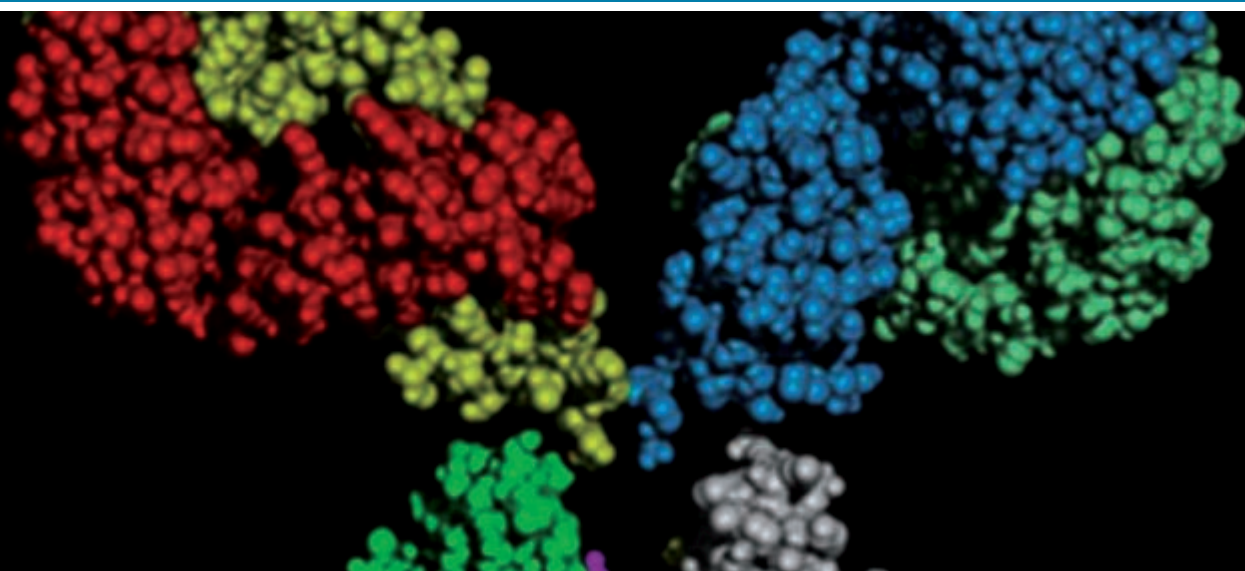


# Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 46 - Número 2 - Año 2015



## EDITORIAL

En la senda de la investigación

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Alergia a la proteína de la leche de vaca.  
Evaluación de su resolución espontánea  
por medio de desafíos doble ciego  
placebo controlados

Características clínicas y de laboratorio de  
pacientes pediátricos con déficit selectivo de  
IgA comparados con un grupo control

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Inmunoglobulina E: revisión y actualización  
de su rol en la salud y enfermedad

Anormalidades pulmonares subclínicas de la rinitis

Publicación Oficial de

**AAeIC**

Asociación Argentina  
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena  
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya  
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Peruana  
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya  
de Alergia, Asma e Inmunología

BUDESONIDE - FORMOTEROL

# Neumoterol

Sinergia terapéutica  
en el control del Asma y la EPOC.<sup>1</sup>

- Rápido inicio de acción broncodilatadora y acción prolongada.<sup>1</sup>
- Rápido alivio de los síntomas y mejoría de la función pulmonar.<sup>1</sup>
- Enjuagar la boca luego de la aplicación para disminuir el riesgo de desarrollo de candidiasis<sup>1</sup>
- Mayor conveniencia para el paciente.<sup>2</sup>



Aplicador de fácil uso.  
Permite controlar la dosis administrada.<sup>1</sup>

Incrementa la adherencia al tratamiento.<sup>\*2</sup>



## Presentaciones:

- Neumoterol 200 mcg:  
Envases con 60 y 120 cápsulas con y sin aplicador.
- Neumoterol 400 mcg:  
Envases con 60 cápsulas con aplicador.

Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones y se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. Niños y adolescentes menores de 18 años: el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con NEUMOTEROL 200 no está recomendando en niños y adolescentes. NEUMOTEROL 400 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1-2 inhalaciones, dos veces al día. EPOC: NEUMOTEROL 200 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. NEUMOTEROL 400 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad (alergia) a budesonide, formoterol o lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **Advertencias y precauciones:** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible un broncodilatador de acción rápida por separado como terapia de rescate. No deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Se puede producir broncospasmo paradójico con aumento inmediato de las sibilancias. Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalado. Se aconseja el enjuague de la boca con agua después de inhalar la dosis para minimizar el riesgo de infección orofaríngea por Candida. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4. Administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrofica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave y en los pacientes con intervalo QTc prolongado. En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias se debe reconsiderar la dosis e incluso la necesidad de corticosteroides inhalatorios. Las dosis elevadas de agonistas  $\beta_2$  pueden provocar hipopotasemias graves. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas  $\beta_2$ , se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas  $\beta_2$ , como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. El tratamiento con agonistas  $\beta_2$  puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. Fecha de última revisión: Agosto 2011, Disp. N° 5409, Información abreviada.

\*vs. el uso de dos inhaladores por separado. Referencias: 1) Prospectos aprobados por ANMAT Agosto 2011.  
2) Global Strategy for asthma Management and prevention. Global Initiative for asthma. Updated 2012.



Respiro ONLINE [www.respiroonline.com.ar](http://www.respiroonline.com.ar)

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires. Tel: 4489 8526 / Fax: 4489 8521. Ante la eventualidad de un evento adverso que involucre un producto de Laboratorios Phoenix, por favor tener a bien reportarlo a: [farmacovigilancia@phoenix.com.ar](mailto:farmacovigilancia@phoenix.com.ar)  
VR 204 0614 B

Laboratorios  
  
PHOENIX  
Compromiso por la Salud



# Alenys®

furoato de fluticasona

Alivia los síntomas  
**nasales y oculares**  
de la rinitis alérgica<sup>1-4</sup>

1. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S *et al.* Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007; 62:1078-1084.
2. Martin BG, Ratner PH, Hampel FC *et al.* Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(2):216-25.
3. Haiser HB, Naclerio RM, Given J *et al.* Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1430-1437.
4. Ratner P, Andrews C, van Bavel J *et al.* Once-daily fluticasone furoate nasal spray (FF) effectively treats ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis (SAR) caused by mountain cedar pollen. \*USAN approved name. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (Supp 1):S231.



GlaxoSmithKline

La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. Carlos Casares 3690 - B1644BCD -Victoria- Buenos Aires Tel.: 4725-8900. Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos.



Regale aire  
usted puede hacerlo

¿Por qué esperar para mejorar las expectativas de sus pacientes asmáticos?

La información para prescribir completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A.



Carlos Casares 3690 (B1644BCD) Victoria  
Buenos Aires, Tel (011) 4725-8900  
700302161 DM 4948 B 17/08/11

Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos.



salmeterol/propionato de fluticasona



# AAIC

## Editores

Gabriel Gattolín, Débora J. Seigelshifer

## Editor Asociado

José Galimany, René Baillieu

## Secretarios de Redacción

Pablo Fasano, Adrián Kahn, Cora Onetti

---

## Comité Consultivo

Guillermo Docena (La Plata, Argentina)

Carlos D. Crisci (Rosario, Argentina)

Hugo E. Neffen (Santa Fe, Argentina)

Mario Sánchez Borges (Caracas, Venezuela)

Oscar Bottasso (Rosario, Argentina)

Marcelo Ocampo (La Plata, Argentina)

Luis Caraballo (Cartagena, Colombia)

Miguel Bergna (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Saranz (Córdoba, Argentina)

Daniel Colodenco (Buenos Aires, Argentina)

Leonardo Greiding (Buenos Aires, Argentina)

María Antonieta Guzmán (Chile)

Victoria Cardona Dahl (España)

Enrique Fernández Caldas (España)

Martin Bózzola (Buenos Aires, Argentina)

Claudio Parisi (Buenos Aires, Argentina)

Alfredo Gandur (Mendoza, Argentina)

Arduso Ledit (Rosario, Argentina)

Jorge Quel (USA)

Diego Camp (Córdoba, Argentina)

Adriana Marcipar (Rosario, Argentina)

Alejandro Lozano (Córdoba, Argentina)

Jorge F. Máspero (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Del Olmo (Argentina)

Juan Carlos Muiño (Córdoba, Argentina)

Laura Barrionuevo (Bahía Blanca, Argentina)

Ignacio Ansotegui (España)

Juan F. Schuhl (Montevideo, Uruguay)

Alfonso Cepeda (Colombia)

---

Esta publicación es propiedad de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

Publicación indexada en LILACS, LATINDEX y THOMSON REUTERS

ISSN 1515-9825

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.

Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594°

Afiliada a la International Association of Allergy and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (CI091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina

Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680

archivos@alergia.org.ar | <http://www.archivos.alergia.org.ar>

La revista *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente. Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los respectivos responsables.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.

Piedras 1333 2° C (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina

tel./fax (5411) 4362-1600 | e-mail [info@publat.com.ar](mailto:info@publat.com.ar) | <http://www.publat.com.ar>

---

# SUMARIO

## Summary

---

### EDITORIAL | EDITORIAL

#### EN LA SENDA DE LA INVESTIGACIÓN

In the path of research

Comité Editorial

43

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### ORIGINAL ARTICLES

#### ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA. EVALUACIÓN DE SU RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA POR MEDIO DE DESAFÍOS DOBLE CIEGO PLACEBO CONTROLADOS

Cows milk allergy. An assesment of its spontaneous resolution through double blind placebo controlled challenges

Martín Bozzola, Paola Marchetti, Mariana Cosentino, Mariana Corti, Natalia Petriz, Claudio Parisi

44

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DÉFICIT SELECTIVO DE IGA COMPARADOS CON UN GRUPO CONTROL

Clinical and laboratory features in pediatric patients with selective IgA deficiency compared to a control group

Natalia A. Lozano, Alejandro Lozano, Ricardo J. Saranz, Ma. Fernanda Agresta, Laura V Sasía, Luciano Ianiero

49

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### REVIEW ARTICLES

#### INMUNOGLOBULINA E: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE SU ROL EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

Immunoglobulin E: review and update their role in health and disease

Florencia Baillieu

54

#### ANORMALIDADES PULMONARES SUBCLÍNICAS DE LA RINITIS

Subclinical pulmonary abnormalities of rhinitis

Ricardo J. Saranz, Natalia A. Lozano, Alejandro Lozano, Yanina V. Berardi, María del Pilar Bovina Martijena, María F. Agresta, Luciano Ianiero

67

### REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

#### RULES OF PUBLICATIONS

75

## SUMARIO ANALITICO

### Analytical summary

---

#### EDITORIAL

#### EN LA SENDA DE LA INVESTIGACIÓN

Comité Editorial

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA. EVALUACIÓN DE SU RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA POR MEDIO DE DESAFÍOS DOBLE CIEGO PLACEBO CONTROLADOS

**Introducción.** La alergia a la leche de vaca (APLV) es un problema sanitario global. Su diagnóstico adecuado y su seguimiento son esenciales ya que la leche de vaca es un alimento importante en la dieta de muchos lactantes. Los desafíos orales doble ciego controlados por placebo (DDCPC) son la herramienta ideal para el diagnóstico y seguimiento de las alergias alimentarias. Este estudio describe las características evolutivas de pacientes con APLV y las posibles variables que la pudieran modificar:

**Material y métodos.** Se estudiaron pacientes con diagnóstico de APLV previo con desafíos abiertos. Se catalogaron las reacciones de acuerdo a la normativa DRACMA. Positivas fueron las pruebas en las que se presentaron alteraciones clínicas o variaciones hemodinámicas. Negativas fueron aquellas en las que el paciente toleró la leche. Se consideraron edades de inicio y de realización del DDCPC, sexo y patología de APLV.

**Resultados.** Se estudiaron 106 pacientes (50 masculinos, 56 femeninos), promedio edad de inicio de síntomas 5,31 m (rango: 1-48 meses) y al procedimiento 23,14 m (5 meses - 5 años), y 13 pruebas positivas. Un conjunto se refirió al mecanismo fisiopatológico y se dividió en IgE mediadas (n=55) con 8 pruebas positivas y mixtas/

celulares (n=51) con 5 pruebas positivas. Otro conjunto fueron no gastrointestinales (n=61) con 7 pruebas positivas y gastrointestinales (n=45) con 6 pruebas positivas. Todos los grupos fueron similares en cuanto a las variables demográficas. El sexo masculino y el diagnóstico de anafilaxia fueron factores de riesgo para no resolver su APLV ( $p=0,0125$  y  $p=0,002$  respectivamente).

**Conclusiones.** El momento de resolución de la APLV es independiente del mecanismo fisiopatológico subyacente o la edad de inicio de los síntomas. En general resuelven el problema de manera espontánea hacia los dos años de vida en más de un 87% de los casos. El sexo masculino (en IgE mediadas) y el antecedente de anafilaxia podrían ser factores de riesgo para tener menos probabilidades de resolver la APLV.

**Martín Bozzola, Paola Marchetti, Mariana Cosentino, Mariana Corti, Natalia Petriz, Claudio Parisi**

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DÉFICIT SELECTIVO DE IGA COMPARADOS CON UN GRUPO CONTROL

**Introducción.** El déficit selectivo de IgA (DSIgA) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) más frecuente. Las principales manifestaciones clínicas son las infecciones, los síntomas gastrointestinales, las enfermedades alérgicas y autoinmunes y las neoplasias.

**Objetivos.** Describir las características clínicas y los valores séricos de IgG e IgM de los pacientes con diagnóstico de déficit selectivo de IgA comparado con una población control con infecciones recurrentes.

**Población y métodos.** Estudio observacional y analítico, en el que se incluyeron niños y adolescentes entre 4 y 18 años en dos grupos: uno con DSIgA y otro, control, con infecciones recurrentes sin DSIgA. Se estableció edad de inicio

de síntomas, de consulta y de diagnóstico, sexo, cantidad de síntomas presentes, internaciones, enfermedades alérgicas y autoinmunes y dosaje sérico de inmunoglobulinas A, G, M y E.

Resultados. Se estudiaron 42 pacientes con DSIgA y 82 controles. Los principales motivos de consulta en el grupo DSIgA fueron la infección respiratoria (57,14%) y las patologías alérgicas (54,76%). El grupo DSIgA tuvo asociación con autoinmunidad ( $p=0,01$ ), se internaron con mayor frecuencia ( $p=0,02$ ) y tenían más antecedentes familiares positivos de IDP ( $p=0,04$ ) que los controles. Los valores de IgG se encontraron más elevados en el grupo con DSIgA ( $p<0,001$ ). Existió asociación entre el nivel sérico de IgM y el de IgG ( $p<0,0001$ ).

Conclusiones. Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con DSIgA son las infecciones respiratorias recurrentes y las enfermedades alérgicas. Las manifestaciones autoinmunes, las internaciones y el incremento de IgG fue mayor en el grupo con DSIgA que en el grupo con infección respiratoria recurrente sin DSIgA.

**Natalia A. Lozano, Alejandro Lozano, Ricardo J. Saranz, Ma. Fernanda Agresta, Laura V Sasía, Luciano Ianiero**

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

### INMUNOGLOBULINA E: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE SU ROL EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

Ante la sospecha clínica de una enfermedad alérgica, la elevación de los valores de inmunoglobulina E (IgE) en sangre es uno de los parámetros tenidos en cuenta para certificar su diagnóstico. De esta manera, muchos médicos sólo derivan pacientes al alergólogo cuando, en un examen de rutina, observan una IgE por encima de valores normales sin tener en cuenta si existen síntomas que hagan pensar en un mecanismo de hipersensibilidad.

Si bien es reconocida su trascendencia en la patogenia de la reacción alérgica, existen otros mecanismos capaces de mediar este tipo de reacción. Este trabajo intenta profundizar en las características estructurales,

funcionales y de regulación de la IgE, evidenciándose la relevancia de su dosaje en distintas enfermedades de fisiopatogenia presuntamente alérgica, lo que conduce el pensamiento médico hacia patologías inmunoalérgicas sin IgE elevada, sospechándose su posible rol fisiológico en ausencia de enfermedad.

**Florencia Baillieu**

### ANORMALIDADES PULMONARES SUBCLÍNICAS DE LA RINITIS

Por razones epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas se considera la vía respiratoria como una unidad. Se han descrito alteraciones subclínicas pulmonares en pacientes con rinitis sin otra manifestación respiratoria. Estas se expresan como anomalías en la función pulmonar, hiperreactividad bronquial e inflamación endobronquial, consecuencia probable de un mismo fenómeno inflamatorio sistémico con impacto en nariz y pulmón, que no necesariamente tienen una expresión clínica completa.

Si bien existen publicaciones que reportan un riesgo incrementado de desarrollo de asma en esa población de pacientes con rinitis, las opiniones no son unánimes; sin embargo, la mayoría de los autores sugieren un cuidadoso seguimiento clínico de esos pacientes.

Se conoce la eficacia de los antihistamínicos, los esteroides intranasales y la inmunoterapia con alérgenos para el manejo de la rinitis, pero es difícil afirmar su rol para evitar su progresión clínica al asma. No obstante, existen evidencias de que el tratamiento de la rinitis tiene impacto favorable sobre la afectación pulmonar asintomática de estos pacientes.

En esta revisión abordamos la prevalencia y las características de las anomalías pulmonares existentes en rinitis, tanto en la población pediátrica como en adultos, sus probables connotaciones evolutivas y las posibilidades de intervención terapéutica que podrían modificar la evolución natural de la enfermedad respiratoria.

**Ricardo J. Saranz, Natalia A. Lozano, Alejandro Lozano, Yanina V. Berardi, María del Pilar Bovina Martijena, María F. Agresta, Luciano Ianiero**

# EN LA SENDA DE LA INVESTIGACIÓN

## IN THE PATH OF RESEARCH

---

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):43

Mantener vivos el espíritu de estudio, la iniciativa de trabajar en investigación básica y la vocación de publicar y compartir el conocimiento es, en definitiva, el principal objetivo del Comité Editorial de la revista *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. En este sentido, creemos que los trabajos que se presentan en este número, por su originalidad, calidad y seriedad, nos deben motivar a todos continuar en esta senda.

La rinitis alérgica, por su alta prevalencia y su influencia en la calidad de vida de las personas que la padecen, constituye una patología con alto impacto en la salud y en los costos; no obstante su importancia como factor de riesgo independiente para asma, muy pocas veces es tenida en cuenta. En el trabajo *Anormalidades pulmonares subclínicas de la rinitis* podremos observar y valorar este hecho: que las vías aéreas alta y baja tienen estrecha relación; que la rinitis es parte de un proceso inflamatorio sistémico y, como tal, debería ser abordada en forma coordinada y no fragmentada.

Además presentamos un tema de índole inmunológico y clínico, sumamente interesante, que constituye la inmunodeficiencia más frecuente y que seguramente contribuirá en nuestra práctica cotidiana. Nos referimos al estudio titulado *Características clínicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con déficit selectivo de IgA comparados con un grupo control*.

Sin lugar a dudas que los trabajos que se presentan en este número de Archivos constituyen una herramienta muy importante para los objetivos primordiales que buscamos, esto es, la formación científica y la aplicación de este conocimiento en la atención cotidiana de nuestros pacientes.

Esperamos que aprovechen y disfruten de la lectura y el análisis de los trabajos, tanto como lo ha hecho todo el Comité Editorial.

**Comité Editorial**

# ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA. EVALUACIÓN DE SU RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA POR MEDIO DE DESAFÍOS DOBLE CIEGO PLACEBO CONTROLADOS

Cows milk allergy. An assesment of its spontaneous resolution through double blind placebo controlled challenges.

Martin Bozzola<sup>1</sup>, Paola Marchetti<sup>1</sup>, Mariana Cosentino<sup>2</sup>, Mariana Corti<sup>2</sup>, Natalia Petriz<sup>2</sup>, Claudio Parisi<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La alergia a la leche de vaca (APLV) es un problema sanitario global. Su diagnóstico adecuado y su seguimiento son esenciales ya que la leche de vaca es un alimento importante en la dieta de muchos lactantes. Los desafíos orales doble ciego controlados por placebo (DDCPC) son la herramienta ideal para el diagnóstico y seguimiento de las alergias alimentarias. Este estudio describe las características evolutivas de pacientes con APLV y las posibles variables que la pudieran modificar.

**Material y métodos.** Se estudiaron pacientes con diagnóstico de APLV previo con desafíos abiertos. Se catalogaron las reacciones de acuerdo a la normativa DRACMA. Positivas fueron las pruebas en las que se presentaron alteraciones clínicas o variaciones hemodinámicas. Negativas fueron aquellas en las que el paciente toleró la leche. Se consideraron edades de inicio y de realización del DDCPC, sexo y patología de APLV.

**Resultados.** Se estudiaron 106 pacientes (50 masculinos, 56 femeninos), promedio edad de inicio de síntomas 5,31 m (rango: 1-48 meses) y al procedimiento 23,14 m (5 meses - 5 años), y 13 pruebas positivas. Un conjunto se refirió al mecanismo fisiopatológico y se dividió en IgE mediadas (n=55) con 8 pruebas positivas y mixtas/celulares (n=51) con 5 pruebas positivas. Otro conjunto fueron no gastrointestinales (n=61) con 7 pruebas positivas y gastrointestinales (n=45) con 6 pruebas positivas. Todos los grupos fueron similares en cuanto a las variables demográficas. El sexo masculino y el diagnóstico de anafilaxia fueron factores de riesgo para no resolver su APLV (p=0,0125 y p=0,002 respectivamente). **Conclusiones.** El momento de resolución de la APLV es independiente del mecanismo fisiopatológico subyacente o la edad de inicio de los síntomas. En general resuelven el problema de manera espontánea hacia los dos años de vida en más de un 87% de los casos. El sexo masculino (en IgE mediadas) y el antecedente de anafilaxia podrían ser factores de riesgo para tener menos probabilidades de resolver la APLV.

**Palabras claves:** alergia a la proteína de la leche de vaca, desafío oral doble ciego placebo controlado, evolución de alergia a leche de vaca, sexo, anafilaxia, resolución espontánea.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cow's milk allergy (CMA) is a global health issue. A proper diagnosis and follow up become essential. Double blind placebo controlled challenges (DBPCC) is the gold standard for this purpose. This paper describes clinical evolution and characteristics of CMA, as well as variables that may modify the affection course.

**Methods & Material:** A group of patients, with a previous diagnosis of CMA by open challenges, has been studied and its results cataloged according to DRACMA guidelines. Tests with hemodynamic changes or clinical symptoms were considered as positives, while those with no clinical reaction were considered as negatives. Variables involved were: age of symptoms starting, age of DBPCC performing, gender and CMA clinical manifestations.

