realizarse con el medicamento en presentación líquida, se coloca una gota de este sobre la piel y se realiza una excoriación superficial sobre esta que involucre únicamente epidermis, considerándose un resultado positivo la aparición de una pápula 3 mm mayor al control negativo.<sup>29</sup>

### Pruebas intradérmicas

Esta debe realizarse si la prueba epicutánea fue negativa, inyectando 0.02-0.04 mL del medicamento a estudiar, en la cara volar del brazo para levantar una ampolla de 4 a 6 mm.

En casos con antecedentes de reacciones graves, las pruebas intradérmicas pueden comenzar con una dilución de 1/100 de la concentración del fármaco terapéutico, aumentando 10 veces hasta alcanzar una concentración no irritante. Un aumento en el tamaño de la ampolla de más de 3 mm desde la ampolla inicial con brote se considera positivo.<sup>29</sup>

### Prueba de reto con amoxicilina

Esta es una prueba definitiva para eliminar la sospecha y etiquetado de alergia a penicilina, esta se realiza en los pacientes con pruebas cutáneas negativas, así como en quienes tienen riesgo bajo sin necesidad de pruebas cutáneas previas. La combinación de pruebas cutáneas negativas con reto oral tiene un valor predictivo negativo mayor de 99 % en la exclusión de alergia a penicilina mediada por IgE.<sup>23</sup>

Protocolo: Este puede realizarse en un solo paso o puede realizarse escalonadamente, como se muestra en la Figura 2.

Los pacientes que hayan presentado reacciones sistémicas como: Síndrome de DRESS, SEJ, NET, no deben someterse a ninguna prueba con uso de medicamentos, teniendo que buscar opciones diagnósticas mediante pruebas *in vitro*.<sup>23</sup>

Las pruebas *in vitro* ofrecen el potencial de realizar el diagnóstico sin poner en riesgo al paciente, ya sea porque existe contraindicación para realizar pruebas *in vivo*, o bien cuando estas no son concluyentes. Al momento de elegir la prueba *in vitro* a realizar, debe tomarse en cuenta si la reacción presentada fue una reacción de hipersensibilidad inmediata o retardada, así como si se encuentra en fase aguda o de resolución.<sup>30</sup>

Las pruebas *in vitro* para reacción de hipersensibilidad inmediata en fase aguda evalúan la activación de mastocitos y basófilos mediante la medición de mediadores inflamatorios como triptasa e histamina, el resultado depende de la vida media de estas moléculas, requieren una medición basal y no permiten la identificación del fármaco responsable por sí mismas. Durante la fase de resolución, las pruebas per-

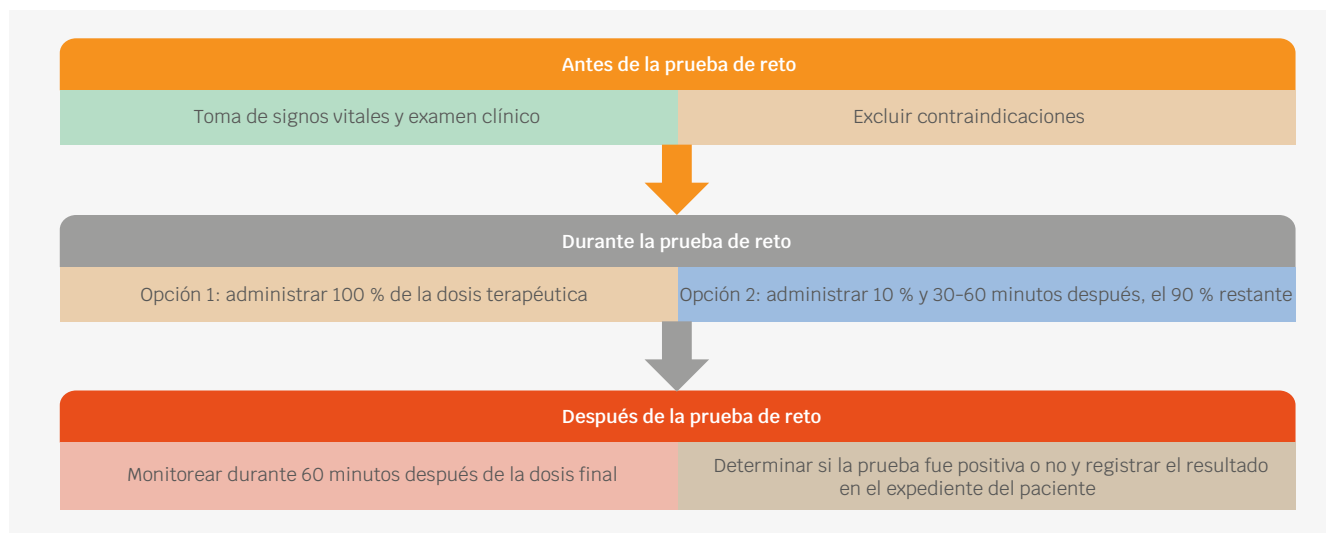


Figura 2. Protocolo prueba de reto: se muestran los pasos a seguir del protocolo propuesto.

miten identificar al fármaco responsable, dentro de estas, se incluye medición de IgE específica y prueba de activación de basófilos (BAT).<sup>30</sup>

#### IgE específica

La medición de IgE en suero se realiza tradicionalmente mediante inmunoensayo de fase sólida (Inmuno-Cap), su rendimiento varía según el fármaco utilizado con un rango de positividad promedio de 28 a 85 % para betalactámicos, la inclusión de todos los fármacos sospechosos se ha asociado con aumento de la sensibilidad.<sup>30</sup> Mediante Inmuno-CAP, la sensibilidad frente a amoxicilina y bencilpenicilina se estimó en 65 %, mientras que la especificidad fue de hasta 95 %.<sup>29</sup>

#### BAT, prueba de activación de basófilos

Mide la respuesta de los basófilos ante el entrecruzamiento de la IgE específica a su antígeno.<sup>31</sup> Se apoya en la citometría de flujo, identificando y cuantificando la aparición de marcadores específicos de activación en la membrana celular.<sup>32</sup> Para reacciones de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos se ha reportado sensibilidad de 22 a 55 % y especificidad de 80 a 97 % y también tiene un buen valor predictivo negativo. Es más sensible que la medición de la IgE específica, pero el uso de ambas pruebas permite diagnosticar a un mayor número de pacientes.<sup>31,33</sup> La prueba de activación de basófilos es el único ensayo *in vitro* disponible para diagnosticar pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata al ácido clavulánico.<sup>33</sup>

### Desensibilización

La desensibilización es un procedimiento donde el paciente alérgico a un fármaco recibe una dosis subterapéutica del mismo (generalmente 1/10 000 de la dosis efectiva) bajo

vigilancia médica estrecha, con incremento progresivo de la dosis hasta lograr la administración de dosis efectivas de tratamiento induciendo una tolerancia temporal, generalmente de manera segura.<sup>34</sup>

La base inmunológica de la desensibilización consiste en lograr una tolerancia temporal al disminuir la reactividad de células efectoras del sistema inmune como las células cebadas y basófilos, e incrementando las células reguladoras evitando la presentación de reacciones inmediatas.

Este método está indicado en los pacientes con alergia confirmada a penicilina dependiente de IgE, reacciones adversas inmediatas, incluida la anafilaxia, pacientes de alto riesgo en quienes no existe otra opción terapéutica, o ante patologías en las cuales la penicilina es el tratamiento de primera línea. La desensibilización está contraindicada en reacciones tardías mediadas por células T con afectación órgano-específica o reacción cutánea o sistémica grave (SJS, NET, AGEP, DRESS).<sup>35</sup>

La primera desensibilización a la penicilina se atribuyó a O'Donovan durante la Segunda Guerra Mundial, el procedimiento se le hizo a un soldado que presentó anafilaxia con la penicilina intramuscular. La desensibilización fue realizada al añadir incrementos progresivos de penicilina oral a la leche, hasta que la dosis terapéutica se alcanzó sin presentar efectos secundarios. Se han establecido múltiples protocolos distintos para la desensibilización intravenosa y oral a penicilina con gran efectividad ante un éxito hasta de 100 %, permitiendo la administración de la dosis terapéutica del medicamento de primera línea, considerado barato y muy accesible.<sup>3</sup>

La desensibilización tiene efectos temporales que duran al menos dos vidas medias del medicamento, de manera que en caso de suspensión se pierde este efecto de tolerancia y es necesario repetir el proceso para lograr nuevamente la tole-

rancia al fármaco. La desensibilización empírica sin pruebas cutáneas positivas a penicilina requiere iniciar un abordaje una vez concluido el curso de tratamiento, para confirmar o descartar la alergia.<sup>3</sup>

Para la administración oral se recomienda ir duplicando la dosis con un intervalo de tiempo de 15 a 30 minutos entre cada una (Cuadro 5), las cuales se administran en miligramos y en su equivalente en unidades. Una unidad de penicilina equivale a 0.0006 mg. En la Figura 3 se muestra la forma de preparación de las soluciones para desensibilización intravenosa. Se preparan tres bolsas con concentraciones de fármaco en diluciones de 1:100, 1:10 y 1:1 en 12 pasos (Cuadro 6). Cada bolsa es administrada durante cuatro pasos, la dosis se va duplicando en cada paso, y la velocidad de infusión se incrementa cada 15 min. En caso de reacción adversa, se debe suspender la infusión hasta la resolución del evento adverso. Con ambos protocolos, 20 % de los pacientes presentan eventos adversos leves que permiten continuar con el procedimiento sin complicaciones importantes. La anafilaxia es rara, ocurriendo en menos de 1 % de los pacientes sometidos a desensibilización, y la dosis terapéutica se alcanza en más de 99 % de los pacientes, incluyendo aquellos con antecedente de anafilaxia.<sup>3</sup>

Desensibilización en pacientes embarazadas con sífilis  
Un grupo candidato a la desensibilización a penicilina son

las pacientes embarazadas y con sífilis, por el alto riesgo de transmisión al producto, sobre todo en las primeras etapas de la infección. La penicilina es el único tratamiento efectivo para la sífilis de la mujer embarazada, debido a que otras opciones terapéuticas para esta enfermedad como las tetraciclinas están contraindicadas en este grupo de pacientes, o no son efectivas para evitar la infección congénita, como el caso de los macrólidos.<sup>36</sup>

Por lo anterior, aunque la desensibilización expone a un riesgo de anafilaxia a la madre y al feto, está indicada debido a las complicaciones y el aumento en la morbilidad y mortalidad que se asocian con esta enfermedad en caso de no tratarse, dentro de las que se describen el aborto, parto prematuro, retraso en el crecimiento intrauterino, muerte perinatal y sífilis congénita.<sup>36,37</sup>

La primera serie de desensibilizaciones a penicilina oral en 15 pacientes embarazadas con sífilis se describió en 1985 por Wendel. Un tercio de las pacientes desarrollaron eventos adversos leves durante el procedimiento y todas completaron la desensibilización con éxito.<sup>38</sup> Actualmente, la desensibilización oral en estas pacientes se considera segura, sin embargo, es importante el monitoreo estrecho, el diagnóstico y tratamiento inmediato de cualquier reacción adversa para evitar complicaciones materno-fetales.<sup>38</sup> En el Cuadro 7, se describe protocolo de desensibilización oral a penicilina en pacientes embarazadas con sífilis.

**Cuadro 5.** Protocolo de desensibilización oral a penicilina.

Paso	Dilución	Volumen	Dosis administrada	Dosis acumulativa
1	0.5 mg/mL	0.1 mL	0.05 mg 80 UI	0.05 mg 80 UI
2	0.5 mg/mL	0.2 mL	0.1 mg 160 UI	0.15 mg 240 UI
3	0.5 mg/mL	0.4 mL	0.2 mg 320 UI	0.35 mg 560 UI
4	0.5 mg/mL	0.8 mL	0.4 mg 640 UI	0.75 mg 1200 UI
5	0.5 mg/mL	1.6 mL	0.8 mg 1280 UI	1.55 mg 2480 UI
6	0.5 mg/mL	3.2 mL	1.6 mg 2560 UI	3.15 mg 5040 UI
7	0.5 mg/mL	6.4 mL	3.2 mg 5120 UI	6.35 mg 10 160 UI
8	5 mg/mL	1.2 mL	6.0 mg 9600 UI	12.35 mg 19 760 UI
9	5 mg/mL	2.4 mL	12.0 mg 19 200 UI	24.35 mg 38 960 UI
10	5 mg/mL	4.8 mL	24.0 mg 38 400 UI	48.35 mg 77 360 UI
11	50 mg/mL	1.0 mL	50.0 mg 80 000 UI	98.35 mg 157 360 UI
12	50 mg/mL	2.0 mL	100.0 mg 160 000 UI	198.35 mg 317 360 UI
13	50 mg/mL	4.0 mL	200.0 mg 320 000 UI	398.35 mg 637 360 UI
14	50 mg/mL	8.0 mL	400.0 mg 640 000 UI	798.35 mg 1277 360 U



Figura 3. Preparación de soluciones para la desensibilización intravenosa a penicilina

## Conclusiones

El gremio médico está cada vez más informado en relación con la colocación de la etiqueta de alergia a penicilina a un paciente, sabiendo que no es para siempre. Deben reevaluarse en búsqueda de fenotipos de alergia a penicilina claramente definidos, de forma habitual por el equipo de inmunoalergólogos capacitados, en instalaciones seguras, con protocolos y el equipo necesario para catalogar entre otros, el estatus actual de sensibilización de cada paciente y la reactividad cruzada entre penicilinas. La información se debe consig-

nar en el expediente clínico del paciente y proporcionarle información clara y objetiva de su estado de sensibilización, implementando medidas de evitación y uso de pulseras o tarjetas informativas que pueda portar el paciente y su familia. Es importante trabajar en la estandarización de pruebas de laboratorio y pruebas cutáneas, así como en la obtención y elaboración de protocolos de investigación óptimos. El establecimiento de redes colaborativas entre hospitales de diferentes regiones permitirá ampliar el conocimiento en este tema tan importante.

