

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 47 - Número 3 - Año 2016



EDITORIAL

Editorial

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Modulación de la respuesta alérgica por los carotenoides de la dieta

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia en alergia alimentaria

ARTÍCULO ESPECIAL

Doctrina del Consentimiento Informado

CASO CLÍNICO

Alergia alimentaria en lactante alimentado con seno materno exclusivo

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

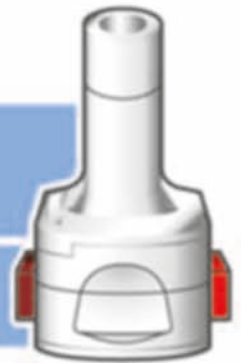
Sinergia terapéutica
en el control del Asma y la EPOC.¹

- Rápido inicio de acción broncodilatadora y acción prolongada.¹
- Rápido alivio de los síntomas y mejoría de la función pulmonar.¹
- Enjuagar la boca luego de la aplicación para disminuir el riesgo de desarrollo de candidiasis¹
- Mayor conveniencia para el paciente.²



Aplicador de fácil uso.
Permite controlar la dosis administrada.¹

Incrementa la adherencia al tratamiento.^{*2}



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 broncoespasmo 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 β_2 pueden provocar hipopotasemias graves. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_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 β_2 , como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. El tratamiento con agonistas β_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

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 (B1613AU), 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
VR 204 0614 B

Laboratorios

PHOENIX
Compromiso por la Salud



Alenys®

furoato de fluticasona

Alivia los síntomas
nasales y oculares
de la rinitis alérgica¹⁻⁴

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

Juan Carlos Muiño, Claudio A. S. Parisi

Editores Asociados

Adrián Kahn, Daniel Vázquez

Secretarios de Redacción

Julio Orellana, Mónica Marocco, 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)

Ledit Arduso (Rosario, Argentina)

Jorge Quel (USA)

Adriana Marcipar (Rosario, Argentina)

Alejandro Lozano (Córdoba, Argentina)

Jorge F. Máspero (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Del Olmo (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.

Registro de propiedad intelectual en trámite

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^º

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

Moreno 909 | (CI09|AAS) 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 | <http://www.publat.com.ar>

SUMARIO

Summary

EDITORIAL | EDITORIAL

EDITORIAL

Editorial

Juan Carlos Muño

101

ARTÍCULO ESPECIAL | SPECIAL ARTICLE

DOCTRINA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Doctrine of Informed Consent

René A. Baillieu

118

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLES

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA ALÉRGICA POR LOS CAROTENOIDES DE LA DIETA

Modulation of the allergic response by dietary carotenoids

Andrés Ernesto Merlano-Barón, Deivis Javier Villanueva-Pájaro, Javier A. Marrugo-Cano

102

CASO CLÍNICO | CASE REPORTS

ALERGIA ALIMENTARIA EN LACTANTE ALIMENTADO CON SENO MATERNO EXCLUSIVO

Food allergy in an exclusively breastfed infant

Alfredo Martín Lurrabaquio, Olimpio Rodríguez Santos, Ricardo Olea Zapata, Rodolfo Celio Murillo, Raúl Alberto Rojas Galarza, Carlos Alberto Gonzales Saravia

121

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN ALERGIA ALIMENTARIA

Efficacy and safety of immunotherapy in food allergy

Alfredo Martín Lurrabaquio, Ricardo Olea Zapata, Olimpio Rodríguez Santos, Rodolfo Celio Murillo, Carlos Alberto Gonzales Saravia, Raúl Alberto Rojas Galarza

112

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES RULES OF PUBLICATIONS

126

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

EDITORIAL

Juan Carlos Muño

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA ALÉRGICA POR LOS CAROTENOIDES DE LA DIETA

Los carotenoides son pigmentos isoprenoides, que están presentes de manera natural y en altas concentraciones en la mayoría de alimentos vegetales, por ejemplo, aguacate (palta), papaya, tomate y zanahoria, pero también se encuentran como aditivos y colorantes en diversos productos cárnicos, aceites vegetales, salsas, aderezos, harinas, entre otros. En los últimos años, varios grupos de investigación han descrito que los carotenoides de la dieta participan en varios procesos fisiopatológicos, incluyendo, la respuesta inmune de tipo alérgico. Las tasas de prevalencia para este tipo de enfermedades se han incrementado de manera alarmante durante las últimas cinco décadas en todo el mundo, y varios factores e hipótesis se han planteado tratando de explicar este fenómeno. Uno de ellos es la hipótesis de la dieta, la cual plantea que la composición de varios micro- y macronutrientes de la alimentación, así como los cambios en los patrones dietarios, serían los responsables de dicho fenómeno. En adición, evidencia epidemiológica y experimental señala que los carotenoides de la dieta participan en la regulación de la inflamación alérgica y, por ello, se postulan como coadyuvantes en la terapia de estos padecimientos. En el presente manuscrito se revisará el estado del arte en

relación con los efectos de los carotenoides de la dieta sobre el estado inflamatorio alérgico.

Andrés Ernesto Merlano-Barón, Deivis Javier Villanueva-Pájaro, Javier A. Marrugo-Cano

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN ALERGIA ALIMENTARIA

El tratamiento de la alergia alimentaria consiste en educar al paciente para evitar la ingestión y, cuando ello no es posible, emplear; entre otros procedimientos, la inmunoterapia con el alimento causal. El objetivo de esta revisión es presentar evidencias sobre eficacia y seguridad de la inmunoterapia en alergia alimentaria y las vías recomendadas para su aplicación. Se accedió a las bases de datos con los descriptores inmunoterapia, alergia alimentaria, vías, desensibilización, eficacia y seguridad. La inmunoterapia oral (ITO) a partir de leche caliente por microondas fue eficaz con buen perfil de seguridad en niños con alergia a leche de vaca (ALV). La quimotripsina inhibe la formación de β Lg y es un nuevo candidato para la inmunoterapia oral en ALV. La ITO con leche y omalizumab ha demostrado mejoría significativa en las medidas de seguridad, pero no en los resultados de eficacia. ITO en niños con alergia al huevo desarrollan tolerancia disminuyendo el riesgo de reacciones alérgicas. También ha aumentado la tolerancia al huevo sin cocinar. En alergia al maní la ITO indujo desensibilización en niños y dio lugar a un aumento significativo en la tolerancia con buen perfil de seguridad. La coadministración del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* a ITO con maní fue eficaz en la inducción de la falta de respuesta y cambios inmunes sostenidos. Se concluye que la ITO puede ser una vía eficaz y segura para la alergia a la leche, huevo y maní. Los protocolos muestran

resultados diferentes en eficacia y seguridad, por lo que se requieren más ensayos clínicos.

Alfredo Martín Laurrabaquio, Ricardo Olea Zapata, Olimpio Rodríguez Santos, Rodolfo Celio Murillo, Carlos Alberto Gonzales Saravia, Raúl Alberto Rojas Galarza

ARTÍCULO ESPECIAL

DOCTRINA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

René A. Baillieu

CASO CLÍNICO

ALERGIA ALIMENTARIA EN LACTANTE ALIMENTADO CON SENO MATERNO EXCLUSIVO

El término alergia alimentaria se refiere a los

eventos adversos a alimentos originados por mecanismo inmunológico. La alergia alimentaria puede aparecer en cualquier etapa de la vida. Es un padecimiento que, en general, se manifiesta en el lactante por llanto excesivo, cólicos, vómitos, diarreas, acompañadas de sangre y eccema en la piel. El objetivo de la investigación es demostrar la sensibilización del lactante a los alérgenos alimentarios que recibió en el útero de la madre y a través de la lactancia materna exclusiva. La metodología fue reporte de un caso al que se le suspendió la lactancia materna exclusiva y se introdujo leche en polvo hipoalérgica Puramino. La IgE total fue de 1.136 kU/l y los valores de IgE alérgeno específico para leche, el huevo y el maíz mayores de 100 kU/l y para el trigo 24,4 kU/l. Se concluye así que la leche de vaca, el huevo, el cacahuete y el trigo pueden sensibilizar al niño durante el embarazo y a través del seno materno. El uso de una dieta hipoalérgica durante el período de lactante puede revertir el proceso.

Alfredo Martín Laurrabaquio, Olimpio Rodríguez Santos, Ricardo Olea Zapata, Rodolfo Celio Murillo, Raúl Alberto Rojas Galarza⁵, Carlos Alberto Gonzales Saravia

EDITORIAL

Editorial

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(3):101

Este número marca el inicio de actividades de un nuevo Consejo Editor con objetivos importantes para el desarrollo de esta revista, que se fundó hace 77 años gracias al esfuerzo de pioneros de la especialidad Alergia y a los cuales queremos continuar, acrecentando su legado. Así es que las metas a proponer son ambiciosas.

El conocimiento de las enfermedades con bases alérgicas e inmunológicas ha permitido descifrar enigmas que desde hace muchos años parecían inciertos.

En este número se presentan trabajos y revisión de caso de alergia alimentaria. Los alimentos son esenciales para nuestra subsistencia, no obstante lo cual Hipócrates hace más de 2000 años reconoció que ciertos alimentos eran dañinos para los seres humanos; Maimónides describe anafilaxia inducida por trigo y leche, además de cefaleas (migraña), epilepsia; hace pocos años el autismo ha sido relacionado con la ingesta de leche y trigo. También el intestino irritable, disturbios digestivos varios, eosinofilia digestiva, reflujo gastroesofágico, anafilaxia y asma por ejercicios, y hasta hipertensión arterial. Muchas de estas conclusiones se obtienen, como propuso Rowe, vía de la dieta de eliminación. El problema que presentan estas dietas son las restricciones calóricas. Los últimos conocimientos nos indican que ellas actúan vía de desaceleración de la m-TOR, induciendo autofagia.

Desde el punto de vista inmunológico, los alimentos representan uno de los primeros antígenos extraños que entran en el recién nacido. La ingesta de alimentos dispara intensa reacción de tolerancia oral en la mucosa digestiva y en especial en el intestino. Estos conocimientos han cambiado la comprensión del desarrollo de la alergia por alimentos así como las formas de tratamiento.

La alergia a alimentos en adultos no presenta aparentemente alta prevalencia, pero es capaz de producir cuadros severos tales como anafilaxia y angioedema. El estudio de estos cuadros, desde las manifestaciones clínicas, pruebas de alergia y su correlación con el laboratorio, nos permite esclarecer el diagnóstico.

El presente número de la revista ofrece importantes progresos en el estudio y resolución de alergia por alimentos en otras latitudes de nuestro continente.

Otro aspecto relevante es la publicación de la responsabilidad Médica y sus implicancias en el consentimiento informado, que en este número se desarrolla en forma concreta y con el objetivo de extender a la comunidad médica, y en especial a los que practican Alergia e Inmunología, para que reconozcan sus problemas y sus probables soluciones en la actuación ética y legal de la profesión.

Un especial agradecimiento a los autores que han enviado estos valiosos aportes, así como a los miembros del Comité Editorial en este comienzo de gestión.

Dr. Juan Carlos Muiño
Editor

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA ALÉRGICA POR LOS CAROTENOIDES DE LA DIETA

Modulation of the allergic response by dietary carotenoids

Andrés Ernesto Merlano-Barón¹, Deivis Javier Villanueva-Pájaro², Javier A. Marrugo-Cano³

RESUMEN

Los carotenoides son pigmentos isoprenoides, que están presentes de manera natural y en altas concentraciones en la mayoría de alimentos vegetales, por ejemplo, aguacate (palta), papaya, tomate y zanahoria, pero también se encuentran como aditivos y colorantes en diversos productos cárnicos, aceites vegetales, salsas, aderezos, harinas, entre otros. En los últimos años, varios grupos de investigación han descrito que los carotenoides de la dieta participan en varios procesos fisiopatológicos, incluyendo, la respuesta inmune de tipo alérgico. Las tasas de prevalencia para este tipo de enfermedades se han incrementado de manera alarmante durante las últimas cinco décadas en todo el mundo, y varios factores e hipótesis se han planteado tratando de explicar este fenómeno. Uno de ellos es la hipótesis de la dieta, la cual plantea que la composición de varios micro- y macronutrientes de la alimentación, así como los cambios en los patrones dietarios, serían los responsables de dicho fenómeno. En adición, evidencia epidemiológica y experimental señala que los carotenoides de la dieta participan en la regulación de la inflamación alérgica y, por ello, se postulan como coadyuvantes en la terapia de estos padecimientos. En el presente manuscrito se revisará el estado del arte en relación con los efectos de los carotenoides de la dieta sobre el estado inflamatorio alérgico.

Palabras claves: alergia e inmunología, hipersensibilidad, dieta, carotenoides, betacaroteno, luteína.

ABSTRACT

The carotenoids are isoprenoids pigments, which are naturally present in high concentrations and in most vegetables foods e.g., avocado, papaya, tomato and carrot, but also as additives and dyes found in various meat products, vegetable oils, sauces, dressings, flour, among others. In recent years, several research groups have reported that dietary carotenoids participate in many pathophysiological processes, including the allergic immune response. The prevalence rates for these diseases have increased alarmingly over the past five decades in the world and a number of factors and assumptions have been proposed trying to explain this phenomenon, one of them is the hypothesis of the diet, which has arisen that the composition of several micro and macronutrients of foods, as well as changes in the dietary patterns would be responsible for this-phenomenon. In addition, epidemiological and experimental evidence indicates that dietary carotenoids are involved in the regulation of allergic inflammation and thus postulated as adjuvants in the therapy of these diseases. In this manuscript, we will review the state of art in relation to the effects of dietary carotenoids on the allergic inflammatory state.