**Results:** 106 patients has been studied (50 male, 56 female), with a median age of 5,31 mo (range 5 - 48 mo) at the starting symptoms, and a median age of 23,14 mo (range 5 mo - 5 y) at the performing of DBPCC. 13 tests were negative. As regards to the different immune mechanisms, 55 were IgE dependent (8 negative), and 51 were mediated by mixed/cellular (5 negative). Patients were divided into two groups: with gastrointestinal symptoms (n=45) and with no gastrointestinal symptoms (n=61). They showed 6 and 7 negative results, respectively. All groups were similar: Male gender; and anaphylaxis diagnosis turned out to be risk factors not to resolve CMA (p=0,0125 and p=0,002 respectively).

**Conclusions:** CMA resolution is independent of the immune mechanisms involved or the age of its symptoms starting. CMA is solved spontaneously towards the age of two in 87% of the cases. Male gender, and anaphylaxis may become risk factors not to resolve CMA.

**Key words:** cow's milk allergy, double blind placebo controlled challenge, cow's milk allergy outcome, sex, anaphylaxis, spontaneous resolution.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):44-48

1. Sección Alergia e Inmunología Pediátrica, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.

2. Servicio de Pediatría, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.

3. Sección de Alergia Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: mbozzola@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 08/2013 | Aceptado: 08/2014

## INTRODUCCIÓN

Se calcula que alrededor de 11-26 millones de personas de la población europea sufren alergia alimentaria, lo que representa un problema sanitario global<sup>1</sup>. El estudio EuroPrevall ha sido de gran ayuda en la comprensión de la prevalencia del problema<sup>2</sup>.

La alergia a la proteína de la leche de vaca se considera el resultado de un defecto para desarrollar un proceso de tolerancia oral adecuado<sup>3,4</sup>. Como se trata de una reacción de hipersensibilidad determinada por mecanismos inmunitarios específicos, se divide en dos grandes grupos. Por

**Tabla 1.** Características de los pacientes estudiados según fisiopatología y cuadro clínico.

<b>Todos los pacientes (n=106)</b>		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,31 m (5-48 m)	Mediana: 4 m
Sexo	Masculinos: 50 Femeninos: 56	47,16% 52,83%
Edad al DDCPC	Promedio: 23,14 m	Mediana: 19 m
<b>Patología IgE mediadas (n=55)</b>		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,36 m (1-48 m)	Mediana: 5 m
Sexo	Masculino: 30 Femenino: 25	54,54% 45,45%
Edad al DDCPC	Promedio: 25,63 m (5 m-5 años)	Mediana: 20 m
<b>Patologías mixtas o celulares (n=51)</b>		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,39 m (1-48 m)	Mediana: 3 m
Sexo	Masculino: 20 Femenino: 31	39,21% 60,78%
Edad al DDCPC	Promedio: 21,12 m (5 m-5 años)	Mediana 15 m
<b>Patología no gastroenterológica (n=61)</b>		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,34 m (1-48 m)	Mediana 5 m
Sexo	Masculino: 32 Femenino: 29	52,45% 47,54%
Edad al DDCPC	Promedio: 25,18 m (5 m-5 años)	Mediana: 20 m
<b>Patología gastroenterológica (n=45)</b>		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,42 m (1-48 m)	Mediana: 3 m
Sexo	Masculino: 18 Femenino: 27	40% 60%
Edad al DDCPC	Promedio: 20,82 m (5 m-5 años)	Mediana: 15 m

un lado, esta hipersensibilidad puede estar mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y manifestarse como una expresión fenotípica de atopia, junto con (o en ausencia de) dermatitis atópica, rinitis alérgica y/o asma. Este mecanismo es el responsable de la expresión más extrema representada por el *shock* anafiláctico. Por otra parte, un subconjunto de pacientes padecen de una hipersensibilidad no mediada exclusivamente por IgE, sino de tipo mixto (IgE y celular), celular o provocada por otros mecanismos, que se presenta en mayor medida con síntomas gastrointestinales como reacción a la ingestión del alimento<sup>5</sup>. Las proteínas de leche de vaca constituyen los alérgenos alimentarios que recibe inicialmente el lactante en forma masiva en su dieta, y por lo tanto son los primeros en entrar en contacto con la mucosa gastrointestinal<sup>6</sup>.

Aunque la leche de vaca contiene varias proteínas capaces de provocar hipersensibilidad, las reacciones pueden desencadenarse ante el estímulo de tan solo una de ellas o de uno solo de sus epitopes<sup>7,8</sup>; incluso puede observarse en niños alimentados exclusivamente a pecho materno (aunque con una baja prevalencia del 0,5%) con una presentación leve-moderada, dado que la concentración de la proteína de la leche de vaca consumida por la madre y que pasa a su leche es 100.000 veces menor que en la leche de vaca<sup>9</sup>. La APLV suele tener una evolución favorable con resolución espontánea en un 80% de los casos hacia los 5 años de vida<sup>10</sup>.

Aunque existen métodos indirectos para definir la presencia de APLV<sup>8,11,12</sup>, el desafío oral, doble ciego, placebo controlado (DDCPC) es considerado el estándar de oro

para su diagnóstico<sup>13</sup>. Además es indispensable realizarlo al momento del alta del paciente, ya que de esta manera se garantiza la evidencia del desarrollo de tolerancia hacia el alimento<sup>14</sup>.

El objetivo primario de este estudio es verificar el momento de resolución de los síntomas de APLV comparando los diferentes mecanismos fisiopatológicos y según el paciente presentara síntomas gastrointestinales o extra intestinales. Como objetivos secundarios se evaluarán los posibles factores de riesgo para no presentar resolución espontánea de APLV al momento de realizar las pruebas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo de una población con APLV diagnosticada previamente por desafíos abiertos no controlados, un método de validez aceptada<sup>14,15</sup>, a la que se le somete a una DDCPC con leche de vaca para determinar la generación de tolerancia oral. El estudio contó con el aval del Comité de Revisión Institucional. Debido a que se trataba de un estudio retrospectivo de una metodología reconocida se consideró que no era necesario un consentimiento informado dirigido especialmente para este estudio, sino el general para la realización del procedimiento.

### POBLACIÓN:

Se estudiaron pacientes evaluados en dos centros asistenciales de alergia pediátrica que fueron sometidos a un DDCPC de seguimiento para evaluar la persistencia de

**TABLA 2.** Resultados de las pruebas de seguimiento según el mecanismo subyacente o el cuadro clínico predominante.

	N	Posi- tivos	%	Nega- tivos	%
Todos los pacientes	106	13	12,26	93	87,73
IgE mediadas	55	8	14,54	47	85,45
Mixtas/celulares	51	5	9,80	46	90,20
No gastroenterológicas	61	7	11,47	54	88,52
Gastroenterológicas	45	6	13,33	39	86,66

síntomas relacionados con APLV. Todos los pacientes fueron diagnosticados inicialmente con pruebas de desafíos abiertos no controlados realizados en ambiente domiciliario o institucional luego de un período de eliminación del alimento de 4 a 6 semanas indicado por el mismo grupo de investigación, con excepción de pacientes con patología compatible con anafilaxia a los que, por una cuestión de seguridad, se les realizó la determinación de IgE específica para las proteínas de la leche. Se obtuvieron datos demográficos de los pacientes como la edad de comienzo de síntomas, la edad de realización de la prueba, el resultado de ella, el sexo predominante y el tipo de patología.

#### CATEGORIZACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS PROVOCADAS POR APLV

Las patologías fueron catalogadas según su mecanismo fisiopatológico adaptando la clasificación sugerida por las guías DRACMA de la World Allergy Organization en: a) mediadas por IgE: urticaria, angioedema, síndrome de alergia oral, alergia gastrointestinal inmediata (vómitos, cólicos, diarrea), rinitis, *shock* anafiláctico; b) mixtas: dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, asma; c) celular: enterocolitis eosinofílica, proctocolitis alérgica, síndrome de Heiner<sup>14</sup>. En este caso se utilizaron dos categorizaciones. Por un lado las patologías mediadas estrictamente por IgE y por otro el conjunto de mixtas/celulares.

#### METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS DESENCADENANTES

El momento elegido para realizar las pruebas desencadenantes fue cuando el paciente hubiese alcanzado el año de vida o bien hubieran pasado seis meses desde la última ingesta de leche de vaca que hubiese provocado la aparición de síntomas, lo que sucediese último<sup>13,16</sup>.

**1. Pacientes con patología IgE mediada:** las pruebas se iniciaron con placebo (en general el reemplazo lácteo utilizado rutinariamente por el niño) y luego se administraron cantidades crecientes de leche de vaca en polvo, comenzando con dosis que no suelen provocar síntomas y se progresaron duplicando la última cantidad recibida y bien tolerada con intervalos de 20 minutos

(500 mg, 1 g, 2 g, 4 g, 8 g). El ciego del paciente se obtuvo enmascarando el alimento en un puré de frutas o verduras preparado de una manera diferente de la que el niño habitualmente consumía. El ciego del observador se obtuvo a través de la evaluación del paciente por una enfermera que desconocía la cantidad de leche administrada y que controló estrictamente los signos vitales y la aparición de síntomas compatibles con el cuadro clínico inicial por el cual se arribó al diagnóstico. El tercer observador lo constituyó el médico tratante que conocía las dosis administradas de manera exacta. En estos casos la evaluación inmediata se realizó a los 30 minutos y la mediata a las 2 hs de finalizada la última dosis.

**2. Pacientes con patología no mediada por IgE:** se administró inicialmente una cantidad de placebo, seguido por dosis de carga de leche de vaca en polvo a razón de 0,15 gramos de proteína/kg de peso en dos dosis, separadas entre sí por un intervalo de una hora. La metodología de realización del ciego fue idéntica a la descrita en el apartado anterior. La lectura inmediata de estas pruebas fue considerada a 2 hs de finalizada la prueba y la mediata a 2 a 7 días, dependiendo de la patología considerada.

#### INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DESENCADENANTES

Según la denominación de la guía DRACMA de la Organización Mundial de Alergia, se consideraron **positivos** a las pruebas que presentaron un aumento de la frecuencia cardíaca en un 20% y disminución de la tensión arterial del 20%, o bien la aparición de síntomas asociados a los datos clínicos previos del paciente<sup>14</sup>. Los resultados **negativos** correspondieron a aquellas pruebas que no revelaron datos clínicos compatibles con hipersensibilidad.

#### EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

Los datos de los pacientes se reportaron a través de una planilla *online* (<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dERVZldLUjhbfVFNMTZwb2p6RURBZFE6MQ#gid=0>) que automáticamente cargaba los datos a una planilla de cálculo que luego fue utilizada para la obtención cruda de los datos.

Para el análisis de las variables estudiadas se utilizó el programa de estadística STATA9. Para las variables no paramétricas se realizó el *test* de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), y *t* de Student para las paramétricas.

## RESULTADOS

Se estudiaron en total 106 pacientes. De estos, 50 eran del sexo masculino (47,17%) y 56 del femenino (52,83%). En la **Tabla 1** se resumen las características demográficas de los pacientes según el mecanismo fisiopatológico (IgE me-

**TABLA 3.** Relación del sexo con la probabilidad de presentar una prueba desencadenante de seguimiento negativa.

Población	$\chi^2$	p	IC95%*	Significancia
Todos los pacientes	2,49	0,11	0,058-1,485	ns §
IgE mediadas	6,24	0,0125	**	s †
Mixtas/celulares	0,71	0,4	0,0075-4,42	ns §
No gastrointestinales	3,41	0,064	0,065-51,35	ns §
Gastrointestinales	0,13	0,72	0,058-5,77	ns §

\*: intervalo de confianza del 95%. \*\*: al tener un cero en una celda, no se puede realizar un cálculo exacto del IC. §: no significativo estadísticamente (ns). †: significativo estadísticamente (s).

diada o mixta/celular), y según el tipo de patología presentada (No gastroenterológica) cuando las afecciones eran extradigestivas y (Gastroenterológicas). Todos los grupos fueron estadísticamente similares entre sí.

Del total, 13 pacientes (12,26%) presentaron pruebas de seguimiento positivas y 93 negativas (87,73%). En la **Tabla 2** se resumen los resultados de las pruebas de seguimiento realizadas clasificadas según su mecanismo fisiopatológico o su predominancia de cuadro clínico.

Se analizó la posible relación entre los resultados positivos de seguimiento y el mecanismo fisiopatológico subyacente. Esto dio como resultado  $\chi^2=0,55$  ( $p=0,45$ ) e IC95% de 0,41-6,52. Por otra parte, se compararon los dos grupos de cuadros clínicos separando los netamente gastrointestinales de aquellos ajenos al aparato digestivo. El resultado según el análisis fue  $\chi^2=0,08$  ( $p=0,77$ ) e IC95% de 0,30-4,48.

En la patología mediada por IgE se incluyeron 8 pacientes con antecedentes de anafilaxia. Cuatro de dichos pacientes presentaron una prueba positiva. La evaluación aislada de este antecedente como factor de riesgo para no resolver la APLV sin importar su origen fue  $\chi^2=9,47$  ( $p=0,002$ ) e IC95% de 1,26-42,92 (media: 7,82).

Se evaluó el sexo como posible factor de riesgo de presentar predominantemente alguna de las formas fisiopatológicas o clínicas. Los resultados a través del análisis de  $\chi^2$  se puede observar en la **Tabla 3**.

## DISCUSIÓN

Los desafíos doble ciego placebo controlados (DDCPC) constituyen el estándar de oro en el diagnóstico de la alergia alimentaria. La leche de vaca (o maternizada) es uno de los alimentos básicos, difícilmente reemplazable en la nutrición infantil y un componente importante en las rutinas sociales alimentarias<sup>17-19</sup>. Por este motivo, es importante hacer un diagnóstico adecuado de APLV<sup>20,21</sup>, pero también realizar un estrecho seguimiento para encontrar el momento en que el niño afectado pudiera haber resuelto espontáneamente su condición<sup>14</sup>. Este trabajo busca describir las características evolutivas de una población pediátrica con APLV respecto a su resolu-

ción espontánea a través de DDCPC y si existe alguna variable que pudiera influir en este desarrollo.

Como primer dato relevante, encontramos que el 87,73% de los pacientes, sin importar el mecanismo fisiopatológico subyacente o la entidad clínica involucrada, resuelven la APLV en un promedio de edad de 23,14 meses (media 19 m) confirmado a través de una prueba de DDCPC. Si se estratifica según los mecanismos fisiopatológicos o las entidades clínicas, podemos encontrar pequeñas variaciones que no son estadísticamente significativa (**Tabla 1**).

Este dato se contraponen con otros datos que encuentran estos porcentajes de resolución más adelante en la vida<sup>10,22,23</sup>. Aunque no se estudiaron específicamente las bandas de edad de resolución, el rango hasta 48 meses es más corto que la de otros estudios previos. La posible explicación de este problema es que el seguimiento de los pacientes esté sesgado por el centro de atención. De esta manera, centros de menor complejidad suelen tener pacientes con rápida tendencia a la resolución, mientras que los de referencia nacional o internacional presentan una población más compleja, de peor evolución y menores posibilidades de resolución espontánea<sup>24</sup>.

Otro punto de interés es que la prevalencia de pacientes con patología IgE mediada fue similar a la mixta o estrictamente celular. Si lo llevamos a patologías específicas, podemos ver que también es similar la presencia de entidades gastrointestinales que las extra digestivas.

Cabe destacar que se realizaron DDCPC en pacientes con anafilaxia. Este procedimiento podría estar contraindicado en estos individuos, pero las evidencias actuales avalan la posibilidad y necesidad de realizarlo para confirmar el diagnóstico de una manera relativamente segura<sup>25,26</sup>. El estudio de este diagnóstico como variable predictora de una evolución negativa, con falta de resolución de síntomas, indicó que aquellos niños que presentan como diagnóstico inicial anafilaxia tienen casi 8 veces más probabilidades de no resolver su APLV que el resto de los individuos que padecen otros tipos de expresiones clínicas ( $p=0,002$ ).

Cuando se evaluaron las edades de inicio de patología y de resolución de síntomas, no se encontraron diferencias significativas, lo que demuestra que, independientemente del mecanismo fisiopatológico subyacente o la patología expresada, las edades son similares para todos los diferentes grupos.

También se estudió la importancia del sexo en la resolución de la APLV. En este caso, fue significativo que los varones tuvieran una menor tendencia a la resolución espontánea que el sexo femenino cuando la patología era IgE mediada. En pacientes adultos, existiría una mayor percepción (aunque errada) del sexo femenino sobre el padecimiento de alergia alimentaria<sup>27</sup>. No se encontraron diferencias significativas según el sexo en las patologías mixtas/celulares o bien según fueran entidades gastrointestinales o no.

Esto es relevante, ya que este estudio se realizó desde servicios de alergia pediátrica y no desde la gastroenterología. Posiblemente sean de importancia dos cuestiones: la primera es que el médico alergista debería acercarse al conocimiento de las patologías gastroenterológicas y la segunda es que se debería comenzar a trabajar más estrechamente entre alergistas y gastroenterólogos.

Como resumen final, podemos afirmar que en nuestro centro de atención el 87,73% de los niños resuelven espontáneamente su APLV hacia los 2 años de vida, que el sexo masculino es un factor de riesgo de continuar con patología de APLV IgE dependiente y que el antecedente de anafilaxia es un importante factor de riesgo para no resolver la APLV, cualquiera fuera su presentación clínica.

Este trabajo aporta una primera experiencia en Argentina sobre el desarrollo del DDCPC como herramienta para seguimiento de pacientes con APLV. Demuestra que es un procedimiento factible y que es capaz de ofrecer un resultado confiable para el alta de los pacientes con APLV. La debilidad de este ensayo es que el número de pacientes por patología aún es limitado y se requiere de un seguimiento posterior de aquellos pacientes que no hayan resuelto su patología en edades más avanzadas. Por otra parte, es necesario que se profundicen los conocimientos locales sobre la prevalencia y formas de presentación clínica. Esto redundará en un beneficio adicional para la práctica diaria alergológica y gastroenterológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1119-28.e12.
2. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(3):230-9.
3. Allen KJ, Martin PE. Clinical aspects of pediatric food allergy and failed oral immune tolerance. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(6):391-401.
4. Berin MC. Mucosal antibodies in the regulation of tolerance and allergy to foods. *Semin Immunopathol* 2012;34(5):633-42.
5. Boyce JA, Assaïd A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
6. Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):394-9.
7. Cong YJ, Li LF. Identification of the critical amino acid residues of immunoglobulin E and immunoglobulin G epitopes in beta-lactoglobulin by alanine scanning analysis. *J Dairy Sci* 2012;95(11): 6307-12.
8. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;113(5):805-19; quiz 820.
9. Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Cow milk protein allergy through human milk. *Arch Pediatr* 2012;19(3):305-12.
10. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116(6): 862-7.
11. Nocerino R, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow milk allergy. *Allergy* 2013;68(2):246-8.
12. Sampson HA. Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(3):257-61.
13. Sampson HA, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1260-74.
14. Fiocchi A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 Suppl 21:1-125.
15. Mendonca RB, et al. Open oral food challenge in the confirmation of cow milk allergy mediated by immunoglobulin E. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(1):25-30.
16. Toca MC, Sosa PC, Furnes R, Cruchet S. Consenso Iberoamericano en el diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. <http://www.laspghan.org/index.php/documentos/gastroenterologia/item/176-nuevo-aply-consenso-iberolacionamericano>. Revisado Julio 2013, 2011.
17. Agostoni C, Turck D. Is cow milk harmful to a child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(6):594-600.
18. Huang F, Kim JS. IgE-mediated cow milk allergy in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(6):630-40.
19. Pyrhonen K, et al. Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1-4 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(4):328-38.
20. Ahrens B, et al. Differential diagnosis of food-induced symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(1):92-6.
21. Terracciano L, et al. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(3):316-22.
22. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(1):8-12.
23. Wood RA, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-12.
24. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1631-7.
25. Vlieg-Boerstra BJ, et al. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clin Exp Allergy* 2008;38(12):1935-42.
26. Simons FE, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1 Suppl):S2-4.
27. Young E, et al. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343(8906):1127-30.

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DÉFICIT SELECTIVO DE IGA COMPARADOS CON UN GRUPO CONTROL

## Clinical and laboratory features in pediatric patients with selective IgA deficiency compared to a control group

Natalia A. Lozano<sup>1</sup>, Alejandro Lozano<sup>2</sup>, Ricardo J. Saranz<sup>3</sup>, Ma. Fernanda Agresta<sup>4</sup>, Laura V Sasía<sup>1</sup>, Luciano Ianiero<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** El déficit selectivo de IgA (DSIgA) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) más frecuente. Las principales manifestaciones clínicas son las infecciones, los síntomas gastrointestinales, las enfermedades alérgicas y autoinmunes y las neoplasias. **Objetivos.** Describir las características clínicas y los valores séricos de IgG e IgM de los pacientes con diagnóstico de déficit selectivo de IgA comparado con una población control con infecciones recurrentes.

**Población y métodos.** Estudio observacional y analítico, en el que se incluyeron niños y adolescentes entre 4 y 18 años en dos grupos: uno con DSIgA y otro, control, con infecciones recurrentes sin DSIgA. Se estableció edad de inicio de síntomas, de consulta y de diagnóstico, sexo, cantidad de síntomas presentes, internaciones, enfermedades alérgicas y autoinmunes y dosaje sérico de inmunoglobulinas A, G, M y E.

**Resultados.** Se estudiaron 42 pacientes con DSIgA y 82 controles. Los principales motivos de consulta en el grupo DSIgA fueron la infección respiratoria (57,14%) y las patologías alérgicas (54,76%). El grupo DSIgA tuvo asociación con autoinmunidad ( $p=0,01$ ), se internaron con mayor frecuencia ( $p=0,02$ ) y tenían más antecedentes familiares positivos de IDP ( $p=0,04$ ) que los controles. Los valores de IgG se encontraron más elevados en el grupo con DSIgA ( $p<0,0001$ ). Existió asociación entre el nivel sérico de IgM y el de IgG ( $p<0,0001$ ).

**Conclusiones.** Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con DSIgA son las infecciones respiratorias recurrentes y las enfermedades alérgicas. Las manifestaciones autoinmunes, las internaciones y el incremento de IgG fue mayor en el grupo con DSIgA que en el grupo con infección respiratoria recurrente sin DSIgA.

**Palabras clave:** infecciones recurrentes, inmunodeficiencia primaria, inmunoglobulinas.

### ABSTRACT

**Introduction.** Selective IgA deficiency (SIgAD) is one of the most frequent primary immunodeficiency (PID). The main clinical findings are infections, gastrointestinal symptoms, allergic and autoimmune diseases and cancer.