Cuadro 6. Protocolo de desensibilización intravenoso a penicilina

Paso	Bolsa	Velocidad	Tiempo	Volumen infusión	Dosis administrada	Dosis acumulativa
1	1	2 mL/h	15 minutos	0.5 mL	200 UI	200 UI
2	1	5 mL/h	15 minutos	1.25 mL	500 UI	700 U
3	1	10 mL/h	15 minutos	2.5 mL	1000 UI	1700 U
4	1	20 mL/h	15 minutos	5 mL	2000 UI	3700 U
5	2	5 mL/h	15 minutos	1.25 mL	5000 UI	8700 U
6	2	10 mL/h	15 minutos	2.5 mL	10 000 UI	18 700 U
7	2	20 mL/h	15 minutos	5 mL	20 000 UI	38 700 U
8	2	40 mL/h	15 minutos	10 mL	40 000 UI	78 700 U
9	3	10 mL/h	15 minutos	2.5 mL	98 032.5 UI	176 732.5 U
10	3	20 mL/h	15 minutos	5 mL	196 065 UI	372 797.5 U
11	3	40 mL/h	15 minutos	10 mL	392 130 UI	764 927.5 U
12	3	80 mL/h	61.875 minutos	82.5 mL	3235 072.5 UI	4000 000 U

**Cuadro 7.** Protocolo de desensibilización oral a penicilina en pacientes embarazadas

Paso	Cantidad (UI/mL)	Volumen	Unidades	Dosis acumulativa
1	1 000	0.1 mL	100	100 UI
2	1 000	0.2 mL	200	300 UI
3	1 000	0.4 mL	400	700 UI
4	1 000	0.8 mL	800	1 500 UI
5	1 000	1.6 mL	1 600	3 100 UI
6	1 000	3.2 mL	3 200	6 300 UI
7	1 000	6.4 mL	6 400	12 700 UI
8	10 000	1.2 mL	12 000	24 700 UI
9	10 000	2.4 mL	24 000	48 700 UI
10	10 000	4.8 mL	48 000	96 700 UI
11	10 000	1.0 mL	80 000	176 700 UI
12	80 000	2.0 mL	160 000	336 700 UI
13	80 000	4.0 mL	320 000	656 700 UI
14	80 000	8.0 mL	640 000	1296 700 UI

## Referencias

- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99. DOI: 10.1001/jama.2018.19283
- Baxter M, Bethune C, Powell R, Morgan M. Point prevalence of penicillin allergy in hospital inpatients. *J Hosp Infect*. 2020;106(1):65-70. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.06.016
- Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2338-51. DOI: 10.1056/NEJMr1807761
- Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA*. 2017;318(1):82-3. DOI: 10.1001/jama.2017.6510
- Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos [Beta-lactam antibiotics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-29. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.12.001
- Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. Los betalactámicos en la práctica clínica [Betalactams in clinical practice]. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):1-9. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>
- Har D, Solensky R. Penicillin and beta-Lactam hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):643-62. DOI: 10.1016/j.iac.2017.07.001
- Matas S, Broto M, Corominas M, Lleonart R, Babington R, Marco MP, et al. Immediate hypersensitivity to penicillins. Identification of a new antigenic determinant. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;148:17-23. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.08.024
- Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*. 2016;71(9):1305-13. DOI: 10.1111/all.12881
- Shah NS, Ridgway JP, Pettit N, Fahrenbach J, Robicsek A. Documenting Penicillin allergy: the impact of inconsistency. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150514. DOI: 10.1371/journal.pone.0150514
- Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329-36. DOI: 10.1093/cid/cix794
- Deshpande P, Hertzman RJ, Palubinsky AM, Giles JB, Karnes JH, Gibson A, et al. Immunopharmacogenomics: mechanisms of HLA-associated drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):607-15. DOI: 10.1002/cpt.2343
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002
- Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183-98. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
- Erffmeyer JE. Penicillin allergy. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 1992;6(4):243-53. DOI:10.1089/pai.1992.6.243

16. Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):537-44. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.459
17. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(1-2):84-97. DOI: 10.1007/s12016-011-8279-6
18. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):219-34; quiz 235. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.050
19. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):66-73. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.030
20. Pongdee T, Li JT. Evaluation and management of penicillin allergy. *MayoClinProc.* 2018;93(1):101-7. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.09.020.
21. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select.* 2020;4:11-43. DOI: 10.5414/ALX02104E
22. Devchand M, Trubiano JA. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr.* 2019;42(6):192-9. DOI: 10.18773/austprescr.2019.065
23. Zembles T, Mitchell M, Alqurashi W, Castells M, Phillips EJ, Vyles D. Skin Testing for Penicillin Allergy: a Review of the Literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(3):21. DOI: 10.1007/s11882-021-00997-x
24. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, Melchior C, Heslegrave J, Baretto R, et al. A retrospective critical analysis and risk stratification of penicillin allergy delabeling in a UK specialist regional allergy service. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(1):251-8. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.025
25. Fernandes R, Amador P, Prudêncio C.  $\beta$ -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Med Microbiol.* 2013;24(1):7-17. DOI: 10.1097/MRM.0b013e3283587727
26. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A.  $\beta$ -Lactam allergy and cross-reactivity: a clinician's guide to selecting an alternative antibiotic. *J Asthma Allergy.* 2021;14:31-46. DOI: 10.2147/JAA.S242061
27. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:72-81.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.027
28. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: a practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(5):295-300. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14111
29. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):300-27. DOI: 10.1111/cea.12468
30. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):56-65. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.022
31. Eberlein B, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Ferrer M, Rouzair P, et al. Basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease - an overview. *Allergo J Int.* 2016;25:106-13. DOI: 10.1007/s40629-016-0116-2
32. Mangodt EA, Van Gasse AL, Bastiaensen A, Decuyper II, Uyttebroek A, Faber M, et al. Flow-assisted basophil activation tests in immediate drug hypersensitivity: two decades of Antwerp experience. *Acta Clin Belg.* 2016;71(1):19-25. DOI: 10.1080/17843286.2015.1122871
33. Campos L, Galvão VR, Kalil J, Castells M, Giavina-Bianchi P. BAT in the diagnosis of drug allergy: a novel tool in clinical daily practice. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):20. DOI: 10.1007/s11882-019-0852-8
34. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy.* 2020;75(2):273-88. DOI: 10.1111/all.13848
35. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):523-9. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.041
36. Fica A, Muñoz D, Rojas T, Sanzana C, Muñoz C. Penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. Report of two cases. *Rev Med Chil.* 2020;148(3):344-8. DOI: 10.4067/S0034-98872020000300344
37. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliquin V. Penicillin skin testing, challenge, and desensitization in pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(10):1254-61.e3. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.11.067.
38. Pham MN, Ho HE, Desai M. Penicillin desensitization: treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):537-41. DOI: 10.1016/j.anai.2017.03.013
39. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009;41(7):816-9. DOI: 10.1038/ng.379
40. Puig M, Ananthula S, Venna R, Kumar Polumuri S, Mattson E, Walker LM, et al. Alterations in the HLA-B\*57:01 immunopeptidome by flucloxacillin and immunogenicity of drug-haptenated peptides. *Front Immunol.* 2021;11:629399. DOI: 10.3389/fimmu.2020.629399
41. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology.* 2011;141(1):338-47. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.001
42. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut.* 2000;47(5):717-20. DOI: 10.1136/gut.47.5.717
43. Guéant JL, Romano A, Cornejo-García JA, Oussalah A, Chery C, Blanca-López N, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):253-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.047
44. Cornejo-García JA, Romano A, Guéant-Rodríguez RM, Oussalah A, Blanca-López N, Gaeta F, et al. A non-synonymous polymorphism

- in galectin-3 lectin domain is associated with allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(1):79-82. DOI: 10.1038/tpj.2015.24
45. Nicoletti P, Carr DF, Barrett S, McEvoy L, Friedmann PS, Shear NH, et al. Beta-lactam-induced immediate hypersensitivity reactions: a genome-wide association study of a deeply phenotyped cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1830-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.004
46. Krebs K, Bovijn J, Zheng N, Lepamets M, Censin JC, Jürgenson T, et al. Genome-wide study identifies association between HLA-B\*55:01 and self-reported penicillin allergy. *Am J Hum Genet.* 2020;107(4):612-21. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.08.008
47. Singvijarn P, Manuyakorn W, Mahasirimongkol S, Wattanapokayakit S, Inunchot W, Wichukchinda N, et al. Association of HLA genotypes with beta-lactam antibiotic hypersensitivity in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):197-205. DOI: 10.12932/AP-271118-0449
- 

#### ORCID

Margarita Ortega-Cisneros, 0000-0002-4285-6769; Victoria Leilani Moras-Villela, 0000-0002-0507-5816; Angélica Delgado-Bañuelos, 0000-0003-1096-6549; Ileana María Madrigal-Beas, 0000-0002-8359-3790; Yoal Aguilar-Chávez, 0000-0003-1643-5714; Itzel Vianey Ochoa-García, 0000-0002-5977-3230; Miguel Ángel Chávez-Meléndez, 0000-0002-4383-3665; Noemí Gómez-Hernández, 0000-0003-0802-9927



## The diagnostic approach to difficult-to-treat asthma and severe asthma

### Abordaje diagnóstico del asma difícil de tratar y asma grave

Marco Venancio-Hernández,<sup>1</sup> Elizabeth Mendieta-Flores,<sup>1</sup> Jeannette Mendiola-Marín,<sup>1</sup> Angélica Kathya Alaniz-Flores,<sup>1</sup> Mireya Reyes-Arellano<sup>1</sup>

#### Abstract

Difficult-to-treat asthma refers to asthma that is not controlled despite high or medium doses of inhaled steroids or in which high doses of treatment are required to maintain an adequate control of the symptoms and to reduce the risk of exacerbations. An inadequate technique to use the inhaler, poor adherence to treatment, smoking, comorbidities, or an incorrect diagnosis should be considered. In severe asthma, despite adherence to treatment with optimized maximum doses and the management of factors that could contribute, multiple medications in maximum doses are required to have an adequate therapeutic control or this is not achieved. The approach to these patients involves a meticulous process due to the multiple factors that can influence poor asthma control and that can lead to a misclassification of the disease when, in reality, the patient can be presenting different comorbidities whose treatment could decrease the severity of asthma symptoms and modify the prognosis. The objective of this document is to make the approach to patients with difficult-to-treat asthma and severe asthma known, as well as the most frequent comorbidities. A search was made in PubMed with the purpose of identifying the main pathologies that may be present in patients and, based on what is described in the literature, to propose a diagnostic approach. 100 studies were comprised in this review, including clinical guidelines such as GINA, GEMA, and ERS/ATS.

**Key words:** Severe asthma; Difficult-to-treat asthma; Comorbidities and severe asthma

#### Resumen

El asma difícil de tratar es la que no se controla a pesar de las dosis altas o medias de esteroides inhalados o la que requiere altas porciones para mantener un control adecuado de los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones. Se deben tener en cuenta las fallas en la técnica del uso del inhalador, la pobre adherencia al tratamiento, el tabaquismo, las comorbilidades o el diagnóstico incorrecto. En el asma grave, a pesar de la adherencia al tratamiento con dosis optimizadas y el manejo de los factores contribuyentes, se requieren múltiples medicamentos en dosis máximas para tener un adecuado control, si no es así este no se logra. La dirección de estos pacientes implica un proceso minucioso, dados los múltiples factores que pueden influir en el mal control del asma y que pueden llevar a una inadecuada clasificación de la enfermedad, cuando en realidad puedan estar cursando con diferentes comorbilidades cuyo tratamiento puede disminuir la severidad de los síntomas del asma y modificar el pronóstico. El objetivo de esta investigación es dar a conocer el manejo de los pacientes con asma difícil de tratar y asma grave, así como las comorbilidades más frecuentes. Se realizó una búsqueda en Pubmed con el propósito de identificar las principales patologías que puedan estar presentes y, con base en la literatura, proponer un abordaje diagnóstico. Se incluyeron 100 estudios, incluidas las guías clínicas GINA, GEMA y ERS/ATS.