Keywords: allergy and immunology, hypersensitivity, diet, carotenoids, betacarotene, lutein.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(3):102-111

1. Médico, Investigador Línea Alergias a los Alimentos, Grupo Alergología Experimental e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
2. Bacteriólogo, Magíster en Inmunología, Investigador Línea Alergias a los Alimentos, Grupo Alergología Experimental e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
3. Médico y Cirujano, Magíster en Inmunología, Candidato a Ph.D, Jefe de la Línea de Investigación Alergias a los Alimentos, Grupo Alergología Experimental e Inmunogenética, Docente Titular Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Deivis Javier Villanueva Pájaro | Avenida del Consulado, Zaragocilla, Carrera 50 No.29-11. Campus de la Salud, Primer Piso de la Biblioteca. Tel.: +57-3105633297 | Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia | deivisjavier.29@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses. Financiación: Universidad de Cartagena.

Recibido: 05/10/2015 | Aceptado: 28/11/2016

INTRODUCCIÓN

Desde la década de 1960, se ha evidenciado un alarmante incremento en las tasas de prevalencia de las enfermedades alérgicas en todo el mundo, alcanzando cifras cercanas al 40% en población general. Este grupo de afecciones, además de afectar la calidad de vida de los que la padecen y la de sus familias, generan enormes gastos económicos en atención en salud, que deterioran el bienestar económico de la sociedad, traducándose en un problema mayor de salud pública mundial¹. En las dos últimas décadas se ha apreciado una tendencia al aumento en tales patologías, principalmente en la población de niños y adolescentes²⁻⁴. En concordancia, el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) en fase III permitió observar que Latinoamérica es una de las regiones con las tasas más altas de prevalencia para este grupo de trastornos en población infantil y una de las regiones con el mayor número de centros reportando incremento significativo en dichas prevalencias de manera simultánea^{5,6}, con cifras incluso similares a las descritas por países desarrollados, p. ej., Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido y

EE.UU, a pesar de las acentuadas diferencias en los niveles socioeconómicos y en la calidad de vida de estos países².

En relación a Colombia, en 2012 dos estudios de corte transversal independientes reportaron cifras altas de prevalencia para alergias^{7,8}, que evidencian un incremento importante de tales afecciones al comparar con informes anteriores^{9,10}, Hallazgos que correlacionan con las prevalencias descritas para otros países latinoamericanos, p. ej., México, Panamá, Chile y Argentina^{5,6}.

Han sido planteados varios supuestos tratando de explicar el incremento mundial de las alergias y las diferencias geográficas en sus prevalencias¹¹⁻¹⁶, entre las que destaca la hipótesis de la dieta^{17,18}. Esta última concepción expone que la composición de varios nutrientes de la alimentación, expresados como patrones dietarios, influirían en el desarrollo, severidad y prevalencia de las alergias^{19,20}. Planteamientos que se articulan al observar amplias variaciones en la prevalencia de atopia²¹ y de alergias entre grupos poblacionales con diferentes patrones de alimentación, p. ej., dietas rural y urbana^{22,23}, dieta mediterránea²⁴ y antioxidantes²⁵.

Enmarcada en la hipótesis de la dieta encontramos la hipótesis de los antioxidantes, señalando que en alérgicos se configura un elevado estrés oxidativo a nivel celular y sistémico que contribuye al incremento de la sintomatología²⁶ y donde los carotenoides dietarios, un grupo de antioxidantes no enzimáticos, muestran potente acción moduladora del estrés oxidativo e inflamatorio en los estados alérgicos²⁷⁻³⁰. A continuación se describirá la evidencia epidemiológica y básica experimental referente al papel modulador de los carotenoides dietarios sobre las alergias.

PAPEL MODULADOR DE LOS CAROTENOIDES DE LA DIETA SOBRE LAS REACCIONES ALÉRGICAS. EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

Una primera línea de evidencia es suministrada por un estudio de Schünemann et al.³¹ en población de adultos norteamericanos sin patología respiratoria asociada, el cual mostró la existencia de mayores concentraciones de β -carotenos y β -criptoxantina en suero y menores recuentos de eosinófilos en sangre periférica en mujeres que en hombres. Además, los niveles séricos de carotenoides totales correlacionaron positivamente con los valores del FEV1% (β -criptoxantina: coeficiente $\beta=1,518$; $p<0,001$. Luteína/zeaxantina: coeficiente $\beta=0,9$; $p<0,01$. β -caroteno: coeficiente $\beta=0,674$; $p<0,05$ y retinol: coeficiente $\beta=0,919$; $p<0,01$, en la regresión lineal múltiple) y con los niveles del FVC%, principalmente para β -criptoxantina (coeficiente $\beta=1,18$; $p<0,05$), mientras que únicamente luteína/zeaxantina mostró asociación individual con los valores del FVC% (coeficiente $\beta=0,921$; $p<0,05$).

Algunos hallazgos indican la existencia de diferencias en el metabolismo de los carotenoides entre géneros, a pesar de lo cual estas moléculas mostraron potentes efectos antioxidantes a nivel sistémico que contribuyeron al mantenimiento de la función respiratoria en adultos sanos de ambos géneros.

Este tipo de diferencias también se hizo evidente en individuos sanos y con asma leve y moderada/severa, en un estudio transversal de Misso et al.³².

En adición a lo anterior, Ng et al.³³ observaron en población de adultos mayores asiáticos que el consumo de curry –rico en β -carotenos y retinol– al menos una vez al mes se relacionó con mejoramiento de los valores del FEV1% en no fumadores y en fumadores ($\beta\pm ES$; $0,049\pm 0,018$; $p=0,005$, regresión lineal múltiple). Asimismo, el estatus de fumador mostró una asociación más fuerte entre ingesta de curry y valores de FEV1 ($p=0,028$, ANCOVA). Además, detectaron que en individuos asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el consumo de curry se relacionó con incremento en los valores de FEV1 ajustados ($\beta\pm ES$; $+0,335\pm 0,104$; $p=0,002$, regresión lineal múltiple), con los valores del FVC ($\beta\pm ES$; $+0,324\pm 0,143$; $p=0,027$) y con la relación FEV₁/FVC% ($\beta\pm ES$; $4,50\pm 3,37$; $p=0,18$). Hallazgos que indican que el consumo de curry en personas fumadoras o con enfermedades inflamatorias crónicas como el asma y EPOC, los carotenoides actuarían como potentes antioxidantes a nivel pulmonar, reduciendo en gran medida el estrés oxidativo y mejorando la función respiratoria.

Similarmente, un estudio de cohorte prospectivo por Patel et al.³⁴ encontró que los β -carotenos totales se asocian con reducido riesgo de sensibilización atópica en niños a los 5 y 8 años de edad (ambas edades OR=0,80; IC95%: 0,68-0,93; $p=0,002$, análisis univariado; 5 años OR_{adj}=0,80, análisis multivariado; 8 años OR_{adj}=0,81; IC95%: 0,70-0,94; $p=0,004$, regresión logística), al detectar asociación inversa entre el consumo elevado de β -carotenos y niveles séricos de IgE totales (media geométrica [MG] primer cuartil 44,5 IC95%: 32,7-60,3; MG cuarto cuartil 23,4 IC95%: 17,6-31,1; $p=0,002$, ANOVA). Estos resultados, junto a la evidencia presentada anteriormente^{31,33}, indican que el consumo de carotenoides totales se traduce en factor protector contra el desarrollo de alergias en niños y adultos sanos expuestos a factores de riesgo ambientales, incluyendo el hábito de fumar.

En 2004, Harik-Khan et al.³⁵, en un estudio de corte transversal (NHANES III: *National Health And Nutrition Examination Survey*), describieron que niños con asma atópico en edades entre los 6 a 17 años exhibían menores niveles séricos de α - y β -carotenos y de β -criptoxantina que sujetos control (α -carotenos $p=0,0001$, β -carotenos $p=0,0062$, β -criptoxantina $p=0,0001$, t de Student), en quienes los niveles séricos elevados de α -carotenos se aso-

ciaron con protección del desarrollo de asma atópico en la infancia (OR=0,945; IC95%: 0,899-0,993; $p < 0,05$, regresión logística); los hallazgos indican que en sujetos atópicos existe un mayor metabolismo de α - y β -carotenos y β -criptoxantina, no así en sujetos no atópicos, y además que el incremento sistémico de los carotenoides totales y específicos se asocia con protección del asma atópico en infantes.

En concordancia con lo anterior, un análisis de Cassano et al.³⁶ describe asociación inversa entre los niveles séricos de β -carotenos y el riesgo de padecer asma atópico en niños y adolescentes, de los cuales un 6,5% eran fumadores pasivos y un 2,4% fumadores activos. Además, detectaron que un incremento en una desviación estándar en los niveles séricos de β -carotenos resultó en una reducción del 10% de la prevalencia del asma atópico en niños asmáticos no fumadores (OR=0,87; IC95%: 0,7-1,0, regresión logística) y de un 40% en niños asmáticos fumadores pasivos (OR=0,6; IC95%: 0,4-1,1), resultados que sugieren un efecto protector de los β -carotenos de la dieta sobre el estado oxidativo e inflamatorio característicos del asma atópico, principalmente en aquellos niños asmáticos y fumadores.

Adicionalmente, un estudio por Wood et al.²⁸ muestra que, a pesar de similar ingesta dietaria de carotenoides entre adultos con asma crónica y controles, los niveles sistémicos de carotenoides totales y específicos, es decir, α - y β -carotenos, β -criptoxantina, licopeno y luteína/zeaxantina, se encontraron mayormente disminuidos en individuos con asma atópico (carotenoides totales $p < 0,005$; α - y β -carotenos $p < 0,01$; β -criptoxantina $p < 0,05$; licopeno $p < 0,005$; luteína/zeaxantina $p < 0,05$, t de Student). Estos hallazgos soportan la concepción de que en sujetos atópicos ocurre una mayor utilización metabólica de los carotenoides *vs.* individuos no atópicos, posiblemente para contrarrestar el estrés oxidativo a nivel celular, sistémico y pulmonar, característicos del asma atópico.

En un análisis por Oh et al.³⁰ en población de niños coreanos en edad preescolar, se describe que el alto consumo de β -carotenos se relaciona con menor riesgo de dermatitis atópica (OR=0,44; IC95%: 0,22-0,88, regresión logística, $p_{\text{Trend}}=0,03$, χ^2 de Wald). Similarmente, el incremento en una desviación estándar en los niveles séricos de retinol (OR=0,74; IC95%: 0,58-0,96; $p_{\text{Trend}}=0,0222$) y de β -carotenos (OR=0,76; IC95%: 0,57-1,03; $p_{\text{Trend}}=0,0749$) se asoció inversamente con dermatitis atópica, mientras que el consumo de β -carotenos, en particular, fue asociado con disminuido riesgo de dermatitis atópica (OR=0,69; IC95%: 0,50-0,93; $p_{\text{Trend}}=0,0166$). Estos resultados sugieren que el alto consumo dietario de carotenoides, particularmente de retinol y de β -carotenos, se constituye en un factor protector contra el desarrollo de dermatitis atópica en edad pediátrica.

Así mismo, Roselund et al.³⁷ en un estudio de cohorte prospectivo en población pediátrica sueca mostraron que la elevada ingesta dietaria de β -carotenos se asocia con menor riesgo de rinitis alérgica entre los 1 y 8 años de edad (OR_{adj}=0,67; IC95%: 0,49-0,93, regresión logística, $p_{\text{Trend}}=0,035$, χ^2 de Wald). Asimismo, el elevado consumo de β -carotenos redujo el riesgo de sensibilización atópica y de padecer rinitis alérgica a la edad de 8 años (OR_{adj}=0,63; IC95%: 0,43-0,92; $p_{\text{Trend}}=0,033$). Los hallazgos indican que los β -carotenos reducen el riesgo de sensibilización atópica y de rinitis alérgica en la niñez temprana.

En contraste, un estudio prospectivo por Nagel et al.³⁸ describe que el alto consumo de β -carotenos se asocia con elevado riesgo de padecer rinitis alérgica estacional en adultos (OR=1,69; IC95%: 1,09-2,63, regresión logística), siendo mayormente significativa en riniticos fumadores (OR=2,21; IC95%: 1,22-4,0; $p_{\text{Trend}}=0,060$). Esta última evidencia sugiere la existencia de diferencias interindividuales de tipo genético y/o epigenético en el control metabólico de los carotenoides, particularmente de los β -carotenos entre alérgicos, que condicionarían disímiles respuestas inmunes frente a estos componentes dietarios.

En relación a lo anterior, un estudio de cohorte prospectivo por Pesonen et al.³⁹ muestra que a pesar de similar patrón dietario durante el embarazo, se observaron diferencias en los niveles de retinol entre niños y niñas en riesgo de atopia al nacer y a los 2 meses de edad en sangre de cordón umbilical y plasma sanguíneo respectivamente (0 meses; niñas $240 \pm 8,0$ $\mu\text{g/l}$ *vs.* niños $197 \pm 6,3$ $\mu\text{g/l}$; $p=0,0001$. 2 meses; niñas $226 \pm 5,8$ $\mu\text{g/l}$ *vs.* niños $208 \pm 7,1$ $\mu\text{g/l}$; $p=0,03$, ANOVA). Además, aunque sin alcanzar significancia estadística, se apreció que aquellos sujetos atópicos y con síntomas alérgicos a la edad de 5 años presentaron menores niveles de retinol al nacer comparado a controles. Asimismo, describen menores niveles de retinol en aquellos niños con historia familiar de alergias, relacionados con el subsecuente desarrollo de manifestaciones alérgicas en infancia y adolescencia. Sin embargo, detectaron asociación directa entre los bajos niveles plasmáticos de retinol a los 2 meses de edad con el desarrollo de sensibilización ($p=0,0002$) y síntomas alérgicos ($p=0,01$) a la edad de 20 años, principalmente en varones.