**Objectives.** To describe the clinical characteristics and serum levels of IgG and IgM of patients diagnosed SIgAD compared to a control group with recurrent infections.

**Population and methods.** Observational and analytical study, which included children and adolescent aged 4 to 18 years in two groups: one with SIgAD and other recurrent infections control without SIgAD. Age was established at onset, consultation and diagnosis as well as sex, number of symptoms, hospitalizations, allergic and autoimmune diseases and serum dosage of immunoglobulin A, G, M and E.

**Results.** We studied 42 patients with SIgAD and 82 controls. The main reasons for visits to the group SIgAD were respiratory infection (57.14%) and allergic diseases (54.76%). SIgAD group had association with autoimmunity ( $p = 0.01$ ), were admitted more frequently ( $p = 0.02$ ) and had more positive family history of PID ( $p = 0.04$ ) than controls. IgG values were highest in the SIgAD group ( $p < 0.0001$ ). There was an association between IgM and IgG's levels ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The main clinical manifestations of patients with SIgAD are recurrent respiratory infections and allergic diseases. Autoimmune diseases, hospitalizations and increased IgG were higher in the group with SIgAD compared with the group with recurrent respiratory infection without SIgAD.

**Key words:** recurrent infections, primary immunodeficiency, immunoglobulin

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):49-53

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades raras que predisponen al individuo a padecer in-

fecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes, neoplasias y otras alteraciones por disregulación inmune<sup>1</sup>.

El déficit selectivo de IgA (DSIgA) en la clasificación realizada por la Unión Internacional de Sociedades de

1. Médico de Planta. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba. Docente. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

2. Jefe de Servicio. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba. Profesor Titular. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

3. Médico de Planta. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba. Profesor Adjunto. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

4. Docente. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

Trabajo científico realizado en el marco de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Medicina, Carrera de Postgrado en Alergia e Inmunología, y la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Correspondencia: nalozano@yahoo.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 08/2013 | Aceptado: 08/2014

Inmunología (IUIS) se encuentra en el grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos<sup>2</sup> y es la IDP más frecuente<sup>1,3</sup>, con una prevalencia en caucásicos de 1/500<sup>4,5</sup> y una amplia variación relacionada con la etnia entre 1/143 a 1/18500<sup>6</sup>.

El DSiGA se define por la presencia de valores séricos de IgA menores a 7 mg/dl, con niveles normales de IgM e IgG en niños mayores de 4 años con el resto de la valoración del sistema inmune normal<sup>7</sup>; otros autores consideran valores patológicos de IgA menores a 5 mg/dl<sup>3,4,8</sup>. Aunque la evaluación del sistema inmunológico es normal a excepción del dosaje de IgA, algunos autores han informado niveles séricos de IgG e IgM por encima de los valores normales para la edad en los niños que padecen DSiGA<sup>9-11</sup>.

La mayoría de los individuos con DSiGA no presentan síntomas y es un hallazgo de laboratorio; sin embargo, cuando las manifestaciones clínicas están presentes, las más frecuentes son las patologías alérgicas, las infecciones respiratorias y las enfermedades autoinmunes. Los sistemas más frecuentemente afectados son el gastrointestinal y el respiratorio<sup>3,4</sup>.

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de déficit selectivo de IgA.
- Investigar los valores de IgG e IgM en niños con déficit selectivo de IgA comparado con los de una población control con infecciones recurrentes.

## POBLACIÓN, MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional y analítico. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de DSiGA comparados aun grupo control de niños con infección respiratoria recurrente (IRR) que consultaron al Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola (SAI-CURF).

**Criterios de inclusión:** 1. Grupo de estudio: niños y adolescentes de ambos sexos, entre 4 y 18 años con diagnóstico de déficit selectivo de IgA basado en la presencia de un valor de IgA sérica menor de 7 mg/dl, sin déficit de IgG e IgM de la base de datos de IDP del SAI-CURF, denunciados hasta marzo del año 2013 en el registro LASID. 2. Grupo control: niños y adolescentes de ambos sexos, entre 4 y 18 años que consultaron al SAI-CURF por infecciones recurrentes de vía aérea, sin déficit de ningún isotipo de inmunoglobulinas, con un muestreo sucesivo entre junio de 2011 a octubre de 2012.

Se definió infección respiratoria recurrente a la existencia de más de 6 episodios de infecciones de vía aérea superior y/o más de 3 otitis media aguda y/o más de una sinusitis aguda y/o más de una bronconeumonía en un año<sup>12</sup>.

**TABLA 1.** Características generales de la población estudiada.

Variables	DSiGA (n=42)	Controles (n=82)	p
Sexo masculino, n (%)	27 (64,29)	46 (56,10)	0,709
Edad inicio de los síntomas años mediana (Q1-Q3)	3 (2-4,67)	3 (1-4)	0,36
Edad de consulta años mediana (Q1-Q3)	6,42 (4,83-9,33)	5,08 (4,25-6,83)	0,028
Edad de diagnóstico años mediana (Q1-Q3)	6,42 (5-9,33)	5,17 (4,5-7,25)	0,037

**Criterios de exclusión:** Pacientes con DSiGA asociados a otros defectos inmunológicos y los que recibieron tratamiento con gammaglobulina.

Se evaluó edad de inicio de los síntomas, de consulta y de diagnóstico, y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al momento del diagnóstico.

Se analizaron los diagnósticos clínicos, las causas y el número de internaciones, antecedentes familiares de alergia y de inmunodeficiencias primarias, considerando positivo la presencia de al menos un familiar con diagnóstico de IDP<sup>13</sup>.

Se analizaron los resultados de los dosajes de IgA, IgG, IgM e IgE y de las pruebas cutáneas para alérgenos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron prueba de normalidad de Shapiro Wilks para determinar la distribución de las variables cuantitativas y la estadística descriptiva de estas.

Se efectuaron comparaciones entre los grupos de pacientes con DSiGA y control mediante prueba de chi-cuadrado de independencia para variables cualitativas y mediante prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para establecer la relación entre IgG e IgM se realizaron análisis de regresiones múltiples con el logaritmo de las variables originales. Se analizó la relación entre los pacientes que poseen valores superiores a lo normal en los dosajes de IgG e IgM mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel. Se considero un valor de  $p < 0,05$  para establecer significación estadística.

## ASPECTOS ÉTICOS

Se cumplió con la normativa de la Declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas de ANMAT y Ley Provincial N° 9694. Se aseguró la protección de datos personales de los pacientes según la Ley 25.326. Fue aprobado por Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Se solicitó consentimiento informado para el uso de los datos.

## RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes con diagnóstico DSiGA y 82 en el grupo control cuyas características generales se observan en la **Tabla 1**.

**TABLA 2.** Enfermedad alérgica y sus expresiones fenotípicas.

	DSIgA	Controles	p
MC por enferm.alérgica, n (%)	23 (54,76)	33 (40,24)	0,124
AHF alergia positivos, n (%)	28 (66,7)	43 (52,4)	0,2705
IgE, mediana (Q1-Q3)	98,5 (7,7-242)	63 (17,4-231)	0,721
IgE elevada, n (%)	24 (57,14)	35 (42,7)	0,127
Pruebas cutáneas posit, n (%)	17 (40,48)	27 (32,93)	0,3324

MC: motivos de consulta. AHF: antecedentes heredo-familiares.

La mediana de edad de consulta y diagnóstico fue significativamente mayor en los pacientes con DSIgA en comparación con el grupo control, diferencia no encontrada con la de edad de inicio de los síntomas (Tabla 1).

La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del laboratorio, que confirma el diagnóstico de DSIgA o lo descarta, fue de 3,71 años (Q1: 1,58-Q3: 5,83) en el grupo de pacientes con DSIgA y de 3 años (Q1: 1,75-Q3: 4,08) en el grupo control ( $p=0,2596$ ). No se encontraron diferencias en el número de patologías que presentaban los pacientes de los diferentes grupos en los antecedentes personales al momento de la consulta ( $p=0,808$ ).

El análisis de los diagnósticos clínicos demostró que el 57,14% (24 pacientes) del grupo con DSIgA consultaron por infecciones respiratorias, siendo la otitis media la patología más frecuente.

Hubo asociación significativa entre DSIgA y las manifestaciones autoinmunes ( $p=0,0143$ ). De los tres (7,14%) pacientes con enfermedad autoinmune, dos presentaron tiroiditis (uno con uveítis) y uno artritis reumatoidea juvenil.

La manifestación clínica de enfermedad alérgica fue uno de los motivos más frecuentes de consulta en los DSIgA (23/42) (Figura 1). Los diagnósticos fueron: rinitis alérgica ( $n=15$ ; 65,2%), asma ( $n=12$ ; 52,17%), dermatitis atópica ( $n=4$ ; 17,39%), urticaria ( $n=2$ ; 8,7%) y alergia alimentaria ( $n=1$ ; 4,35%). Su incidencia y sus diferentes expresiones fenotípicas asociadas a IgE elevada, pruebas cutáneas y antecedentes heredo-familiares fueron similar en ambos grupos (Tabla 2).

Dos pacientes del grupo con DSIgA presentaron el antecedente familiar de madre con DSIgA, y no se observaron antecedentes de IDP en los paciente del grupo control ( $p=0,047$ ). No existió antecedente de consanguinidad en los grupos estudiados.

Los DSIgA tuvieron más internaciones por causa infecciosa que los pacientes controles, 26,19% (11 pacientes) y 8,54% (7 pacientes), respectivamente ( $p=0,023$ ). Las causas de internación del grupo con DSIgA fueron: neumonía (5 pacientes), gastroenteritis (3 pacientes), síndrome febril (un paciente), celulitis (un paciente) y artritis séptica (un paciente).

El comportamiento de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas séricas, sus medianas y el número de

pacientes con valores por encima de los dos desvíos estándar, entre los grupos se describen en la Tabla 3.

El incremento de los valores de IgM se asoció con el de IgG ( $p<0,0001$ ) en ambos grupos (Figura 2), pero de manera diferente ( $p<0,0001$ ): en el grupo con DSIgA la IgG aumentó 0,79 por cada unidad de IgM y en el grupo control, 1,75 por cada unidad de aumento de la IgM.

## DISCUSIÓN

El déficit selectivo de IgA es la inmunodeficiencia primaria humoral más frecuente, muchas veces asintomática<sup>1,3,5</sup>. El criterio diagnóstico definitivo se corresponde a un paciente mayor de 4 años con niveles séricos de IgA menores de 7 mg/dl con IgG e IgM normales y con exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia<sup>7</sup>.

Las principales manifestaciones clínicas de los niños con DSIgA de nuestro estudio fueron las infecciones respiratorias recurrentes seguidas por las enfermedades alérgicas, gastrointestinales y autoinmunes, hallazgos que coinciden con lo descrito por otros autores<sup>5,6,9,10</sup>.

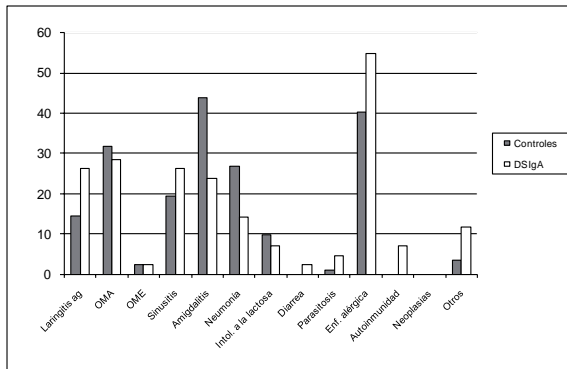
La asociación entre DSIgA y aumento de manifestaciones alérgicas es un hecho controversial<sup>5,6,9,14</sup>. En nuestro estudio la incidencia de enfermedades alérgicas fue mayor en los pacientes con DSIgA que en el grupo control, pero no tuvo diferencias estadísticas significativas, lo que podría estar influenciado por el sesgo que representa la elección de un grupo control de pacientes que consultan a un servicio especializado. Al igual que otros autores<sup>15</sup>, la manifestación alérgica más frecuente en los niños con DSIgA fue la rinitis seguida por asma, hallazgo que difiere de otros estudios en los que fue más frecuente asma, seguida por rinitis alérgica<sup>10</sup>.

Las manifestaciones de autoinmunidad en pacientes con DSIgA son más frecuentes en la edad adulta (segunda década de la vida), aunque se ha descrito en un significativo porcentaje de los niños que padecen esta inmunodeficiencia<sup>6,10,15</sup>. Las patologías autoinmunes más prevalentes descritas en niños son la enfermedad tiroidea, artropatía, enfermedad celíaca, anemia hemolítica autoinmune y lupus eritematoso sistémico<sup>6</sup>. En el grupo estudiado el diagnóstico de autoinmunidad se correspondió con tiroiditis y artritis reumatoidea juvenil, con una frecuencia menor a la descrita en la bibliografía<sup>6,10,15</sup>, lo cual podría ser atribuido a la temprana edad de diagnóstico. Se ha descrito que los niños con DSIgA pueden presentar autoanticuerpos positivos aún en ausencia de autoinmunidad<sup>6,9,15,16</sup>. En nuestra investigación no se evaluó la presencia de autoanticuerpos sin la sospecha clínica de la enfermedad autoinmune.

La asociación entre enfermedades malignas y DSIgA ha sido reportada en casos esporádicos y en edades mayores<sup>6</sup>.

**TABLA 3.** Valores de inmunoglobulinas en grupo con DSiGA y control.

	IgA		IgG		IgM	
	Mediana (Q1-Q3)	n>2DS (%)	Mediana (Q1-Q3)	n>2DS (%)	Mediana (Q1-Q3)	n>2DS (%)
<b>DSiGA</b>	1,5 (0-5)	0 (0)	1244,9 (991-1602)	19 (45,24)	115 (79-138)	20 (47,62)
<b>Control</b>	112,5 (84-152)	13 (15,85)	919,5 (814-1078)	4 (4,88)	116 (80-114)	50 (60,98)
<b>P</b>	<0,0001	< 0,0001	<0,001	<0,001	0,52	0,13

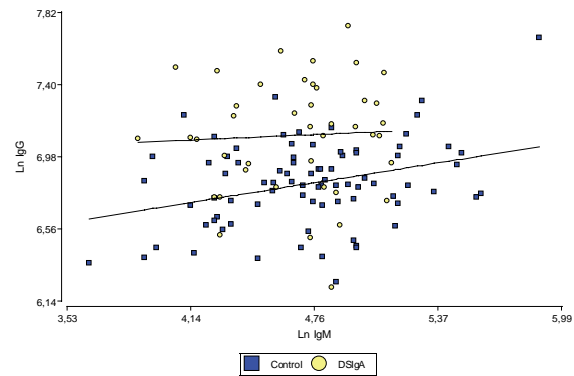
**Figura 1.** Proporciones de diagnósticos clínicos en los pacientes.

Nuestra investigación, que incluyó una población exclusivamente pediátrica, no demostró la presencia de enfermedad maligna, lo cual coincide con la experiencia de otros autores que analizaron un grupo etario similar<sup>17,18</sup>.

La edad de consulta y de diagnóstico fue mayor en los niños con DSiGA; el inicio y la cantidad de síntomas no tuvieron diferencias entre los grupos. Estas observaciones demuestran que las manifestaciones del DSiGA, en general, son leves y por lo tanto el médico debe estar alerta para realizar un diagnóstico temprano. Si bien las manifestaciones clínicas fueron en su mayoría leves, la frecuencia de internaciones por causas infecciosas fue mayor en los niños con DSiGA, lo cual respalda que los desórdenes inmunológicos predisponen al individuo a patologías con evolución más compleja.

Se han descrito diversos patrones de herencia familiar de DSiGA, autosómica dominante, autosómica recesiva y patrones de transmisión esporádica<sup>2,6,9</sup>. Encontramos asociación entre el diagnóstico de DSiGA y la presencia de antecedentes familiares positivos para IDP, aunque la falla genética definitiva permanece desconocida<sup>2,11</sup>.

Los valores de IgG e IgM están elevados en los pacientes con DSiGA<sup>9,10,17</sup>, hallazgo que fue corroborado por nuestro estudio, aunque el número de pacientes con IgG e IgM elevada fue menor y mayor, respectivamente, que la reportada previamente<sup>9</sup>. Observamos un incremento de la IgE sérica en una proporción mayor a la referida en otros tra-

**Figura 2.** Relación entre los incrementos de IgM e IgG en el grupo con DSiGA y en controles.

bajos<sup>9,17</sup>. Esta diferencia se debería a que utilizamos un punto de corte de acuerdo a la edad y no un valor fijo como en otra publicación<sup>9</sup>.

Se ha postulado que los pacientes con DSiGA elevan la IgG y la IgM para compensar su déficit inmunológico<sup>16</sup>, pero no existen estudios comparativos con grupos de niños sanos que lo confirmen. Nuestro análisis cuantitativo comparativo de IgG e IgM fue realizado con una población sin DSiGA pero con infecciones recurrentes, encontrándose una asociación significativa en el aumento de IgG en relación con el DSiGA. El número de niños con IgG de más de 2DS para la edad puede no ser suficiente para explicar un mecanismo compensador, por lo que, probablemente, se atribuya a una respuesta fisiológica frente a estímulos antigénicos.

Al evaluar la relación entre los valores de IgG e IgM entre los grupos encontramos que tuvieron una relación positiva, es decir, a medida que aumentó la IgM también lo hizo la IgG. La diferencia entre los grupos fue que los niños con DSiGA partieron de valores basales más elevados de IgG y tuvieron una pendiente de relación menos pronunciada. Esto también podría estar relacionado a la mayor exposición antigénica que sufrirían los niños con DSiGA, lo cual generaría una respuesta inmune secundaria de anticuerpos. No se encontró diferencia significativa en los niveles de IgM, lo que podría ser atribuido a que ambos grupos padecían infecciones recurrentes.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con DSIGa tienen como principales manifestaciones clínicas las infecciones respiratorias recurrentes y las enfermedades alérgicas.

Las manifestaciones autoinmunes son más frecuentes que en los niños con infecciones recurrentes sin DSIGa.

Las manifestaciones clínicas son, en general, leves y semejantes a los niños sin déficit inmunológico con infección recurrente.

Existe un incremento de los valores del isotipo de inmunoglobulina G en los niños con DSIGa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2011;167:479-491.
- Al-Herz W, Bousfiha Aziz, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in immunology* 2014; 5:1-33.
- Aghamohammadi A, Abolhassani H, Biglari M, Abolmaali S, Moazzami K, et al. Analysis of switched memory B cells in patients with IgA deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:462-468.
- Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento *An Pediatr (Barc)* 2012;76(5):261-267.
- Stiehm E., Ochs HD, Winkelstein JA (Eds.), *Immunologic Disorders in Infants & Children*, 5th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 2004.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30:10-6.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-197.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:S1-S63.
- Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol* 2012; 32:961-966.
- Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, et al. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol* 2010; 30:761-765.
- Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Nadir N, et al. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol* 2010; 137, 374-383.
- Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol* 2009; 20(7):693-698.
- Lozano NA, Lozano A , Sasia LV, Saranz RJ , Agresta MF , Bovina Martijena MP , Ianiero L, Grenat AR. Comparación clínica entre pacientes con déficit selectivo de inmunoglobulina A y otras inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):141-145.
- Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004;111:93-7.
- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008;28:S56-61.
- Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
- De Laat PC, Weemaes CM, Gonera R, van Munster PJ, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood-a follow-up report. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:798-804.
- Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130:495-500.

# INMUNOGLOBULINA E: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE SU ROL EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

## Immunoglobulin E: review and update their role in health and disease

Florencia Baillieu<sup>1</sup>

### RESUMEN

Ante la sospecha clínica de una enfermedad alérgica, la elevación de los valores de inmunoglobulina E (IgE) en sangre es uno de los parámetros tenidos en cuenta para certificar su diagnóstico. De esta manera, muchos médicos sólo derivan pacientes al alergólogo cuando, en un examen de rutina, observan una IgE por encima de valores normales sin tener en cuenta si existen síntomas que hagan pensar en un mecanismo de hipersensibilidad. Si bien es reconocida su trascendencia en la patogenia de la reacción alérgica, existen otros mecanismos capaces de mediar este tipo de reacción. Este trabajo intenta profundizar en las características estructurales, funcionales y de regulación de la IgE, evidenciándose la relevancia de su dosaje en distintas enfermedades de fisiopatogenia presuntamente alérgica, lo que conduce el pensamiento médico hacia patologías inmunoalérgicas sin IgE elevada, sospechándose su posible rol fisiológico en ausencia de enfermedad.

**Palabras claves:** inmunoglobulina E y enfermedad alérgica, generalidades de IgE, hiper IgE.

### ABSTRACT

The elevation of the values of Immunoglobulin E (IgE) levels, causing the clinical suspicion of an allergic disease, is one of the parameters taken into account to certify their diagnosis. Thus, many doctors only refer patients to an allergist when in a routine examination; they observed IgE above normal values regardless if there are symptoms that suggested a mechanism of hypersensitivity.

While it is recognized its importance in the pathogenesis of allergic reaction, there are other mechanisms that can mediate this type of reaction. This work attempts to deepen the structural, functional and regulation of IgE features, demonstrating the relevance of their dosage in different allergic diseases allegedly pathogenesis, leading medical thought to immuno-allergic diseases without elevated IgE, suspecting a possible physiological role in the absence of disease.

**Key words:** immunoglobulin E and allergic disease, IgE generalities, hyper IgE.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):54-66

## INTRODUCCIÓN

Un factor común entre las distintas patologías que dependen de la condición atópica es la marcada elevación de la inmunoglobulina E (IgE). Ante la sospecha clínica de una enfermedad alérgica, uno de los parámetros en los que se apoya su diagnóstico es la elevación de los valores de este anticuerpo en sangre. De esta manera, muchos médicos solo derivan pacientes al alergólogo cuando, en un examen de rutina, observan una IgE por encima de valores normales, sin tener en cuenta si existen síntomas que hagan pensar en un mecanismo de hipersensibilidad. El dosaje de la IgE sérica total pasaría a cobrar un protagonismo esencial como marcador de enfermedad alérgica y, por el contrario,

pacientes con clara sintomatología atópica muchas veces no son derivados al especialista, precisamente porque tienen valores normales.