**Palabras clave:** Asma grave; Asma difícil de tratar; Comorbilidades en asma grave

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Correspondencia: Marco Venancio-Hernández.  
marcovehd@gmail.com

Recibido: 2021-12-17  
Aceptado: 2021-12-19  
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1046

## Introducción

El asma difícil de tratar y el asma grave (AG) son entidades con un mismo abordaje diagnóstico; sin embargo, la identificación de cada una exige una evaluación multidisciplinaria, incluyendo su confirmación diagnóstica del asma y la identificación de las comorbilidades potencialmente tratables para una valoración adecuada. El abordaje diagnóstico completo es un reto en nuestra población. Una vez establecida la diagnosis (asma difícil de tratar o AG), los objetivos deben ser el tratamiento dirigido y preciso de las comorbilidades, la terapia farmacológica adecuada o la terapia biotecnológica, tomando en consideración la prevención de los efectos adversos del procedimiento a largo plazo.

El asma es una condición crónica que afecta más de 300 millones de adultos y niños en todo el mundo.<sup>1</sup> Aproximadamente 20 % de las personas que la padecen han sido hospitalizadas o ingresadas en algún servicio de urgencias.<sup>2</sup> Los pacientes con AG, especialmente los no controlados, son una población notable porque comprenden un alto grado de carga física, social y económica. El AG representa de 5 a 10 % de la población total con asma, con solo 3.6 % que persiste descontrolado a pesar de la adherencia al tratamiento y el adecuado uso de inhaladores.<sup>3</sup>

Es importante diferenciar entre AG y asma difícil de tratar cuando se evalúa a un paciente con asma descontrolada; y corroborar el diagnóstico de asma, antes de corregir las causas comunes de pobre control.<sup>4</sup>

La no adherencia a los medicamentos prescritos es una causa importante de asma difícil de tratar y las razones para la no adherencia varían entre individuos. Las comúnmente citadas incluyen la complejidad de los regímenes de tratamiento, los costos, la vía de administración, las creencias de los pacientes acerca de la terapia, incluyendo la seguridad del medicamento, la necesidad y el riesgo de dependencia a estos.<sup>5</sup> La prevalencia de no adherencia en la población de pacientes con asma difícil de tratar se ha estimado que varía entre 44 y 55 %.<sup>6</sup>

Un estudio previo evaluó la no adherencia y sus implicaciones clínicas en pacientes con asma difícil de tratar, se encontró que 65 % de 115 pacientes tenían una adherencia subóptima, sea con esteroides inhalados o con esteroide inhalado en combinación con beta 2 agonista de larga acción (BAL). Estos pacientes con adherencia subóptima al esteroide inhalado tuvieron un volumen expirado forzado en el segundo 1 (FEV<sub>1</sub>) menor, así como mayor cuenta de eosinófilos. Se encontró también que el uso de inhaladores combinados que contienen esteroide inhalado y agonistas beta de acción prolongada (LABA) parece mejorar la adherencia, en comparación con los inhaladores individuales.<sup>7</sup>

El paciente con AG requiere múltiples medicamentos en dosis máximas para tener un adecuado control terapéutico. Dependiendo de la guía que se estudie, se encuentra información al respecto en los pasos 5 para la Iniciativa Global para

el Asma (GINA)<sup>8</sup> o 5 y 6 de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA).<sup>9</sup> Se debe mencionar que en muchos casos no se alcanza el seguimiento por diversos factores asociados como poco apego al tratamiento, inadecuada técnica de aplicación o presencia de comorbilidades. El grupo de trabajo de la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Torácica Americana en Asma Grave la define cuando se confirma el diagnóstico y las comorbilidades se hayan abordado.<sup>10</sup>

Las acepciones que se encuentran en diferentes guías clínicas elaboradas por los principales grupos de trabajo para asma son las siguientes:

- Según GINA<sup>8</sup>, el asma difícil de tratar se refiere al asma que no se controla a pesar de las dosis altas o medias de esteroides inhalados, o que requiere altas cantidades de tratamiento para mantener el control adecuado de síntomas y la reducción de riesgo de exacerbaciones. Se deben tener en cuenta factores modificables, como uso incorrecto en la técnica del inhalador, pobre adherencia al tratamiento, tabaquismo, comorbilidades o diagnóstico incorrecto.
- El AG es aquella que se presenta, a pesar de la adherencia con ICS-LABA a dosis máximas optimizadas y del manejo de factores que podrían contribuir, o cuando los síntomas empeoran al disminuir las porciones.
- La Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana (ERS/ATS)<sup>10</sup> definen el AG cuando el diagnóstico de asma se ha confirmado y las comorbilidades son abordadas, requiere tratamiento con altas dosis de esteroides inhalados más un segundo controlador (esteroide o sistémico) para prevenir descontrol de síntomas, no obstante la terapéutica empleada.<sup>4</sup> Es importante definir el diagnóstico confirmatorio y excluir otras condiciones que pueden semejar asma. Se le reconoce como una enfermedad heterogénea que consiste en fenotipos como asma eosinofílico grave; por lo que se hacen recomendaciones específicas, como el uso de conteo de eosinófilos en esputo y la fracción de óxido nítrico (FENO) para adecuar el tratamiento. Además del uso adecuado de metotrexato, macrólidos, antifúngicos, termoplastia bronquial, anticuerpo anti-IgE.

Los criterios diagnósticos para mayores de seis años: asma que requiere tratamiento con los medicamentos sugeridos por GINA pasos 4 a 5 (altas dosis de ICS y LABA o antileucotrienos/teofilina) durante el año anterior o esteroide sistémico durante 50 % del año anterior, para evitar que se descontrola o permanezca fuera de control a pesar de la terapia.

GEMA<sup>9</sup> define AG como aquella que necesita tratamiento con corticosteroides inhalados (CSI) aunado a un segundo controlador o esteroides sistémicos para evitar el descontrol o que persista en trastorno, incluso con ese tratamiento. El AG se caracteriza por la necesidad de múltiples fármacos a altas dosis. Incluye a pacientes controlados y no controlados.

Se considera asma grave no controlada (AGNC), aun cuando reciba tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas B2 adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seis meses del mismo periodo.

La falta de control se establece por medio de herramientas (cuestionarios), como ACT (Asthma Control Test) y ACQ (Asthma Control Questionnaire); en donde se establece como falta de control los puntajes  $< 20$  o  $> 1.5$ , respectivamente:

- Dos o más exacerbaciones graves, o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de glucocorticoides orales (de  $\geq$  tres días cada uno) en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación  $FEV_1/FVC < 0.7$  o  $FEV_1 < 80\%$  del valor predicho), después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor  $FEV_1$  sea superior a  $80\%$ ).

La Guía Mexicana en el Manejo Integral del Asma (MIA)<sup>11</sup> determina la diagnosis de AG una vez que se ha confirmado el diagnóstico de asma y que se han manejado las comorbilidades, tratamiento con CSI aunado a un segundo controlador o corticosteroides sistémicos para evitar el descontrol, o que persiste el trastorno incluso con ese tratamiento. En conclusión, el AG es aquella que necesita tratamiento en paso 5 para mantener el control o que se encuentra descontrolada. La falta de control del asma se define por al menos uno de los siguientes elementos:

- ACT  $< 20$ .
- Dos o más exacerbaciones graves con manejo de un ciclo corto de corticosteroides orales (CSO) (de tres o más días cada uno), en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave, en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación  $VEF_1/CVF < 70\%$  o  $VEF_1 < 80\%$ , posretiro oportuno de broncodilatadores), pero que revierte tras un ciclo de CSO (30 mg/día durante dos semanas).

A continuación, se describen algunas comorbilidades dentro del abordaje del paciente con asma difícil de tratar y AG.

### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

La rinosinusitis crónica (RSC) se caracteriza por inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales con cuatro síntomas cardinales: obstrucción nasal, drenaje, pérdida del olfato, dolor facial u opresión, por al menos los últimos tres meses. La prevalencia de RSC es de 22 a 45 % de los pacientes con asma.<sup>12</sup> Puede diferenciarse en dos fenotipos según

los hallazgos de la endoscopia nasal; RSC con poliposis nasal (RSCcPN), o RSC sin poliposis nasal (RSCsPN). Los patrones inflamatorios de cada fenotipo son diferentes, estudios iniciales indican que la RSCsPN está caracterizada por inflamación tipo 1 y la RSCcPN con inflamación tipo 2.<sup>13</sup> La RSCcPN representa, aproximadamente, 18 a 20 % de todos los casos de RSC y es la más debilitante de los dos fenotipos. Se asocia con los niveles más altos de morbilidad y puede influir en el estatus de las vías respiratorias bajas en adultos. Las vías de inflamación son heterogéneas y están principalmente caracterizadas por inflamación tipo 2. La RSCsPN está menos estudiada, a pesar de que 80 % de todos los pacientes con RSC tienen este fenotipo.<sup>14,15</sup>

La capa epitelial de las vías respiratorias proporciona una primera línea de defensa contra antígenos extraños, y es fundamental para mantener la homeostasis del tejido. Está documentado que, a nivel respiratorio, los defectos de la función de barrera epitelial se asocian con enfermedades crónicas de las vías respiratorias como el asma. Ha sido demostrado que las citocinas tipo 2, como IL-4 e IL-13 pueden tener un papel importante en la disminución de la función de las uniones estrechas, así como de la oncostatina M, que también podría participar en la permeabilidad epitelial.<sup>15</sup> En el asma estos defectos en la función de barrera podrían desempeñar un papel crítico en la patogénesis de la RSCcPN, al permitir la entrada de antígenos extraños en la submucosa donde pueden desencadenar o exacerbar una respuesta inflamatoria.<sup>16</sup> A su vez, la sobreproducción de moco dificulta que los cilios eliminen eficazmente antígenos y desechos, lo cual puede acumularse en el lumen, contribuyendo a mayor inflamación. Las quimiocinas importantes para la atracción de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y células B se encuentran elevadas en los tejidos en la RSCcPN. La eotaxina 1 (CCL11) junto con eotaxina 2 y 3 (CCL24 y CCL26, respectivamente) se ubican entre las principales quimiocinas activadoras de CCR3, responsable del reclutamiento de eosinófilos que han demostrado estar muy elevados en los pólipos nasales (PN).<sup>17,18</sup>

Stevens Whitney *et al.*, describen que la inflamación T2 está asociada con la presencia de RSCcPN y asma, encontraron que el endotipo mixto T1/T2 mostró alta asociación con asma en pacientes con RSCcPN, pero no en pacientes con RSCsPN. La presencia de RSCcPN y asma está asociada con la pérdida del olfato, en la vía de inflamación T2. La pérdida del olfato y el gusto fueron significativamente mayores en la RSC eosinofílica (en 78 % se trataba de enfermos con RSCcPN). Los pacientes con RSCcPN y asma tienen una enfermedad más severa, con recurrencia de poliposis nasal y altos porcentajes de dependencia de corticosteroides, en comparación con aquellos con asma sin PN (4 % versus 1 %).<sup>19</sup> El asma con RSCcPN es de difícil tratamiento, siendo los enfermos más propensos a las exacerbaciones, con una mayor obstrucción de las vías respiratorias e inflamación

eosinofílica más extensa,<sup>20</sup> asimismo, se asocia más comúnmente con el AG (57.1 % a 62 %). De ahí que se sugiera que la presencia de RSCcPN en pacientes con asma puede ser un factor de riesgo para la gravedad en el asma.<sup>21</sup>

El tratamiento médico de RSCcPN se basa en la utilización de glucocorticoides intranasales de forma continua y prolongada.<sup>22</sup> Los glucocorticoides orales en ciclos de corta duración (prednisona, metilprednisolona, o deflazacort de dos a cuatro semanas) asociados con glucocorticoides intranasales, mejoran significativamente la congestión nasal y el tamaño de los pólipos.<sup>23</sup> La cirugía endoscópica, se plantea en los casos en los que el tratamiento médico no logre un control adecuado de la enfermedad.<sup>24</sup> Los anticuerpos monoclonales mepolizumab y dupilumab han demostrado una reducción de leve a moderada de la indicación de cirugía.<sup>25,26</sup>

### Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

Un fenotipo de RSCcPN con asma es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) o la afección respiratoria agravada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se caracteriza por la inhibición de la COX-1; las características clínicas primarias incluyen RSCcPN, asma e hipersensibilidad a los inhibidores de COX-1, desencadenando una reacción en el tracto respiratorio superior e inferior después de la ingestión.<sup>27</sup> En general, la EREA cursa con un desarrollo lento en adultos jóvenes, mostrando un patrón persistente de rinitis/rinosinusitis de aparición inicial, seguido por asma y finalmente por el inicio de reacciones inducidas por la inhibición de COX-1. La EREA con poliposis nasal típicamente se manifiesta a mediados de los 30 años, con una edad media de 34 años, y a menudo se presenta como AG.<sup>28</sup>

### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) y asma/EREA

Esta fisiopatología compartida de las vías respiratorias superiores e inferiores tiene importantes implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las comorbilidades respiratorias; sin embargo, en la práctica clínica la nariz y los pulmones frecuentemente son tratados como entidades separadas.<sup>20</sup> Aunque, en pacientes con AG y RSCcPN, existe una clara relación entre el control de la enfermedad de las vías respiratorias superiores y el control de las vías respiratorias inferiores. El enfoque diagnóstico óptimo actual, incluye la identificación del endotipo del asma y de la RSCcPN.<sup>29</sup>

El papel de la respuesta inmune innata es cada vez más evidente en la EREA, se ha demostrado desregulación de las respuestas inmunitarias impulsadas por la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*). Así como, activación de los mastocitos por una respuesta innata tipo 2 impulsada por los cisteinil leucotrienos, los cuales se producen en exceso en la EREA; y la IL-33, cuya expresión epitelial está marcadamente incrementada en los pacientes con PN y que cursan con EREA.<sup>30,31</sup>