Incluso, los niveles plasmáticos de retinol a los 2 meses, correlacionaron inversamente con el desarrollo de sensibilización, síntomas alérgicos ($p=0,01$ t de Student; $p_{\text{adj}}=0,01$ ANOVA), dermatitis atópica ($p=0,01$ t de Student; $p_{\text{adj}}=0,02$ ANOVA), rinoconjuntivitis ($p=0,002$ t de Student; $p_{\text{adj}}=0,01$) y sibilancias recurrentes ($p=0,01$ t de Student; $p_{\text{adj}}=0,05$) en la infancia y adolescencia³⁹. Estas observaciones indican que desde el nacimiento existen diferencias entre géneros en el metabolismo de los carotenoides, que son más pronunciadas para carotenoides específicos como el retinol entre atópicos y no atópi-

cos. Asimismo, los bajos niveles plasmáticos de retinol en infantes con historia familiar de atopia se traducen en factor de riesgo para el posterior desarrollo de sensibilización y síntomas alérgicos.

En forma similar, Arora et al.⁴⁰, en un estudio transversal en población infantil hindú, encontraron que los niveles de retinol en asmáticos atópicos eran menores comparados con controles ($p=0,0001$; IC95%: 20,29–29,38, t de Student), en una forma independiente de los niveles de proteína de unión a retinol (RBP) y de albúmina sérica (AS) (RBP $p=0,47$, IC95%: 24,14–30,12; AS $p=0,21$, IC95%: 3,95–4,4, t de Student), pero dependiente del estatus nutricional, ya que aquellos niños con mayor severidad del asma atópico tenían menor peso por edad ($71,8\pm 7,9\%$ vs. $85\pm 9,3\%$; $p=0,035$, t de Student) vs. niños con menor severidad del asma. Adicionalmente, encuentran una correlación negativa entre los niveles séricos de retinol y severidad del asma ($r=-0,61$; $p=0,0001$ correlación de Pearson), donde se aprecia que la severidad del asma confiere menor estatus de vitamina A sérica, como único factor, resultados que indican que el estatus nutricional influye en los niveles séricos de retinol, modificando el curso y severidad del asma atópico en la infancia. Asimismo, resalta el hecho de que la severidad de la enfermedad cursa paralelamente con reducción en los niveles séricos de retinol, posiblemente relacionado con mayor utilización metabólica y no debido a defectos de biodisponibilidad y/o transporte del carotenoide, soportando el papel benéfico de los carotenoides como antioxidantes en la patología alérgica. En argumento del anterior hallazgo, Kompauer et al.²⁹ en un estudio transversal en población alemana entre los 13 y 81 años de edad, describieron asociación inversa entre los niveles plasmáticos de carotenoides totales y diagnóstico de rinitis alérgica ($p_{\text{trend}}=0,0332$, χ^2 de Wald), siendo aún más fuerte esta asociación en individuos menores de 50 años (segundo cuartil OR=0,98, tercer cuartil OR=0,67, cuarto cuartil OR=0,28; $p_{\text{trend}}=0,0218$). Los resultados correlacionan con la descripción de Misso et al.³², al indicar la existencia de diferencias intergénero en el metabolismo de los carotenoides dietarios y sus efectos moduladores de la patología alérgica según la edad y género.

En un estudio transversal por Riccioni et al.⁴¹ en población de adultos italianos, se describe que los niveles séricos de licopeno en asmáticos eran significativamente menores a los detectados en controles (casos $8,12\pm 2,63$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ vs. controles $18,13\pm 3,67$ $\mu\text{g}/\text{dl}$; $p<0,001$ ANOVA), sugiriendo una posible asociación entre los niveles bajos de licopeno y riesgo de asma bronquial en el adulto. Otro estudio por los mismos autores⁴², confirma los anteriores resultados y además muestra que los bajos niveles de vitamina A en asmáticos adultos se asocian con el riesgo de padecer la enfermedad (casos $2,38\pm 0,37$ $\mu\text{mol}/\text{l}$ vs. controles $3,06\pm 0,56$ $\mu\text{mol}/\text{l}$; $p<0,01$ ANOVA). Ambos estudios

describen un papel protector de carotenoides específicos sobre el estado atópico en adultos de ambos géneros.

La anterior evidencia es soportada por un estudio de intervención prospectivo por Wood et al.⁴³ en adultos australianos que padecen asma atópico, en el cual se describe que la ingesta de alimentos fuente de licopeno y la suplementación dietaria con cápsulas de extracto de tomate conteniendo licopeno se asoció con reducciones significativas en los valores porcentuales de neutrófilos (neutrófilos: 39,8%, RI: 18,4–77,5 extracto de tomate vs. 42,0%, RI: 21,0–67,8 jugo de tomate vs. 55,1%, RI: 35,0–91,1 placebo, todos los tratamientos $p<0,05$ ANOVA) y de la actividad elastasa neutrofílica (elastasa neutrofílica: 458 ng/ml, RI: 175–924 jugo de tomate vs. 1551 ng/ml, RI: 379–3069 placebo, $p<0,05$), en esputo inducido postratamiento. Además, en ausencia de consumo dietario de estos antioxidantes, se apreció que el porcentaje de neutrófilos en esputo inducido (41,0, RI: 24,2–56,6 dieta pobre en licopeno, vs. 31,0, RI: 13,1–45,9 línea base, $p=0,038$ ANOVA), así como los parámetros clínicos de función pulmonar (%FEV1_{Predicho}; 76,5, IC95%: 68,9–84,1 dieta pobre en licopeno vs. 79,4, IC95%: 71,6–87,2 línea base, $p=0,004$. %FVC_{Predicho}; 90,4, IC95%: 84,3–96,5 dieta pobre en licopeno vs. 93,0, IC95%: 87,1–98,9 línea base, $p=0,002$) y la puntuación de control clínico en asma (1,4, IC95%: 1,0–1,8 dieta pobre en licopeno vs. 1,0, IC95%: 0,6–1,4 línea base; $p=0,035$), empeoraron en todos los participantes. Hallazgos que demuestran que la suplementación dietaria con licopeno y alimentos fuentes en licopeno y otros carotenoides mejora sustancialmente el estado clínico del asma en población adulta.

En forma similar, Neuman et al.⁴⁴, en un estudio de intervención prospectivo en población israelí de adolescentes y adultos con asma inducida por el ejercicio (AIE), mostraron que la suplementación dietaria con licopeno mejoró los valores del FEV1 posejercicio, comparado con el grupo placebo (media \pm DE, Δ FEV1 **preejercicio-posejercicio**; $-26,5\%\pm 12,1\%$ grupo placebo vs. Δ FEV1 **preejercicio-posejercicio**; $-14,7\%\pm 11\%$ grupo tratado; $p<0,05$ t de Student). Estos resultados confirman que la suplementación dietaria con carotenoides, especialmente con licopeno, mejora los parámetros de función pulmonar en AIE, debido en parte a su potente acción antioxidante, efectos que también ejercen en el asma atópico.

Efectos de los carotenoides de la dieta en la respuesta inmune de tipo alérgico. Evidencia experimental

Un primer nivel de evidencia básica experimental es aportado en un estudio por Worm et al.⁴⁵ al mostrar que varios carotenoides, incluyendo el ácido retinoico y su isómero 13-cis inhibieron en una manera dosis dependiente la producción de IgE en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) estimuladas con IL-4 y anti-CD40, de individuos con dermatitis atópica quienes exhibían niveles basales moderadamente altos del anticuerpo (IgE total <400

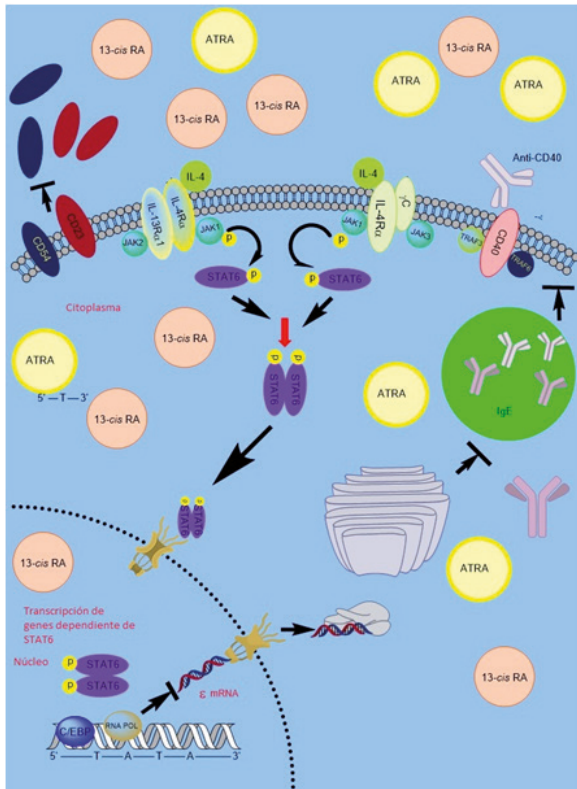


Figura 1. Efecto supresor de ATRA y 13-cis RA en la producción de IgE.

kU/ml; ATRA 10^{-7} M máxima inhibición 87%; 13-cis 10^{-5} M máxima inhibición 96%), mientras que este efecto fue modulado modestamente en sujetos atópicos con niveles basales elevados de IgE total (>2000 kU/ml; ATRA 10^{-5} M máxima inhibición 53%; 13-cis 10^{-5} M máxima inhibición 39%) (**Figura 1**).

Estos mismos autores, en un estudio previo⁴⁶, describieron que los isómeros ATRA y 13-cis del ácido retinoico, en una manera dosis-dependiente, inhibieron la proliferación de CMSP (ATRA 10^{-6} mol/l inhibición $62\% \pm 5.2\%$; 13-cis 10^{-6} mol/l inhibición $58\% \pm 6.3\%$) y de células B productoras de anticuerpo estimuladas con IL-4 más anti-CD40 (ATRA 10^{-6} mol/l inhibición $55\% \pm 4.4\%$; 13-cis 10^{-6} mol/l inhibición $58\% \pm 4.7\%$), así como la producción de IgE (CMSP; ATRA $81\% \pm 8\%$ inhibición y 13-cis $82\% \pm 11.4\%$ inhibición, ambas a 10^{-6} mol/l. Células B; ATRA $94\% \pm 1.8\%$ inhibición y 13-cis $96\% \pm 3.2\%$ inhibición, ambas a 10^{-8} mol/l), mediado por bloqueo de los transcritos de línea germinal épsilon (ϵ) mRNA primarios (**Figura 1**), sin afectar la producción de otros anticuerpos, en una forma independiente de la activación mediada por citoquinas de perfil Th1 como el IFN- γ . Estos hallazgos indican un importante papel benéfico del ácido retinoico y de sus isómeros en las enfermedades alérgicas, al atenuar en forma significativa la producción de IgE en células B activadas vía agonistas de CD-40 y de IL-4R, de-

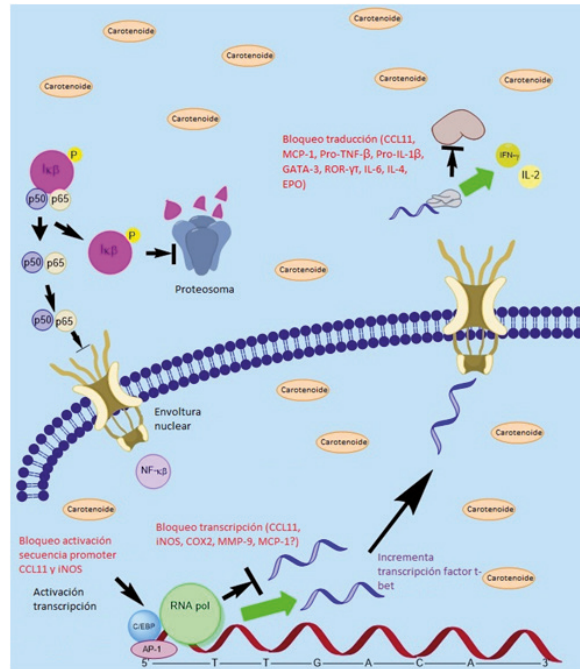


Figura 2.

pendiente de mecanismos de inhibición en el nivel transcripcional de IgE en células B, resultando a su vez en reducción del grado de respuesta inflamatoria mediada por mastocitos a nivel local.

Similarmente, un estudio por Takamura et al.⁴⁷ revela que el tratamiento de células del epitelio bronquial humano (CEBH) de la línea BEAS-2B estimuladas independientemente con IL-4 y TNF- α y tratadas con el ácido retinoico isómero 9-cis y el ácido retinoico isómero all-trans (ATRA), resultó en inhibición significativa de los niveles de activación de la secuencia promotora del gen de la eotaxina-CCL11 (ATRA solo; 51% inhibición a 10^{-6} M; $p < 0.05$ ANOVA), la expresión del mRNA de CCL11 (ATRA solo; 10^{-8} M a 10^{-6} M; $p < 0.05$) y la síntesis de esta proteína (10^{-7} M a 10^{-6} M; $p < 0.05$) bajo el estímulo de IL-4, mientras que dicho efecto no se apreció bajo estímulo con TNF- α . Adicionalmente, se encontró que ATRA inhibió la producción de la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) en células estimuladas por IL-4 (43,5% inhibición, $p < 0.05$) y en menor medida en células tratadas con TNF- α (inhibición 17,7%, $p < 0.05$). Estos hallazgos indican que el ácido retinoico y sus isómeros suprimirían el nivel transcripcional y traduccional de la eotaxina en CEBH *in vivo*, y posiblemente detenga a nivel transcripcional y traduccional la producción de MCP-1, importantes quimioquinas atrayentes de eosinófilos, neutrófilos, monocitos y otros leucocitos al foco inflamatorio, con lo cual se atenuaría de manera importante el grado de infiltración celular e inflamatoria a nivel de vías respiratorias (**Figura 2**).