Este trabajo intenta determinar que, si bien es reconocida su función central en la patogenia de la reacción alérgica, existen otros mecanismos capaces de mediar este tipo de reacción. Se reconoce la existencia de una relación estrecha entre la activación Th2 y la producción de IgE que caracteriza a los individuos atópicos, pero también existen estudios que describen otras posibles rutas de elaboración de IgE fuera de la vía clásica dependiente de células con perfil de citoquinas Th2. A medida que se profundiza sobre las características estructurales, funcionales y de regulación de la IgE, se evidencia la relevancia de su dosaje en distintas enfermedades de fisiopatogenia presuntamente alérgica y se amplía el pensamiento médico ante patologías inmunoalérgicas sin IgE elevada, vislumbrándose su posible rol fisiológico en ausencia de enfermedad<sup>1</sup>.

## GENERALIDADES DE LA IGE

### ESTRUCTURA, SÍNTESIS Y REGULACIÓN

Al igual que el resto de las inmunoglobulinas, su estructura molecular se compone de dos cadenas ligeras y dos

1. *Pediatra y Alergóloga. Hospital Materno Infantil "Vittorio Teta-manti" y Centro de Asma y Alergia de Mar del Plata. Provincia de Buenos Aires, Rep. Argentina.*

Correspondencia: fbaillieu@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 04/2015 | Aceptado: 07/2015

cadena pesada idénticas. En el caso de la IgE, dos cadenas pesadas epsilon ( $\epsilon$ ) con cinco dominios, un dominio adicional (C $\epsilon$ 2) respecto de las otras inmunoglobulinas, el cual la hace más pesada que las demás y le otorga mayor flexibilidad y capacidad de ensamble con el alérgeno y sus receptores<sup>2,3</sup>.

Los anticuerpos son producidos por células plasmáticas programadas para generar IgM, pero que se someten a un "cambio de isotipo" produciendo IgE con la misma especificidad antigénica que les dio origen<sup>3</sup>. En otras palabras, la IgE es sintetizada y secretada por las células plasmáticas derivadas de células B que han sido sometidas al cambio de clase de cadena pesada. Este proceso requiere de complejas interacciones físicas (receptores de membrana) y químicas (citoquinas, etc.) entre células B y T<sup>1,4,6</sup>. Dos señales se activan para generar el "switch" o "cambio de isotipo" en la primera señal, intervienen IL-4 o IL-13 dentro de un contexto Th2. La interacción de estas citoquinas con sus respectivos receptores (IL-4R y IL-13R) ubicados en linfocitos B, activa la transcripción vía STAT-6 del locus S para el isotipo IgE específico. La segunda señal es generada por la interacción entre el CD40 de células B y el CD40L de células T, en donde se activa el cambio en la recombinación del ADN para la expresión de la nueva clase de inmunoglobulina. Se requiere además la intervención del factor nuclear kappa  $\beta$  (NF $\kappa$  $\beta$ ) y la activación de la enzima deaminasa inducida por activación de citidina (AID) que está involucrada en la reparación del ADN y que en este caso se encarga de la hipermutación somática del cambio de clase<sup>3</sup>. Publicaciones recientes han descripto una vía secuencial para el cambio de isotipo desde IgM a un intermediario, IgG1, y finalmente a IgE<sup>7</sup>.

Todos estos acontecimientos se inician cuando el alérgeno es captado por una célula presentadora de antígeno (CPA) y luego procesado en fragmentos llamados péptidos antigénicos, que posteriormente son presentados en el contexto del CMH Clase II a los linfocitos Th2. Esta interacción es la que induce la expresión y secreción de IL-4 e IL-13 por mastocitos y basófilos, necesarias para la iniciación del "switch" de isotipo. Son los basófilos los que luego de su activación generan mayores niveles de interleuquinas, lo que sugiere que son los responsables de la amplificación policlonal de la producción de IgE y diferenciación de los linfocitos hacia un perfil Th2.<sup>3</sup>

Las células B cambian de isotipo para producir IgE específica contra un determinado antígeno principalmente en el tejido linfóide asociado a mucosa (MALT) de amígdalas y adenoides. También se producen grandes cantidades de IgE en tejidos periféricos, en donde se encuentra estrechamente unida a células cebadas y basófilos por medio de su receptor de alta afinidad (Fc $\epsilon$ RI)<sup>7</sup>. Los niveles de IgE libre en suero son los más bajos de todas las clases de inmunoglobulinas ( $5 \times 10^8$  mg/ml en sujetos sanos compara-

dos con 9 mg/ml para IgG1 y 3 mg/ml para IgA1).<sup>3</sup> Otra diferencia con respecto al resto de la familia de las inmunoglobulinas es su vida media corta en suero (alrededor de 2 días) en comparación con IgG1 y IgA1 (alrededor de 21 y 6 días, respectivamente)<sup>3,8-10</sup>.

**Tabla.** Concentración de inmunoglobulinas en sangre<sup>10</sup>.

Isotipo	Concentración (mg/ml)	Vida media en suero (d)
IgD	0,03	3
IgM	1,5	10
IgG <sub>1</sub>	9,0	21
IgG <sub>2</sub>	3,0	20
IgG <sub>3</sub>	1,0	7
IgG <sub>4</sub>	0,5	21
IgA <sub>1</sub>	3,0	6
IgA <sub>2</sub>	0,5	
IgE	$5 \times 10^{-5}$	2

Una vez que se ha realizado el cambio de isotipo a IgE, la célula B que se encuentra en el centro germinal del folículo linfóide se somete a la maduración de afinidad y se diferencia principalmente en células plasmáticas de corta duración que producen IgE de alta afinidad. Otras células B se diferencian en células plasmáticas de larga duración que migran a la médula ósea y otras se convierten en células B IgE memoria. No está bien definido cuál es el mecanismo para tal o cual camino, pero reviste importancia para la memoria humoral que todas las clases de células plasmáticas formadas expresan el receptor BCR en su superficie que, al detectar un nuevo contacto con el antígeno que le dio origen, reacciona rápidamente secretando IgE específica<sup>5,7,10</sup>.

Los estudios que demuestran que la IgE puede ser producida fuera de la clásica vía dependiente de células con perfil Th2 describen mecanismos T independientes. Se ha postulado que diversas sustancias pueden actuar como adyuvantes y estimulantes de la producción policlonal de IgE. Un ejemplo son las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*, también conocidas como "superantígenos" que parecen ser capaces de estimular la inflamación eosinofílica y también de unirse a las inmunoglobulinas a través de la región constante, fuera del sitio de unión convencional. No se conoce el mecanismo exacto de esta vía ni por qué aumenta solo la producción de IgE, pero esta hipótesis parte de asumir que más de un tercio de la población presenta en la mucosa nasal colonización por *S. aureus* que junto con ácaros y otros alérgenos en pacientes con rinitis pueden desencadenar, a través de los superantígenos, una respuesta IgE en la vía aérea.<sup>12</sup>

Otros ejemplos de sustancias que pueden ser promotoras de respuesta IgE mediada son el humo de cigarrillo, la infección por Citomegalovirus (CMV) y la enfermedad injerto contra huésped (EICH).<sup>11</sup>

## RECEPTORES DE IGE

La IgE ejerce sus funciones biológicas actuando dentro de un complejo proteico que forma con sus receptores de membrana celular. Existen dos tipos de receptores de IgE que se encuentran en la superficie de mastocitos, basófilos y otras células inmunocompetentes: los de alta afinidad (FcεRI) y los de baja afinidad (FcεRII o CD23)<sup>1-3,9,10</sup>. La expresión de ambos receptores se ve reforzada por la unión de la IgE, de manera que los niveles de IgE circulante actúan como estímulo positivo para su expresión.

El receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) existe en dos formas, una forma tetramérica αβγ2 que se expresa en mastocitos y basófilos, y una forma trimérica αγ presente en células de Langerhans, células dendríticas y monocitos. En estado inactivo, estas células se recubren con los receptores FcεRI unidos a diversas moléculas de IgE por medio de la cadena α y ante el ingreso de un antígeno multivalente en el entorno de la célula, se une a la IgE, haciendo que los receptores se agrupen en la superficie celular generando el entrecruzamiento o *crosslinking* para la activación celular y la subsecuente liberación de mediadores inflamatorios preformados de los gránulos citoplasmáticos (histamina, triptasa, TNF-α), así como la transcripción y liberación de citocinas, de leucotrienos (LTC4) y prostaglandinas (PGD2)<sup>6</sup>. La fuerza de la señal de activación depende de la polivalencia del alérgeno, es decir, del número de sitios para la unión de la IgE, del entrecruzamiento entre ellas y de la afinidad para los epítopos.

El receptor de baja afinidad para la IgE (FcεRII o CD23) se distingue estructuralmente de casi todos los otros receptores de inmunoglobulinas ya que pertenece a la superfamilia de las lectinas calcio dependientes y está presente en una gran variedad de células<sup>6,12</sup>. La forma constitutiva expresada, CD23a, sólo está presente en las células B, mientras que la forma inducible, CD23b, está presente en las células B, células T, células dendríticas, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células epiteliales, intestinales y plaquetas<sup>15,16</sup>. La denominación de baja afinidad no sería del todo correcta, ya que si bien la afinidad para IgE-Fc es baja ( $K_a \approx 10^6-10^7 \text{ M}^{-1}$ ) el efecto de avidéz logrado con el trímero conduce a una afinidad mayor ( $K_a \approx 10^8-10^9 \text{ M}^{-1}$ ), acercándose a la alta afinidad del FcεRI<sup>2</sup>. Entre sus funciones, el CD23 media la regulación de IgE, la diferenciación de las células B, la activación de monocitos y la presentación antigénica<sup>3</sup>.

El CD23 regula la síntesis de IgE actuando como amortiguador o *buffer*, evitando la producción excesiva y concentraciones elevadas de IgE sérica libre. Además de su actividad como *buffer*, la unión de la IgE al CD23 de las células B inhibe la síntesis de IgE por medio de complejos mecanismos de señalización negativa. También se puede desprender de la membrana celular (sCD23) por

proteasas endógenas, creando una forma soluble que puede ser importante para la regulación positiva de la síntesis de IgE<sup>12,15,16</sup>.

El CD23 de células epiteliales interviene en la captura y presentación de antígenos así como en el transporte de complejos IgE-alérgeno desde el lumen a la mucosa para interactuar con mastocitos y células dendríticas, causando inflamación alérgica y el cambio de clase IgE local en las células B<sup>6,17</sup>. Esta función tiene relevancia debido a que puede representar el mecanismo de sensibilización temprana a ciertos alérgenos alimentarios en el tracto intestinal de los niños, ya que el feto se sensibilizaría por la deglución de líquido amniótico que contiene complejos alérgeno-IgE materna, generando síntomas alérgicos ante una nueva exposición en la vida postnatal<sup>18</sup>.

## GENÉTICA Y HOMEOSTASIS

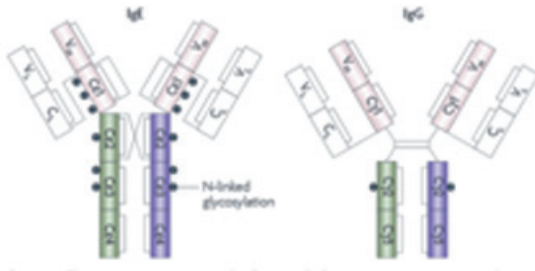
Los niveles totales y la regulación de la producción de IgE en suero están fuertemente influidos por factores genéticos. Los estudios del genoma completo han identificado varios *loci* que pueden ser importantes para la regulación de la IgE; sin embargo, a pesar de numerosos genes candidatos descritos, muy pocos se han asociado de manera consistente con los niveles de IgE total. La susceptibilidad genética de la respuesta IgE mediada probablemente sea causada por un patrón de polimorfismos en múltiples genes que regulan la respuesta inmunológica<sup>19</sup>.

Estudios familiares de casos y controles indicaron que los niveles de la IgE sérica total están determinados en gran medida por factores genéticos que son independientes de la respuesta de IgE específica y que se encuentra bajo un control genético más estricto que la enfermedad atópica en sí<sup>20</sup>. Un estudio alemán describe a gran escala, el gen que codifica para la cadena alfa del receptor de alta afinidad para la IgE en el cromosoma 1q23 y que está fuertemente asociado con los niveles de IgE total. Además este estudio también confirma la asociación de STAT6 con los niveles de IgE en suero<sup>21</sup>.

La síntesis de IgE parece estar confinada a la mucosa, con niveles bajos en circulación, aumentando aproximadamente 10 veces su concentración en individuos alérgicos<sup>3,12</sup>. Como se ha señalado anteriormente, su vida media en plasma es corta, pero una vez que se ha unido a los mastocitos, ella puede prolongarse cerca de dos semanas debido a la alta afinidad de esta interacción<sup>3</sup>. Esto justifica la existencia de mecanismos que regulan la distribución anatómica de la IgE para un funcionamiento óptimo y para conservar la salud del individuo (y tal vez incluso la supervivencia de la especie), por la supresión de su potencial como un mediador de la anafilaxia sistémica<sup>2,22</sup>.

## FUNCIONES DE LA IGE

A pesar de ser la inmunoglobulina que se encuentra en menor concentración en el suero humano, la IgE desem-



**Figura 1.** Comparación de estructura molecular entre IgE e IgG<sup>2</sup>.

peña la principal defensa contra las enfermedades parasitarias, especialmente las causadas por helmintos y algunos protozoos<sup>23,24</sup>, y también juega un rol clave en la patogenia de las enfermedades alérgicas inmediatas. Se la ha relacionado con la defensa antitumoral y con el desarrollo de enfermedades autoinmunes<sup>25</sup>. No se la considera fundamental para la defensa contra microorganismos bacterianos, debido a que carece de capacidad para activar el complemento y de participar en la opsonización bacteriana<sup>2</sup>. La función de la IgE implica interacciones específicas con una variedad de antígenos capaces de desencadenar una respuesta diferente dependiente del lugar donde se encuentren las células efectoras que las expresan.

Dado que tanto la IgE como los mastocitos se concentran en la mucosa de diferentes órganos, se encuentran en la primera línea de defensa frente a moléculas extrañas, por lo que la activación del complejo IgE-FCεRI en los diferentes órganos diana provoca signos y síntomas clínicos característicos: en la piel, dermatitis atópica o eccema; en la nariz, rinitis; en los ojos, prurito e inflamación conjuntival; en los pulmones, broncoconstricción, asma; y en el tracto gastrointestinal, gastroenterocolitis, etc.<sup>21</sup>. La interacción de IgE con su receptor en la superficie de los mastocitos conduce, en cuestión de minutos, a la llamada **fase temprana** de la reacción alérgica, mediada por liberación inmediata de mediadores preformados almacenados en gránulos citoplasmáticos y de mediadores lipídicos, sintetizados a partir de lípidos, fundamentalmente de la membrana nuclear. La activación también condiciona señales para que comiencen a producir citocinas y quimioquinas, las liberadas en esta primera fase, llevan a la **fase tardía** que implica el reclutamiento y la activación de células inflamatorias en los sitios donde se activaron los mastocitos<sup>26</sup>.

Los precursores de los mastocitos se generan en la médula ósea y migran a la mucosa antes de expresar FcεRI<sup>27</sup>. Este receptor es expresado en gran concentración en la superficie celular una vez que llega al tejido, probablemente como resultado de la regulación positiva de IgE mediada

por los mismos receptores de alta afinidad<sup>22,28</sup>. Las concentraciones necesarias de IgE para que se genere esta regulación son superiores a las normalmente presentes en la circulación, y puede ser acentuada por la síntesis local de IgE, la cual se discutirá más adelante<sup>2</sup>.

Existen otras funciones ejercidas tanto por la IgE como por el CD23 cuando interactúa con monocitos y eosinófilos, células efectoras que intervienen en la fase tardía de la inflamación alérgica. Como se destacó anteriormente, al igual que la regulación positiva para la expresión de los FcεRI ejercida por IgE, IL-4 e IL-13, también estimulan la expresión de CD23, lo que genera la activación para otras funciones útiles, tales como la remoción de complejos antígeno-IgE y la fagocitosis de patógenos parasitarios y tumorales<sup>29</sup>. La regulación positiva de CD23 también conduce a la liberación de fragmentos solubles implicados en la citotoxicidad IgE-independiente mediada por monocitos. Los fragmentos de CD23 al unirse a αMβ2-integrina y αβ2-integrina de la membrana del monocito producen factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 y IL-6<sup>30</sup>, que probablemente actúen secuencialmente en la muerte celular y la consiguiente eliminación del patógeno. En el desempeño de sus funciones, los monocitos y eosinófilos inevitablemente causan algunos daños en células vecinas del tejido afectado.<sup>31</sup>

## METODOLOGÍA PARA LA MEDICIÓN DE IGE

### PRUEBAS *IN VITRO*

Los métodos tradicionales que se utilizan para la determinación de otras inmunoglobulinas no son aplicables para la IgE debido su baja concentración plasmática (ng/ml). Los métodos más utilizados para su medición son el radioinmunoensayo (RIA) y el enzoinmunoensayo (EIA), el cual se prefiere, ya que no requiere la manipulación de radioisótopos. En ambos, se emplea un anticuerpo anti-IgE humana inmovilizado en una fase sólida, que fija la IgE presente en el suero del paciente. En un segundo paso se incorpora un anticuerpo anti-IgE humana marcado, ya sea con una enzima que cataliza una reacción cromogénica (EIA), o con un isótopo radiactivo (RIA), con lo cual es posible cuantificar la IgE plasmática<sup>32</sup>.

Para la determinación de IgE alérgeno-específica, el primer ensayo comercial fue la prueba *radio alergo sorbent* o más conocida por sus siglas como RAST. El término **RAST** todavía se utiliza con frecuencia para referirse a ensayos *in vitro* para la detección de IgE específica, aunque los métodos modernos utilizan enzimas en lugar de radionúclidos. Actualmente se desarrollan métodos más sensibles que no requieren radiación, como los inmunoensayos, que en Argentina utilizan ELISA (*enzyme linked immuno-*

*sorbent assay*). Con este método, el antígeno inmovilizado, unido a la IgE específica del paciente, es detectado por anticuerpos anti-IgE unidos a una enzima, que es capaz de generar un producto que cambia de color y se mide mediante espectrofotometría.<sup>33</sup>

Los distintos ensayos comerciales de IgE específica se diferencian en múltiples aspectos: la composición de la mezcla de proteínas, la diferencia en la inmunogenicidad entre los distintos preparados, el área y estación en la que se recolectan los alérgenos, la cantidad de contaminantes cruzados en la muestra, la estabilidad del alérgeno y los anticuerpos utilizados como referencia. Por lo tanto, los diferentes laboratorios pueden producir resultados distintos debido a que podrían utilizar diferentes poblaciones de moléculas de IgE, lo que hace que los resultados no sean comparables.<sup>34</sup>

### PRUEBAS *IN VIVO*

Las pruebas cutáneas son la modalidad más rápida, sensible y eficiente para la detección de enfermedades IgE mediadas, ampliamente utilizadas en la práctica alérgica. Las técnicas más empleadas son el *prick test* e intradérmicas.<sup>35</sup>

La primera es considerada un bioensayo en el que se detecta la presencia de IgE alérgeno-específica, por lo que tiene un valor cualitativo igual o más sensible que el dosaje de IgE específica. Presentan alta sensibilidad (80-97%) y especificidad (70-95%) para aeroalérgenos, por lo que una reacción positiva implica que la IgE ligada a los mastocitos de la piel reconoce antígenos específicos provocando la degranulación y liberación de mediadores vasoactivos (reacción tipo I de Gell y Combs). Esta prueba permite extrapolar el resultado a los distintos órganos de choque blanco de las patologías alérgicas.<sup>36</sup>

Con respecto a las pruebas intradérmicas, el uso de diferentes diluciones permite identificar el umbral de sensibilización, lo que las convierte en una prueba semicuantitativa.

## NIVELES DE IGE EN SUERO

La IgE no atraviesa la placenta, por lo que la sensibilidad a alérgenos de una mujer sensibilizada no se transmite directamente a su descendencia por vía transplacentaria. Sin embargo, los alérgenos sí pueden pasar por la placenta y pueden producir en el feto IgE específica contra ese antígeno, por lo que la sensibilización puede ser generada intraútero a partir de la semana 11 de gestación, momento en el cual el hígado fetal comienza a producir su propia IgE.<sup>37,38</sup>

Múltiples inmunoensayos con IgE alérgeno específica han buscado poder distinguir la IgE del niño de la materna, pero la mayoría concluye que es muy complicado poder ser totalmente precisos debido a la alta probabilidad de contaminación con sangre materna durante el muestreo del cordón umbilical y la generada intraútero, por pe-

queñas hemorragias durante la última etapa del embarazo o en el momento del parto. Un estudio japonés mediante una técnica de *microarrays* altamente sensible, ha demostrado que los niños pueden tener IgE específica para alimentos y alérgenos inhalatorios desde el nacimiento, lo que apoya la teoría de la sensibilización prenatal.<sup>39,40</sup>

Si bien continúa en discusión, cuando los niveles de IgE total son relativamente altos en el recién nacido, a menudo se lo considera un factor de riesgo prenatal de atopía, ya que normalmente aumentan desde el nacimiento y llegan al pico máximo durante la adolescencia.<sup>39</sup>

Un estudio realizado en la Universidad de Utah<sup>41</sup> detectó que los valores séricos de IgE totales alcanzaron su punto máximo a la edad de 10 años y luego se redujeron a los valores de adultos. Esta tendencia es consistente con lo reportado por otros metaanálisis publicados previamente, en sus poblaciones pediátricas.<sup>42</sup>

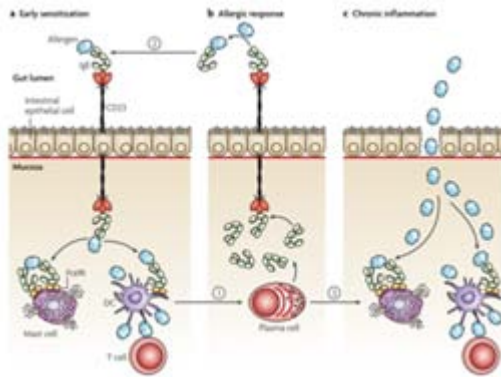
La leche materna humana tiene mínimas concentraciones de IgE<sup>43,44</sup> y difiere de madre a madre, desconociéndose las causas de esta variabilidad<sup>43</sup>. Sin embargo, se han realizado estudios de la composición inmunológica de la leche materna y su relación con la sensibilización alérgica de los recién nacidos alimentados con pecho, encontrándose una relación directa entre el nivel de IgE en suero materno y el nivel sérico de su hijo, siendo los primeros cuatro meses de lactancia materna exclusiva el momento crucial para esta asociación.<sup>45</sup>

Se han propuesto múltiples factores que se asocian con el aumento de los niveles de IgE total, entre los que se destacan el sexo masculino, ser de raza afroamericana, la pobreza, la exposición al humo del cigarrillo y la obesidad, entre los más estudiados<sup>41</sup>. Sin embargo, el estudio americano anteriormente citado<sup>41</sup> no encontró diferencias de género en los niveles de IgE y sí observan diferencias drásticas entre los límites superiores establecidos en este estudio y los valores publicados anteriormente, que todavía son citados en sistemas de inmunoensayos, por lo que se enfatiza en la necesidad de realizar intervalos de referencia actualizados para la IgE sérica total.