El tratamiento de la RSCcPN en pacientes con asma cuya enfermedad no está controlada sigue siendo un reto. Se recomiendan como terapias iniciales los esteroides tópicos nasales, la irrigación con solución salina, y ocasionalmente los antibióticos específicos, como la doxiciclina. Los corticoesteroides tópicos pueden ser usados para disminuir el tamaño del pólipo nasal, disminuir los síntomas rinosinuales y mejorar la calidad de vida del paciente; mientras que los corticoesteroides orales pueden mejorar los síntomas, pero con efectos secundarios sistémicos graves.<sup>19,32</sup>

### Bronquiectasias en pacientes con asma

Las bronquiectasias (BQ) se definen como dilataciones irreversibles, focales o difusas de las vías respiratorias; son resultado de la pérdida de la elastina, músculo y cartílago, con fibrosis variable de la pared bronquial y cambios peribronquiales.<sup>33</sup> Desde la década de los 90 del siglo pasado se tuvo conocimiento de que el asma y las BQ pueden coexistir en un alto porcentaje de pacientes.<sup>34</sup> La prevalencia exacta de BQ en el asma es desconocida, algunas reportadas van de 3 a 7 %.<sup>35</sup> La tos, el esputo, la disnea y las exacerbaciones frecuentes son síntomas típicos de asma, pero pueden presentarse en pacientes afectados por BQ. Considerando que estas y el asma pueden coexistir en el paciente, sigue existiendo un dilema en la causalidad. No está claro si el asma es una consecuencia de las BQ, o si estas son una causa subyacente del asma.<sup>36</sup>

### Patogénesis

El primer estudio clínico relacionado con la respuesta inmune en la vía respiratoria de pacientes con asma y BQ, reportó que el asma se asocia con una regulación positiva de la respuesta inmune innata, una mayor expresión de receptores tipo Toll, (TLR2, TLR4), CD14 y SP-A, las citocinas pro inflamatorias IL-18 e IL-1 $\beta$ , y los altos niveles de endotoxina, por lo tanto la activación inmunitaria innata puede ser un mecanismo clave en el desarrollo de asma neutrofílica.<sup>37</sup> Además, los neutrófilos estimulan la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP) como se ha demostrado en el lavado bronquio alveolar (LBA) de pacientes con BQ, al comprobarse una correlación positiva con el número de neutrófilos, los cuales podrían resultar tóxicos y favorecer la destrucción y el malfuncionamiento con devastación de la elastina, la membrana del colágeno y proteoglicanos, causantes todo ello de la progresión de la enfermedad en las BQ.<sup>38</sup>

El daño en la pared bronquial, caracterizado por la destrucción de los cilios y del epitelio bronquial, también es inducido por algunas proteínas catiónicas de los eosinófilos (como la peroxidasa de los eosinófilos) y por enzimas proteolíticas (por ejemplo, la tripsina y las metaloproteasas). En el asma y las BQ se ha demostrado una alteración en las MMP y del inhibidor tisular de MMP, con la consiguiente degradación de la matriz extracelular; así como la destruc-

ción del tejido y la remodelación de las vías respiratorias con pérdida de la estructura fisiológica.

Aquellos pacientes con BQ eosinofílicas muestran una mayor concentración de IL-13 en el esputo, lo que demuestra aún más el patrón de endotipo T2, en el que esta citocina desempeña un papel fundamental. (Tsirikra *et al.*, 2017; como aparece citado en Carpagnano G, 2017). En estudios previos, se ha descrito una baja concentración de FeNO en pacientes con BQ, aunque tenían un endotipo T2 con un aumento de eosinófilos en las vías respiratorias y en la sangre. Lo cual fue reportado también por (Padilla Galo, *et. al.*, 2018), con rangos normales de FeNO en su población, a pesar de un perfil eosinofílico aumentado. La explicación de los autores concuerda con la hipótesis de que la inflamación eosinofílica en el asma con BQ no está impulsada principalmente por los Th2, y posiblemente participe otra vía T2-alta a través de las células innatas linfoides del grupo 2 (ILC2s) desempeñando un papel en la inflamación eosinofílica.

La hipótesis fisiopatológica del mecanismo implicado en pacientes con asma y BQ se muestra en la Figura 1.

#### Microbioma

El desarrollo de técnicas moleculares ha permitido caracterizar el microbioma pulmonar en adultos sanos, utilizando muestras de LBA. Las bacterias que más comúnmente se

encuentran son los bacteroidetes, los firmicutes y las proteobacterias. En pacientes asmáticos se reporta un incremento en proteobacterias, dentro de las que se incluye el género de pseudomonas, con una disminución de bacteroidetes cuando se comparó con controles sanos.<sup>39</sup> Huang *et al.*, confirman el aumento de la presencia de proteobacterias en una cohorte de 65 pacientes asmáticos mal controlados.<sup>40</sup>

La infección bacteriana crónica es una característica de muchos pacientes con BQ. Se prefiere el termino infección crónica al de colonización porque la colonización implica un procedimiento benigno, mientras que la infección crónica refleja más la interacción, a largo plazo, entre los microorganismos y el huésped que conduce a daño tisular progresivo. El cultivo de esputo es una parte importante del tratamiento, puesto que la presencia de algunos microorganismos tiene implicaciones pronósticas.<sup>41</sup> Los porcentajes de mortalidad varían significativamente dependiendo del microorganismo implicado, y están asociados con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus meticilin* resistente.<sup>42</sup>

Zhang *et al.*, reportaron aumento en la tasa de exacerbaciones, falta de control del asma, obstrucción severa del flujo de aire, deterioro de la función pulmonar, mayor incidencia de exacerbaciones, mayor gravedad del asma en pacientes con BQ, y por consiguiente peor pronóstico; asimismo, encontraron que los niveles de eosinófilos fueron más altos en

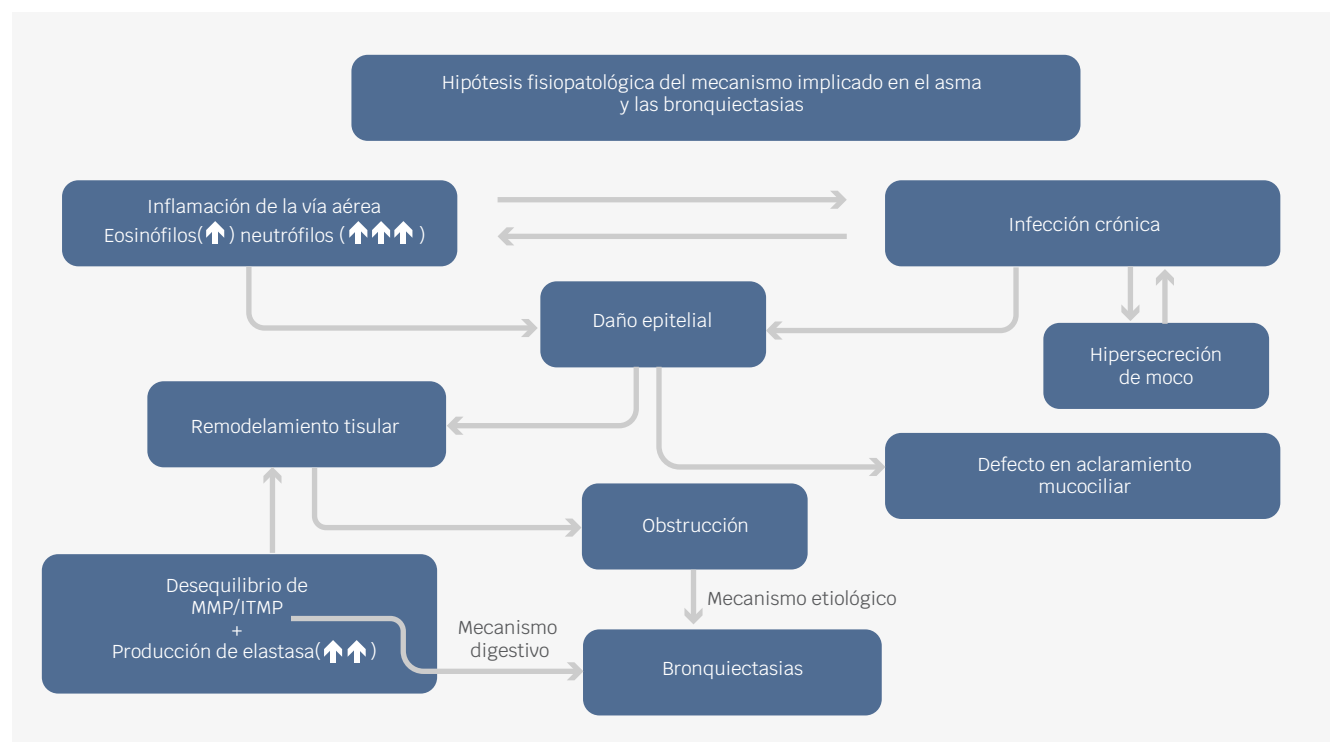


Figura 1. Hipótesis fisiopatológica del mecanismo implicado en pacientes con asma y bronquiectasias. MMP = metaloproteinasas, ITMP = inhibidor tisular de metaloproteinasas. Fuente: modificado de referencia 39.

pacientes con BQ; y aunque no hallaron mayor asociación a algún sexo, sí hubo relación con mayor edad y el antecedente de tabaquismo. A pesar de las limitaciones en este metaanálisis, se reconoció la importancia de considerar las BQ en pacientes con asma para enfocar el tratamiento y las decisiones de seguimiento, ya que presentan una mayor gravedad en la enfermedad.<sup>43</sup>

Padilla-Galo *et al.*, crearon una herramienta llamada puntuación de NOPES (FeNO, neumonía, expectoración y gravedad) para identificar el riesgo de BQ en pacientes con asma moderada a severa no controlada; en este estudio prospectivo, la prevalencia de BQ en pacientes con asma moderada a grave no controlada fue de 28.4 %; 20.6 % específicamente para asma moderada y 33.6 % para AG. Los pacientes con FeNO  $\leq$  20.5 ppb fueron más propensos a tener BQ; y aquellos con al menos dos variables de puntuación adicionales (expectoración y neumonía) tenían 69 % de probabilidad de tener BQ. Los rangos del puntaje van de cero (bajo riesgo) a cuatro (alto riesgo).<sup>44</sup>

La tomografía computarizada es el estudio de elección. En las imágenes axiales de la tomografía computarizada, el reconocimiento de un calibre anormal de los bronquios se basa en la relación de los calibres arterial y bronquial. Las arterias y los bronquios viajan envueltos por el mismo tejido conectivo (intersticio axial) hacia la periferia pulmonar; y al ramificarse, la proporción entre los calibres de ambos se mantiene relativamente constante. De tal forma, la falta del progresivo afinamiento bronquial hacia la periferia pulmonar y una relación bronquioarterial  $> 1$  en los cortes axiales de la tomografía computarizada, son útiles para determinar BQ en el adulto (McGuinness G, 1993; como se cita en Bueno, 2017). Un diámetro luminal de la vía aérea 1.5 veces mayor al vaso sanguíneo adyacente apoya la presencia de BQ cilíndricas. Se ha sugerido que el engrosamiento de la pared bronquial y la presencia de quistes fuera de la pared bronquial pueden indicar BQ más destructivas. De acuerdo con un estudio previo, las BQ cilíndricas se encuentran en 88 % bilaterales, 62 % principalmente en lóbulos inferiores y lóbulo medio.<sup>45</sup> La tomografía computarizada de alta resolución del tórax debe solicitarse en pacientes con asma con antecedente de falla a tratamientos convencionales, con exacerbaciones frecuentes, con la finalidad de buscar comorbilidades que confieran una falta de control y difícil tratamiento.