De manera similar, Bai et al.⁴⁸ observaron una reducción dosis-dependiente en la liberación de NO y PGE₂ en macrófagos murinos de la línea RAW264.7, tratados con β -caroteno bajo estímulo *in vitro* de LPS (IC₅₀≈30 μ M, $p < 0.01$, *t* de Student), al suprimir el nivel transcripcional de las enzimas óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). Incluso detectaron inhibición en la síntesis de Pro-TNF- β y de Pro-IL-1 β y de la liberación de estas citoquinas a nivel intracelular ($p < 0.01$). Estos hallazgos fueron confirmados en macrófagos peritoneales murinos y en un modelo inflamatorio sistémico de ratón, obteniendo similares resultados. Asimismo, demostraron que los β -carotenos inhiben de forma significativa la capacidad de unión intrínseca del factor de transcripción NF κ B al ADN, la actividad promotora del gen iNOS, la translocación al núcleo de la subunidad p65 del NF κ B y la degradación del I κ B- α ($p < 0.01$)⁴⁸. Similarmente, Seon-Jin et al.⁴⁹ confirmaron los anteriores hallazgos empleando el carotenoide astaxantina. Hallazgos que en su conjunto indican que los β -carotenos y astaxantina exhiben potente acción antiinflamatoria y antioxidante a nivel celular y sistémico, representando un papel benéfico en las enfermedades de tipo alérgico. Además, muestran que los efectos inmunomoduladores de los β -carotenos son comunes a otros grupos de carotenoides (**Figura 2**).

En forma similar a las descripciones de Worm et al.^{45,46}, un estudio de Scheffel et al.⁵⁰ muestra que el tratamiento de células B activadas con anti-CD40 e IL-4, en presencia del isómero ATRA del ácido retinoico, indujo un aumento en la expresión de CD23 (Fc ϵ R2; ATRA $\geq 10^{-8}$ M, $p < 0.05$, U-Test Mann-Whitney) y CD54 (ICAM-1; 10^{-10} M, $p < 0.05$) en la membrana celular, en una forma independiente del nivel de expresión traduccional de estas moléculas. Un efecto contrario fue observado al examinar la expresión de CD23 y CD54 en forma soluble en células B activadas y tratadas con ATRA, ya que los niveles de estas moléculas fueron reducidas de forma dosis dependiente (10^{-6} - 10^{-10} M; inhibición máxima CD23 soluble $24,3\% \pm 4,5\%$, CD54 soluble $56,6\% \pm 7,6\%$; $p < 0.05$) en presencia del carotenoide, indicando que ATRA inhibe el clivaje de ambas moléculas y su liberación desde la superficie celular (**Figura 1**). Simultáneamente, ATRA redujo los niveles de IL-6 en cultivos de células B funcionales. En contraste, el efecto inhibitorio de ATRA sobre la producción de IgE fue suprimido parcialmente al añadir al medio de cultivo las formas solubles de CD23 y CD54⁵⁰. Estas descripciones indican que el isómero ATRA del ácido retinoico actúa a dos niveles moleculares distintos para reducir la expresión de IgE y de moléculas inductoras de IgE en forma soluble como son CD23s y CD54s. Mecanismos que se conciben como moduladores de la respuesta inmune de tipo alérgico.

Adicionalmente, Wu et al.⁵¹ evaluaron los efectos inmunomoduladores del isómero ATRA del ácido retinoico sobre el grado de la inflamación local de vías aéreas en un modelo murino de asma atópico (ratones BALB/c), sensibilizado y retado con ovoalbúmina (OVA) y, sobre la expresión inflamatoria sistémica. Inicialmente observa que el tratamiento con el carotenoide indujo reducción significativa en los recuentos de células inflamatorias y niveles de citoquinas de perfil Th2 en fluido broncoalveolar y biopsias de pulmón ($p < 0,05$, *t* de Student). Y a la vez, disminución en los niveles de citoquinas de perfil Th2 y Th17 en ganglios mediastinales ($p < 0,001$) y del recuento de células T productoras de IL-4 en biopsias esplénicas. Eventos relacionados con supresión en la expresión de los factores de transcripción GATA-3 y ROR- γ t. Lo anterior significa que el isómero ATRA del ácido retinoico reduce de modo muy importante el infiltrado celular y niveles de citoquinas proinflamatorias a nivel pulmonar y en otros órganos blanco de la respuesta inmune a nivel sistémico.

Al mismo tiempo, Sato et al.⁵² estudiaron el efecto de los β -carotenos en un modelo murino de hipersensibilidad a OVA (ratones BALB/c), detectando reducción significativa en los niveles séricos de IgE específicos de OVA ($p < 0,01$, *t* de Student), incremento en los niveles séricos de IgG2a ($p < 0,01$) y en la producción de citoquinas de perfil Th1 (es decir, IL-2, $p < 0,05$), disminución en los niveles de citoquinas Th2 y de IL-6 ($p < 0,05$) en sobrenadantes de cultivos de esplenocitos murinos, y aumento en el nivel traduccional del IFN- γ en esplenocitos (**Figura 2**). Evidencia que sugiere que los β -carotenos inhiben la respuesta proalérgica Th2 y a su vez estimulan la respuesta Th1 de forma sistémica y local en vías aéreas. Por consiguiente, se postula que la utilización dietaria de β -carotenos pudiera traducirse en mejoramiento del estado atópico, incluyendo del asma y de otras condiciones inflamatorias de etiología inmune caracterizadas por un perfil celular y de citoquinas Th2.

De igual modo, un estudio por Lee et al.⁵³ muestra que la administración i.p de licopeno en ratones BALB/c sensibilizados y retados con OVA resultó en reducción dosis dependiente del infiltrado de células inflamatorias ($p < 0,01$, ANOVA) en las regiones perivasculares y peribronquiales, de la hiperrespuesta de vías aéreas inducida por metacolina en ratones retados con OVA ($p < 0,01$), suprimió la expresión del mRNA de MMP-9 (metaloproteínasa de matriz del tipo IV) y la actividad gelatinasa de la misma proteína ($p < 0,01$), así como los niveles de peroxidasa eosinofílica (EPO) ($-73,8\%$, $p < 0,01$) en muestras de lavado broncoalveolar (BAL). Incluso, suprimió el nivel traduccional del factor de transcripción GATA-3 en tejido pulmonar y los niveles de IL-4 en BAL (ambos $p < 0,01$), mientras que simultáneamente incrementó la expresión del mRNA de t-bet y los niveles de INF- γ (53) (**Figura 2**). Estos hallazgos muestran que el licopeno reduce de ma-

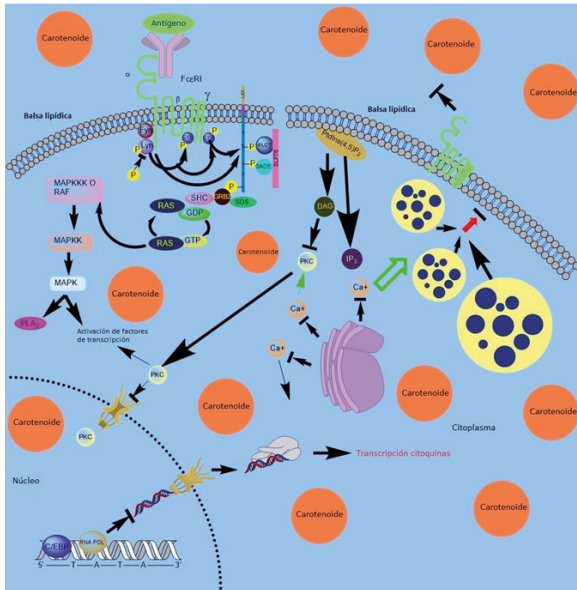


Figura 3. Acción de los carotenoides sobre mastocitos y basófilos

nera significativa el influjo de células inflamatorias a nivel pulmonar, la hiperrespuesta de vías aéreas inducida por aeroalergenos, suprime la producción y actividad de factores solubles que promueven la migración de neutrófilos a través de la membrana basal pulmonar, la producción de mediadores proinflamatorios derivados del eosinófilo y la producción de factores de transcripción y citoquinas Th2. Por su parte, Sakai et al.⁵⁴ evaluaron el efecto de varios carotenoides dietarios sobre la degranulación de células de la línea RBL-2H3 y de mastocitos derivados de médula ósea de ratones BALB/c (BMBC), mediado por la agregación del receptor FcεRI inducida por antígeno (DNP-BSA). Se observó que el tratamiento de estas células con β-caroteno, zeaxantina, astaxantina y fucoxantina inhibió la degranulación mediada por la agregación del FcεRI vía unión IgE-antígeno, verificado al detectar reducción en cerca del 40% en la liberación de la β-hexosaminidasa (todos $p < 0,05$, ANOVA), en una forma independiente a modificar la actividad catalítica de esta enzima o de inhibir la unión IgE-antígeno. Asimismo, los carotenoides redujeron la agregación de los receptores FcεRI en ambas células ($p < 0,05$), el nivel de fosforilación de las tirosina quinasas Lyn y Fyn, inhibieron la activación y translocación de PKC-β, los niveles de calcio intracelular y la translocación del FcεRI hacia las balsas lipídicas inducida por antígeno (Figura 3). Estas descripciones muestran que los carotenoides de la dieta suprimen de forma importante la degranulación del mastocito mediada por la agregación de los receptores FcεRI para IgE y de eventos de señalización intracelular corriente debajo de dicho receptor, lo cual refuerza el importante papel modulador de los carotenoides sobre las reacciones inmunes de tipo alérgico.

Análogamente, un estudio reciente por Manabe et al.⁵⁵ confirmó los efectos inhibitorios de los carotenoides evaluados en el estudio de Sakai et al.⁵⁴, es decir, β-caroteno, zeaxantina, astaxantina y fucoxantina y de otros cinco carotenoides, incluyendo; β-criptoxantina, fucoxantanol, 3-hidroxiéquienona, licopeno y sifonaxantina sobre la degranulación inducida por antígeno en células RBL-2H3, en una forma independiente de la captura celular y generación intracelular de metabolitos derivados de estos pigmentos (Figura 3). Estas últimas evidencias sugieren que los efectos protectores del grupo de los carotenoides sobre las reacciones alérgicas, son mediados en gran medida por sus efectos inhibitorios directos sobre la degranulación inducida por antígeno-IgE sobre el mastocito.

CONCLUSIONES

Evidencia epidemiológica en población pediátrica muestra que la ingesta regular y en altas dosis de los carotenoides dietarios reduce de modo muy importante los niveles séricos de IgE total, el riesgo de sensibilización atópica y protegen contra el desarrollo de enfermedades alérgicas, incluyendo; asma, rinitis, rinoconjuntivitis y dermatitis. Asimismo, la introducción de estos pigmentos en la dieta ha mostrado reducir la severidad y prevalencia del asma atópico en infantes y adolescentes, aun en presencia de factores de riesgo ambiental como el hábito de fumar y exposición a aeroalérgenos.

Igualmente, los niveles de carotenoides totales y específicos a nivel sistémico se han relacionado con el mantenimiento de la función pulmonar en adultos de ambos géneros sin patología respiratoria asociada. Inclusive, el consumo de carotenoides en altas dosis se traduce en mejoramiento de la función pulmonar en adolescentes y adultos fumadores, así como en individuos asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eventos relacionados con las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias atribuidas a estas moléculas. En contraste, el deficiente aporte dietario de carotenoides se traduce en factor de riesgo para el inicio vital más temprano y desarrollo de las alergias en la adolescencia y adultez, lo que a su vez correlaciona con la mayor prevalencia y severidad de estos trastornos en diversos grupos etarios y poblacionales a nivel mundial.

Los estudios epidemiológicos también sugieren la existencia de un metabolismo diferencial de los carotenoides desde el nacimiento hasta la edad adulta, entre géneros y entre niños y adultos con y sin patología alérgica, donde los atópicos exhiben mayor tasa metabólica de carotenoides específicos, esto es, α- y β-carotenos, β-criptoxantina, verificado al detectar menores niveles sistémicos de los mismos a pesar de un similar patrón de ingesta dietaria versus no atópicos en diferentes poblaciones. Observancias que nos

permiten especular la existencia de diferencias en el control metabólico de estos pigmentos conferidas a nivel genético y/o epigenético, con lo cual se modificaría la respuesta inmune y, a su vez, el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas, explicando en parte, los hallazgos al parecer contradictorios de algunos estudios.

Apreciamos una escasez de estudios de cohorte prospectivos y de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los efectos inmunomoduladores y clínicos de los carotenoides dietarios específicos –diferentes del grupo de los retinoides– sobre el estado alérgico en población pediátrica y adulta. Tampoco encontramos estudios que combinen enfoques epidemiológicos y analíticos, que permitan evaluar los niveles de aporte dietario de carotenoides y su correlación bioquímica con los niveles sistémicos de los mismos, sus isómeros y metabolitos y su asociación con parámetros clínicos de función pulmonar, sensibilización alérgica, síntomas y severidad de las alergias. Aún más, no hallamos estudios de intervención que empleando carotenoides en población de gestantes y lactantes atópicos o con historia familiar de atopía evalúen los efectos moduladores a mediano y largo plazo en la progenie respecto del desarrollo de alergias.

Por su parte, la evidencia experimental proveniente de modelos murinos y de cultivos celulares muestra que los carotenoides y varios de sus isómeros inhiben en forma dosis dependiente la proliferación de células mononucleares de sangre periférica, de células B funcionales y la producción de IgE en estas últimas, en parte al bloquear la expresión de transcritos mRNA épsilon. Igualmente, en células del epitelio bronquial humano bloquean el nivel transcripcional, traduccional y liberación de importantes proteínas quimioatrayentes como la eotaxina y MCP-1. Similarmente, los carotenoides a nivel respiratorio en humanos reducen el recuento porcentual de neutrófilos y los niveles de actividad de elastasa neutrofilica en esputo inducido.