### DISMINUCIÓN DE LA IGE TOTAL

La mayoría de los ensayos sólo pueden detectar niveles de IgE de 2-5 UI/ml, siendo indetectables niveles más bajos. Debido a esto, la deficiencia de IgE se define como niveles de IgE <2,5 UI/ml.

En los seres humanos, los niveles bajos de IgE pueden estar asociados con niveles disminuidos de otras inmunoglobulinas y con enfermedad sinopulmonar. También se ha observado que los pacientes con bajos niveles de IgE presentan mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes. No está claro si la deficiencia selectiva de IgE podría considerarse una inmunodeficiencia clínicamente relevante o es simplemente un marcador de disregulación inmune general.<sup>46</sup>



**Figura 2.** Papel del CD3 en la patogénesis de la alergia alimentaria<sup>5</sup>.

### AUMENTO DE IGE TOTAL

El aumento de la IgE sérica total se observa en enfermedades alérgicas, algunas inmunodeficiencias primarias, infecciones parasitarias y virales, ciertas enfermedades inflamatorias, algunos tumores malignos y en ciertos trastornos específicos de los cuales se profundizará más adelante en este apartado<sup>47</sup>.

### RELACIÓN ENTRE IGE Y ENFERMEDAD ALÉRGICA

Muchos pacientes con enfermedades alérgicas tienen niveles elevados de IgE total. Sin embargo, no existe un valor específico de corte que discrimine pacientes con enfermedades alérgicas de los que no, y hay una considerable superposición. Por lo tanto, la IgE total de por sí rara vez es adecuada para diagnosticar la enfermedad alérgica. Entre los pacientes atópicos de todas las edades, las personas con dermatitis atópica suelen tener los niveles más altos de IgE, seguidos por el asma atópica, rinitis alérgica perenne y rinitis alérgica estacional<sup>3</sup>.

Al día de la fecha ningún estudio sugiere que niveles bajos de IgE sérica total se pueden utilizar para descartar la presencia de enfermedad atópica, a pesar de la amplia coincidencia en los valores de IgE sérica total entre individuos atópicos y poblaciones de no atópicos. Los pacientes con niveles séricos dentro de parámetros normales de IgE aún podrían tener la producción local de IgE alérgeno-específica en los tejidos y padecer una enfermedad alérgica<sup>47</sup>.

Debido a que las elevaciones en la IgE sérica total se asocian fuertemente con la enfermedad alérgica ya establecida, los investigadores se han preguntado si los niveles de IgE predicen su desarrollo. Se piensa que se podría considerar su medición más útil en el contexto de estudios de población, en lugar del diagnóstico de pacientes individuales<sup>48</sup>.

### PRODUCCIÓN LOCAL DE IGE RELEVANCIA CLÍNICA

La producción de IgE antígeno-específica se produce localmente dentro de la mucosa nasal y bronquial, además de los tejidos linfoides y médula ósea, incluso en pacientes que se consideran no atópicos por la negatividad de las pruebas cutáneas o por un laboratorio inconsistente<sup>10</sup>. Un estudio publicado en el 2012 sugirió que más del 99% de la IgE alérgeno-específica en circulación de pacientes alérgicos se produce dentro de los tejidos y no a partir de células B o de células plasmáticas de la sangre periférica<sup>9</sup>. Múltiples investigadores afirman que puede existir sensibilización sin manifestaciones sistémicas y sin el aumento de IgE en suero<sup>49</sup>. Surge entonces el término de *entropía* que describe este fenómeno de producción local de IgE que puede ser la base de algunos casos de rinitis no alérgica crónica y asma grave<sup>18,50</sup>.

Aproximadamente el 4% de las células B y el 12 al 19% de las células plasmáticas expresan IgE en la mucosa nasal de pacientes con rinitis, en comparación con el 1% y <1%, respectivamente, de individuos sanos. La concentración de IgE en el suero de individuos sanos es 10<sup>4</sup> veces menor que la de IgG. Estos valores sugieren que, en pacientes con rinitis, la mucosa nasal es una fuente importante de IgE y puede explicar la mayor concentración de IgE alérgeno-específica en el tejido que en la sangre, donde la misma puede provenir total o parcialmente de otras fuentes<sup>2</sup>. Powe y colaboradores informaron de la unión específica de alérgenos de polen de gramíneas a la IgE expresada por células de la mucosa nasal de sujetos no atópicos con rinitis idiopática<sup>51</sup>.

Tanto el cambio de isotipo local para IgE como la síntesis también se producen en la mucosa bronquial de asmáticos no atópicos, aunque la especificidad de la IgE en estos individuos es desconocida<sup>2</sup>. Ying y colaboradores agregaron que ni la atopía ni el aumento de la IgE en suero son necesarios para la transcripción de mRNA local y la expresión de IgE en el asma, lo que apoya el papel de la IgE en la mucosa bronquial. La inducción de la síntesis local de IgE y la unión a las células cebadas locales, vistos en las vías aéreas de ambos sujetos normales y asmáticos, pueden indicar un esfuerzo del compartimento inmune de la mucosa para activar respuestas alternativas, incluyendo la inducción de IgE local, para mejorar la defensa *in situ*<sup>51</sup>.

La mucosa gastrointestinal es una fuente abundante tanto de IgA como de IgE, y puede favorecer el cambio de ambos isotipos. El cambio para IgA se ve amplificado en la mucosa gastrointestinal por ser un entorno bajo constante desafío antigénico, generalmente programado para tolerar alimentos y bacterias comensales. Por el contrario, la IgE se expresa

principalmente en el tracto gastrointestinal de las personas con alergia a alimentos, por lo que es importante la comprensión profunda de los mecanismos implicados en la tolerancia oral como forma de desviar la respuesta inmune lejos de la producción de IgE en las personas alérgicas<sup>2</sup>.

A pesar de estas conclusiones, la IgE en suero se correlacionó con el grado de expresión local y aunque no se puede excluir que algunos individuos tengan producción local de IgE y ésta llegue a la circulación, es probable que el aumento de la IgE sérica refleje los procesos inflamatorios de la mucosa en los diferentes órganos<sup>51</sup>. Estos hallazgos pueden tener gran valor en pacientes con pruebas *in vivo* (*prick*) o *in vitro* (IgE específica) negativas, pero con una historia consistente de alergia, abriendo un amplio terreno para la investigación y siendo posible diana para la intervención terapéutica<sup>3</sup>.

Existen algunas evidencias reportadas algunos años atrás de que un pequeño número de células productoras de IgE en plasma o células B de memoria residen en la médula ósea y en el bazo. Si bien no es muy frecuente, fueron publicados informes de pacientes que adquieren alergias a medicamentos y a alimentos de sus donantes de médula ósea, por lo que se infiere la transferencia de la sensibilización del donante al receptor. Los mecanismos para este fenómeno son poco claros siendo favorecidos por la disregulación adicional inducida por la enfermedad injerto contra huésped, infección por Citomegalovirus y la inmunosupresión, entre otros<sup>52,53</sup>.

## PAPEL DE LA IGE EN TRASTORNOS ESPECÍFICOS

### ENFERMEDADES ATÓPICAS Y NO ATÓPICAS

**Asma.** Los niños y adultos con asma tienden a tener niveles más elevados de IgE que los individuos sin asma. Por otro lado, los pacientes atópicos con altos niveles de IgE son más propensos a tener asma que aquellos con niveles de IgE normales<sup>54</sup>.

Sherill y colaboradores, en un estudio de la cohorte de Tucson, demostraron que concentraciones elevadas de IgE a los 9 meses de vida se relacionaron directamente con un mayor riesgo de presentar sibilancias persistentes, lo que indicaría que ya existe una forma de sensibilización mediada por esta inmunoglobulina durante los primeros años de vida. Todo esto apunta a una predisposición genética para la sensibilización a ciertos aeroalérgenos, que además está asociada a síntomas de asma que se inician tempranamente en la vida<sup>55</sup>. Se ha demostrado un aumento en la expresión del receptor de IgE de alta afinidad en las vías respiratorias de los pacientes atópicos en comparación con los pacientes no atópicos. La IgE regula positivamente los niveles de este receptor, por lo tanto la IgE y el FcεRI tienden a aumentar o a disminuir en paralelo<sup>49</sup>.

Otra asociación interesante es que pacientes con dermatitis atópica y asma tienen más probabilidades de tener mutaciones en la subunidad alfa del FcεRI, que es la que se une directamente a la IgE, con niveles elevados de IgE en el suero<sup>56</sup>.

En los pacientes alérgicos con asma, la terapia anti-IgE con omalizumab mejora los síntomas, reduce las exacerbaciones y la necesidad de medicación, así como disminuye valores de múltiples marcadores inflamatorios, lo que demuestra el papel de la IgE en el asma alérgico.

Los niveles de IgE se correlacionan con la gravedad del asma y se ha observado que los niveles de IgE en suero son proporcionalmente mayores en los pacientes asmáticos con una menor función pulmonar<sup>57</sup>.

Una de las características distintivas del asma es la hiperreactividad de las vías respiratorias, la que se mide típicamente con desafíos de metacolina. La hiperreactividad bronquial en los niños se correlaciona estrechamente con el nivel de IgE total. Sin embargo, en un estudio realizado en Nueva Zelanda, se observó mayor correlación con las pruebas cutáneas positivas que con los niveles de IgE total en suero<sup>58</sup>.

El tabaquismo se asocia con un aumento de los niveles de IgE de manera dosis dependiente<sup>59</sup>.

**Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).** Es uno de los pocos trastornos en los que los valores de IgE total se utilizan directamente en el diagnóstico y seguimiento. Esta patología poco frecuente suele ocurrir en pacientes con asma o fibrosis quística. El agente causal es un hongo, el *Aspergillus fumigatus*, el cual genera un daño inmunológico que afecta directamente al pulmón. Las características de diagnóstico incluyen el aumento de la IgE total (>417 kU/l en los pacientes con asma y >1000 kU/ml para las personas con fibrosis quística). Se busca evidencia de sensibilización al *A. fumigatus* por medio de la presencia de IgE específica y de precipitinas IgG. Los niveles de IgE total se incrementan durante las exacerbaciones de la ABPA, y bajan con una terapia exitosa<sup>60</sup>.

**Rinitis alérgica.** Se asocia con pruebas cutáneas positivas o con anticuerpos IgE específicos positivos, pero es independiente de los niveles totales de IgE. La medición de la IgE total tiene una sensibilidad baja, de alrededor del 44% para la identificación de los pacientes con rinitis alérgica, por lo que no es un método diagnóstico para esta entidad<sup>61</sup>. En los pacientes con rinitis alérgica perenne, por lo general los niveles de IgE total no se correlacionan bien con pruebas cutáneas o IgE específica<sup>62</sup>, inclusive niveles de IgE considerados dentro de límites normales para sexo y edad no descarta el diagnóstico de rinitis<sup>33</sup>. Se concluye que el diagnóstico de rinitis alérgica, estacional o perenne, requiere una historia sugerente, un examen físico compatible y la demostración de IgE específica frente a aeroalérgenos clínicamente relevantes<sup>63</sup>.

**Dermatitis atópica (DA).** A pesar de su nombre, aproximadamente en el 30% de los pacientes que la padecen son *no atópicas* ya que se descarta atopía por la negatividad de pruebas cutáneas para inhalantes comunes y alérgenos alimentarios, ausencia de IgE alérgeno-específica y nivel de IgE normal en suero<sup>64</sup>. De todas formas, al ser una patología con una fisiopatogenia muy compleja, el rol de los desencadenantes alérgicos sigue siendo controvertido. Los niveles totales de IgE pueden estar elevados en el 80 a 85% de los pacientes con DA, aunque no se conoce con exactitud la relación entre los niveles de IgE elevados y la patogénesis de la enfermedad<sup>65</sup>. Algunos individuos tienen niveles extremadamente altos de IgE total (>10000 kU/l), siendo esto un factor de riesgo para DA grave.

En los pacientes con DA, la tasa de sensibilización a alimentos varía de 30 a 80% dependiendo de la población estudiada, aunque la tasa real de la alergia alimentaria confirmada es mucho menor<sup>66</sup>.

**Alergia alimentaria.** En general la evaluación de una reacción adversa a alimentos no implica a la IgE total como parte de su diagnóstico, salvo reacciones inmediatas como urticaria, sibilancias o anafilaxia, en donde la evaluación de IgE específica para alimentos es útil. Los alimentos se asocian a otros mecanismos fisiopatológicos incluyendo la enfermedad celíaca, sensibilidad al gluten y la intolerancia a la lactosa, ninguno de los cuales están mediados por IgE.

La prueba *gold standard* para diagnosticar la alergia a alimentos es el desafío a doble ciego controlado con placebo, lo que conlleva la posibilidad de reacciones alérgicas graves, por lo que se recomiendan, como método alternativo, tanto las pruebas cutáneas con el alimento (*prick to prick*) como pruebas *in vitro* de IgE específica a trofoalérgenos, buscando identificar a los pacientes con hipersensibilidad inmediata a alimentos sin exponerlos a desafíos potencialmente riesgosos<sup>67</sup>. Un estudio reciente ha concluido que existe un desacuerdo entre la realización de pruebas cutáneas y pruebas *in vitro* de IgE específica para el diagnóstico de sensibilización alérgica a alimentos en niños pequeños. En este estudio se comparó entre *prick test* e IgE específica en niños de edades crecientes y se observó que la prevalencia de sensibilización a alimentos aumentaba con la edad, con la medición *in vitro* y disminuía, con las pruebas cutáneas. Por lo tanto, la elección del método de evaluación, tiene un impacto importante en los resultados, con amplias implicancias para la práctica clínica y la investigación<sup>68</sup>.

**Alergia a veneno de himenópteros.** La medición de la IgE total no ofrece ningún aporte para el diagnóstico de la alergia al veneno de himenópteros. Las pruebas cutáneas son el método adecuado para su diagnóstico y si estas son negativa, la prueba *in vitro* IgE específica para veneno de abeja confirma la sospecha. Los pacientes con alergia al veneno confirmada deben iniciar tratamiento inmunoterá-

pico con veneno, que es altamente eficaz y el indicado para reducir el riesgo de reacciones a picaduras posteriores<sup>69</sup>.

**Alergia a medicamentos.** Aunque la alergia a medicamentos mediada por IgE puede revestir la máxima gravedad (*shock* anafiláctico), en pacientes con historia sugerente de una reacción adversa a medicamentos la medición de la IgE sérica total carece de valor diagnóstico. En algunos casos puede utilizarse la detección de IgE específica para el medicamento sospechoso, como la penicilina, por ejemplo, que permite identificar sensibilización a determinantes mayores, debiéndose completar, mediante pruebas cutáneas, la identificación de sensibilidad a determinantes menores. Las pruebas *in vitro* para la detección de epítomos específicos de otros medicamentos pueden ser útiles en algunos casos, aunque cuentan con una sensibilidad inferior al de las pruebas cutáneas<sup>70</sup>.

**Urticaria crónica espontánea.** Alrededor del 40% de estos pacientes producen anticuerpos IgG contra la IgE o su receptor de alta afinidad, FcεRI, lo que se evidencia por el *test* del suero autólogo. Algunos estudios han sugerido que la presencia de autoanticuerpos podría considerarse un marcador de mayor gravedad de la enfermedad, lo que todavía no se ha confirmado<sup>71</sup>. La observación de que muchos pacientes con UCE mejoran con terapia anti-IgE (o0malizumab) implicaría que puede haber una IgE anormal, capaz de reconocer un antígeno desconocido y activar mastocitos y basófilos, pero esta teoría aún se encuentra en estudio<sup>72,73</sup>.

## OTRAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON AUMENTO DE IGE

### CAUSAS INFECCIOSAS

En los países en desarrollo, las infecciones parasitarias ocupan el primer lugar como causa de elevaciones en los niveles de IgE antes que la atopía. Deben ser considerados parásitos helmintos como *Toxocara*, *Strongyloides*, *Trichuris*, *Ascaris*, *Echinococcus* y *Anquilostomas*. La evaluación de laboratorio puede revelar eosinofilia y aumento de los niveles de IgE, aunque por lo general menor de 1.000 UI/ml. Otras infecciones son también asociadas con niveles elevados de IgE incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* y los virus de Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) y de la inmunodeficiencia humana (HIV).<sup>47</sup>

### CAUSAS ONCOLÓGICA

Elevaciones oligoclonales y monoclonales en los niveles de IgE total pueden ser el resultado de gammopatías o síndromes paraneoplásicos. La gammopatía IgE monoclonal benigna y mieloma múltiple IgE son poco frecuentes (0,01%) y ambos pueden ser reconocidos mediante electroforesis e inmunofijación. El linfoma cutáneo de células T o enfermedad del Sézary, el linfoma de Hodgking y el no Hodgkin también pueden estar asociados con niveles elevados de IgE<sup>47</sup>.

## CAUSAS INFLAMATORIAS

Diversas condiciones inflamatorias se asocian con aumentos en los niveles de IgE total. La enfermedad de Kimura, por ejemplo, es una enfermedad inflamatoria rara y benigna que afecta con mayor frecuencia a hombres asiáticos en la tercera década de la vida y se manifiesta con linfadenopatías regionales y adenitis en cara y cuello. Los estudios de laboratorio revelan eosinofilia periférica, niveles elevados de IgE total típicamente superiores a 1.000 UI/ml y depósitos de IgE en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Otra entidad bien definida es el síndrome de Churg-Strauss, que consta de granulomatosis extravascular, vasculitis eosinofílica de los vasos de pequeño y mediano calibre, eosinofilia periférica grave y niveles elevados de IgE, de hasta 5000 UI/ml<sup>47</sup>.

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Algunas inmunodeficiencias primarias se asocian a niveles elevados de IgE. El prototipo que se destaca en este grupo es el síndrome de hiper-IgE (SHIE), también conocido como síndrome de Job. Se caracteriza clínicamente por presentar abscesos recurrentes, infecciones cutáneas y profundas por estafilococos, neumonía recurrente con el desarrollo de neumatoceles o bronquiectasias, eosinofilia y elevaciones en los niveles de IgE que puede variar de 2.000 a más de 50.000 UI/ml. El eccema, candidiasis mucocutánea, retención primaria de dientes, rasgos faciales toscos, osteopenia con fracturas patológicas, hiperlaxitud ligamentaria y un mayor riesgo de malignidad son características adicionales de esta compleja y rara patología<sup>47,74</sup>.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un síndrome raro, ligado al cromosoma X, debido a mutaciones en las proteínas reguladoras de la polimerización de la actina y la reorganización del citoesqueleto. Se caracteriza por la tríada clásica de alteraciones hematológicas como trombocitopenia microcítica, eccema e infecciones. El eccema puede ser localizado y leve o generalizado y grave, y puede estar acompañado de alergia a alimentos o a medicamentos. Las infecciones incluyen otitis media supurada, neumonía, sinusitis, meningitis y sepsis, con un aumento de la susceptibilidad a virus herpes simple (VHS), varicela zoster (VVZ) y *Pneumocistis jiroveci*. Los estudios de laboratorio frecuentemente revelan IgE elevada (hasta 5000 UI/ml) y niveles de IgA e IgG normales con bajos niveles de IgM. La respuesta de anticuerpos específico antipolisacáridos e isohe-maglutininas está deteriorada. Se observa linfopenia y alteración en la función de las células T y NK<sup>47,74</sup>.

El síndrome de DiGeorge es una entidad variable que con-juga hipoplasia del timo y paratiroidea, defectos cardíacos conotruncuales, paladar hendido, insuficiencia velofaríngea asociado a una facie peculiar siendo en la mayoría de los casos por delección en el cromosoma 22q11. En su forma parcial se ha encontrado un aumento de los niveles de IgE en algunos pacientes.

El síndrome de Netherton es también una enfermedad rara, autosómica recesiva causada por mutaciones en SPINK5, un inhibidor de serinproteasa. Las características clínicas incluyen tricorrexis invaginada, ictiosis, atopia, inmunodeficiencia, eosinofilia y niveles elevados de IgE que van desde 100 hasta más de 10.000 UI/ml. La característica distintiva de pelo de bambú y lesiones severas en piel ayudan a diferenciar a este síndrome del de hiper-IgE<sup>47,74</sup>.

Las elevaciones en los niveles de IgE se han descrito en otras inmunodeficiencias primarias más severas. El síndrome de Omenn, que constituye una enfermedad combinada severa por mutaciones en los genes que permiten el reordenamiento de receptores celulares, genera una población de células T oligoclonales con autorreactividad. Clínicamente se observa en recién nacidos como la enfermedad de injerto contra huésped. Se manifiesta con dermatitis exudativa generalizada, eritrodermia con descamación, linfadenopatías y hepato-esplenomegalia asociado con infección respiratoria grave, diarrea persistente y retraso en el desarrollo.

Los estudios de laboratorio demuestran eosinofilia, hipogammaglobulinemia y niveles elevados de IgE de hasta 45.000 UI/ml.

El síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX) es una rara enfermedad que se compone de una constelación de trastornos en varios niveles. Dominado por autoinmunidad, se caracteriza por una tríada constituida por enteropatía, endocrinopatía (diabetes o enfermedad tiroidea) y dermatitis, además de trastornos hematológicos como anemia y trombocitopenia. La mayoría de los pacientes presentan niveles de IgE y eosinofilia en suero con un recuento linfocitario normal, pero con ausencia de células Treg<sup>47,74</sup>.

## POSIBLES EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA IGE

Existen evidencias de que los anticuerpos IgE juegan un papel protector contra determinadas infecciones virales, parasitarias y bacterianas en los seres humanos.

Se ha observado que concentraciones elevadas de IgE inducida por ciertos virus, como el HIV-1, se asocian con menores tasas de infecciones oportunistas en comparación con los infectados que presentan niveles normales o bajos de este anticuerpo<sup>75</sup>. En otro estudio, con supervivientes a largo plazo de la infección por HIV transmitida por vía materna se encontró que aproximadamente el 20% de los sujetos habían elevado los niveles séricos de IgE total y formado anticuerpos anti-HIV tipo IgE capaz de inhibir la replicación del HIV *in vitro*<sup>76</sup>. Otros virus como el Parvovirus B19 también es neutralizado por la IgE, estableciendo inmunidad.