#### Tratamiento

El plan de tratamiento debe incluir los siguientes elementos: corrección de cualquier trastorno subyacente, atención a los cuidados generales (incluida la nutrición), estilo de vida saludable, vacunación adecuada (contra la influenza e infecciones neumocócicas), terapias de limpieza de las vías respiratorias, terapias antiinflamatorias, antibióticos de mantenimiento (en caso de ser necesarios) y tratamiento de las exacerbaciones.<sup>46</sup>

Las BQ son causadas por una inflamación principalmente neutrofílica, en tanto que el asma bronquial se genera por una inflamación, principalmente eosinofílica. Esta puede ser controlada con un tratamiento de corticoides, mientras que los macrólidos pueden reducir el número de exacerbaciones en la forma neutrofílica. Basado en lo anterior, en el grupo de enfermos asmáticos, que no responden al tratamiento habitual con corticoides y que pueden beneficiarse de la terapia antibiótica, esto apoya la hipótesis de que tal fenotipo de pacientes podría tener BQ y debe buscarse intencionalmente. Varios estudios demuestran que una terapia a largo plazo con macrólidos es capaz de reducir el número de exacerbaciones, así como el deterioro funcional y mejorar la calidad de vida de los pacientes con BQ.<sup>35</sup>

Los pacientes pueden beneficiarse de tratamientos con mucolíticos para mejorar la mucosidad; de los antibióticos, debido a la tos productiva y el esputo mucopurulento, a menudo positivo para microorganismos patógenos, tales como *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*; de los broncodilatadores de acción corta y larga; además de la fisioterapia pulmonar. Respecto al uso de corticoesteroides inhalados en pacientes con asma, el diagnóstico de BQ no debería afectar su uso.<sup>47</sup>

Un anticuerpo monoclonal anti IL-5, mepolizumab, demostró reducción en las exacerbaciones en pacientes con AG y BQ, con fenotipo T2, y asma eosinofílico de inicio tardío, por su efecto en la inflamación eosinofílica. Después de un año de tratamiento, los pacientes mostraron incremento significativo en el puntaje del Cuestionario ACT (*Asthma Control Test*), reducción en las exacerbaciones por año ( $5 \pm 0.7$  versus  $0.75 \pm 0.75$ ,  $P < 0.01$ ), aumento del FEV<sub>1</sub> prebroncodilatador y disminución del conteo de Eosinófilos en sangre, esputo y citología nasal.<sup>48</sup>

#### Aspergilosis broncopulmonar alérgica

El *Aspergillus fumigatus* puede provocar diversos trastornos pulmonares en función de la inmunidad del huésped y de la carga del organismo. En términos generales, estos pueden clasificarse como saprófitos (aspergiloma) alérgicos (*Aspergillus fumigatus* asociado con asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica) e invasivos (aspergilosis pulmonar crónica, aspergilosis pulmonar invasiva). La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es un trastorno pulmonar complejo causado por reacciones inmunológicas IgE e IgG (inmunoglobulina G) mediadas contra especies de *Aspergillus*, más comúnmente (*Aspergillus fumigatus*) que colonizan las vías respiratorias de pacientes con asma y fibrosis quística. También algunas veces es clasificada como un endotipo distinto de asma, en función de sus mecanismos fisiopatológicos específicos. La prevalencia de ABPA se estima en algunos estudios de 0.7 a 3.5 %, en pacientes con asma.<sup>49,50,51</sup>

Aunque los conidios de *Aspergillus fumigatus* son ubicuos, en los pacientes con asma y fibrosis quística inmunoló-

gicamente son inertes, dada la presencia de una hidrofobia superficial; la eliminación defectuosa de los conidios en las vías respiratorias, les permite germinar en hifas, destinados a desarrollar ABPA; igualmente, hay presencia de *Aspergillus fumigatus* secundarios a defectos en la inmunidad innata y adaptativa. El *Aspergillus fumigatus* tiene diversos factores de virulencia para escapar del sistema inmune, incluyendo la superóxido dismutasa, las catalasas, el manitol, las proteasas, la ribotoxinas, el ácido fítico, las fosfolipasas, la gliotoxina y la hemolisina. Se sabe que la mayoría de estas proteínas son antigénicas y se cree que son responsables de la respuesta inmunitaria en la ABPA.<sup>52</sup>

La ABPA se presenta como un deterioro agudo o subagudo con respecto de los síntomas basales, con incremento de tos, esputo o cambio del color de este, sibilancias, disnea, así como síntomas constitucionales (como pérdida de peso y fiebre) y ausencia de respuesta a tratamiento médico adecuado.<sup>52</sup>

Los criterios diagnósticos se muestran en el Cuadro 1.

Estudios previos reportan que 10 % de los pacientes con este desorden pueden tener pruebas cutáneas negativas, y 10 % no cuentan con pruebas de precipitinas contra *Aspergillus*.<sup>53</sup> En las últimas décadas, tras la introducción clínica de varias evaluaciones diagnósticas de alto rendimiento, se ha dado lugar a un diagnóstico más sensible y rápido.

La sensibilización se define por la detección en suero de IgE, específica a *Aspergillus*, o mediante una prueba de punción cutánea positiva. *Aspergillus fumigatus* tiene aproximadamente 60 proteínas de unión a la IgE, algunas de las cuales reaccionan de forma cruzada con otros organismos, incluyendo proteínas humanas homólogas. Los grupos que con más frecuencia manifiestan la sensibilización a *Aspergillus* son los pacientes con ABPA (100 % por definición) y AG (de 30 a 70 %), entre otros. En muchos casos la sensibilización a *Aspergillus* está relacionado con una peor función pulmonar o exacerbaciones. Y no existe correlación radiológica, ni está

**Cuadro 1.** Criterios de Rosenberg-Patterson para el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica

- Asma
- Opacidades pulmonares fugaces en la imágenes radiológicas
- Prueba cutánea positiva para *Aspergillus* (reacción de tipo I)
- Eosinofilia
- Anticuerpos precipitantes (IgG) en suero
- IgE en suero elevada (1000 UI/ mL)
- Bronquiectasias centrales
- IgG e IgE específicas de *Aspergillus fumigatus* en suero (más del doble del valor de las muestras de suero agrupadas de pacientes con asma que presentan hipersensibilidad a *Aspergillus*)

#### Criterios menores

- Presencia de *Aspergillus* en el esputo
- Expectoración de tapones de moco negro pardo
- Reacción cutánea retardada al antígeno de *Aspergillus* (reacción tipo III)

La presencia de seis de los ocho criterios principales hace que el diagnóstico sea casi seguro. La enfermedad se clasifica además como ABPA –S (seropositiva), o ABPA –CB (con bronquiectasias)

#### Criterios diagnósticos mínimos de aspergilosis broncopulmonar alérgica con bronquiectasias centrales (ABPA-CB)

- Asma
- Hiperreactividad cutánea inmediata a los antígenos de *Aspergillus*
- Bronquiectasias centrales
- IgE elevada
- IgG e IgE específicas de *Aspergillus fumigatus* elevadas

#### Criterios diagnósticos mínimos de aspergilosis broncopulmonar alérgica seropositiva (ABPA-S)

- Asma
- Hiperreactividad cutánea inmediata a los antígenos de *Aspergillus*
- Infiltrados pulmonares transitorios en la radiografía de tórax
- IgE elevada
- Elevación de IgG e IgE específicas de *Aspergillus fumigatus*

Fuente: Modificado de Awargal, 2009.

directamente relacionada con la infección de las vías respiratorias o de los pulmones con *Aspergillus* o la positividad de IgG a *Aspergillus*.

La IgG detectable de *Aspergillus* (precipitinas) es la piedra angular en el diagnóstico de ABPA, y usualmente es positiva en ella; tiene una sensibilidad de 90 % y una especificidad de 85 % para aspergilosis crónica y alérgica.<sup>54</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la ABPA incluye dos aspectos importantes: la administración de glucocorticoides para controlar la actividad inmunológica y la vigilancia estrecha para detectar las recaídas. Las pautas más utilizadas son prednisona 0.5 mg/kg/día, durante dos semanas, seguida de 0.5 mg/kg/día en días alternos durante ocho semanas, luego disminución de 5 mg cada dos semanas, con una duración total de tres a cinco meses.

Otro uso posible son los antifúngicos para atenuar la carga fúngica secundaria a la colonización de la vía respiratoria. Se aconseja añadir tratamiento con Itraconazol 200 mg dos veces al día durante 16 semanas, o Voriconazol para reducir la carga fúngica, con la consiguiente supresión de la respuesta inflamatoria.<sup>9,49</sup>

No existen ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para establecer la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos en el tratamiento del ABPA. Sin embargo, la implicación de una respuesta de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) y de la vía Th2 sugieren que podrían tener un papel destacado. Con Omalizumab se ha observado mejoría de los síntomas de asma, reducción de los niveles de FeNo, las exacerbaciones y la IgE sérica, así como del requerimiento de las dosis de glucocorticoides. La evidencia de los anti-IL-5, mepolizumab y benralizumab, es limitada.<sup>9</sup>

### ACO

Las enfermedades respiratorias, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son de alta prevalencia y en algunos pacientes pueden presentarse en forma de solapamiento o traslape (ACO), término usado para describir a pacientes con limitación al flujo aéreo y con características clínicas que son consistentes para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>8</sup> En la población general, la prevalencia de ACO es de 1.6 y 4.5 %.<sup>9</sup> ACO en pacientes con diagnóstico de asma se estima entre 13.3 y 61 %, ACO en pacientes con diagnóstico de EPOC va de 12.1 a 55.2 %, mientras que la prevalencia de ACO descrita en Latinoamérica es de 2.3 a 26 %.<sup>55</sup> El rango amplio de la prevalencia en los estudios se ha dado por las diferentes definiciones utilizadas y los distintos criterios; sin embargo, es alta en muchos de los estudios publicados.

La importancia de tener presente el padecimiento de sobreposición asma/EPOC se debe a que los pacientes presentan un deterioro clínico funcional progresivo, mayor número

de exacerbaciones, pérdida de la función pulmonar acelerada, muy mala calidad de vida en tanto que son muy sintomáticos,<sup>9</sup> además de presentar riesgo alto de morbimortalidad; muchos de los enfermos que tienen diagnóstico de asma pueden estar clasificados como asmáticos difíciles de tratar o con AG, si no se ha sospechado por supuesto ACO. Lo mismo sucede con aquellos que tienen diagnóstico de EPOC, su curso clínico es de deterioro de la función pulmonar y de mayor gravedad.<sup>56</sup>

ACO debe sospecharse en dos tipos de pacientes: aquellos con diagnóstico de asma, fumadores, exfumadores o expuestos a biomasa que desarrollan obstrucción crónica persistente al flujo aéreo; y los que tienen diagnóstico de EPOC, que cursan con eosinofilia o fenotipo T2 alto. El consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) establece el diagnóstico de ACO en el paciente que presenta tres características:<sup>57</sup>

- Asma con manifestaciones clínicas, biológicas o funcionales.
- Historia de tabaquismo, actual o previo.
- Limitación al flujo aéreo persistente que no se modifica de forma espontánea o tras el tratamiento.

Los fenotipos o las variantes clínicas son diversas. Se han descrito fenotipos tomando en cuenta sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), grado de disnea, índice tabáquico, edad del diagnóstico de ACO, si se trata de paciente con diagnóstico previo de asma o de EPOC; lo que ha permitido encontrar múltiples subtipos o fenotipos, aunque actualmente no se han validado.<sup>58</sup> Sin embargo, se debe evaluar integralmente al paciente considerando otras comorbilidades, algunas de las cuales han sido ya comentadas para poder dirigir la terapia, enfocarla en el paciente, de acuerdo a la presentación clínica o a los síntomas relevantes, y dar un oportuno diagnóstico y tratamiento de comorbilidades que estén incidiendo en el descontrol de sus síntomas respiratorios o en el deterioro progresivo de su función respiratoria.

En cuanto a la fisiopatología del ACO existen cuando menos dos hipótesis. La primera, *hipótesis holandesa*, describe que se trata de una misma enfermedad, que parten de un mismo origen o iguales factores genéticos, y que la diversidad en cuanto a los fenotipos o presentaciones clínicas se debe a la exposición a factores ambientales diferentes, como alérgenos, tabaquismo, biomasa, infecciones. La segunda teoría es la *teoría británica*, que remite a dos enfermedades distintas: asma y EPOC, que ocurren por mecanismos fisiopatológicos independientes, con base genética disímil y en algún momento se sobreponen.<sup>59</sup> La validez de estas hipótesis sigue siendo un debate.

No obstante, en cuanto a los genes estudiados que han sido implicados en el desarrollo de ACO se han encontrado genes que son comunes para asma y EPOC; por ejemplo ADAM33 (dominio de metaloproteasa y desintegrina), rela-



cionado con susceptibilidad al asma e hiperreactividad de las vías respiratorias, se expresa en el músculo liso traqueal y las células epiteliales, participa en la remodelación de las vías respiratorias, y se relaciona con el deterioro de la función pulmonar en casos de asma y EPOC.

Otro gen, el OMRDL3 (orosomucoide 3) está presente en las membranas del retículo endoplásmico y contribuye a la acumulación de proteínas con anomalías de plegamiento o estructurales, como resultado de estímulos intra y extracelulares. Cuando el retículo endoplásmico se encuentra bajo estrés celular, GRP78/BiP se separa, ATF6, IRE y PERK se activan, al igual que las metaloproteinasas (MMP-9, ADAM-8), quimiocinas (CCL-20), quimiocinas CXC (IL-8, CXCL-10, CXCL-11), además de los genes de oligoadenilato sintetetas (OAS) y SERCA2b. El análisis de asociación de genoma completo (GWA) ha identificado a ORMDL3 como un gen relacionado con el asma en la infancia.<sup>59</sup> La expresión de ORMDL3 también es promovida por el tabaquismo, el estímulo antigénico y el estímulo por IL-4/IL-13.

En cuanto a la valoración clínica debemos describir el tipo y el patrón de los síntomas respiratorios, el antecedente de asma en la infancia, el antecedente de exposición al humo de cigarro (de manera activa o pasiva) o biomasa; e identificar otras comorbilidades, como obesidad, BQ, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedades pulmonares intersticiales, asma ocupacional. En lo referente a la disnea, excluir las de origen cardíaco o no respiratoria.

Se han publicado criterios para el diagnóstico de ACO que deben ser tomados en cuenta,<sup>60</sup> los cuales se muestran en el Cuadro 2.