Los carotenoides actúan en macrófagos frenando la producción y liberación de mediadores inflamatorios; NO,

PGE₂, TNF- β , IL-1 β , impiden la degradación del I κ B- α y la translocación nuclear del NF κ B y reducen en este último la capacidad intrínseca de unión al DNA. En esplenocitos murinos suprimen la expresión de GATA-3 y ROR- γ t. Asimismo, en células B frenan la producción y liberación de moléculas solubles inductoras de IgE, como CD23s y CD54s.

En modelos murinos de asma atópico reducen sustancialmente el infiltrado y recuento de células inflamatorias a nivel tisular y los niveles de citoquinas Th2 en vías aéreas superiores. También reducen la hiperreactividad de vías aéreas inducida por aeroalergenos, bloquean el nivel traduccional y actividad de MMP-9, la producción de peroxidasa eosinofílica, el nivel traduccional de GATA-3 y los niveles de IL-4 en muestras de lavado broncoalveolar.

Estos pigmentos a nivel local y sistémico disminuyen la producción de citoquinas Th2 y Th17, el recuento de células T productoras de IL-4, los niveles séricos de IgE específicos de OVA e incrementan el nivel transcripcional de t-bet y la producción de citoquinas Th1 en modelos murinos. De otro lado, en mastocitos los carotenoides inhiben la degranulación mediada por la agregación del receptor Fc ϵ RI inducida por antígeno, en parte al reducir la agregación de estos receptores, la translocación del Fc ϵ RI hacia las balsas lipídicas inducida por antígeno y el nivel de fosforilación de las tirosina quinasas Lyn y Fyn, inhiben la activación y translocación de PKC- β y los niveles del calcio intracelular.

Finalmente, no se han identificado y caracterizado receptores exclusivos de carotenoides en células y órganos de la respuesta inmune, a través de los cuales ejerzan sus efectos moduladores sobre la respuesta alérgica, mucho menos se conoce sobre el mecanismo de desaturación y elongación de los mismos, de la interacción y acción de precursores y metabolitos en alterar vías de señalización intracelular, regular mecanismos epigenéticos y/o genéticos que impacten el desarrollo de estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO-White Book on Allergy: World Allergy Organization; 2011.
2. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet* 1998;351(9111):1225-32.
3. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:125-38.
4. Lötval J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):904-5.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet.* 2006;368(9537):733-43.
6. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73-85.
7. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Rojas M, Rondon M, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012;12(1):17.

8. Penaranda A, Aristizabal G, Garcia E, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE. Rhinoconjunctivitis prevalence and associated factors in school children aged 6-7 and 13-14 years old in Bogota, Colombia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(4):530-5.
9. Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1992;68(6):525-9.
10. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(6):568-74.
11. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):373-9; quiz 80.
12. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L et al. and WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organization Journal*. 2013;6(1):3.
13. Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012;12:17.
14. Isolauri E, Huurre A, Salminen S, Impivaara O. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy* 2004;34(7):1007-10.
15. Ring J, Kramer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001;13(6):701-8.
16. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):23-30.
17. West CE, D'Vaz N, Prescott SL. Dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(4):325-33.
18. L. Fang JU, C. Muñoz, L. Hernandez, L. Lopez-Kleine, J. Marrugo. Little Changes in a Monotone Dietary Pattern may Influence in Atopy in African-Descendent Colombian Children. *Clinical Nutrition*. 2012;7(Suppl 1):171.
19. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1109-17; quiz 18.
20. Sohi DK, Warner JO. Understanding allergy. *Paediatrics and Child Health*. 2008;18(7):301-8.
21. J. A. Marrugo JRU, L. C. Fang, C. A. Munoz, L. C. Hernandez, L. Lopez-Kleine. Little Changes in a Monotone Dietary Pattern May Influence in Atopy in African-Descendent Colombian Children. *Clinical Nutrition*. 2012;7(Supplement 1):171.
22. Vlaski E, Lawson JA. Urban-rural differences in asthma prevalence among young adolescents: The role of behavioural and environmental factors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014.
23. Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP, Group IPTS. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax*. 2010;65(6):516-22.
24. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr*. 2008;152(6):823-8. e1-2.
25. P. Ellwood MIA, B. Björkstén, M. Burr, N. Pearce, C.F Robertson. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001;17:436-43.
26. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(3):349-56.
27. Hortensia Moreno-Macias IR. Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1237-44.
28. Wood LG, Garg ML, Blake RJ, Garcia-Caraballo S, Gibson PG. Airway and circulating levels of carotenoids in asthma and healthy controls. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(6):448-55.
29. Kompauer I, Heinrich J, Wolfram G, Linseisen J. Association of carotenoids, tocopherols and vitamin C in plasma with allergic rhinitis and allergic sensitisation in adults. *Public Health Nutr*. 2006;9(4):472-9.
30. Oh SY, Chung J, Kim MK, Kwon SO, Cho BH. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(3):245-52.
31. SchÜNemann H, Grant BB, Freudenheim J, Muti P, Browne R, Drake J, et al. The Relation of Serum Levels of Antioxidant Vitamins C and E, Retinol and Carotenoids with Pulmonary Function in the General Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(5):1246-55.
32. Misso NLA, Brooks-Wildhaber J, Ray S, Vally H, Thompson PJ. Plasma concentrations of dietary and nondietary antioxidants are low in severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):257-64.
33. Ng TP, Niti M, Yap KB, Tan WC. Curcumin-Rich Curry Diet and Pulmonary Function in Asian Older Adults. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e51753.
34. Patel S, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy*. 2009;64(12):1766-72.
35. Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA. Serum vitamin levels and the risk of asthma in children. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):351-7.
36. Rubin RN, Navon L, Cassano PA. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):393-8.
37. Rosenlund H, Magnusson J, Kull I, Håkansson N, Wolk A, Pershagen G, et al. Antioxidant intake and allergic disease in children. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012;42(10):1491-500.
38. Nagel G, Nieters A, Becker N, Linseisen J. The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy*. 2003;58(12):1277-84.
39. Pesonen M, Kallio MJT, Siimes MA, Ranki A. Retinol concentrations after birth are inversely associated with atopic manifestations in children and young adults. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(1):54-61.
40. Arora P, Kumar V, Batra S. Vitamin A status in children with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(3):223-6.
41. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N. Plasma lycopene concentration is low in subjects with stable asthma. *Allergy*. 2006;61(11):1371-2.
42. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, Della Vecchia R, D'Orazio N. Plasma lycopene and antioxidant vitamins in asthma: the PLAVA study. *J Asthma*. 2007;44(6):429-32.
43. Wood LG, Garg ML, Powell H, Gibson PG. Lycopene-rich treatments modify noneosinophilic airway inflammation in asthma: Proof of concept. *Free Radical Research*. 2008;42(11):94-102.
44. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy*. 2000;55(12):1184-9.
45. Worm M, Herz U, Krah JM, Renz H, Henz BM. Effects of retinoids on in vitro and in vivo IgE production. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(1-3):233-6.
46. Worm M, Krah JM, Manz RA, Henz BM. Retinoic Acid Inhibits CD40 + Interleukin-4-Mediated IgE Production In Vitro; 1998.
47. Takamura K, Nasuhara Y, Kobayashi M, Betsuyaku T, Tanino Y, Kinoshita I, et al. Retinoic acid inhibits interleukin-4-induced eotaxin production in a human bronchial epithelial cell line. *Am J Physiol-lung C*. 2004;286(4):L777 - L85.
48. Bai SK, Lee SJ, Na HJ, Ha KS, Han JA, Lee H, et al. β -carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redox-based NF- κ B activation. *Experimental and Molecular Medicine*. 2005;37(4):323-34.
49. Seon-Jin L, Se-Kyung B, Kwang-Soon L, Seung N, Hee-Jun N, Kwon-Soo H, et al. Astaxanthin Inhibits Nitric Oxide Production and Inflammatory Gene Expression by Suppressing I κ B Kinase-dependent NF- κ B Activation. *Molecules & Cells*. 2003;16(1):97-105.
50. Scheffel F, Heine G, Henz BM, Worm M. Retinoic acid inhibits CD40 plus IL-4 mediated IgE production through alterations of sCD23, sCD54 and IL-6 production. *Inflamm Res*. 2005;54(3):113-8.

51. Wu J, Zhang Y, Liu Q, Zhong W, Xia Z. All-trans retinoic acid attenuates airway inflammation by inhibiting Th2 and Th17 response in experimental allergic asthma. *BMC Immunology*. 2013;14(1):28.
52. Sato Y, Akiyama H, Suganuma H, Watanabe T, Nagaoka MH, Inakuma T, et al. The feeding of β -carotene down-regulates serum IgE levels and inhibits the type I allergic response in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2004;27(7):978-84.
53. Lee CM, Chang JH, Moon DO, Choi YH, Choi IW, Park YM, et al. Lycopene suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;374(2):248-52.
54. Sakai S, Sugawara T, Matsubara K, Hirata T. Inhibitory effect of carotenoids on the degranulation of mast cells via suppression of antigen-induced aggregation of high affinity IgE receptors. *J Biol Chem*. 2009;284(41):28172-9.
55. Manabe Y, Hirata T, Sugawara T. Suppressive Effects of Carotenoids on the Antigen-induced Degranulation in RBL-2H3 Rat Basophilic Leukemia Cells. *Journal of Oleo Science*. 2014;63(3):291-4.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN ALERGIA ALIMENTARIA

Efficacy and safety of immunotherapy in food allergy

Alfredo Martín Laurrabaquio¹, Ricardo Olea Zapata², Olimpio Rodríguez Santos³, Rodolfo Celio Murillo⁴, Carlos Alberto Gonzales Saravia⁵, Raúl Alberto Rojas Galarza⁵

RESUMEN

El tratamiento de la alergia alimentaria consiste en educar al paciente para evitar la ingestión y, cuando ello no es posible, emplear, entre otros procedimientos, la inmunoterapia con el alimento causal. El objetivo de esta revisión es presentar evidencias sobre eficacia y seguridad de la inmunoterapia en alergia alimentaria y las vías recomendadas para su aplicación. Se accedió a las bases de datos con los descriptores inmunoterapia, alergia alimentaria, vías, desensibilización, eficacia y seguridad. La inmunoterapia oral (ITO) a partir de leche caliente por microondas fue eficaz con buen perfil de seguridad en niños con alergia a leche de vaca (ALV). La quimotripsina inhibe la formación de β Lg y es un nuevo candidato para la inmunoterapia oral en ALV. La ITO con leche y omalizumab ha demostrado mejoría significativa en las medidas de seguridad, pero no en los resultados de eficacia. ITO en niños con alergia al huevo desarrollan tolerancia disminuyendo el riesgo de reacciones alérgicas. También ha aumentado la tolerancia al huevo sin cocinar. En alergia al maní la ITO indujo desensibilización en niños y dio lugar a un aumento significativo en la tolerancia con buen perfil de seguridad. La coadministración del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* a ITO con maní fue eficaz en la inducción de la falta de respuesta y cambios inmunes sostenidos. Se concluye que la ITO puede ser una vía eficaz y segura para la alergia a la leche, huevo y maní. Los protocolos muestran resultados diferentes en eficacia y seguridad, por lo que se requieren más ensayos clínicos.

Palabras claves: alergia alimentaria, inmunoterapia, eficacia, seguridad.

ABSTRACT

The treatment of food allergy is to educate the patient to avoid ingestion and, when it is not possible, to use, among other procedures, the immunotherapy with the offending food. The objective of this review is to present evidence on efficacy and safety of immunotherapy in food allergy and recommended for implementation pathways. It was accessed databases with descriptor's immunotherapy, food allergy, pathways, desensitization, efficacy and safety. The OIT from microwave hot milk was effective with good safety profile in children with CM. Chymotrypsin inhibits the formation of β Lg and is a new candidate for oral immunotherapy CM. The OIT with milk and omalizumab has shown significant improvement in security measures, but not in the efficacy results. OIT in children with egg allergy develop tolerance decreasing the risk of allergic reactions. It has also increased tolerance uncooked egg. In peanut allergy desensitization induced OIT in children and resulted in a significant increase in tolerance with good safety profile. The co-administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* with peanut OIT was effective in inducing immune unresponsiveness and sustained changes. It is concluded that the OIT can be an effective and safe for allergy to milk, egg and peanut route. Protocols show different results in efficacy and safety so more clinical trials are required.

Keywords: food allergy, immunotherapy, efficacy, safety.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(3):112-117

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria se puede definir como un estado de reactividad alterada asociada a los alimentos producida por un mecanismo inmunológico. Cualquier alimento o aditivo alimentario puede provocar alergia. Los alimentos que con mayor frecuencia producen síntomas son la leche, el huevo, maní, frutos secos, soja, trigo, pescados y mariscos. En algunos países se mencionan también ajonjolí, semillas de girasol, de algodón, frijoles, el colorante tartrazina empleado en la industria alimentaria, sulfitos utilizados como antioxidantes y látex natural^{1,2}.

Ante la sospecha de una reacción adversa inducida por alimentos (RAIA) debe descartarse que se trate de una reacción anafilactoide o pseudoalérgica provocada por la ingestión de alimentos que contienen aminos biógenas en grandes cantidades, en particular histamina o sustancias histaminoliberadoras (chocolate, tomate, espinaca, alcohol, etc.) o por defectos metabólicos o enzimáticos. Descartar también las aversiones alimentarias, que son las

1. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. México DF, México.