Niveles elevados de IgE son asociados comúnmente a infecciones parasitarias, pero poco se menciona del efecto inmunitario beneficioso de esta asociación. En países subdesarrollados de África se han realizado estudios poblacionales con IgE elevada dirigido contra *Plasmodium falciparum* y se asoció con un riesgo reducido para el posterior desarrollo de malaria clínicamente relevante<sup>77</sup>. Otro grupo encontró que la IgE específica contra el *P. falciparum* protegía contra el desarrollo de la enfermedad clínica grave, incluyendo malaria cerebral<sup>78</sup>. También hay informes de que el anticuerpo IgE puede contribuir a la expulsión de los parásitos intestinales, tales como *Necator americanus* (anquilostoma) y *Ascaris lumbricoides* en los seres humanos<sup>79</sup>. En los niños expuestos, los anticuerpos IgE proporcionan inmunidad contra *Borrelia burgdorferi*, que persiste hasta la edad adulta<sup>80</sup>.

Algunos autores vinculan a la deficiencia de IgE con infección sinopulmonar por patógenos respiratorios comunes, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, pero no es una teoría del todo consistente<sup>81</sup>. La posibilidad de que la IgE pueda jugar un papel en la regulación de la respuesta inmune respiratoria es sugerida por varios estudios, que intentan demostrar que la presencia de niveles bajos o deficientes de IgE deteriora la capacidad de los mastocitos de responder normalmente a los antígenos de las vías respiratorias. Esto genera una disminución en la producción de citocinas del perfil Th2 como la IL-4 y IL-13 y da como resultado respuestas con perfil Th1, con un aclaramiento antigénico poco efectivo que conduce al desarrollo de enfermedad<sup>82</sup>. Al igual que en los individuos deficientes de IgA, existe un aumento en la prevalencia de enfermedades autoinmunes en personas con deficiencia selectiva de IgE, lo que demostraría su efecto beneficioso ante esta patología<sup>81</sup>. La IgE es predominantemente una inmunoglobulina de la mucosa y es posible que proteja contra la absorción sistémica de los antígenos, de forma similar a la función propuesta para la IgA, por lo que la falta de selección de antígenos en la barrera mucosa podría inducir respuestas autoinmunes. Los bajos niveles de IgE sólo reflejan un desequilibrio entre la actividad de los linfocitos Th1 y Th2 que, a su vez, favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunes mediadas por Th1<sup>83</sup>.

Parecería ser que se le atribuye o generalmente se asocia con la presencia de enfermedades, pero poco se enfatiza en las propiedades beneficiosas de la IgE. Estas adquieren particular interés a partir de la introducción de la terapia anti-IgE para el tratamiento del asma y algunas enfermedades alérgicas, que puede inducir una forma iatrogénica de deficiencia de IgE y quizás sean causantes de otro tipo de patologías, como las autoinmunes.

Últimamente se han planteado posibles mecanismos que relacionan a la IgE con la prevención de respuestas autoinmunes. Fue publicado recientemente en el *Annual*

*Meeting, AAAAI*, de febrero 2015, un trabajo que destaca la existencia de identidad antigénica tanto estructural como funcional entre las proteínas del polen de abedul y de leche de vaca (Bet v 1 y Bos d 5), que a su vez son comunes con proteínas humanas como la lipocalina 2 (LCN2), ubicada principalmente en sitios de encuentro antigénico, como el pulmón y el intestino. Esta proteína tiene propiedades inmunorreguladoras del metabolismo del hierro. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se podría postular que en pacientes alérgicos a alguno o ambos antígenos, la IgE cumple un rol en la neutralización o bloqueo de los mismos, impidiendo que pueda inducirse anticuerpos semejantes contra los propios tejidos<sup>84</sup>.

Se ha demostrado por estudios *in vitro* y experimentales que la IgE posee propiedades antitumorales<sup>85</sup>. Se ha postulado que tiene un papel protector contra el desarrollo o el crecimiento de los tumores malignos en seres humanos, pero sigue siendo un área de estudio en curso que aún no es concluyente<sup>86</sup>.

## INMUNOMODULACIÓN

En pacientes que reciben inmunoterapia, inicialmente hay un aumento de la IgE total, seguido de un gradual y progresivo descenso de sus niveles, incluso por debajo de los valores basales. La mejoría clínica se produce antes de la disminución posterior de la IgE y parece claro que la eficacia de la inmunoterapia no reside en el descenso de los niveles de IgE específica.

A pesar de la persistencia significativa de IgE específica, los resultados de la inmunoterapia se basan en la reducción de mediadores inflamatorios por parte de mastocitos y basófilos, como la histamina, mediador más relevante de la fase inmediata de la reacción alérgica. La supresión de la fase tardía en la respuesta inflamatoria de la piel y las vías respiratorias, también suelen ocurrir con el tratamiento prolongado.

Poco después del inicio de la inmunoterapia, hay un aumento en células T CD4+CD25+ reguladoras que secretan IL-10 y TGF- $\beta$ , lo que significa que se ha alcanzado la tolerancia inmunológica, o, dicho con otras palabras, involucra un mayor umbral de respuesta al alérgeno por parte del linfocito T, generando así en el transcurso del tratamiento una desviación inmunológica a un perfil Th1.

También se observa un aumento en los niveles de IgG1, IgG4 e IgA específica con un marcado descenso de la IgE total como se mencionó anteriormente, pero ninguno de estos cambios en las cantidades de anticuerpos ha demostrado relacionarse con la mejoría clínica. Sin embargo, los cambios funcionales de la IgG alérgeno-específica, la avidéz y la afinidad para el alérgeno podrían jugar un papel en la determinación de la eficacia de la inmunoterapia<sup>87</sup>.

## CONCLUSIONES

Si bien la producción de IgE alérgeno-específica es un componente fundamental de la patogénesis de la enfermedad alérgica, la medición de IgE total y específica tiene utilidad variable en el diagnóstico y control evolutivo de los trastornos alérgicos debido a que no obstante que muchos pacientes alérgicos tienen niveles elevados de IgE total, no hay ningún valor específico de corte que discrimine pacientes con enfermedad alérgica o sin ella, y hay una considerable superposición. Se considera que existe alergia cuando se encuentra IgE específica y síntomas tras la exposición a ese alérgeno, llamándose sensibilización a la presencia de IgE alérgeno-específica, en ausencia de enfermedad clínica.

El papel de los niveles totales y específicos de IgE en la patogénesis y diagnóstico difiere entre los trastornos alérgicos principales. Mientras el asma se correlaciona con un aumento de los niveles de IgE total, independientemente del estado atópico, la rinitis está asociada con los anticuerpos IgE específicos, pero no con los niveles de IgE total. Muchas patologías que se presentan clínicamente como de

patogénesis alérgica no evidencian alteraciones en los niveles de IgE total o específica, como suele pasar con el angioedema, la urticaria o incluso la anafilaxia, encontrándose niveles elevados en otras muchas enfermedades, como se ha señalado. Se podría concluir entonces, que si bien la IgE es un marcador de alergia, la ausencia de su elevación no permite descartarla.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata que detectan IgE específica se pueden relacionar con el diagnóstico de atopia dado el alto porcentaje de sensibilización a los ácaros en la población atópica, pero no son de utilidad para cuantificar la IgE total.

A pesar de haberse demostrado que la inmunoterapia mejora los parámetros inmunológicos en pacientes con atopia provocando inmunomodulación hacia un perfil de respuesta Th1, no debe esperarse necesariamente la disminución en los niveles de IgE.

Por todo lo mencionado, y por las características particulares de este isotipo de inmunoglobulina, creo que es importante que se continúe profundizando sobre su origen y sus funciones y se continúe explorando otras hipótesis que expliquen su elevación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Oettgen HC. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:429-40.
- Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 205-17.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (2):73-80.
- Vercelli D. Genetic regulation of IgE responses: Achilles and the tortoise. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 60-4.
- Vercelli D, Adkinson NF, Bochner BS, et al. Immunobiology of IgE. In: Middleton allergy: Principles and practice, 7th ed, Mosby Elsevier, 2009.
- Augeha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol* 2003;3 (9):721-8.
- Lawren C, Zarrin A. The production and regulation of IgE by the immune system. *Immunol* 2014;14:247-59.
- Smith P, Ownby DR, Adkinson NF, et al. Clinical significance of IgE. In: Middleton allergy: Principles and practice, 7th ed Mosby Elsevier, 2009.
- Eckl-Dorna J, Pree I, Reisinger J, et al. The majority of allergen-specific IgE in the blood of allergic patients does not originate from blood-derived B cells or plasma cells. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(9):1347-55.
- Dullaers M, De Bruyne R, Ramadan F, et al. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 635-45.
- Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001;56: 813-24.
- Granada M, Wilk JB, Tuzova M, et al. A Genome wide association study of plasma total IgE concentration in the Framingham Heart Study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3): 840-845.
- Hibbert RG, Teriete P, Grundy GJ, et al. The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21. *J Exp Med* 2005; 202 (6):751-60.
- Tsicopoulos A, Joseph M. The role of CD23 in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2000;30(5):602-10.
- Cooper AM, Hobson PS, Jutton MR, et al. Soluble CD23 controls IgE synthesis and homeostasis in human B cells. *J Immunol* 2012; 188 (7):3199-207.
- Poole JA, Meng J, Reff M, et al. Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (4): 780-8.
- Tu Y, et al. CD23-mediated IgE transport across human intestinal epithelium: inhibition by blocking sites of translation or binding. *Gastroenterology* 2005;129: 928-40.
- Berin MC, Li H, Sperber K. Antibody-mediated antigen sampling across intestinal epithelial barriers. *Ann NY Acad* 2006; 1072: 253-61.
- Vangelista L, et al. Membrane IgE binds and activate FcεRI in an antigen-independent manner. *J Immunol* 2005; 174: 5602-11.
- Weidinger S, Gieger C, Rodríguez E, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008; 4(8): e1000166-75.
- Gould HJ, et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 579-628.
- Autakhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 213-8.
- Sharry CM, Xia Y, Holland V, Kennedy MW. Natural immunity to *Ascaris lumbricoides* associated with immunoglobulin E antibody to ABA-1 Allergen and Inflammation Indicators in Children. *Infection and Immunity* 1999; 67 (2): 484-89.

24. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 217-21.
25. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1226-1235.
26. Kraft S, Kinet J. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nature Rev Immunol* 2007; 7: 365-78.
27. Kaur D, Berger P, Duffy D, et al. Co-cultivation of mast cells and FcεRI+ dendritic-like cells from human hip bone marrow. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 226-33.
28. MacGlashan D. IgE and FcεRI regulation. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 73-88.
29. Karagiannis S, et al. IgE antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. *J Immunol* 2007; 179: 2832-43.
30. Plater-Zyberk C, Bonnefoy J. Marked amelioration of established collagen-induced arthritis by treatment with antibodies to CD23 in vivo. *Nature Med* 1995; 1: 781-85.
31. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 716-20.
32. Cuervo-Perez JF, Arango JC, Cardona-Arias A. Evaluación de técnicas inmunológicas in vitro para el diagnóstico de alergias: metanálisis 2000-2012. *Rev. Esp. Salud Pública* 2014; 88(1): 67-84.
33. Berstein IL, Li JT, Berstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(3):1.
34. Eiguchi K, Di Lonardo AM. Determinación de IgE total y específica en población normal y patológica. Su valor en el diagnóstico de enfermedades atópicas. *Signos Universitarios* 2014; 9 (18): 25-39.
35. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, et al. Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology. *Pneumologie* 2011; 65 (8): 484-95.
36. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(1):3.
37. Kamemura N, Hitomi T, Shimojo N, et al. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 113-21.
38. Jones C, Holloway J, Warner J. Does atopic disease start in fetal life? *Allergy* 2000; 55: 2-10.
39. Pesonen M, Kallio KJ, Siimes MA, et al. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20 (1):12-8.
40. Shah PS, Wegienka G, Havstad S, et al. The relationship between cord blood IgE levels and allergy related outcomes in young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(3): 245-51.
41. Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Total IgE and asthma prevalence in the U.S. population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 447-453.
42. Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, et al. New childhood and adult reference intervals for total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (2): 589-91.
43. Duchén K, Bjorksten B. Total IgE levels in human calostrum. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7(1): 44-7.
44. Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, et al. Low breast Milk TGF-Beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduce risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (6): 497-504.
45. Wright AL, Sherrill DL, Holberg CJ, et al. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (3): 589-94.
46. Smith JK, Rishnaswamy GHK, Dykes R, et al. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78 (3): 313-18.
47. Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hyperegammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (4): 392-5.
48. Bakke P, Elsayed S, Hanoa R, et al. Total and specific serum IgE levels in adults: relations to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(6):530-9.
49. Fregonese L, Patel A, van Schadewijk A, et al. Expression of the high-affinity IgE receptor (FcεRI) is increased in fatal asthma. *Ann J Respir Crit Care* 2004; 169: 297.
50. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1226-35.
51. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allerg Asth Immunol Res* 2011; 3(2):67-73.
52. Bellou A, Kanny G, Fremont S, et al. Transfer of atopy following bone marrow transplantation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78 (5):513-6.
53. Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, et al. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 2004; 104(10):3086-90.
54. Sunyer J, Antó J, Castellsagué, et al. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J* 1996 Sep; 9 (9): 1880-4.
55. Castro-Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? *Arch Bronconeumol* 2006; 42(9):453-6.
56. den Otter I, Silva LF, Carvalho AL, et al. High-affinity immunoglobulin E receptor expression is increased in large and small airways in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40 (10): 1473-81.
57. Anupama N, Vishnu Sharma M, HS Nagaraja, et al. The serum immunoglobulin E level reflects the severity of bronchial asthma. *Thai Journal of Physiological Sciences* 2005; 18 (3):35.
58. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325 (15): 1067.
59. Sherrill DL, Halonen M, Burrows B. Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-years follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (6 Pt 1): 954-62.
60. Greenberger PA. Allergy bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (5):635.
61. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick test and Phadiatop). *Allergy* 1998; 53(6): 608.
62. Bañuelos Arias Adel C, Montaña Velazquez BB, Campillo Navarrete MR, et al. Skin tests, serum specific IgE and total IgE in the diagnosis of patients with perennial allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex* 2003; 50 (4): 147-53.
63. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2):S1.
64. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the intrinsic (non-IgE mediated) type of atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56 (9): 841-9.
65. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cell, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41 (3): 298-310.
66. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101 (3): 8.
67. Boyce JA, Assaad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6):S1.
68. Schoos AM, Chawes B, Høllsgaard N, et al. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy* 2015; 70: 41-48.
69. Golden DB, Moffitt J, Niclas RA, et al. Stinging insect hypersensitivity: practical parameters update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (4): 852.
70. Joint Task Force and 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.

71. Bernstein J, Lang D, Khan D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270-7.
72. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368 (10): 924.
73. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (1): 101-9.
74. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1054-62.
75. Secord EA, Kleiner GI, Auci DL, et al. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (5 Pt 1):979.
76. Pellegrino MG, Bluth MH, Smith-Norowitz T, et al. HIV type 1-specific IgE in serum of long-term surviving children inhibits HIV type 1 production in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18 (5):363.
77. Berezcky S, Montgomery SM, Troye-Blomberg M, et al. Elevated anti-malarial IgE in asymptomatic individuals is associated with reduced risk for subsequent clinical malaria. *Int J Parasitol* 2004; 34 (8):935.
78. Duarte J, Deshpande P, Guiyedi V, et al. Total and functional parasite specific IgE responses in *Plasmodium falciparum*-infected patients exhibiting different clinical status. *Malar J* 2007; 6: 1.
79. Pritchard DI, Quinnell RJ, Walsh EA. Immunity in humans to *Necator americanus*: IgE, parasite weight and fecundity. *Parasite Immunol* 1995; 17(2):71.
80. Bluth MH, Robin J, Ruditsky M, et al. IgE anti-*Borrelia burgdorferi* components (p18, p31, p34, p41, p45, p60) and increased blood CD8+CD60+ T cells in children with Lyme disease. *Scand J Immunol* 2007; 65(4):376.
81. Smith JK, Krishnaswamy GH, Dykes R, et al. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(3):313.
82. Kumar V, Sharma A. Mast cells: emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Mol Immunol* 2010;48(1-3):14-25.
83. Chan RW, Lai FM, Li EK, et al. Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (8):951.
84. Jensen-Jarolim E, Gomez-Casado C, Pacios LF, et al. The major allergens of birch pollen and cow milk, Bet v 1 and Bos d 5, are structurally related to Human Lipocalin 2, enabling them to Manipulate T-Helper Cells depending on their load with siderophore-bound iron. *J Allergy Clin Immunol* Feb 2015; 135(2): AB187.
85. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 (3):401.
86. Nigro EA, Brini AT, Soprana E, et al. Antitumor IgE adjuvanticity: key role of Fc epsilon RI. *J Immunol* 2009; 183 (7): 4530-6.
87. Cox L, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; S1-S5.

# ANORMALIDADES PULMONARES SUBCLÍNICAS DE LA RINITIS

## Subclinical pulmonary abnormalities of rhinitis

Ricardo J. Saranz<sup>1</sup>, Natalia A. Lozano<sup>1</sup>, Alejandro Lozano<sup>1</sup>, Yanina V. Berardi<sup>1</sup>, María del Pilar Bovina Martijena<sup>1</sup>, María F. Agresta<sup>2</sup>, Luciano Ianiero<sup>2</sup>

### RESUMEN

Por razones epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas se considera la vía respiratoria como una unidad. Se han descrito alteraciones subclínicas pulmonares en pacientes con rinitis sin otra manifestación respiratoria. Estas se expresan como anomalías en la función pulmonar; hiperreactividad bronquial e inflamación endobronquial, consecuencia probable de un mismo fenómeno inflamatorio sistémico con impacto en nariz y pulmón, que no necesariamente tienen una expresión clínica completa. Si bien existen publicaciones que reportan un riesgo incrementado de desarrollo de asma en esa población de pacientes con rinitis, las opiniones no son unánimes; sin embargo, la mayoría de los autores sugieren un cuidadoso seguimiento clínico de esos pacientes.

Se conoce la eficacia de los antihistamínicos, los esteroides intranasales y la inmunoterapia con alérgenos para el manejo de la rinitis, pero es difícil afirmar su rol para evitar su progresión clínica al asma. No obstante, existen evidencias de que el tratamiento de la rinitis tiene impacto favorable sobre la afectación pulmonar asintomática de estos pacientes.

En esta revisión abordamos la prevalencia y las características de las anomalías pulmonares existentes en rinitis, tanto en la población pediátrica como en adultos, sus probables connotaciones evolutivas y las posibilidades de intervención terapéutica que podrían modificar la evolución natural de la enfermedad respiratoria.

**Palabras claves:** clave: rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, hiperreactividad bronquial, obstrucción bronquial, fracción exhalada de óxido nítrico.

### ABSTRACT

For epidemiological, pathophysiological and clinical reasons airway is considered as a unit. There have been described subclinical pulmonary abnormalities in patients with rhinitis without other respiratory complaint. These are expressed as abnormalities in lung function, bronchial hyperreactivity and inflammatory bronchial involvement, likely as a result of the same phenomenon with systemic inflammatory impact on the nose and lungs, which does not necessarily have a full clinical expression.

While there are some publications that report an increased risk of developing asthma in this population of patients with rhinitis, opinions are not unanimous, but the authors suggest a careful clinical monitoring of these patients.

Although current treatments, such as antihistamines, intranasal steroids and allergen immunotherapy, are quite effective for management of rhinitis, it has proven much more difficult to confirm any influence to prevent progression to asthma. However there is evidence that treatment of rhinitis has favorable impact on asymptomatic pulmonary involvement in these patients.

In this review we address the prevalence and characteristics of existing rhinitis lung abnormalities in both pediatric and adult population, their probable predictive value and possibilities for therapeutic intervention that could modify the natural history of respiratory disease.

**Key words:** allergic rhinitis, non allergic rhinitis, bronchial hyperreactivity, bronchial obstruction, fractional exhaled nitric oxide.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):67-74

## INTRODUCCIÓN

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal, caracterizada por rinorrea anterior o posterior, estornudos, obstrucción y/o prurito nasal, que adquiere re-

levancia por su elevada prevalencia y por el compromiso de la calidad de vida de niños y adultos que la padecen<sup>1</sup>.

La conexión entre las vías aéreas superior e inferior ha sido considerada desde tiempos remotos, pero se la ha investigado en profundidad en las últimas dos décadas con estudios de perfil anatómo-fisiológicos, epidemiológicos y clínicos, con lo que se ha sugerido la hipótesis de una vía aérea única<sup>2-6</sup>.

Ese modelo ha sido mejor estudiado con la relación existente entre rinitis y asma. La rinitis es ubicua en pacientes con asma. Más del 80% de los pacientes con asma tienen rinitis y 10 a 40% de los que padecen rinitis tienen asma<sup>7</sup>. Asimismo, la rinitis, más allá de su etiología, se comporta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma<sup>8-11</sup>.

El nexo entre las vías aéreas superior e inferior también está sustentado por la evidencia de que en muchos pacientes con rinitis, sin asma, existen alteraciones subclínicas en su vía aérea inferior expresadas como función pulmonar anormal, hiperreactividad bronquial e inflamación endobronquial que no tienen correlación sintomática, pero que tienen potencial para contribuir al riesgo de progreso posterior al asma clínica<sup>12</sup>.

1. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

2. Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Ricardo J. Saranz | Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Oncativo 1248, (X5004FHP) Córdoba, Rep. Argentina | rsaranz@arnet.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses. Este trabajo de revisión se realizó con financiación de la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Recibido: 06/2015 | Aceptado: 07/2015

**TABLA 1.** Prevalencia de alteraciones espirométricas en rinitis alérgica según diferentes estudios.

Referencia	n	Rinitis	Edad años	Prevalencia alteración funcional	Parámetro funcional más afectado
Ciprandi G y cols. <i>Allergy</i> 2008 <sup>13</sup>	392	P-E	20-49*	87%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G y cols. <i>Clin Exp Allergy</i> 2010 <sup>14</sup>	200	P-E	8-16*	42%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G y cols. <i>Laryngoscope</i> 2010 <sup>15</sup>	1539	P-E	17-56*	23%	FEF25-75% (<75%)
Mohammad Y y cols. <i>Prim Care Respir J</i> 2011 <sup>16</sup>	60	P-E	28±9**	16,2%	FEF25-75% (<65%)
Ciprandi G y cols. <i>Allergy</i> 2011 <sup>17</sup>	1469	P-E	18-48*	17,8%	FEF25-75% (<65%)
Ianiero L y cols. <i>Arch Argent Ped</i> 2013 <sup>18</sup>	84	P-E	6-18*	25%	FEV1/FVC (<80%)
Kessel A y cols. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2014 <sup>19</sup>	202	P-E	11.6±3,4**	26,3%	FEF25-75% (<80%)

P: perenne. E: estacional. \*: rango intercuartilo. \*\*: media±DS. FEF25-75%: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada; FEV1/FVC: índice entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la capacidad vital forzada y la capacidad vital forzada.