Para el diagnóstico de ACO, se recomienda la presencia de los tres preceptos mayores o principales, y al menos uno menor. Los biomarcadores se han propuesto como un apoyo o complemento diagnóstico para poder identificar a los pacientes con ACO.<sup>60</sup>

- *FeNO*: el óxido nítrico exhalado es producido por el óxido nítrico sintetasa y es un marcador reconocido de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Un nivel alto de FeNO (> 50 ppb) en no fumadores se asocia con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias; puede desempeñar un papel en la evaluación de un subgrupo de pacientes con ACO con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Sin embargo, aún no existen valores bien definidos para identificar a los pacientes con ACO. Un estudio realizado por Takayama et al. encontró que una combinación de FeNO  $\geq$  21 ppb y eosinófilos en sangre, mayor o igual a 250 células/mL, era útil para diferenciar entre ACO y EPOC.<sup>61</sup>
- *Eosinófilos en sangre*: se han estudiado ampliamente como biomarcador importante en el asma y, más recientemente, en ACO. Junto con la IgE, son un componente central de la respuesta mediada por Th2. Se sabe que el nivel elevado de eosinófilos en sangre se correlaciona con el nivel de eosinófilos en el esputo y proporciona una herramienta para evaluar la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Un estudio que evaluó el riesgo de desarrollo de ACO encontró que una combinación de eosinófilos en sangre elevados (mayor o igual a 300 células/mL) junto con niveles séricos altos de IL-4 se asociaron con el desarrollo de ACO en bomberos previamente sanos. Sin embargo, similarmente a otros biomarcadores, no se han identificado límites claros establecidos para el nivel de eosinófilos en sangre en pacientes con ACO.<sup>62</sup>
- *Eosinófilos en esputo*: el análisis de las células inflamatorias del esputo representa una prueba confiable para evaluar las vías inflamatorias subyacentes que conducen a diferentes fenotipos de enfermedad crónica de las vías respiratorias. En un estudio observacional multicéntrico, se observó que la eosinofilia en el esputo es un marcador útil para determinar la enfermedad obstructiva de las vías

**Cuadro 2.** Criterios para el diagnóstico de solapamiento y traslape (ACO)

Mayor	Menor
1. Limitación persistente del flujo de aire (posbroncodilatador cociente FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70) en personas de $\geq$ 40 años (En el consenso SEPAR se toma en cuenta edad $\geq$ 35 años)	1. Antecedente de atopia o rinitis alérgica documentada
2. Consumo de al menos 10 paquetes/año de tabaco o exposición equivalente en contaminantes intra o extramuros (biomasa)	2. Prueba broncodilatadora (PBD) positiva ( $\geq$ 12 % y $\geq$ 200 mL) de los valores iniciales en dos o más visitas. El consenso SEPAR menciona también una variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo (PEF) $\geq$ 20 % o una fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) $\geq$ 50 ppb.
3. Antecedente documentado de asma antes de los 40 años o prueba broncodilatadora positiva > 400 mL en VEF <sub>1</sub>	3. Eosinófilos en sangre $\geq$ 300/mL

Fuente: modificado de Yanagisawa e Ichinose, 2018.

respiratorias e identificar a los pacientes que cursan con mayor frecuencia de exacerbaciones, en comparación con las concentraciones de eosinófilos en sangre.<sup>63</sup> Las limitaciones de la prueba de eosinófilos en el esputo incluyen su falta de disponibilidad generalizada, la necesidad de recursos adicionales y la capacitación especializada del personal necesaria para poder tener pruebas confiables.

- *IgE*: los niveles altos de IgE total o específica para aeroalérgenos son reconocidos como un marcador de atopia, se utilizan como herramienta de diagnóstico y blanco terapéutico en el asma. Se han demostrado niveles elevados de IgE en pacientes con fenotipo alérgico y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.<sup>64</sup> Los enfermos con ACO que tienen niveles elevados de IgE, pueden ser candidatos para el tratamiento con terapia específica con anticuerpo monoclonal anti-IgE.
- *Periostina sérica*: la periostina es una proteína de la matriz extracelular que desempeña un papel importante en la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Se ha comprobado que es un biomarcador de la remodelación de las vías respiratorias en el AG. Un estudio reciente que evaluó los biomarcadores de diagnóstico en ACO, encontró que una combinación de periostina sérica con la proteína sérica similar a la quitinasa-3 (YKL-40) puede ayudar a identificar a los pacientes con ACO.<sup>65</sup>
- *Histidina urinaria*: la histidina urinaria es un precursor de la inflamación relacionada con la histamina; la función que tiene en ACO se evaluó en un estudio de cohorte multicéntrico, donde se demostró que un nivel alto de histidina urinaria se asoció significativamente con un diagnóstico de ACO. No obstante, se necesitan más estudios para determinar la validez de dicha prueba.<sup>66</sup>

La sospecha de ACO debe estar presente en un paciente con síntomas bronquiales que avanzan rápidamente a una mayor severidad, con deterioro clínico progresivo que ha tenido diagnóstico de EPOC, pero que cursa con eosinofilia, IgE elevada o datos de un fenotipo T2 alto; lo mismo sucede con el enfermo con diagnóstico de asma en el que no se ha logrado un adecuado control de sus síntomas sino hasta que se instala por ejemplo, triple terapia, la cual ha demostrado utilidad. Sin embargo, se debe considerar en estos pacientes el diagnóstico de ACO.

Por la diversidad de fenotipos que se pueden presentar, aún existen controversias en la terapéutica específica del paciente con ACO. En general, la recomendación es iniciar con CSI/LABA valorando la respuesta clínica de los pacientes. Se conoce el riesgo de neumonía con dosis elevadas de CSI en EPOC; mientras que en ACO se desconoce si existe este riesgo. Si persiste el descontrol de los síntomas con el tratamiento combinado CSI/LABA, se agrega LAMA al tratamiento, el nivel sérico de eosinófilos (> 300/μL) puede ser predictor de respuesta a esteroide, no tener eosinófilos

altos y presentar agudizaciones frecuentes. La azitromicina puede ser útil para tratar a este subgrupo de pacientes, debe descartarse en estos casos BQ, además de otras comorbilidades mencionadas. Todavía está por definirse el papel de los biotecnológicos en ACO, tanto los anticuerpos monoclonales anti-IgE como anti IL-5.

## Obesidad

La obesidad es un problema de salud pública, con alta prevalencia en nuestro país, que junto con el asma también representa otro problema de salud pública. La obesidad es un factor de riesgo importante y un modificador de la enfermedad del asma en niños y adultos. Las personas obesas tienen mayor riesgo de padecer asma; los asmáticos obesos tienen generalmente más síntomas, exacerbaciones frecuentes y graves, respuesta reducida a varios de los medicamentos usados para el tratamiento del asma y una afección importante en su calidad de vida. La obesidad junto con el asma es un cuadro complejo que incluye también diferentes fenotipos de enfermedad, los cuales se están entendiendo aún.<sup>67</sup>

Habitualmente se ha clasificado a los pacientes con obesidad mediante el IMC; sin embargo, estudios recientes refieren que este puede no correlacionarse con el grado de disfunción metabólica. Por ello se han propuesto otros marcadores, como la medición de IL-6 producida por macrófagos del tejido adiposo, para predictor de gravedad del asma en pacientes obesos. Este y otros biomarcadores parecen tener mayor utilidad para evaluar al paciente con asma y obesidad, a diferencia del IMC solamente.<sup>68</sup>

En otros estudios se describen biomarcadores útiles en asma y obesidad como la leptina y la adiponectina. La leptina es una proteína similar a IL-6 (con acción proinflamatoria) producida por el tejido adiposo de las personas obesas asmáticas, ocasionando hiperreactividad bronquial, inflamación de las vías respiratorias y mala respuesta a esteroides inhalados. Inversamente a la leptina, la adiponectina disminuye en los pacientes obesos, siendo así una proteína antiinflamatoria, de ahí que el estado proinflamatorio persiste.

El paciente con asma posteriormente puede presentar obesidad, el paciente obeso puede desarrollar asma, o simplemente ambos padecimientos pueden coexistir sin que se identifique la patología que los precedió. Sin embargo, la mayoría de las observaciones describen un fenotipo de *asma por obesidad*, en el que la obesidad modifica el asma. Los niños con obesidad tienden a padecer una mayor gravedad del asma, un control de la enfermedad más deficiente y una calidad de vida más baja. Asimismo, tienen respuestas mediadas por inflamación sistémica, resistencia a la insulina o alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Los niños y adolescentes con obesidad tienen una respuesta disminuida a los medicamentos para el asma. Se ha encontrado que los niños con sobrepeso y obesidad con asma tienen una reducción en su respuesta a los CSI, lo que lleva a un aumento de los ciclos

de prednisona por exacerbaciones frecuentes, de moderadas a graves.<sup>69</sup> McGarry *et al.*, informaron que los adolescentes latinos obesos y afroamericanos tenían 24 % más de probabilidades de no responder a los broncodilatadores que sus pares no obesos.<sup>70</sup> Además, entre los niños hospitalizados por asma, la obesidad se asocia con una estadía más prolongada y un mayor riesgo de ventilación mecánica. Los niños obesos con asma también pueden ser más susceptibles a presentar mayores síntomas al estar en exposición a los contaminantes interiores.<sup>71</sup>

Al igual que los niños, los adultos obesos tienden a tener un asma más grave que los adultos no obesos, con un riesgo de hospitalización de cuatro a seis veces mayor, en comparación con los adultos no obesos con asma. Casi 60 % de los adultos diagnosticados con AG en los EU son obesos. Los pacientes adultos obesos tienen un peor control del asma y una calidad de vida más baja.<sup>72</sup> En terapia combinada, los asmáticos obesos no responden tan bien a los medicamentos controladores, como los ICS y los LABA. Los mecanismos implicados en la respuesta deteriorada a los ICS es probable que estén relacionados con la mayor producción de citocinas proinflamatorias en la obesidad, las cuales reducen la inducción de la quinasa fosfatasa-1 activada por mitógenos por el glucocorticoide, una proteína de señalización que desempeña un papel importante en las respuestas a los esteroides.<sup>73</sup> La respuesta deteriorada al tratamiento del asma en la obesidad también se debe a la patogenia de la enfermedad que involucra interacción de múltiples factores: genéticos, epigenéticos, mecánicos, endocrinos, inmunológicos; además de que pueden estar presentes comorbilidades, como el síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial sistémica, entre otras.

Es probable que existan varios fenotipos en el síndrome de asma por *obesidad*, Holguín *et al.*, informaron que los asmáticos obesos con enfermedad de inicio más temprano tendían a tener marcadores más altos de inflamación Th2 (enfermedad más grave entre los asmáticos obesos), con hinchazón significativa asociada con aumento del tejido adiposo y aumento del estrés oxidativo de las vías respiratorias.<sup>74</sup> En un estudio realizado en mujeres, otros autores han descrito un fenotipo con inflamación neutrofílica de las vías respiratorias,<sup>75</sup> que mejora con la pérdida de peso.<sup>76</sup> No obstante, esta medida puede beneficiar a todo paciente asmático obeso.

Se han detectado vías moleculares y poblaciones celulares entre los asmáticos obesos, lo que respalda el vínculo entre asma y obesidad. Se considera que el asma relacionada con la obesidad en muchos casos puede no estar relacionada con el perfil Th2, ya que la obesidad induce una polarización Th1 entre las células CD4 que conducen al mencionado predominio neutrofílico. Sin embargo, el asma eosinofílica es posible que también se encuentre en personas obesas, dado que la obesidad puede ser un cofactor en otros fenotipos de asma.

En cuanto a los micronutrientes específicos, se sabe que pueden estar involucrados en la asociación entre obesidad y asma. La obesidad se asocia con niveles bajos de vitamina D. La deficiencia de dicho nutriente puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y asma. Existe una abundante literatura acerca de la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infecciones respiratorias, las exacerbaciones del asma y la resistencia a los corticosteroides, por lo que la deficiencia de vitamina D puede predisponer al desarrollo de obesidad, y posteriormente a un fenotipo de mayor gravedad del asma con resistencia a los corticosteroides.<sup>77</sup> No obstante, aún hace falta evidencia que demuestre la eficacia de la suplementación de vitamina D, específicamente en lo que corresponde al asma en pacientes con obesidad.

Una dieta que predispone a la obesidad producirá alteraciones en el microbioma intestinal; los cambios característicos del patrón dietético que promueven la obesidad también pueden favorecer el desarrollo de alguna enfermedad alérgica de las vías respiratorias. La colonización bacteriana del intestino tiene un papel clave en la fermentación de la fibra dietética y la generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).<sup>78</sup> Las dietas obesógenas son típicamente altas en grasas y bajas en fibra soluble; y reducido contenido de fibra se asocia con cambios en el microbioma intestinal, en tanto que a nivel pulmonar se relaciona con reducción en los niveles circulantes de AGCC. La bacteria *Bacteroidetes*, un importante productor de AGCC, se reduce en el intestino de los pacientes con obesidad y en los pacientes con asma.<sup>39</sup>

Mientras que, una dieta alta en fibra aumenta los niveles de acetato, el cual inhibe el desarrollo de inflamación alérgica de las vías respiratorias por medio de los efectos sobre la histona desacetilasa y la función de las células Treg, probablemente a través de la modificación epigenética del promotor FoxP3.<sup>79</sup> Varios estudios sugieren que las dietas bajas en fibra conducen a cambios en el microbioma intestinal, lo que puede promover la obesidad y el asma alérgica.