2. Clínica Pediátrica Carita Feliz. Piura, Perú.

3. Servicio de Alergia, Policlínico Universitario Docente Previsora. Camagüey, Cuba.

4. Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Campus Tehuacán, Puebla, México.

5. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

Correspondencia: Olimpio Rodríguez Santos | Heredia e/Bembeta y Lugareño, Reparto Boves. Camagüey, Cuba | olimpio49@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 08/09/2016 | Aceptado: 09/11/2016

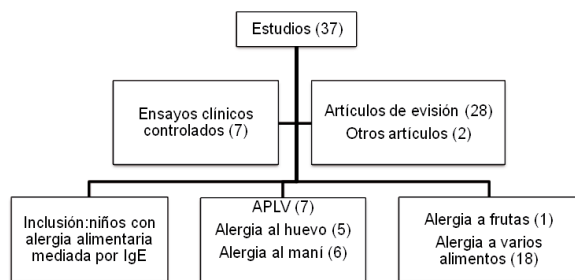


Figura 1. Artículos revisados sobre alergia alimentaria mediada por IgE

reacciones que simulan una alergia alimentaria, pero que no se reproducen cuando el paciente ingiere el alimento sin su conocimiento.

Los distintos tipos de RAI se pueden clasificar, según su mecanismo patogénico, en dos grupos principales: las reacciones tóxicas y las no tóxicas o de hipersensibilidad; a su vez, estas últimas se dividen en alergia alimentaria (AA) y de hipersensibilidad a alimentos no alérgica. Las reacciones tóxicas se deben a factores inherentes al alimento, como contaminantes tóxicos o sustancias farmacológicas presentes en los alimentos que pueden afectar a la mayoría de los individuos cuando ingieren una determinada dosis. Contrariamente, las reacciones no tóxicas se deben a características fisiológicas del individuo. En el caso de la AA, según el mecanismo inmunológico, sería de tipo IgE mediada o no mediada por IgE. La hipersensibilidad a alimentos no alérgicos estaría representada por la intolerancia alimentaria. A los efectos de esta revisión interesa la AA mediada por IgE (**Figura 1**).

La AA mediada por IgE afecta a 3 a 8% de la población infantil³ y su prevalencia parece estar aumentando⁴. Constituye, además, la primera causa de anafilaxia atendida en los servicios de urgencia donde pueden haber cofactores asociados como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y alcohol⁵.

Los alérgenos alimentarios más frecuentes están en dependencia de los hábitos alimenticios y costumbres de cada país, lo cual se debe considerar para intervenir precozmente en el niño con riesgo, ya que desde edades muy tempranas en la vida se puede producir sensibilización alérgica debido a que las exposiciones ambientales durante el embarazo como la dieta, la ingesta de nutrientes y la exposición a toxinas pueden alterar el epigenoma e interactuar con factores de riesgo genético y epigenéticos⁶. A medida que las modificaciones epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN, están en la interfaz entre el medio ambien-

te y el genoma, pueden ser biomarcadores ideales de vías de la enfermedad alérgica modificables. Se ha demostrado que las asociaciones epigenéticas están implicadas en la alergia a la leche de vaca, lo cual podría contribuir a las intervenciones diagnósticas o terapéuticas futuras^{7,8}.

El diagnóstico de la AA está basado en la historia clínica y las pruebas de provocación, doble ciego, controladas con placebo. Las pruebas cutáneas y los estudios de laboratorio contribuyen al diagnóstico. Se investiga un mejor uso de los inmunoensayos para evitar pruebas de provocación oral innecesarias⁹, mejorando consecuentemente el tratamiento.

En la actualidad el tratamiento de la AA continúa siendo educar al paciente para evitar la ingestión del alérgeno responsable e iniciar el tratamiento si se produce la ingestión¹⁰. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo no se encontraron pruebas de que el consumo de huevo de gallina a partir de los 4-6 meses de edad previene la sensibilización al huevo de gallina o la alergia¹¹. Se continúan los esfuerzos desde distintas estrategias, para conseguir la prevención y la tolerancia oral a los alimentos implicados en la alergia¹²⁻¹⁵. De uso extendido son los hidrolizados de la leche de vaca, de los que existen pruebas de propiedades inmunomoduladoras que pueden reforzar la barrera epitelial, modular la diferenciación de las células T y disminuir la inflamación¹⁶.

Experimentos en ratones^{17,18} sensibilizados previamente a alérgeno de clara de huevo (OVM, por sus siglas en inglés) han demostrado que la inmunoterapia oral (ITO) e intranasal mejoran la sintomatología y los patrones de laboratorio, reduciendo los riesgos cuando se emplea oligomeros como adyuvante¹⁸.

Los objetivos de esta revisión son presentar las evidencias actuales sobre eficacia y seguridad de los diferentes alérgenos para inmunoterapia en alergia alimentaria y las vías recomendadas en su aplicación.

MÉTODO

Para la búsqueda bibliográfica se accedió a las bases de datos: ClinicalKey, Cochrane, Cumed, Dynamed, Ebsco, HINARI, Lilacs, LIS, Pubmed, SciELO regional, Springer, Wiley, Biomed Central, BVS-Bireme, Cencomed, Ecimed, Infodir, MEDICC Review, OMS, OPS, PERii, PLoS Medicine, Secimed, MEDLINE y Embase.

Como estrategia de la búsqueda se eligieron los descriptores inmunoterapia, alergia alimentaria, vías, desensibilización, eficacia y seguridad, en idioma inglés y en español. Se usaron también frases además de las palabras únicas. Cuando se identificaron estudios relevantes se revisaron para encontrar otros términos que se usaron como palabras clave. Se utilizaron también términos alternativos

Tabla 1. Ensayos clínicos de alergia alimentaria

Publicación	Alimento y vía	Modalidad	Total de sujetos	Eficacia	Seguridad
Wood RA, et al. J Allergy Clin Immunol 2016 (31)	Leche+omalizumab ITO	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	57; 7-32 años	Mejoría no significativa	Seguridad significativa
Jones SM, et al. J Allergy Clin Immunol 2016 (32)	Huevo ITO	Aleatorizado controlado con placebo	40; 5-8 años	68% toleran el huevo	54% Síntomas leves
Giavi S, et al. Allergy 2016 (33)	Huevo ITO	Multicéntrico doble ciego placebo controlado aleatorizado	29; 15-65 meses	Toleran	Seguro No significativo
Narisety SD, et al. J Allergy Clin Immunol 2015 (34)	Maní ITO	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (DCCP)	40; 9-36 meses	80% Puede intro- ducir maní	Eventos secundarios leves que no necesi- tan tratamiento
Vickery BP, et al. J Allergy Clin Immunol 2016 (35)	Maní ITO	Doble ciego aleatorizado, controlado con placebo (DCCP)	40; 1-3 años	91% Puede intro- ducir maní	Eventos secundarios leves y moderados
Marts T, et al. Br J Dermatol 2015 (36)	Maní ITO	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	85; 7-16 años	62% Significativo	57% Efectos secundarios leves
Tang ML, et al. J Allergy Clin Immunol 2015 (37)	Maní+probiótico <i>Lac- tobacillus rhamnosus</i> ITO	Doble ciego, aleatorizado controlado con placebo	62 de 1-10 años	82,1% Puede intro- ducir maní	Eventos adversos graves, principalmente con la dosis de man- tenimiento

como sinónimos para los conceptos o variables como palabras clave. Los artículos originales y de revisión de las revistas de acceso libre fueron consultados. También fueron revisados los resúmenes presentes en las bases de datos. Estas fuentes secundarias consultadas permitieron detectar las referencias necesarias y localizar fuentes primarias. Los criterios empleados para la selección de los artículos fueron determinados por los objetivos de la revisión, es decir, la eficacia y seguridad de los diferentes alérgenos que se utilizan para inmunoterapia en alergia alimentaria y las vías recomendadas en su aplicación.

Un aspecto que determinó la selección de los artículos fue su calidad metodológica y si cumplieron con los criterios de calidad científica de ensayos clínicos. Se analizó si el título de cada artículo es útil y relevante para el tema a revisarse; de los autores se identificó la experiencia en el tema, y del resumen, si es correcto y si los resultados son aplicables al tema de estudio.

Evaluated estos aspectos, se procedió a distribuir las investigaciones seleccionadas para cumplir con los objetivos que incluyeron experimentos en ratones, artículos de revisión y artículos originales de ensayos clínicos. Para los ensayos clínicos más recientes se procedió a distribuir las variables de aquellos que se utilizarían para valorar la eficacia y seguridad (**Tabla 1**). Estos fueron clasificados según nivel de evidencia y grados de recomendación¹⁹. Las citas fueron aleatorizadas para evitar el sesgo de los revisores.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El inicio de la alergia a los alimentos en la infancia y el aumento de su prevalencia han conducido a un gran interés en las exposiciones en la vida temprana, en el esfuerzo por

identificar factores de riesgo y posibles estrategias de intervención. La evitación de los alimentos y aplicación de medicamentos de emergencia, en caso de un evento adverso, son actualmente el tratamiento de primera línea en pacientes con alergias a los alimentos con un consiguiente deterioro en la calidad de vida. Además los esfuerzos se encaminan a la prevención y a la inmunoterapia.

En un experimento¹⁷ se demostró que la ITO con péptido único y péptido múltiple que comprende las regiones inmunodominantes de OVM fue seguro y redujo significativamente en ratones la frecuencia de alergia a la exposición posterior a OVM, validando el uso potencial de los epítomos de células T OVM como inmunorregulador. En otro estudio¹⁸, los ratones sensibilizados a la ovoalbúmina (OVA) se inmunizaron con OVA por vía intranasal recubiertos de oligomanosa (OML) que tiene actividad de adyuvante. La inmunización intranasal con OVA-OML suprime el desarrollo de diarrea alérgica en ratones. Estos resultados sugieren que la ITO y la intranasal son eficaces y seguras e inducen células reguladoras T CD8+. La inmunización intranasal con OVA-OML modula la producción de Ag-específico de inmunoglobulina.

Las evidencias apoyan el uso de la ITO y la ITSL, ya que permiten inducir la desensibilización o tolerancia durante cierto tiempo, e incluso a largo plazo, a los alérgenos alimentarios, a través de mecanismos que en parte se disfrazan con las asociadas al desarrollo de la tolerancia oral natural. Así, la ITSL para la alergia al melocotón se valora como una opción terapéutica prometedora que podría modificar la reactividad clínica de los pacientes a la ingesta de melocotón y la respuesta inmunológica subyacente con una buena tolerancia. La ITO se ha visto que puede

aumentar la dosis umbral a un alérgeno alimentario y conducir a la desensibilización sin sufrir síntomas severos^{20,21}. En dos artículos de revisión se coincide que la evitación del alérgeno es el tratamiento estándar y que la inmunoterapia es un enfoque importante para el tratamiento de alergias alimentarias, y la ITO parece ser particularmente eficaz en la inducción de la desensibilización^{22,23}. La mayoría de los pacientes que reciben ITO demuestran más dosis umbral de su alérgeno alimentario. La eficacia de la ITO es diferente entre los antígenos de alimentos, y en la ITO a la leche es relativamente difícil de lograr tolerancia. Se han evaluado nuevas inmunoterapias para alergias a los alimentos, tales como la inmunoterapia epicutánea (ITEP) y el uso de un anticuerpo monoclonal anti-IgE, el omalizumab. Además, una combinación de ITO con omalizumab, que se usa para aumentar las dosis umbral de los alimentos responsables sin producir reacciones adversas²². La investigación actual se centra en la mejoría de las limitaciones sobre todo en la seguridad. Las estrategias incluyen además de las rutas alternativas como la ITSL, ITEP, a los prebióticos-probióticos, adyuvantes hipoalérgénicos modificados así como biomarcadores de la ITO²³. Tratamientos con alérgenos no específicos y vacunas recombinantes podrían ser utilizados para tratar diversas y múltiples alergias a los alimentos²⁴.

El mantenimiento de la tolerancia requiere interacciones complejas entre las células inmunes y las células que componen el tejido linfoide asociado al intestino (GALT). Estas células actúan de acuerdo para limitar las respuestas inflamatorias a las bacterias residentes y proteínas de los alimentos que podrían conducir a la lesión tisular, mantener los microbios confinados en el intestino, y reconocer y responder a los patógenos que pueden causar lesión tisular o enfermedad. La imposibilidad de lograr un equilibrio adecuado en estas funciones puede conducir a una pérdida de la tolerancia, lo que resulta en enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, o respuestas a antígenos de los alimentos inocuos.

En un artículo de revisión²⁵, el estudio de ITO para la alergia a la manzana encontró participantes menos sensibles a la manzana que las personas que no recibieron la intervención. El estudio de ITSL para la alergia al melocotón (durazno) no encontró diferencia entre los grupos en términos de sensibilidad a los seis meses. En ambos casos, los efectos secundarios en las personas que recibieron el tratamiento, no eran graves. La calidad de la evidencia fue muy baja debido a que ambos estudios fueron pequeños, los resultados no fueron similares entre los estudios, y había problemas con el diseño de los ensayos.

La ITSL e ITEP pueden aumentar la dosis umbral y proporcionar al menos parcialmente la protección contra la exposición accidental sin sufrir síntomas severos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para definir la do-

sis óptima antes de que estas terapias puedan ser ofrecidas a los pacientes en la práctica clínica²⁶.

En una revisión, se resumen los resultados con ITO, ITSL e ITEP para el tratamiento de la alergia a los alimentos. Si bien los resultados de ensayos de inmunoterapia son prometedores, el aumento de la eficacia es asociado con un mayor perfil de efectos secundarios. Hay necesidad de investigación adicional que comienza en el nivel pre clínico para desarrollar tratamientos seguros y eficaces para la alergia a los alimentos²⁷.