El propósito de la presente revisión es examinar las alteraciones pulmonares subclínicas en pacientes que presentan rinitis sin asma y sus posibles implicancias evolutivas y terapéuticas.

## ALTERACIONES ESPIROMÉTRICAS SUBCLÍNICAS

Recientes evidencias demuestran alteraciones en la función pulmonar sin expresión clínica en pacientes con rinitis sin síntomas de asma<sup>13-19</sup> (**Tabla 1**). Ciprandi y cols.<sup>13</sup>, en una investigación realizada en 392 adultos con rinitis alérgica (RA) persistente moderada grave sin sintomatología bronquial, detectaron alteraciones espirométricas en el 87% de los pacientes, considerado como criterio de anormalidad un valor del flujo espiratorio forzado de entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF 25-75%) menor al 80% del teórico previsto. Los mismos autores, en un estudio posterior<sup>17</sup>, observaron que la prevalencia de esa alteración disminuyó al 17,8% al restringir el umbral de anormalidad del FEF 25-75% a un valor menor al 65% del valor predictivo normal.

En niños y adolescentes con rinitis alérgica, la prevalencia de afectación de la función pulmonar se estima entre 25 y 42%<sup>14,18,19</sup> (**Tabla 1**). Un estudio realizado por nuestro grupo<sup>18</sup> demostró anormalidades espirométricas asintomáticas en un 25% de niños de entre 6 a 18 años con rinitis alérgica sin asma. Contrariamente a otros autores, el índice entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la capacidad vital forzada y la capacidad vital forzada (FEV1/FVC) fue el más frecuentemente afectado, ya sea solo o combinado con otra variable funcional.

Recientemente hemos observado que la alteración funcional fue directamente proporcional al grado clínico de la rinitis e independiente de la condición de atopía<sup>20</sup>. El defecto existió tanto en rinitis alérgica como no alérgica. Estos hallazgos sugieren que, cuanto más grave sea la enfermedad de la vía aérea superior, mayor impacto tendrá

en la vía aérea inferior, aun en ausencia de asma, lo que sería propio de la condición de rinitis y no asociado a su etiología.

La disminución del FEF 25-75% y del FEV1 se asoció con eosinofilia nasal y reducción del flujo aéreo nasal tanto en rinitis estacional como perenne<sup>12</sup>. Ianiero y cols.<sup>18</sup> demostraron que los factores de riesgo de afectación de la función pulmonar por espirometría fueron el índice de masa corporal elevada y eosinofilia hemática. Se desconocen las connotaciones definitivas de dichos hallazgos, pero refuerzan la hipótesis de que la inflamación eosinofílica nasal y sistémica pueden contribuir al déficit de función pulmonar en rinitis<sup>21,22</sup>. Con menos fortaleza, se podría especular que la obstrucción nasal, por diferentes mecanismos como la respiración bucal, descarga posnasal y/o activación del reflejo nasobronquial, puede contribuir a la afectación del flujo aéreo bronquial<sup>6,23</sup>.

El defecto ventilatorio obstructivo de pacientes con rinitis es potencialmente reversible al broncodilatador. Ciprandi y cols.<sup>17</sup> observaron respuesta broncodilatadora positiva en el 62,9% de adultos jóvenes con rinitis alérgica. La afectación del FEF 25-75% asociado con la mayor duración de la rinitis pudo predecir la reversibilidad en la prueba broncodilatadora (OR=11,3; p<0,001). Capasso y cols.<sup>24</sup>, en niños con rinitis alérgica demostraron una mejoría del FEV1>12% en el 21,5%, lo que estuvo asociado a la duración de la rinitis, niveles basales bajos de FEV1 y sensibilidad a alérgenos perennes. Esto podría expresar afectación temprana de la vía aérea intratorácica en pacientes que tienen solo síntomas nasales, y los expertos sugieren que debieran ser estrictamente controlados por la posibilidad de riesgo futuro de asma.

La existencia de reversibilidad al broncodilatador puede relacionarse con el grado clínico de rinitis. Según nuestras observaciones, la respuesta broncodilatadora positiva fue más frecuente en los grados de rinitis moderada-grave que en las formas leves y no se asoció con la expresión de atopía<sup>20</sup>. Estas evidencias respaldarían la indicación de prue-

bas de función pulmonar solo en las formas más graves de rinitis, haciendo innecesaria su determinación rutinaria en grados clasificados como intermitentes y leves.

## HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN RINITIS ALÉRGICA Y NO ALÉRGICA SIN ASMA

La hiperreactividad bronquial (HRB) es característica del asma pero puede manifestarse en otras enfermedades respiratorias, sin que se conozcan sus implicancias clínicas definitivas<sup>25</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que entre 13% y 57% de adultos y niños con rinitis crónica, sin evidencias clínicas de asma, manifiestan HRB inespecífica a la metacolina, aire frío, histamina, AMP y ejercicio<sup>26-35</sup> (Tabla 2). La comparación de estos resultados es compleja puesto que los estudios fueron realizados con métodos de provocación bronquial de diferente sensibilidad y especificidad y con definiciones disímiles de hiperreactividad bronquial. No obstante, la prevalencia observada es cuantitativamente superior a la manifiesta en personas normales, inferior a la población de asmáticos y cuantitativamente ubicada en el rango de hiperreactividad bronquial leve<sup>25,31</sup>.

La mayoría de los sujetos con rinitis alérgica demuestran ante el desafío con metacolina una curva dosis-respuesta con umbral disminuido y respuesta *plateau*; esto significa que ante la exposición a dosis elevadas del agente colinérgico, un número apreciable de pacientes con rinitis, sin asma, muestran una respuesta máxima limitada, diferente a los pacientes con asma actual<sup>36</sup>. Los que no exhiben respuesta máxima restringida, manifiestan una variabilidad funcional diurna del flujo pico similar al asma, por lo que se podría inferir un mayor riesgo futuro de desarrollo de esa enfermedad<sup>36</sup>.

En individuos con rinitis estacional, la exposición natural a pólenes produce un incremento en la reactividad bronquial, con posterior disminución pasada la estación, fenómeno existente también en asma. Madonini y cols.<sup>29</sup>, examinando pacientes con rinitis polínica antes y durante la correspondiente estación, observaron que la incidencia de HRB creció de 11% a 48% durante la época polínica. En adición, pacientes con rinitis causada por alérgenos perennes expresan mayor grado de reactividad bronquial que los que padecen de alergia nasal estacional<sup>11</sup>.

Se estudió prospectivamente la HRB mediante prueba de provocación bronquial (PPB) con metacolina en 342 pacientes adultos con rinitis alérgica persistente moderada-grave, sin síntomas de asma. Existió una prueba positiva en 28,1% de los pacientes. La severidad de la HRB se asoció con sensibilización a árboles y ácaros, con duración de rinitis mayor a 5 años y con FEV1 < 86% del predictivo<sup>34</sup>. Los mismos autores, recientemente, incluyeron 4781 pacientes de entre 17 y 56 años con rinitis alér-

gica sin asma, demostraron PPB positiva con metacolina en el 39,3% y que valores de FEF 25-75% menores al 65% constituyen un relevante factor predictivo de HRB grave (OR=12,9)<sup>37</sup>.

La presencia de HRB a la metacolina parece ser un fenómeno más frecuente en el fenotipo alérgico de rinitis. Un estudio en niños con rinitis, sin asma, mediante bronco provocación con metacolina, demostró una prevalencia de HRB dos veces superior en RA respecto a rinitis no alérgica (RNA) (55,7% vs. 25,5%, respectivamente)<sup>35</sup>. El evento fue más frecuente en rinitis persistente que intermitente (62,8% vs. 47,6%), pero no se asoció a la gravedad sintomática. Recientemente, Chawes y cols.<sup>38</sup> reportaron reactividad bronquial por aire frío incrementada en niños con rinitis alérgica sin asma, no reproducida en RNA. Este hallazgo, no obstante, no se pudo observar con el desafío con ejercicio: los niños con rinitis no alérgica tuvieron mayor prevalencia de broncoconstricción inducida por ejercicio que los que tuvieron pruebas cutáneas positivas<sup>39</sup>.

Como parte de una amplia investigación en su tesis doctoral, Lozano y cols.<sup>40</sup> describen el efecto del ejercicio sobre la función nasal y pulmonar en niños con rinitis alérgica sin asma. Concluye que la prevalencia de asma inducida por ejercicio fue del 29% y que la función pulmonar se afecta más precozmente (desde los 5 minutos) que la nasal, ocurriendo un aumento de la resistencia y disminución al flujo aéreo por rinomanometría anterior desde los 20 minutos posesfuerzo. Se especula que esa diferencia en el tiempo de respuesta se explica más por razones anatómicas y fisiológicas que por su fisiopatogenia.

## INFLAMACIÓN ENDOBRONQUIAL EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

Recientes evidencias demuestran inflamación eosinofílica bronquial en rinitis alérgica sin asma, determinada por esputo inducido y fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)<sup>41-45</sup>.

Se ha documentado la presencia de eosinófilos en las vías respiratorias superiores de asmáticos sin síntomas nasales y en las vías respiratorias inferiores de pacientes con rinitis alérgica que no presentan hiperreactividad bronquial ni otros signos de asma<sup>41</sup>.

En pacientes con rinitis alérgica a polen de gramíneas, luego de provocación nasal fuera de la época de polinización, se observó aumento del número de eosinófilos y de proteína catiónica del eosinófilo (PCE) en esputo inducido, e incremento de la reactividad bronquial a la metacolina, en comparación con la provocación con placebo<sup>42</sup>. Con la exposición natural en la estación polínica, Panzner y cols.<sup>43</sup> lograron reproducir un aumento de los eosinófilos y la PCE en esputo inducido en un grupo de pacientes adultos con rinitis alérgica estacional sin asma.

**TABLA 2:** Estudios de prevalencia de hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica.

Referencia	n	Rinitis alérgica	Edad	PPB	Prevalencia
Townley RG y cols. JACI 1975 26	27	P – E	23,6 *	Metacolina	55,0%
Cockcroft DW y cols. Clin Allergy 1977 27	23	P – E	20 – 62**	Histamina	22,0%
Ramsdale EH y cols. JACI 1985 28	25	P – E	33*	Metacolina Aire frío	40,0%
Madonini E y cols. JACI 1987 29	27	E	20,3*	Carbacol	48,1%
Braman S y cols. Chest 1987 30	40	E	27,4*	Metacolina	40,0%
Saranz RJ y cols. JACI 1997 31	42 23	P – E P – E	14,1* 14,3*	Metacolina Ejercicio	57,0% 13,0%
Prieto L y cols. Eur Respir J 2001 32	28	P – E	30,9*	Metacolina	39,0%
	28	P – E	30,9*	AMP	36,0%
Choi SH y cols. Allergy 2007 33	83	P – E	4 – 6**	Metacolina	32,5%
Cirillo I et al Allergy 2009 34	342	P – E	23,6*	Metacolina	28,1%
Kim SW et al Am J Rhinol Allergy 2013 35	176	P – E	6-15**	Metacolina	55,7%

PPB: Prueba de provocación bronquial; P: Perenne; E: Estacional; \* En años (media) \*\* En años (rango).

Se ha reportado un aumento significativo de eosinófilos en sangre, en secreción nasal y en esputo inducido luego de provocación nasal con alérgenos en alérgicos sensibilizados sin síntomas, rinitis alérgica y rinitis con asma (sin diferencia entre los grupos) comparado con controles sanos<sup>44</sup>. Estos hallazgos sugieren que los sujetos atópicos tienen una respuesta inflamatoria común cualquiera sea la expresión clínica de la patología alérgica.

La determinación de FeNO, producido endógenamente en células por la sintetasa del óxido nítrico, es considerada como un método indirecto para detectar inflamación eosinofílica bronquial<sup>46</sup>.

La mayoría de las evidencias indican la ocurrencia de niveles elevados de óxido nítrico en pacientes con rinitis alérgica pero no en rinitis no alérgica<sup>11,45,47-52</sup> (Tabla 3).

En una investigación que incluyó niños con RA, RNA y controles sin rinitis<sup>11</sup>, los primeros tuvieron mayores niveles de FeNO que los RNA (15,9 ppb vs. 6,6 ppb). No obstante, estos niveles de óxido nítrico exhalado no se consideran clínicamente significativos. Los lineamientos actuales de la *American Thoracic Society* (ATS)<sup>46</sup> sugieren que solo valores de FeNO >50 ppb en adultos y >35 ppb en niños son indicativos de inflamación eosinofílica, mientras que valores 25-50 ppb (20-35 ppb en niños) debieran ser interpretados con cautela.

Un estudio demostró un incremento significativo de FeNO en pacientes con rinitis alérgica polínica durante la estación, comparado con controles sanos y con atópicos asintomáticos<sup>45</sup>. Esto indica la existencia de inflamación en la vía aérea endobronquial que se incrementa con la exposición polínica estacional en rinitis sin asma.

Un aumento de FeNO también se observó en niños con rinitis alérgica con y sin HRB<sup>51</sup>. No obstante, el grupo de RA con HRB tuvo valores superiores de FeNO que los pacientes sin HRB (p=0,08). En adultos con rinitis alérgica se demostró la coexistencia de niveles de FeNO elevados e HRB a la metacolina<sup>49</sup>. Se determinó que el mejor umbral de FeNO para diferenciar la presencia de HRB en pacientes con rinitis alérgica persistente es de 27 ppb. Esto evi-

dencia una relación directa entre la inflamación y la magnitud de la HRB en rinitis alérgica y se especula que la existencia conjunta de ambos fenómenos pueden ser factores de riesgo para el futuro desarrollo de asma.

## VALOR PREDICTIVO DE LAS ANOMALÍAS PULMONARES SUBCLÍNICAS

La presencia de alteraciones pulmonares sin expresión clínica en niños y adultos con rinitis puede significar un mayor riesgo evolutivo de asma.

Dos investigaciones<sup>26,53</sup> sostienen que la presencia de hiperreactividad bronquial en el rango asmático contribuye a identificar pacientes con rinitis con riesgo para el desarrollo de asma, otorgando al hallazgo un valor claramente pronóstico. Esto, no obstante, no es unánimemente compartido, dado que Prieto y cols.<sup>54</sup>, en un seguimiento de adultos por 5,8 años, y Añibarro y cols.<sup>55</sup>, en niños controlados por 4 años, indican que la presencia de HRB en pacientes con rinitis no es un predictor útil para el subsecuente desarrollo de asma. Solo estudios epidemiológicos y de seguimiento prospectivo por mayor tiempo, que incluyan valoración de la reactividad bronquial inespecífica, podrán resolver la controversia planteada.

La existencia de altos valores de FeNO en rinitis alérgica en niños puede ser un biomarcador predictivo del desarrollo de asma. Recientemente, Di Cara y cols.<sup>52</sup> demostraron que 21 de 109 niños con RA desarrollaron asma luego de 5 años de seguimiento. Todos exhibieron al inicio del estudio una FeNO >35 ppb. Ningún paciente con valores menores de esa cifra manifestó asma evolutivo. El riesgo fue proporcional al valor inicial de FeNO: cada 10 ppb por encima del límite de 35 ppb se correspondió con más del doble de riesgo de desarrollo de asma (OR=2,4). Este estudio es la primera evidencia de la capacidad que tiene la determinación de FeNO de proveer información del compromiso bronquial subclínico como predictor de asma en niños con rinitis alérgica.

Se ha reportado una asociación entre una FeNO >34 ppb con respuesta positiva al broncodilatador, compatible con asma subclínica<sup>56</sup>. Los autores concluyen que probablemente la inflamación eosinofílica inicial es un factor de riesgo para el comienzo posterior del asma en niños con rinitis, independiente de la función pulmonar inicial basal. No existen estudios que informen acerca de las características evolutivas de los pacientes con rinitis con afectación espirométrica. Si bien la obstrucción bronquial y la existencia de respuesta broncodilatadora positiva que exhiben muchos de estos pacientes requieren un cuidadoso seguimiento clínico, son necesarios estudios prospectivos bien diseñados para concluir acerca de cuál es el riesgo de asma en estos pacientes.

## VÍA AÉREA ÚNICA: IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA SOBRE LAS ANORMALIDADES PULMONARES SUBCLÍNICAS EN RINITIS

Aunque se conoce la eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas para el manejo de la rinitis, es difícil afirmar su rol para evitar su progresión clínica al asma<sup>57</sup>.

De las medidas farmacológicas existentes para rinitis, el uso de esteroides nasales reviste un particular efecto favorable sobre la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial.

La aplicación intranasal de esteroides tiene un impacto beneficioso sobre la función pulmonar de niños con rinitis sin asma. Un estudio caso-control en niños con rinitis alérgica persistente moderada-grave por ácaros valoró la alteración de la función pulmonar y su mejoría luego del tratamiento con antihistamínicos durante 10 días y budesonida intranasal durante 3 meses<sup>58</sup>. El corticosteroide nasal mejoró significativamente el FEV1, el índice FEV1/FVC y el FEF 25/75% en esos pacientes. El mismo autor<sup>19</sup> examinó la respuesta a largo plazo a budesonida y triamcinolona en niños con RA sin asma con función pulmonar alterada. Luego de 12 meses de tratamiento, los pacientes tuvieron un aumento significativo del FEF 25/75% y del FEV1, aunque en el 34,2% la elevación en el FEF 25/75% no alcanzó la normalidad funcional para ese parámetro.

La administración tópica nasal de un corticosteroide puede ser útil para mejorar los síntomas del asma, la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial inespecífica a metacolina y ejercicio<sup>59</sup>. La beclometasona aplicada en fosas nasales fue comparada con placebo en pacientes adultos con rinitis estacional por *ambrosia*. El esteroide logró aminorar los síntomas de rinitis y previno el incremento estacional de la reactividad bronquial a la metacolina<sup>60</sup>. La aplicación nasal del mismo esteroide durante seis semanas en niños y adolescentes con rinitis alérgi-

ca perenne redujo la HRB a la metacolina comparado con grupo placebo, simultáneamente con la mejoría sintomática de la rinitis<sup>61</sup>.

La fluticasona en *spray* nasal en pacientes adultos con rinitis estacional produjo una significativa mejoría de los síntomas nasales y una reducción en el número de eosinófilos en sangre y lavado broncoalveolar<sup>62</sup>. La aplicación endonasal de acetinado de triamcinolona por cuatro semanas en adultos con rinitis alérgica produjo una reducción significativa de FeNO y los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> condensada en la respiración, obteniendo un efecto antiinflamatorio más allá del sitio de aplicación del esteroide<sup>63</sup>.

Si bien no existen pruebas concluyentes de cuáles son los mecanismos responsables del efecto beneficioso de los esteroides nasales sobre la vía aérea inferior, la absorción a la circulación sistémica del corticosteroide con acción sobre los progenitores proinflamatorios hemáticos y de médula ósea parece ser el mecanismo más probable.

Curiosamente, la administración oral de budesonida, con acceso directo a pulmón, en pacientes con rinitis alérgica estacional, no sólo demostró efecto antiinflamatorio en bronquios sino también en mucosa nasal, donde el esteroide no tuvo contacto alguno, evidenciado por la disminución de los síntomas, proteína catiónica del eosinófilo y eosinofilia nasal y periférica<sup>64</sup>. Esto último refuerza la posibilidad de mediación de un efecto sistémico y la hipótesis de un modelo relación paralela entre las vías aéreas superior e inferior.

Aunque se ha demostrado que los corticosteroideos intranasales contribuyen a corregir las anomalías pulmonares asintomáticas, faltan evidencias de que puedan evitar la progresión al asma en pacientes con rinitis, por lo que no son sugeridos actualmente por las guías clínicas para esa finalidad<sup>65</sup>.

Los antagonistas del receptor H1 tienen un rol bien establecido en el tratamiento de la rinitis pero son mucho menos efectivos para la hiperreactividad bronquial y el asma. La administración de cetirizina en adultos jóvenes con rinitis alérgica generó un efecto protector sobre la HRB medida 6 horas después del desafío alérgico nasal<sup>66</sup>. La acción sistémica de estos agentes sobre la vía aérea inferior sería la responsable de la mejoría de los síntomas nasales y de la alteración funcional concurrente, con una acción antiinflamatoria adicional de la cetirizina que produce una leve disminución del reclutamiento de eosinófilos<sup>66</sup>.

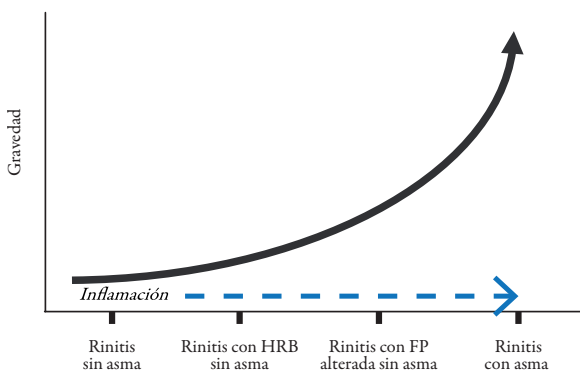
La inmunoterapia (IT) específica con alérgenos, subcutánea o sublingual, mejora la rinitis y contribuye a modificar la evolución natural de la marcha atópica. El efecto beneficioso de la inmunoterapia con alérgenos sobre la hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis ha sido evaluado en recientes estudios<sup>67-69</sup>.

Grembale y cols.<sup>67</sup>, en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, incluyeron pacientes con rinitis

**TABLA 3:** Estudios de análisis de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en rinitis

Referencia	n	Rinitis	Edad	Resultados más relevantes
Chawes BL K y cols. JACI 2010 <sup>11</sup>	290	RA vs RNA vs grupo control	7	FeNO más elevada en RA vs RNA y grupo control (p<0,001)
Makris MP y cols. Iran J Allergy Asthma Immunol 2011 <sup>45</sup>	26	RAE	16-47*	FeNO se incrementó en RA con HRB a la metacolina durante la estación polínica
Lee KJ y cols. Clin Exp Otorhinol 2012 <sup>47</sup>	35 34	RAP vs Grupo control	22,7±8,7** 26,9±11,0**	Mayor FeNO en RA vs grupo control (p=0,003)
Kalpaklioglu AF y cols. Am J Rhinol Allergy 2012 <sup>48</sup>	171	RA vs RNA	32,6±3,2**	RA mayores niveles de FeNO que RNA
Ciprandi G y cols. Am J Rhinol Allergy 2014 <sup>49</sup>	298	RAP y RAE	28,9±6,0**	HRB a la metacolina se asoció con niveles > 25ppb de FeNO
Gupta N y cols. Lung India 2014 <sup>50</sup>	90	RA vs RNA vs Asma vs grupo control	6-38*	FeNO mayor en RA que RNA pero menores que asma alérgica y no alérgica
Kim YH y cols. Allergy Asthma Immunol Res. 2014 <sup>51</sup>	196	RAP y RAE	7.9-11.1*	Grupo RA con HRB > FeNO que el grupo RA sin HRB (P=0,08)
Di Cara G y cols. Pediatr Allergy Immunol 2014 <sup>52</sup>	109	RAP – RAE	7-13*	Todos los niños con RA que desarrollaron asma a los 5 años (21 de 109) tuvieron una FeNO inicial >35 ppb.