En niños y adultos, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de asma y el padecimiento de asma difícil de tratar o AG. Existen muchas similitudes fisiopatológicas y clínicas entre el asma y la obesidad en niños y adultos, aunque también se han descrito ciertas características que difieren entre ambos grupos de edad, al igual que los diferentes fenotipos de asma. Esto es un reflejo de dos padecimientos complejos y multifactoriales. Los posibles mecanismos subyacentes incluyen un componente genético compartido, factores dietéticos y nutricionales, cambios epigenéticos, alteraciones en el microbioma intestinal, inflamación sistémica, anomalías metabólicas y cambios en la anatomía y función pulmonar. Igualmente, existe evidencia de que las diferentes intervenciones para bajar de peso ayudan a mejorar el control del asma.

Los estudios futuros deben clasificar la obesidad más allá del IMC, considerando otros índices antropométricos y biomarcadores, para poder determinar los fenotipos y endo-

tipos con el propósito de indicar tratamiento con la medicina de precisión. Se debe considerar que en todo paciente con asma y obesidad deben llevarse a cabo medidas para reducción del peso, esto favorecerá un mejor control del asma. No obstante, deben recibir el tratamiento indicado para el asma de acuerdo con las guías referidas, incluido el uso de biotecnológico, en caso de ameritarlo.

## Fenotipos de asma

Además de las comorbilidades, se deben tener presentes los fenotipos y endotipos descritos en el asma, principalmente en los pacientes que sean diagnosticados con asma difícil de tratar o AG, ello con el propósito de llevar a cabo un adecuado enfoque terapéutico.

Un fenotipo se define como las características observables de un individuo, las cuales resultan de la interacción del genotipo y el ambiente. Un endotipo se define como el subtipo de una enfermedad que se define por su mecanismo fisiopatológico. En general, el fenotipado conduce a tratamiento bastante inespecífico, en tanto que el endotipado abre un amplio abanico de posibilidades de terapias específicas.<sup>80</sup>

Los fenotipos que se ha identificado en los pacientes con asma son asma alérgica o de inicio temprano, asma eosinofílica de inicio tardío, asma inducida por ejercicio, asma asociada con obesidad y asma neutrofílica.<sup>81</sup>

### Asma alérgica o de inicio temprano

El asma alérgica, generalmente, se define como asma asociada con sensibilización a aeroalérgenos, misma que contribuye significativamente a la presencia de síntomas típicos de asma, al mismo tiempo que a la inflamación de las vías respiratorias. El asma alérgica es el fenotipo más común de asma. Tiene inicio en la infancia, y se acompaña de historia de eczema y rinitis alérgica. Es más común en hombres que en mujeres.<sup>82</sup>

El asma alérgica es mediada por la vía inflamatoria Th2 y se asocia con niveles altos de IgE específica. El inicio de la respuesta inflamatoria se da al inhalar un alérgeno concreto que desencadena entrecruzamiento de moléculas de IgE unidas a alérgenos específicos en la superficie de los mastocitos y basófilos presentes en la capa subepitelial de las vías respiratorias, liberando leucotrienos, citocinas, prostaglandinas e histamina que contraen el músculo liso, ocasionan aumento de la secreción de moco, lo que deriva en vías respiratorias estrechas.<sup>83</sup>

Se puede observar eosinofilia en sangre periférica, en personas alérgicas o no alérgicas; y puede correlacionarse con obstrucción de las vías respiratorias. Las pruebas de reto positivas están asociadas con aumento de fracción de óxido nítrico exhalado.<sup>82</sup>

### Asma eosinofílica o de inicio tardío

El asma de inicio tardío se puede definir como asma con inicio de los síntomas en la vida adulta en un paciente sin síntomas respiratorios preexistentes.<sup>84</sup>

Es un subconjunto de asmáticos con Th2 alto, con inicio tardío de la enfermedad y resistencia a los esteroides. La mayoría de estos individuos presentan RSC o poliposis nasal, que generalmente preceden al desarrollo del asma.

Este fenotipo se caracteriza principalmente por eosinofilia en sangre y esputo refractario al tratamiento con corticoesteroides inhalados u orales. No hay evidencia de atopía, pero se caracteriza por elevación de ILC2 y producción de IL-5 e IL-13. Los pacientes también tienen FeNO alto e IgE total sérica normal o elevada.<sup>84</sup>

El tratamiento para el asma eosinofílica comienza con esteroides y broncodilatadores inhalados, pero a menudo no son suficientes para su control. Frecuentemente, se observa persistencia de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Varios biotecnológicos dirigidos a IL-5 o su receptor han sido aprobados para este fenotipo.

### Asma inducida por ejercicio

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica y la Sociedad Europea definió al asma inducida por ejercicio como síntomas de asma después de ejercicio intenso. De 75 a 80 % de los pacientes asmáticos sin tratamiento antiinflamatorio pueden experimentar una exacerbación del asma ocasionada por el ejercicio.<sup>85</sup>

Existen dos teorías sobre la fisiopatología de esta entidad:

- La primera sugiere que el ejercicio riguroso ejerce presión adicional al sistema cardiovascular y respiratorio, con aumento del gasto cardíaco y necesidad alta de aporte de oxígeno (lo que genera que la respiración nasal sea sustituida por respiración oral); y con la subsecuente falta de calentamiento y proceso de humidificación del aire, que da como resultado un aumento de irrigación a nivel pulmonar y árbol bronquial con posterior edema, obstrucción de la vía respiratoria y disnea.
- La segunda teoría sugiere que es causada por deshidratación de las vías respiratorias, como resultado de un aumento de la ventilación (secundario al aumento de la osmolaridad) y liberación de mediadores inflamatorios como histamina, cisteinil leucotrienos y prostaglandinas, ocasionando constricción del músculo liso de las vías respiratorias y el edema.<sup>86</sup> Montelukast, un inhibidor del leucotrieno D4, ha mostrado potencial como terapia para asma inducida por ejercicio.

### Asma asociada a obesidad

Si bien ha sido descrita previamente, conviene agregar que las alteraciones mecánicas en los pacientes con obesidad conllevan a volúmenes pulmonares bajos, lo que resulta en volumen corriente y capacidad residual funcional disminuida, con implicaciones a largo plazo, así como la posterior rigidez del músculo liso de las vías respiratorias con más riesgo de estrechamiento.

## Endotipos de asma

### Asma TH2 alto

La inflamación tipo Th2 ocurre en > 80 % de los niños y la mayoría de los adultos con asma en asociación con sensibilización a alérgenos ambientales, por ejemplo, ácaros del polvo, hongos, mascotas y polen.<sup>87</sup>

Este endotipo es impulsado por la respuesta inmune tipo 2, la cual consiste en la interacción de vías individuales. El endotipo Th2 alto abarca varios subtipos en niños y adultos.

Los aeroalérgenos desencadenan la liberación de mediadores inflamatorios de las células epiteliales, como son la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33, a través de una cascada de activación inmune que involucra células dendríticas, células innatas linfoides, eosinófilos y mastocitos.<sup>88</sup>

Las células más importantes en este tipo de asma son las células T cooperadoras CD4+ que secretan citocinas y activan otras células inmunes innatas y adaptativas como basófilos, mastocitos y células B. En las vías respiratorias las células innatas linfoides tipo 2 son importantes en la generación de respuestas inflamatorias de tipo 2, al producir IL-5 e IL-13.

La IL-4 induce el cambio de isotipo de IgG de las células B a IgE. La IL-5 favorece la proliferación y la diferenciación de eosinófilos en la médula ósea, promueve el tráfico de eosinófilos hacia los tejidos, además de la activación y supervivencia de dichas células. La IL-9 favorece el crecimiento de mastocitos e inflamación tipo 2; mientras que la IL-13 activa la expresión epitelial de la sintetasa inducible de óxido nítrico, ocasiona hiperplasia celular, producción de moco, y clínicamente se manifiesta por hiperreactividad de las vías respiratorias.<sup>83</sup>

Los eosinófilos son las células cardinales asociadas con el asma tipo Th2, tienen efectos pleiotrópicos sobre diversas células inflamatorias. Un gran número de eosinófilos son reclutados en el sitio de inflamación, a través de eotaxinas que se unen a receptores CCR3 expresados en eosinófilos. Tienen la capacidad de sintetizar y almacenar proteínas citotóxicas dentro de gránulos intracelulares. Tras su estimulación liberan una gran cantidad de mediadores inflamatorios, citocinas y quimiocinas, así como cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4). Las proteínas citotóxicas de los eosinófilos incluyen la proteína básica principal, la peroxidasa de eosinófilos, la proteína catiónica de eosinófilos y la neurotoxina derivada del eosinófilo.<sup>84</sup>

La periostina es una proteína que participa en complejos mecanismos fisiopatológicos implicados en procesos inflamatorios, el reclutamiento de eosinófilos en el asma y la remodelación de las vías respiratorias. Se localiza en el tejido fibroso subepitelial en pacientes asmáticos. Los niveles de periostina se han relacionado con la elevación de IL-13.

Varios estudios han investigado las implicaciones clínicas de los niveles de periostina en los pacientes con asma. La periostina sérica elevada se correlacionó con la aparición

de asma en edad avanzada, aumento de eosinófilos en sangre y disminución de la función pulmonar. Se vinculó también con la presencia de comorbilidades, como EREA y poliposis nasal.<sup>89</sup>

En el pulmón diferentes células como las células epiteliales, células vasculares endoteliales, nervios y células inflamatorias pueden producir óxido nítrico. La L-arginina es transportada al interior de las células mediante el transportador ácido aminocatiónico, metabolizada por el óxido nítrico sintetasa y arginasa e inducida por la IL-13. La fracción exhalada de óxido nítrico es determinada mediante espectroscopia y métodos electroanalíticos. El procedimiento más utilizado por espectroscopia es la quimioluminiscencia.

La FeNO es un biomarcador de atopia e inflamación eosinofílica en pacientes con síntomas respiratorios. Se ha encontrado que los niveles de FeNO estaban elevados en pacientes asmáticos con pruebas cutáneas positivas, a diferencia de los no asmáticos. Un valor de FeNO de 36 ppb tiene sensibilidad de 78 % y especificidad de 72 %, que se correlaciona con valores de eosinófilos en esputo de más 3 %; un valor de FeNO menor de 26 ppb tiene valor predictivo negativo de 85 % para un valor de menos de 3 % de eosinófilos en esputo.<sup>90</sup>

El estudio EXTRA evaluó pacientes con asma severa alérgica con tres biomarcadores de inflamación Th2 (FeNO, eosinofilia sérica y periostina) como predictores de eficacia para omalizumab. Después de 48 semanas de tratamiento, hubo disminución importante de las exacerbaciones y en los tres biomarcadores, lo que sugiere que en estos pacientes el omalizumab puede tener efectos benéficos.<sup>91</sup>

Existen otros biomarcadores, como la IgE sérica que se ha usado como biomarcador de atopia. La IgE específica se desarrolla en respuesta a la exposición de alérgenos al receptor de alta afinidad de la IgE, expresado en los mastocitos y el receptor de baja afinidad en células presentadoras de antígeno. También induce una reacción caracterizada por la gran afluencia de eosinófilos y otras células inflamatorias. Está demostrada la expresión de receptores de alta afinidad de la IgE en las células del músculo liso, ocasionando remodelación de la vía aérea, por lo que la IgE está implicada indirectamente.<sup>84</sup>

Los eosinófilos en esputo también se han utilizado como biomarcadores de asma alérgica. Sin embargo, existe una limitación importante para la realización de este estudio en la práctica médica, lo que se debe a la técnica para obtener la muestra y los pocos centros especializados que la realizan.<sup>92</sup>

### Asma TH2 bajo

#### Asma neutrofílica

La severidad del asma y la inflamación neutrofílica se correlacionan con la activación de Th1 y Th17, con incremento de la producción de IFN $\gamma$ , IL-17A, IL-17F e IL-7 en esputo.