Por otra parte, la historia natural de la AA también parecen estar cambiando con el tiempo; la ALV mediada por IgE y la alergia al huevo son más frecuentes y persistentes que lo que se conocía de enfermedades transitorias en la infancia²⁸. Un estudio evalúa la eficacia de ITO a partir de leche de vaca caliente por microondas (MH-CM) en términos de falta de respuesta sostenida (SU) y de seguridad. La ITO utilizando MH-CM fue eficaz en la inducción de SU con un buen perfil de seguridad en los niños con ALV²⁹. La actividad quimotripsina inhibe la formación de β Lg en el hidrolizado de tripsina de β Lg. Este hidrolizado de tripsina β Lg es un nuevo candidato para la inmunoterapia oral a base de péptidos en ALV para inducir la desensibilización con seguridad³⁰.

La ITO con leche y omalizumab, en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, ha demostrado una mejoría significativa en las medidas de seguridad, pero no en los resultados de eficacia³¹.

En dos ensayos clínicos ciegos, aleatorizados y controlados con placebo de ITO en niños con alergia al huevo^{32,33}, el huevo hidrolizado (Hyde) administrado durante 6 meses aumentó la proporción de pacientes que desarrollan tolerancia. Debido a la baja alergenidad de Hyde, minimiza el número de visitas al hospital disminuyendo el riesgo de reacciones alérgicas adversas durante la terapia³². ITO ha mejorado SU con mayor duración de la terapia y aumento de la probabilidad de tolerar el huevo sin cocinar en la dieta³³.

En cuatro ensayos clínicos de alergia al maní³⁴⁻³⁷, se ha comprobado que la ITO indujo con éxito la desensibilización en niños alérgicos al maní reto probada y dio lugar a un aumento clínicamente y socialmente significativo en tolerancia al maní. La calidad de vida mejoró después de la intervención con un buen perfil de seguridad³⁴⁻³⁶. La coadministración de un probiótico a ITO y el maní fue eficaz en la inducción de la falta de respuesta posibles y cambios inmunes sostenidos que sugieren la modulación de la respuesta inmune específica para el maní. Se requiere más trabajos para confirmar la falta de respuesta sostenida después de un período de eliminación de maní y para aclarar las contribuciones relativas de los probióticos en comparación con la ITO³⁷.

Los ensayos clínicos³¹⁻³⁷ fueron considerados en el nivel de evidencia Ia y grado de recomendación A¹⁹.

CONCLUSIONES

La ITO con alimentos es la vía de mayor empleo para el tratamiento de alergia a los alimentos. Es particularmente eficaz en la inducción de la desensibilización. Se observó la eficacia de ITO a partir de leche de vaca calentada por microondas (MH-CM), con un buen perfil de seguridad en los niños con ALV. El hidrolizado de tripsina β Lg es un nuevo candidato para la inmunoterapia oral en ALV para inducir la desensibilización con seguridad. Omalizumab incorporado a ITO con leche ocasiona mejoría significativa en las medidas de seguridad, pero no en los resultados de eficacia.

En niños con alergia al huevo la ITO con huevo hidrolizado (Hyde) administrado durante 6 meses aumentó la proporción de pacientes que desarrollan tolerancia a los hue-

vos. La inmunoterapia con huevo es eficaz en un poco más de la mitad de los pacientes tratados y los resultados de seguridad no son significativos.

En alergia al maní se ha comprobado que la ITO indujo con éxito la desensibilización al maní con reto oral probado y dio lugar a un aumento significativo en la tolerancia a proteínas de maní. En alergia al maní la ITO muestra una eficacia alta con presentación de eventos secundarios leves y moderados. La ITO precoz en niños en edad preescolar alérgicos al maní es segura y altamente eficaz. La coadministración de un adyuvante bacteriano *Lactobacillus rhamnosus* con la ITO en niños con alergia al maní fue eficaz. Sin embargo se requieren más trabajos para confirmar la falta de respuesta sostenida después de un período de eliminación de maní, y más tiempo para aclarar las contribuciones relativas de los probióticos en la ITO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Birks AW, Sampson HA. Anaphylaxis and food allergy. En: Metcalf DD, Sampson HA, Simon RA, editores. Food Allergy: Adverse reactions to food and food additives. Cambridge, MA: Blackwell Science, 1997: 245-257.
2. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2014; 44, 642-672.
3. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594-602
4. Cianferoni A. Food Allergy. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, 20, 931-945
5. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, et al. Co-factorenancedfoodallergy. *Allergy* 2012; 67: 1316-1318.
6. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 394-402.
7. Martino DJ, Saffery R, Allen KJ, Prescott SL. Epigenetic modifications: mechanisms of disease and biomarkers of food allergy. *Curr Opin Immunol* 2016; 21: 42:9-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.005
8. Petrus NC, Henneman P, Venema A, Mul A, van Sinderen F, Hagmans M, et al. Cow's milk allergy in Dutch children: an epigenetic pilot survey. *ClinTransAllergy* 2016; 4; 6:16. doi: 10.1186/s13601-016-0105-z. e
9. Martinet J, Couderc L, Renosi F, Bobée V, Marguet C, Boyer O. Diagnostic Value of Antigen-Specific Immunoglobulin E Immunoassays against Ara h 2 and Ara h 8 Peanut Components in Child Food Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169(4):216-22. doi: 10.1159/000446181.
10. Cianferoni A. Food Allergy. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, 20, 931-945
11. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendeleburg V, Aksünger Ö, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In Press 2016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.045>
12. Luccioli S. Food allergy guidelines and assessing allergic reaction risks: a regulatory perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:323-330
13. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014; 69: 581-589.
14. Chiu CY, Liao SL, Su KW, Tsai MH, Hua MC, Lai SH, et al. Exclusive or Partial Breastfeeding for 6 Months Is Associated With Reduced Milk Sensitization and Risk of Eczema in Early Childhood: The PATCH Birth Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (15):e3391. doi: 10.1097/MD.0000000000003391.
15. Peters RL, Dang TD and Allen KJ. Specific Oral Tolerance Induction in Childhood (Article Accepted 2016). doi: 10.1111/pai.12620
16. Kiewiet MBG, Gros M, van Neerven RJJ, Faas MM, de Vos P. Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 206-217
17. Rupa P, Mine Y. Oral immunotherapy with immunodominant T-cell epitope peptides alleviates allergic reactions in a Balb/c mouse model of egg allergy. *Allergy* 2012; 67: 74-82
18. Kawakita A, Shirasaki H, Yasutomi M, Tokuriki S, Mayumi M, Naiki H, Ohshima Y. Immunotherapy with oligomannose-coated liposomes ameliorates allergic symptoms in a murine food allergy model. *Allergy* 2012; 67: 371-379
19. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337:a744.
20. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal J A, Díaz de Durana A, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009; 64: 876-883. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01921.x
21. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Scott D, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:984-97
22. Sato S, Yanagida N, Ogura K, Asaumi T, Okada Y, Koike Y, et al. Immunotherapy in food allergy: towards new strategies. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; 32:195-202
23. Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 117-125
24. Albin S, Nowak-We A. Potential Treatments for Food Allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 35 (2015) 77-100 <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.011>

25. Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Roqué FM, Bartra TJ, Reyes JM, Pineda de la Losa F, et al. Immunotherapy (oral and sublingual) for food allergy to fruits. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD010522. DOI: 10.1002/14651858.CD010522.pub2.
26. Sindher S, Fleischer DM, Spergel JM. Advances in the Treatment of Food Allergy Sublingual and Epicutaneous Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin N Am* 36 (2016) 39–54 <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.08.008>
27. Chiang D & Berin MC. An Examination of Clinical and Immunologic Outcomes in Food Allergen Immunotherapy by Route of Administration. *Curr Allergy Asthma Rep* (2015) 15:35 DOI 10.1007/s11882-015-0536-y
28. Sanchez Garcia S, Cipriani F, Ricci G. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 711–719
29. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Yamanouchi S, Kaneko K. Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016 Aug 26; 12(1):44. doi: 10.1186/s13223-016-0150-0. eCollection 2016.
30. Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, et al. T cell epitope-containing hypoallergenic β -lactoglobulin for oral immunotherapy in milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016 Aug 19. doi: 10.1111/pai.12642. [Epub ahead of print]
31. Wood RA, Kin JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Apr; 137(4):1103-10.e1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
32. Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, et al. Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Apr; 137(4):1117-27.e1-10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1316. Epub 2016 Mar 9.
33. Giavi S, Vissers YM, Muraro A, Lauener R, Konstantinopoulos AP, Mercenier A, Wermeille A, et al. Oral immunotherapy with low allergenic hydrolysed egg in egg allergic children. *Allergy* 2016; DOI: 10.1111/all.12905.
34. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *The Journal Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135(5): 1275–1282.e6
35. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* In Press 2016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.027>
36. Marts T, Flohr C, Perkin MR. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2015 Nov; 173(5):1125-9. doi: 10.1111/bjd.14161
37. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Mar; 135(3):737-44.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.034. Epub 2015 Jan 13.

DOCTRINA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Doctrine of Informed Consent

René A. Baillieu

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(3):118-120

Desde tiempos inmemoriales se sabe que el conocimiento es fuente de poder. Lo vemos en la distribución de la riqueza y las ventajas sociales, estrechamente relacionadas con las destrezas técnicas y el nivel de instrucción e información que poseen aquellos que detentan mayor influencia. Este desnivel cognoscitivo es evidente entre los médicos y sus pacientes, ya que los primeros poseen conocimientos específicos de muy difícil sino imposible acceso para los segundos.

Antiguamente, el saber médico se asociaba con un aura casi divina por lo que los galenos oficiaban no solo de curadores de las enfermedades sino que eran consultados por muchas otras cuestiones que afligían a la población. La relación médico-paciente era vertical y el primero era respetado como un padre sabio, siendo impensable desoír sus recomendaciones o cuestionar sus decisiones.

En los últimos tiempos hemos asistido a un cambio radical de paradigmas y la escala de valores se ha transformado completamente, de tal forma que el profesional de la salud deja de ser un ser superior, ubicado en el Olimpo inaccesible, para ser considerado un igual, capaz de brindar un servicio. Sus conocimientos específicos siguen siendo respetados pero sus opiniones pueden ser cuestionadas o confrontadas con otras fuentes (Internet) y o profesionales, llegando a veces a situaciones deliberativas que hacen muy difícil la toma de decisiones.

Volviendo al concepto de desigualdad de sapiencias entre un médico y su paciente, vemos que cualquier procedimiento que se aleje de la rutina en la atención de los enfermos debe ser explicado pormenorizadamente para que sea

aceptado sin reservas. Esta ilustración, que desde siempre efectúan los galenos, permite ganar la confianza necesaria para la correcta realización de la práctica.

¿Pero qué ocurre si a pesar de seguir todos los pasos que el protocolo exige, las cosas no salen como se preveía? ¿Qué pasaría si un paciente sufre una lipotimia en el momento de aplicarle una inocente inyección intradérmica o, peor aún, un *shock* anafiláctico a los pocos minutos de una testificación cutánea a drogas?

Lo más probable es que el facultativo, entrenado para sobrellevar estas contingencias, logre revertir el cuadro y tranquilizar al paciente y a sus familiares, pero también puede ocurrir que el asistido no se sienta conforme con la actuación desplegada, por lo que luego de consultar con un abogado, decida entablar una demanda por responsabilidad civil (mala praxis). Esto suele ocurrir en casos de muerte o lesiones graves.

A partir de 1946, luego de los Juicios de Núremberg, comenzó a implementarse la práctica del Consentimiento Informado (CI) en cualquier ensayo biomédico, ya que las atrocidades cometidas por los nazis con sus investigaciones científicas en prisioneros de los campos de concentración forzaron a establecer la práctica de la información adecuada como requisito previo a cualquier intervención, que permitiera optar por asentirla o rechazarla¹. Menos de veinte años después, el CI se impuso para cualquier práctica médica que conlleve un riesgo para la seguridad del paciente. Su propósito, de acuerdo con la Regla de la Autonomía, es que el paciente pueda decidir libremente sobre qué hacer con su cuerpo y pueda negarse a recibir un tratamiento si lo considera perjudicial o peligroso. “Se trata de informar al paciente para que este tenga posibilidad de elegir”². El ordenamiento legal actual entiende que la superioridad técnica del médico se correlaciona con superioridad jurídica por lo que le exige conductas que tiendan a contrabalancear esta desigualdad. De allí que la inversión de la carga probatoria y el deber de informar sean cuestiones insoslayables en cualquier análisis de cuestionamiento profesional.

Especialista en Alergia e Inmunología. Especialista en Medicina Legal

Correspondencia: archivos@alergia.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 30/05/2016 | Aceptado: 09/11/2016

Los alergólogos efectuamos varias prácticas que pueden asociarse a un riesgo vital; la exploración de alergia a drogas y medios de contraste radiológicos es el ejemplo por antonomasia de esta eventualidad. Zaffaroni señala que es potestad del enfermo “elegir entre detectar una enfermedad a costa de un gran riesgo o la de evitar ese riesgo y permanecer en la ignorancia”³.

Aceptada ya la obligación de informar, queda por preguntarnos cuándo, cómo y qué debemos informar. Se acepta que la información deberá ser suministrada antes de efectuar cualquier práctica de la especialidad (etapa precontractual), entendiéndose que en las distintas especialidades médicas hay actos principales y actos accesorios, por lo que si se da la aprobación para una testificación cutánea e inmunoterapia, en nuestra especialidad, se entiende que se posee el consentimiento para ir cambiando la concentración de los extractos alérgicos sin necesidad de ampliar la autorización.

En cuanto al estándar de información exigible, en general se admite que el médico debe informar sobre los riesgos más comunes, no existiendo obligación de informar sobre posibilidades extrañas o estadísticamente excepcionales. Una forma de calcular el grado de información apropiado es tomando en cuenta que el paciente debe conocer todos los aspectos que puedan influir sobre la toma de decisiones, prescindiendo de lo que pensemos que el paciente desearía saber⁴.