RAP: rinitis alérgica perenne. RAE: rinitis alérgica estacional. RA: rinitis alérgica. RNA: rinitis no alérgica. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. HRB: hiperreactividad bronquial. \* años (rango). \*\*años (media + DS).



**Figura 1.** Modelo sindrómico evolutivo probable de la rinitis al asma. HRB: hiperreactividad bronquial. FP: función pulmonar. (Tomado de Agresta MF y cols. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 2014;71:111-121).

monosensibilizados a *Dermatophagoides pteronissinus*, en quienes evaluaron el efecto de la inmunoterapia específica sobre el comportamiento de las variables PC20 de metacolina y el desarrollo de asma. Al cabo de dos años, los tratados con IT demostraron una mejoría significativa de cuatro veces del PC20 de metacolina respecto de los tratados con placebo. De estos últimos, el 9% desarrolló asma contra ninguno del grupo con IT. El estudio demostró que la IT específica en sujetos monosensibilizados reduce la HRB en pacientes con rinitis y puede convertirse en una estrategia adecuada para prevenir la progresión de la reactividad bronquial inespecífica y el desarrollo de asma. El impacto preventivo de la IT con alérgenos sobre el desarrollo de asma y la mejoría de la HRB inespecífica en pacientes con rinitis alérgica ha sido confirmada recién-

temente en el prolijo estudio PAT (*Preventive Allergy Treatment*)<sup>68</sup>. En niños con rinitis alérgica estacional, la IT redujo el desarrollo de asma y la HRB a la metacolina al final de 3 años de tratamiento. Con inmunoterapia sublingual (ITSL), Marogna y cols.<sup>69</sup> reprodujeron resultados similares: el número de niños con HRB a la metacolina disminuyó en forma significativa luego de tres años de ITSL con ácaros y pólenes respecto del grupo control (OR=0.24; IC95%: 0,12-0,47; p=0,001).

Las guías clínicas actuales aceptan que la inmunoterapia alérgica específica es el único tratamiento con potencial capacidad para modificar la evolución natural de la enfermedad alérgica respiratoria, aunque también refieren la necesidad de más estudios aleatorizados a largo plazo para su sugerencia definitiva<sup>1,65,70</sup>.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Las vías aéreas superior e inferior tienen un nexo fisiológico y patológico bajo un modelo único de interrelación de identidad, por lo que los autores consideran una vía aérea, una enfermedad. Esto sugiere un proceso inflamatorio alérgico crónico común del tracto respiratorio que puede explicar las alteraciones bronquiales subclínicas en pacientes con rinitis alérgica, pero ese modelo no puede ser aplicado con la misma rigurosidad para el fenotipo no alérgico de rinitis. Por lo tanto es necesario estudiar la potencial existencia de alteraciones inflamatorias sin expresión clínica y sus características en individuos con rinitis no alérgica sin asma y establecer con mayor rigurosidad el pronóstico y la evo-

lución natural de los pacientes con rinitis que manifiestan hiperreactividad bronquial, alteraciones en la función pulmonar y evidencias de inflamación subclínica endobronquial (Figura 1).

Asimismo, serán necesarios nuevos estudios para clarificar el rol de los corticosteroides intranasales como tera-

pia preventiva del desarrollo de asma en pacientes con rinitis, el impacto de las medidas terapéuticas en rinitis no alérgica sobre la patología de vía aérea inferior y para evaluar el efecto sostenido de la inmunoterapia con alérgenos específicos luego de su suspensión.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: S8-S160.
- Pawankar R. Allergic Rhinitis and Asthma: From the link to emerging therapies. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003; 45: 179-189.
- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
- Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(10): 569-78.
- Antonicelli L, Braschi MC, Bresciani M, et al. The complex link between severity of asthma and rhinitis in mite allergic patients. *Respir Med* 2013; 107: 23-29.
- Agresta MF, Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA. Relación entre rinitis y asma: ¿Está todo dicho?. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2014; 71(2):111-121.
- Kapsali T, Horowitz E, Diemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S138.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): S147-S334.
- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
- Eriksson J, Bjerg A, Lörvall J, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med* 2011;105; 1611-1621.
- Chawes BL, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, et al. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 567-73.
- Ciprandi G, Cirillo I. The lower airway pathology of rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1105-1109.
- Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008; 63: 255-260.
- Ciprandi G, Capasso M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 398-402.
- Ciprandi G, Cirillo I, Klersy C. Lower airways are affected also in asymptomatic patients with recent onset of allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2010; 120: 1288-1291.
- Mohammad Y, Shaaban R, Ibrahim M, Ismail M. Lung function changes in non-asthmatic allergic rhinitis patients: a case series. *Prim Care Respir J* 2011; 20(4): 454-456.
- Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2011; 66: 694-698.
- Ianiero L, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A, Sasía LV, Ramírez M, Cuestas E. Análisis de la curva flujo-volumen en niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(4): 322-327.
- Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:932-937.
- Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A, Sasía LV, Bovina Martijena MP, Ianiero L. Función pulmonar relacionada al grado clínico de rinitis en niños y adolescentes sin asma. *Arch Arg Alergia Immunol Clin* 2014; 45(2): 85.
- Denburg J. The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. *Allergy* 1999; 54:73-80.
- Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21:79-86.
- Saranz RJ. Vías aéreas unidas e impacto recíproco entre rinosinusitis y asma. *Alergia Immunol Clin* 2002; 19: 71-77.
- Capasso M, Varricchio A, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010; 65:264-268.
- Saranz RJ. Hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica. *Alergia (SAIC)* 1996; XIII(3-4): 74-78.
- Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 429-432.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
- Ramsdale HE, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyper-responsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:573-577.
- Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagni A et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:358-363.
- Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-674.
- Saranz RJ, Lozano A, Alvarez JS, Croce VH. Factors associated to bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (1): S 418.
- Prieto L, Gutiérrez V, Liñana J, Marín J. Bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 64-70.
- Choi SH, Yoo Y, Yu J, et al. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007; 62:1051-1056.
- Cirillo I, Pistorio A, Tosca M, et al. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2009; 64: 439-444.
- Kim SW, Han DH, Lee SJ, et al. Bronchial hyperresponsiveness in pediatric rhinitis patients: The difference between allergic and non-allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 63-68.
- Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Perpiñan J, Inchaurreaga I. Variability of peak flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to maximal airway narrowing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 151-158.
- Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, et al. Bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis: Forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity might be a predictive factor. *Allergy*

- Asthma Proc 2011; 32: 4-8.
38. Chawes BLK. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull* 2011; 58(5): 1-23.
  39. Rakkhong K, Kamchaisatian W, Vilaiyu S, Sasisakulporn C et al. Exercise-induced bronchoconstriction in rhinitis children without asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29: 278-83.
  40. Lozano A, Alvarez JS, Grenat AR, Saranz RJ, Croce JS, Sasia L, Croce VH. Respuesta nasal y bronquial al ejercicio: similitudes y diferencias. *Alerg Immunol Clin* 2002;19(1-2): 22-26
  41. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(4): 310-17.
  42. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61:111-118.
  43. Panzner P, Malkusová I, Vachová M, Liska M, et al. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergen. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43(1): 3-9.
  44. Inal A, Kendirli SG, Yilmaz M, et. al. Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge. *Allergy* 2008; 63: 1345-1351.
  45. Makris MP, Gratziou C, Aggelides XS, et. al. Exhaled nitric oxide, bronchial hyperresponsiveness and spirometric parameters in patients with allergic rhinitis during pollen season. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011; 10(4): 251-260.
  46. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 184(5): 602-15.
  47. Lee KJ, Cho SH, Lee SH, Tae K et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinol* 2012; 5: 228-233.
  48. Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus non-allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26(2): e50-4.
  49. Ciprandi G, Ricciardolo FLM, Schiavetti I, Cirillo I. Allergic rhinitis phenotypes based on bronchial hyperreactivity to methacholine. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 18: e214-218.
  50. Gupta N, Goel N, Kumar R. Correlation of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide and atopic status: A cross-sectional study in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Lung India* 2014; 31: 342-347.
  51. Kim YH, Park HB, Kim MJ, et. al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(1): 27-32.
  52. Di Cara G, Marcucci F, Palomba A; Milioni M; Pecoraro L; Ciprandi G et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: A potential biomarker of asthma development. *Ped Allergy Immunol* 2014; 26: 85-87.
  53. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-674.
  54. Prieto L, Bertó JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994; 72: 534-539.
  55. Añibarro B, García-Ara MC, Díaz MF, Boyano T, Ojeda JA. Nonspecific bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with hay fever. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 200-203.
  56. Ciprandi G1, Tosca MA, Capasso M. High exhaled nitric oxide levels may predict bronchial reversibility in allergic children with asthma or rhinitis. *J Asthma* 2013;50:33-38.
  57. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, et. al. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 412.
  58. Kessel A, Halloun H, Bamberger E, Kugelman A, et al. Abnormal spirometry in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization: The benefit of nasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19: 618-66.
  59. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013; 68: 569-79.
  60. Corren J, Adinoff A, Buchmeier A, Irvin C. Nasal beclometasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 250-256.
  61. Watson W, Becker A, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
  62. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 274-282.
  63. Sandrini A, Ferreira IM, Jardim JR, Zamel N, Chapman KR. Effect of nasal triamcinolone acetonide on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:313-320.
  64. Greiff L, Andersson M, Svenson C, Linden M, Wollmer P, Brattsand R, Persson C. Effect of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998; 11: 1268-1274.
  65. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
  66. Aubier M, Neukirch C, Piffer C, Melac M. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 35-42.
  67. Grembiale RD, Camporora Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Mársico SA. Effect of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048-2052.
  68. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et. al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
  69. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 206-11.
  70. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 91-100.

# REGLAMENTO Y NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAIC) publica artículos sobre Alergología, Inmunología Clínica o relacionados con ellas en su más amplio sentido. El pedido de publicación deberá dirigirse a [secretaria@aaaic.org.ar](mailto:secretaria@aaaic.org.ar).

El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a AAIC para su publicación será sometido a la evaluación por la Secretaría de Redacción y de dos o más jueces que serán designados por el Editor, juntamente con el Consejo Editorial, que serán idóneos en el tema del artículo. Los árbitros se expedirán en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo.

La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

AAIC considerará los manuscritos basándose en los requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas Rev Panam Salud Pública 1998; 3:188-196.

## A. NORMATIVA COMÚN A TODOS LOS TIPOS DE MANUSCRITOS

### FORMATO

El único formato aceptado será electrónico en archivos tipo Word 6.0 o posterior con páginas diseñadas en tamaño carta o A4, con márgenes superior e inferior a 25 mm, e izquierdo y derecho a 30 mm. Preferentemente a doble espacio. Cada página debe estar numerada en forma consecutiva. Cada nueva sección del manuscrito deberá comenzar en una nueva página. El cuerpo del texto debe estar escrito enteramente en idioma español, a excepción de los campos especiales. Se debe cuidar la ortografía y el estilo del idioma. Se recomienda aprovechar las herramientas de los procesadores de texto para la revisión del manuscrito. El archivo correspondiente debe ser remitido al mail [secretaria@aaaic.org.ar](mailto:secretaria@aaaic.org.ar).

El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Su inclusión en el sistema implica que los autores declaran la originalidad del manuscrito, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación, y que no ha sido previamente publicado.

### REFERENCIAS

Se numeran consecutivamente según su orden de aparición en el texto. En el texto deben figurar como números arábigos entre paréntesis. El formato debe respetarse según la National Library of Medicine de Washington. Las

abreviaturas de las publicaciones deberán realizarse según las utilizadas por el Index Medicus. La lista puede hallarse en <http://www.nlm.nih.gov/>

No se aceptará como referencia las comunicaciones personales (pueden aclararse en el texto), ni citas a resúmenes que no figuren en actas de la respectiva actividad científica.

### Ejemplos

Los autores deben expresarse con su apellido seguido por las iniciales de los nombres. Para la lista de autores que superen el número de seis, se debe listar los primeros tres y agregar et al. *Obsérvense los signos de puntuación.*

- *Formato para artículos:* Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Título completo del artículo. Revista año; volumen: página de inicio-página de fin.
- *Formato para libros:* Ringsven MD, Bond D. Título del libro, edición, ciudad de edición; editorial; año.
- *Formato para capítulos:* Phillips SJ, Wishnant JP. Título del capítulo. En: Título del Libro subrayado, editores del libro en formato similar a los autores, edición, ciudad de edición; editorial; año: página de inicio-página de fin.
- *Formato para páginas Web:* Autores si los hubiere. Título o nombre de la página. Dirección completa de acceso al navegador precedida por <http://...>, mes y año de revisión.

### TABLAS

Formato permitido: tablas tipo Word. Las tablas deben completar y no duplicar el texto. Deben estar presentadas en páginas separadas, una tabla por página. Deben entenderse fácilmente. Se numerarán en números arábigos según el orden de mención. Se le colocará un epígrafe breve a cada tabla y se aclararán todas las abreviaturas en forma de pie de página, al final de la tabla. No serán aceptadas fotografías de tablas ni reducciones. Tendrán que estar en idioma español.

### GRÁFICOS

Los gráficos (barras o tortas) en blanco y negro deben ser legibles y claros, deberán estar realizados en formato Excel, independientemente de que se agreguen al texto del manuscrito. Las etiquetas de valores y las leyendas deben ser fácilmente legibles. Preferentemente se deben utilizar fuentes tipo Times New Roman o Arial (12 pts o más). Se prefieren etiquetas directamente en la gráfica más que en la leyenda. La primera letra debe ir en mayúsculas y el resto en minúsculas, no se aceptará todo en mayúsculas.

El relleno de los gráficos de barra o de torta debe ser distintivo, evitando los sombreados. Los gráficos en tres dimensiones solo estarán reservados para cuando el gráfico presente tres coordenadas (x, y, z). Si se utilizan más de dos barras en un mismo gráfico, utilizar rellenos con líneas para un contraste adecuado. Si no se cuenta con originales generados por computadora, se puede enviar un juego de fotografías digitales.

## FIGURAS

Un número razonable de figuras en blanco y negro serán publicadas libre de costo para el autor. Se deberán hacer arreglos especiales con el editor para figuras en color o tablas elaboradas. Las fotografías se deberán enviar en formato digital de 5 megapíxeles mínimo con nombre de archivo **Figura** seguido del número correlativo de aparición en el texto, con extensión JPG (p. ej.: figura1.jpg) Se prefiere formato TIFF, independientemente que se agreguen al texto del manuscrito. Las figuras escaneadas deben ser realizadas con una definición de 300 dpi. Las figuras deben citarse en el texto y se numerarán en números arábigos según el orden de mención. El epígrafe deberá figurar en el cuerpo del texto al final del texto o de las tablas.

Las tablas, gráficos y figuras que se envíen en archivo aparte deberán tener como nombre de archivo la palabra **Tabla**, **Gráfico** o **Figura** según corresponda.

## B. ARTÍCULOS ORIGINALES

Deben describir totalmente, pero lo más concisamente posible los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que sea original. Todos los autores deben haber contribuido en grado suficiente para responsabilizarse públicamente del artículo. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera:

### PÁGINA DEL TÍTULO

El título debe ser conciso pero informativo. A continuación debe figurar el título en idioma inglés. Debe figurar el nombre y apellido de cada autor como así también el nombre de departamento e institución y los grados académicos. Debe constar la declaración de descargo de responsabilidad si las hubiere. Se debe explicitar el nombre, dirección, teléfono, fax y e-mail del autor que se encargará de la correspondencia y las separatas. Procedencia del apoyo recibido (becas, equipos, medicamentos, etc.). En la última línea de la página debe figurar un titulillo que no debe superar los 40 caracteres.

### PÁGINA DE RESUMEN (ABSTRACT) Y PALABRAS CLAVE (KEY WORDS)

Tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se evitarán las abreviaturas a menos que sean de uso extendido en la especialidad (p. ej.: ICAM-1, IgE). Dada la importancia que tienen los resúmenes de los trabajos para su difusión nacional e internacional, los mismos se presentarán de manera estructurada que contendrá:

Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective), define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting), delimita el entorno de realización. El diseño (en inglés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el estudio. Los resultados (en inglés, results), deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion), deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas.

En atención a la brevedad del resumen, se escribirá en forma puntual más que narrada.

A continuación deben figurar de 3 a 10 palabras clave o frases cortas clave con el fin de facilitar la inclusión del artículo en el repertorio nacional o internacional de bibliografía médica. Se pueden utilizar los términos de la lista MeSH (Medical Subject Headings) disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>. En hoja aparte se deberá adjuntar un resumen en idioma inglés (abstract) siguiendo los mismos lineamientos que para el realizado en español. Se sugiere un apoyo especial para aquellos que no dominan adecuadamente este idioma para no incurrir en errores gramaticales.

### ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Serán aclaradas la primera vez que se expresen en el texto. Los símbolos se anotarán, preferentemente, según las recomendaciones del Sistema Internacional. Cuando se escriban números enteros no se debe utilizar puntuación para indicar los millares, sino un espacio entre ellos. La puntuación se utilizará exclusivamente para la expresión de decimales.

### TEXTO

#### Introducción

Se debe expresar el propósito del estudio (objetivos) y el resumen del fundamento lógico. No se deben incluir datos ni conclusiones.

#### Métodos

Se debe describir claramente la selección de los sujetos y sus características epidemiológicas. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante) y procedimientos que permitan reproducir los resultados. Proporcionar referencias de métodos acreditados incluidos los estadísticos. Describir brevemente los métodos no bien conocidos o aquellos que han sido modificados.

Se debe nombrar la autorización del comité de ética institucional que aplique y la concordancia con la Declaración de Helsinki en su última adaptación.

En el caso de ensayos con medicamentos, se debe aclarar la aplicación del ICH (International Conference in Harmony) y de la resolución ANMAT vigente a la fecha de realizado el estudio. Si se trata de animales, nombrar si se cumplieron normas institucionales, de consejos nacionales o de leyes nacionales que regulen el cuidado y uso de animales de laboratorio. Describir los métodos estadísticos para verificar los datos presentados. Describir todos los procedimientos: aleatorización, abandono de protocolos, software (ej.: epi info).

### Resultados

Se cuantificarán y presentarán con indicadores apropiados de error (ej.: intervalos de confianza). No depender sólo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias Solo destacar o resumir las observaciones importantes. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos (ej.: muestra, azar, normal, significativo, etc.).

### Discusión

Hacer hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos o pertinentes para la investigación futura. No repetir lo expresado en otras secciones. Establecer nexos entre objetivos y resultados. Relacionar con los resultados de otros trabajos si se considera necesario. Explicitar las debilidades del trabajo.

### Agradecimientos

Se incluirán aquellas instituciones o personas que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses.

## C. COMUNICACIONES RÁPIDAS

El Consejo Editor considerará artículos de no más de 5 hojas y dos tablas o figuras resumiendo resultados experimentales de excepcional importancia o urgencia, que requieran una rápida publicación. Los autores deberán identificar y justificar estos artículos en la carta de pedido de evaluación. El formato y características serán idénticos a los artículos originales. Si son aceptados, serán publicados a la brevedad. Los editores pueden elegir (luego de notificarlo) considerar estos artículos para su publicación regular.

## D. COMUNICACIONES BREVES Y REPORTES DE CASOS

Casos interesantes por su rareza o comunicaciones científicas breves serán considerados para esta sección. Estos artículos deben contar con un título corto en español e inglés, no exceder las tres páginas y una

tabla o figura. No deberán contar con más de 10 referencias que sean relevantes. No requiere resumen o abstract.

## E. CARTAS AL EDITOR

Cartas cortas referidas a artículos publicados recientemente en AAIC y otros aspectos de particular interés para la especialidad, serán evaluados por el Consejo Editorial. Tendrá un pequeño título en español e inglés. Será precedida por el encabezado **“Sr. Editor:”** y deben contar con menos de 500 palabras, incluyendo datos breves en formato de tabla. Contará con un máximo de 5 referencias bibliográficas.

Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/u opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

## F. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Se aceptarán los artículos de revisión de temas concernientes a Alergia e Inmunología o a cualquier tema relacionado con la especialidad. Estos serán solicitados por el Consejo Editorial a autores específicos. Se otorgará prioridad a las revisiones relacionadas con aspectos controvertidos o relacionados con programas de Educación Médica Continua. Deben contar con menos de 20 carillas y con el número de referencias adecuadas para la importancia del tema. Se debe aclarar la metodología para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos.

El formato será similar a la de los artículos originales, excepto que no contará con Material y Métodos ni Resultados. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica.

## G. ARTÍCULOS DE OPINIÓN

Los artículos de Opinión serán solicitados exclusivamente por el Consejo Editorial a autores específicos sobre temas de particular interés y/o debate.

## H. CESIÓN DE DERECHOS

### MODELO DE TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE AUTOR

El/los autor/es transfieren la propiedad intelectual del artículo a *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* en el caso de que el manuscrito sea publicado. El/los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación y que no ha sido previamente publicado. El/los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo.

## I. LISTA DE CONTROL

- Carta de solicitud de presentación con la transferencia de los derechos
- Carta en caso de existir Conflicto de Intereses
- Manuscrito en formato Word
- Números de página en extremo superior derecho
- Doble espacio
- Nombre completo de los autores y sus grados académicos
- Afiliaciones institucionales y recursos de fondos (sponsorización)
- Dirección del Autor encargado de la Correspondencia (incluyendo e-mail)
- Titulillo (frase de menos de 40 caracteres que resume al título)
- Resumen y Abstract (no más de 250 palabras)

- Lista de palabras clave y de Keywords
- Lista de abreviaturas y acrónimos
- Secciones iniciadas en páginas separadas
- Referencias a doble espacio en página separada, respetando formato
- Epígrafes a doble espacio en páginas separadas
- Figuras y fotos en formato digital compatible
- Tablas a doble espacio
- Nota de copyright

## J. DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y direcciones de correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.