- *Rol de la IL-17A, TNF $\alpha$  e IL-16*: aumentar la producción de IL-8 (CXCL8), la cual es un potente quimioatrayente de neutrófilos. La concentración de IL-8 en esputo se correlaciona con el número de neutrófilos en AG. Esta citocina es expresada por los macrófagos y las células epiteliales activadas por patógenos (bacterias y virus), así como por algunos factores ambientales (tabaco, partículas de diésel, etcétera). Las células T y los neutrófilos producen IL-8 en respuesta a IL-17A.<sup>81</sup>
- *Perfil Th17*: La IL-17 puede inducir la secreción de citocinas y quimiocinas para reclutamiento y activación de neutrófilos. IL-17 es expulsada por células Th17; se caracteriza por la expresión de factores de transcripción derivados del ácido retinoico, orquestado por ROR $\gamma$ t. Las células Th17 favorecen el reclutamiento de neutrófilos a nivel pulmonar directamente por la producción de CXCL8, e indirectamente por la elaboración de IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-8, CXCL1 y CXCL5, por las células epiteliales. El aumento de este número de células se ha encontrado en el BAL en pacientes obesos con AG.<sup>93</sup>
- *Perfil Th1*: Citocinas como IL-12 e IFN $\gamma$  facilitan la diferenciación de perfil Th0 a perfil Th1. Después de la interacción del receptor de células T con el antígeno, se induce la expresión de STAT1 y T-bet, que son responsables de la distinción hacia Th1 con posterior producción de IFN $\gamma$ , este interferón gamma favorece la quimiotaxis de los neutrófilos por aumento de la expresión de CCR1 y CCR3 en la superficie del neutrófilo, al mismo tiempo que los neutrófilos producen CXCL10 responsable de la atracción de células Th1.<sup>81</sup>

El reclutamiento de neutrófilos en el asma es reflejo de una respuesta a la inflamación pulmonar causada por contaminación ambiental e infecciones bacterianas. Factores intrínsecos en los pacientes (como la edad), comorbilidades (por ejemplo, obesidad, elevación de IMC), BQ o resistencia a la insulina, favorecen la neutrofilia en las vías respiratorias.<sup>94</sup>

El asma no eosinofílica se define como asma con cuenta de eosinófilos en esputo menor de 2 o 3 %, inflamación neutrofilica mayor de 60 a 76 %. Se asocia con niveles elevados

de citocinas en BAL y sérico. LB4, TNF $\alpha$ , IL17A, IL-8, elastasa, MMP9 son detectados en esputo.<sup>95</sup>

La inflamación neutrofilica a nivel pulmonar se ha asociado también con algunos patógenos del tracto respiratorio, como *Aspergillus fumigatus* y virus sincitial respiratorio.

Se ha comprobado que el asma neutrofilica tiene poca respuesta al tratamiento con corticoesteroides. El uso prolongado de estos fármacos promueve incluso la inflamación neutrofilica, debido a que los corticoesteroides inducen la apoptosis de eosinófilos e inhiben la apoptosis de neutrófilos.

En estos pacientes se han desarrollado nuevos tratamientos para el manejo de la inflamación neutrofilica del tracto respiratorio, de las vías de inflamación y sus componentes, como terapia anti CXCR2, anti TNF $\alpha$ , anti IL-17, anti IL-1B, IL-23, inhibidores de cinasas, inhibidores de la fosfodiesterasa 4.

El tratamiento con macrólidos se ha justificado en este tipo de inflamación. La claritromicina disminuye niveles de IL-8, elastasa, MMP9 y el número de neutrófilos en el esputo de los pacientes con asma. La azitromicina disminuye el número de exacerbaciones y mejora la calidad de vida. El mecanismo de acción de la azitromicina es inhibir la transcripción de NF-KB y mTOR, que son necesarias para la activación de neutrófilos.<sup>81</sup>

## Conclusión

El abordaje del paciente con diagnóstico de asma difícil de tratar o AG implica un proceso laborioso pero necesario, ya que se deben considerar múltiples factores que pueden estar influyendo en el mal control del asma. Se debe, entonces, verificar con cada paciente el uso correcto de sus dispositivos de inhalación, vigilar la adherencia adecuada al tratamiento, realizar la búsqueda intencionada de comorbilidades que ameriten su tratamiento específico, porque de no hacerlo muchas de estas patologías descritas pueden provocar o acelerar el deterioro de la función pulmonar, y con ello aumentar la morbimortalidad. En muchas de las patologías descritas se están identificando y entendiendo aún los fenotipos y endotipos, conviene estar pendientes de las publicaciones posteriores, ya que este conocimiento será de gran utilidad para poder indicar la medicina de precisión en los pacientes con asma difícil de tratar o AG.

## Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2016 update). 2016. Disponible en: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf)
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125(3):1081-102. DOI: 10.1378/chest.125.3.1081
3. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. DOI: 10.1183/09031936.00202013
5. Hassan M, Davies SE, Trethewey SP, Mansur AH. Prevalence and predictors of adherence to controller therapy in adult patients with severe/difficult-to-treat asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2020;57(12):1379-88. DOI: 10.1080/02770903.2019.1645169

6. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD012226. DOI: 10.1002/14651858
7. Murphy AC, Proeschal A, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord I, Bradding P, et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma. *Thorax.* 2012;67(8):751-3. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201096
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). 2021. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
9. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021;S0300-2896(21)00165-4. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.05.010
10. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
11. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México [MIA 2021, Comprehensive Asthma Management. Guidelines for Mexico]. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(Suppl 1):s1-s122. DOI: 10.29262/ram.v68i5.880
12. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and chronic rhinosinusitis: diagnosis and medical management. *Med Sci (Basel).* 2019;7(4):53. DOI: 10.3390/medsci7040053
13. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2015;64(2):121-30. DOI: 10.1016/j.alit.2014.12.006
14. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
15. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22-209. DOI: 10.1002/alr.21695
16. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2812-20.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.009
17. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1087-96.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.052
18. Pothoven KL, Norton J, Ocampo C, Grammer LC, Kern LC, Schleimer RP. Oncostatin M is elevated in chronic rhinosinusitis and decreases barrier function in human airway epithelium. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):AB237. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.841
19. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-70.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027
20. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1133-41. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
21. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, Julia B, Mullol J. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). *Eur Respir J.* 2013;42(Suppl 57):P3448. Disponible en: [https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/P3448](https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P3448)
22. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006549. DOI: 10.1002/14651858.CD006549.pub2
23. Zhang Y, Wang C, Huang Y, Lou H, Zhang L. Efficacy of short-term systemic corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis of randomized controlled trials and systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(5): 567-76. DOI: 10.1177/1945892419851312
24. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006991. DOI: 10.1002/14651858.CD006991.pub2
25. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-31.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.044
26. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209): 1638-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
27. Stevens WW, Schleimer RP. Aspirin-exacerbated respiratory disease as an endotype of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):669-80. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.004
28. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin* 2013;33(2):163-76. DOI: 10.1016/j.iac.2012.11.002
29. Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):299-306. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.4.299.
30. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in aspirin exacerbated respiratory disease *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1566-76. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
31. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, Feng C, Garofalo D, Lai J, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol* 2015;195(8):3537-45. DOI 10.4049/jimmunol.1500905
32. Avdeeva K, Fokkens W. Precision medicine in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Allergy Asthm R.* 2018;18(4):25. DOI: 10.1007/s11882-018-0776-8
33. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax.* 1952;7(3):213-39. DOI: 10.1136/thx.7.3.213

34. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):1084-7. DOI:10.1164/ajrccm/146.4.1084
35. Crimi C, Ferri S, Campisi R, Crimi N. The link between asthma and bronchiectasis: state of the art. *respiration.* 2020;99(6):463-76. DOI: 10.1159/000507228
36. Crimi C, Ferri S, Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):46-52. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000492
37. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007;62(3):211-8. DOI: 10.1136/thx.2006.061358
38. Montull-Veiga B, Amara-Elori I, Menéndez-Villanueva R. Inflamación bronquial y sistémica en las bronquiectasias. En: Martínez García MA (coordinador). *Monografía 2: Bronquiectasias [Serie: Crónicas Respiratorias SEPAR]*. Barcelona: Ergon Creación; 2016. p. 11-24. Disponible en: [https://issuu.com/separ/docs/monografia\\_2\\_bronquiectasias](https://issuu.com/separ/docs/monografia_2_bronquiectasias)
39. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5(1):e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578
40. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):372-81.e1-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.048
41. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet.* 2018;392(10150):880-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7
42. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576-85. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC
43. Zhang SQ, Xiong XF, Wu ZH, Huang TT, Cheng DY. Clinical features of asthma with comorbid bronchiectasis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(4):e23858. DOI: 10.1097/MD.00000000000023858.
44. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res.* 2018;19(1):43. DOI: 10.1186/s12931-018-0746-7.
45. Sánchez-Cuellar S, Girón RM, Cisneros C, Caballero P, Tejerina A, Ancochea J. Valoración de bronquiectasias en pacientes con asma. *Rev Patol Respir.* 2015;18(2):57-62. Disponible en [https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr\\_18-2\\_57-62.pdf](https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr_18-2_57-62.pdf)
46. O'Donnell AE. Medical management of bronchiectasis. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 28):S3428-S3435. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.39
47. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017
48. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Curradi G, Foschino Barbaro MP. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy.* 2019;12:83-90. DOI: 10.2147/JAA.S196200
49. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooira S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(12):1317-34. DOI: 10.1080/17476348.2016.1249853
50. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1418-29. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.030
51. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol.* 2013;51(4):361-70. DOI: 10.3109/13693786.2012.738312
52. Sunman B, Ademhan Tural D, Ozsezen B, Emiralioglu N, Yalcin E, Özçelik U. Current approach in the diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Front Pediatr.* 2020;8:582964. DOI: 10.3389/fped.2020.582964
53. McCarthy DS, Pepys J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis. *Clinical immunology.* 2. Skin, nasal and bronchial tests. *Clin Allergy.* 1971;1(4):415-32. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1971.tb00793.x
54. Denning DW. Diagnosing pulmonary aspergillosis is much easier than it used to be: a new diagnostic landscape. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(7):525-36. DOI: 10.5588/ijtld.21.0053
55. Che-Morales JL, Valle-Piña J, Carrillo-Chan J. Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional [Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: clinical-functional profile]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(5):284-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94871>
56. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1241-9. DOI: 10.1056/NEJMr1411863
57. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):443-49. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.04.002
58. Lainez S, Court-Fortune I, Vercherin P, Falchero L, Didi T, Beynel P, et al. Clinical ACO phenotypes: description of a heterogeneous entity. *Respir Med Case Rep.* 2019;28:100929. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100929.
59. Hikichi M, Hashimoto S, Gon Y. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. *Allergol Int.* 2018;67(2):179-86. DOI: 10.1016/j.alit.2018.01.001
60. Venkata AN. Asthma-COPD overlap: review of diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(2):155-61. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000649
61. Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, Oyama K, Kubota T, Yokoyama A. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2525-32. DOI: 10.2147/COPD.S167600



62. Singh A, Liu C, Putman B, Zeig-Owens R, Hall CB, Schwartz T, et al. Predictors of asthma/COPD overlap in FDNY firefighters with World Trade Center dust exposure: a longitudinal study. *Chest*. 2018;154(6):1301-10. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.002
63. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Resp Med* 2017;5(12):956-67. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0
64. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254-61. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101
65. Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):134-45.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.015
66. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Increased urinary l-histidine in patients with asthma-COPD overlap: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1809-18. DOI: 10.2147/COPD.S163189
67. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169-79. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
68. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Resp Med*. 2016;4(7):574-84. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0
69. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.010
70. McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, Oh SS, Eng C, Davis A, et al. Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma. *Chest*. 2015;147(6):1591-8. DOI: 10.1378/chest.14-2689
71. Lu KD, Breyse PN, Diette GB, Curtin-Brosnan J, Aloe C, Williams DL, et al. Being overweight increases susceptibility to indoor pollutants among urban children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1017-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1570
72. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1549-56. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.006
73. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):682-7. DOI: 10.1164/rccm.200801-076OC
74. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1486-93.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036
75. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):594-602. DOI: 10.1183/09031936.00139810
76. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):36-49. DOI: 10.1111/cea.12004
77. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(3):387-96. DOI: 10.1038/ijo.2011.119
78. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(12):827-35. DOI: 10.1038/nri3769
79. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun*. 2015;6:7320. DOI: 10.1038/ncomms8320
80. Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. *Front Pediatr*. 2019;7:68. DOI: 10.3389/fped.2019.00068
81. Shilovskiy IP, Nikolskii AA, Kurbacheva OM, Khaitov MR. Modern view of neutrophilic asthma molecular mechanisms and therapy. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(8):854-68. DOI: 10.1134/S0006297920080027
82. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):645-8; quiz 649. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
83. Hamilton D, Lehman H. Asthma phenotypes as a guide for current and future biologic therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):160-74. DOI: 10.1007/s12016-019-08760-x
84. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1
85. Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen KH. Exercise and asthma: an overview. *Eur Clin Respir J*. 2015;2:27984. DOI: 10.3402/ecrj.v2.27984
86. Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Respiration*. 2015;89(6):505-12. DOI: 10.1159/000433559
87. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15025. DOI: 10.1038/nrdp.2015.25
88. Chiu CJ, Huang MT. Asthma in the Precision Medicine Era: biologics and probiotics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4528. DOI: 10.3390/ijms22094528
89. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, Matsumoto H, Holweg CT, Matthews JG, et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):949-56. DOI: 10.1164/rccm.201510-2032PP
90. Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G. A pathophysiological approach for FeNO: a biomarker for asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):609-16. DOI: 10.1016/j.aller.2014.11.004
91. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC
92. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils):

- a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018;73(12):1110-19. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211540
93. Agache I. Non-eosinophilic asthma endotypes. *Curr Treat Options Allergy*. 2015; 2(3): 257-67. DOI: 10.1007/s40521-015-0052-2
94. Crisford H, Sapey E, Rogers GB, Taylor S, Nagakumar P, Lokwani R, et al Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria. *Thorax*. 2021;76(8):835-44. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215986
95. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;11:267-81. DOI: 10.2147/JAA.S153097
- 

#### ORCID

Marco Venancio-Hernández, 0000-0001-5652-6958; Elizabeth Mendieta-Flores, 0000-0001-7570-7471; Jeannette Mendiola-Marín, 0000-0003-4700-1206; Angélica Kathya Alaniz-Flores, 0000-0002-0056-0222; Mireya Reyes-Arellano, 0000-0002-8714-3113