El CI escrito es una fórmula obligatoria en los casos de internación, intervención quirúrgica, o cuando se efectúen procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos o que impliquen riesgos para la vida del paciente, pudiendo ser oral en toda otra circunstancia según la letra de la ley de Derechos del Paciente (26529/09, actualizada conforme a la Ley de Muerte Digna, 26742/12)⁵.

Por otro lado, considerando que la formación de prueba puede ser por presunciones judiciales, es recomendable adoptar una rutina en la implementación del CI, ya que si un paciente alegara que no hicimos o dijimos tal o cual cosa, podríamos confrontarlo con lo que hicimos o dijimos en cientos de casos similares.

El CI cumple una función ética al advertir al enfermo las consecuencias posibles de una evolución adversa permitiéndole optar por otras alternativas o aceptar el riesgo planteado, pero también desactiva el desnivel cognoscitivo médico-paciente del que hablamos anteriormente y destruye, de esa forma, la regla del débil jurídico (*favor debilis*) que postula que, en caso de duda, se interpreta a favor de la parte débil^{6,7}.

Se ha señalado repetidamente que la omisión de obtener el CI constituye una afrenta a la autonomía del paciente y como tal una lesión a los derechos de la personalidad, pero

esto no significa que el médico haya causado el daño por este solo hecho pues la lesión podría no deberse a culpa del profesional sino constituir un riesgo propio (caso fortuito) de esa intervención⁸.

En nuestra especialidad, la lesión podría muy bien ser la muerte por *shock* anafiláctico en un paciente al que se le ha efectuado una evaluación para alergia a drogas y al que se ha autorizado el uso del medicamento o medio de contraste radiológico. En esos casos se ventilará el accionar del médico que realizó la práctica y también el de los profesionales que la indicaron y de quienes asistieron al paciente, siendo probable que el juzgador quiera saber si se informó debidamente al paciente sobre el riesgo que suponía la intervención.

Dado que el *shock* anafiláctico es una eventualidad que no puede descartarse completamente mediante las pruebas *in vitro* e *in vivo* con las que contamos⁹, y que incluso la prueba de provocación controlada conlleva un riesgo letal, lo que debemos hacer los especialistas en Alergia e Inmunología es cumplir todos los pasos señalados por los protocolos para la evaluación de este tipo de pacientes, no soslayando ninguno, aunque es lícito adaptarlos a cada caso particular. El CI es un requisito que no debe olvidarse, dado que su omisión puede considerarse una ilicitud, si la práctica provoca daño cuya posibilidad no fue informada al paciente¹⁰, pero pensar que es un reaseguro contra una eventual demanda es un error de graves consecuencias, ya que la Justicia examinará si “omitimos las diligencias debidas según la naturaleza de la obligación” y el CI solo es una de esas diligencias¹¹.

Si luego de examinar al paciente que nos consulta por una evaluación alergológica para un examen con medios de contraste efectuamos un completo interrogatorio y, eventualmente, las pruebas *in vivo* que consideremos oportunas (*prick test* para fluoresceína, por ejemplo), y después de explicar los alcances y limitaciones de nuestra intervención solicitamos el asentimiento mediante la firma del CI, estaremos cumpliendo con las diligencias que exige el Art. 1724 del CC, independientemente del resultado final.

Para que un CI sea considerado correcto no basta con que esté bien redactado, contemplando todas las aristas que pudieran plantearse en la intervención.

Es imprescindible que sea comprendido por el paciente, quien solo debería firmarlo en prueba de asentimiento y consentimiento, luego de haber analizado y aceptado los riesgos que se explican en él. El que asiente acepta, aunque no haya comprendido (caso de menores). El que consiente, no solo acepta sino que está declarando que ha comprendido los riesgos y los asume conscientemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mallardi V. The origin of informed consent. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:312-27.
2. Lorenzetti RL. Responsabilidad Civil de los médicos. Tomo I, p 188.
3. Zaffaroni ER. Tratado de Derecho Penal. Tomo III, p 534.
4. Wierzba SM. La Responsabilidad Médica en el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación. *La Ley* Año XVII, N° 9, Sept. 2015.
5. Ley 26.529. [Infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/160432/textact.htm](http://infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/160432/textact.htm)
6. Bidart Campos GJ. El principio del favor debilis. Biblio.juridicas.unam.mx/libros/1/342/6.pdf.
7. Boragina JC, Meza JA. Carga de la prueba de los presupuestos del acto ilícito en el Código Civil y Comercial de la Nación. *Argentina: Ed. Microjuris.com*; 17/5/2016.
8. Artículo 1730 del Código Civil y Comercial de la Nación Argentina.
9. Baillieu RA. Autopsia de la Anafilaxia. En: *Medicina Forense Contemporánea*. Fraraccio JV. Capítulo 2. Peritos y peritaje médico legal.
10. Cám. Nac.Civ., sala I, "Favilla, Humberto c/Piñeyro, José y otro", L.L.1991-D-114.
11. Art. 1724, Código Civil y Comercial de la Nación Argentina; Factores subjetivos. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964.

ALERGIA ALIMENTARIA EN LACTANTE ALIMENTADO CON SENO MATERNO EXCLUSIVO

Food allergy in an exclusively breastfed infant

Alfredo Martín Laurrabaquio¹, Olimpio Rodríguez Santos², Ricardo Olea Zapata³, Rodolfo Celio Murillo⁴, Raúl Alberto Rojas Galarza⁵, Carlos Alberto Gonzales Saravia⁵

RESUMEN

El término alergia alimentaria se refiere a los eventos adversos a alimentos originados por mecanismo inmunológico. La alergia alimentaria puede aparecer en cualquier etapa de la vida. Es un padecimiento que, en general, se manifiesta en el lactante por llanto excesivo, cólicos, vómitos, diarreas, acompañadas de sangre y eccema en la piel. El objetivo de la investigación es demostrar la sensibilización del lactante a los alérgenos alimentarios que recibió en el útero de la madre y a través de la lactancia materna exclusiva. La metodología fue reporte de un caso al que se le suspendió la lactancia materna exclusiva y se introdujo leche en polvo hipoalérgica Puramino. La IgE total fue de 1.136 kU/L y los valores de IgE alérgeno específico para leche, el huevo y el maní mayores de 100 kU/L y para el trigo 24,4 kU/L. Se concluye así que la leche de vaca, el huevo, el maní y el trigo pueden sensibilizar al niño durante el embarazo y a través del seno materno. El uso de una dieta hipoalérgica durante el período de lactante puede revertir el proceso.

Palabras claves: alergia alimentaria, lactancia materna exclusiva, leche de vaca, huevo, maní, trigo.

ABSTRACT

The term food allergy refers to adverse events caused by immunologic mechanism. Food allergy may appear at any stage of life, it is a condition that generally manifests itself in the baby's excessive crying, colic, vomiting, diarrhea accompanied by blood and skin eczema. The objective of the research is to demonstrate awareness infant to food allergens received in the mother's womb and through the exclusive breastfeeding. The methodology was a case report that was suspended exclusive breastfeeding and milk powder was introduced into hypoallergenic Puramino. The total IgE was 1.136 kU/L and allergen specific IgE values for milk, egg and peanut higher than 100 kU/L and wheat: 24.4 kU/L. It is concluded that cow's milk, egg, peanuts and wheat can sensitize the child during pregnancy and through the womb. The use of a hypoallergenic diet during the infant can reverse the process.

Keywords: food allergies, exclusive breastfeeding, cow's milk, egg, peanut, wheat.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(3):121-125

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria (AA) puede aparecer en cualquier etapa de la vida, por lo que su prevención en las diferentes edades y formas de presentación es un tema de interés creciente en la salud humana. A pesar de ello, el problema continúa incrementándose a nivel mundial; una revisión sistemática con participación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) plantea que hay mucho por aprender sobre prevención, y ello es una prioridad debido a los altos costos sociales y sanitarios implicados¹. En el lactante, incluso en el que recibe lactancia materna exclusiva, pueden aparecer eventos adversos atribuidos a los alimentos que son interpretados como alergia.

La alergia alimentaria es un padecimiento que, en general, se manifiesta en el lactante por llanto excesivo, cólicos, vómitos, diarreas, acompañadas de sangre y eccema. Sin embargo, no toda la sintomatología adversa relacionada con la ingestión de alimentos es considerada alergia alimentaria. La Academia Americana de Alergia e Inmunología y la EAACI precisan que el término alergia alimentaria se refiere solamente a los even-

1. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. México DF, México.

2. Servicio de Alergia, Policlínico Universitario Docente Previsora. Camagüey, Cuba.

3. Clínica Pediátrica Carita Feliz. Piura, Perú.

4. Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Campus Tehuacán, Puebla, México.

5. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

Correspondencia: Olimpio Rodríguez Santos | Heredia e/Bembeta y Lugareño, Reparto Boves. Camagüey, Cuba | olimpio49@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 17/10/2016 | Aceptado: 30/11/2016



Figura 1. Lactante con eczema en cara.

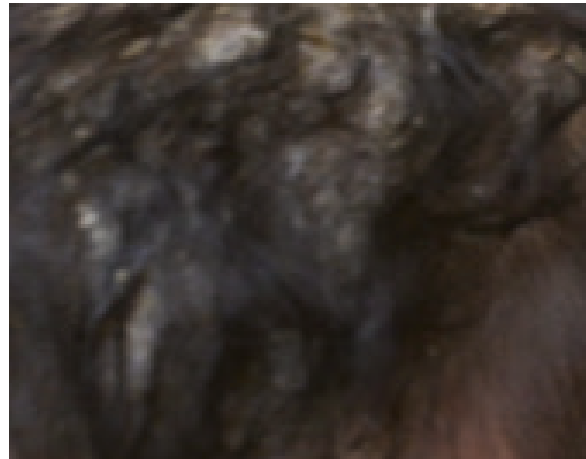


Figura 2. Dermatitis seborreica.

Tabla 1. Guía de interpretación de la IgE específica practicada en el suero sanguíneo para los diferentes alérgenos.

Fuente: Laboratorio Olarte y Akle.

IgE (kU/l)	Clase	Interpretación (Nivel)
<0,10	0	Ausente o no detectada
0,10-0,34	0/1	Positivo muy bajo
0,35-0,69	1	Positivo bajo
0,70-3,49	2	Positivo moderado
3,50-17,4	3	Positivo alto
17,5-49,9	4	Positivo muy alto
50,0-100	5	Positivo muy alto
>100,0	6	Positivo muy alto

Tabla 2. Resultados de la biometría hemática.

Células	Valores encontrados	Límites clínicos
Leucocitos	15,98×10 ³ /μl	4,00 a 11,00
Linfocitos	48,0%	20,0 a 35,0
Eosinófilos	30,0%	0,0 a 5,0
Linfocitos absolutos	7,7×10 ³ /μl	0,8 a 3,9
Neutrófilos absolutos	2,2×10 ³ /μl	1,8 a 8,0
Monocitos absolutos	1,3×10 ³ /μl	0,1 a 1,0
Eosinófilos absolutos	4,8×10 ³ /μl	0,0 a 0,5

tos adversos originados por mecanismo inmunológico^{2,3}. Se trata de reacciones de hipersensibilidad que pueden ser o no dependientes de IgE.

En el diagnóstico definitivo de alergia alimentaria falta uniformidad de criterios, y no hay buena evidencia para recomendar que las mujeres embarazadas o lactantes cambien su dieta o tomen suplementos para prevenir las alergias en niños. Incluso hay resultados contradictorios sobre los beneficios preventivos de la lactancia para los bebés⁴. Sin embargo, en un artículo de revisión realizado en Japón, se singulariza el tipo de dieta dándoles importancia preventiva a ciertos patrones dietéticos de la madre⁵.

Otro artículo de revisión reciente resume la evidencia disponible sobre el origen de la enfermedad alérgica, discutiendo la importancia del período intrauterino, las exposiciones ambientales durante el embarazo (dieta, fármacos, infecciones) y la epigenética⁶.

En esta investigación se presenta un caso con estas características, por lo que se pretende esclarecer la naturaleza e importancia del problema. Para ello realizamos este reporte de alergia alimentaria en niño alimentado exclusivamente con leche materna. Se presenta el reporte debido a la baja frecuencia de alergia alimentaria en los niños alimentados con lactancia materna exclusiva.

CASO CLÍNICO

Lactante masculino de 7 meses producto de G3 y cesárea con un *test* de Apgar de 8/9 y un peso al nacimiento 3,4 kg, con una talla de 51 cm. Como antecedentes familiares identificamos, en la madre y en dos hermanos, historia de rinitis alérgica y asma bronquial extrínseca. El niño recibe lactancia materna exclusiva e inicia la sintomatología a los dos meses, caracterizada por eccema en cara, tronco, espalda y extremidades inferiores, así como dermatitis seborreica en cuero cabelludo. Le indica el pediatra baños coloidales y loratadina en gotas, sin presentar mejoría; a los cuatro meses acude a Dermatología, donde le indican baños coloidales, emolientes, sustituto de jabón y difenhidramina.

Al persistir la sintomatología acude, a los seis meses de edad, al servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, México. Se interroga nuevamente a la madre por el tipo de dieta que consumen ella y el niño. El niño recibe solamente lactancia materna y ella consume en abundancia maní, nuez, pistachos, lácteos, así como también mucha repostería.

Al examen físico se aprecian lesiones eczematosas pruriginosas, con áreas de liquenificación y xerosis en mejillas y extremidades inferiores, así como también presencia de áreas escamosas en cuero cabelludo con placas de costras rojas de piel inflamada como se aprecia en las fotos (**Figuras 1 y 2**).



Figura 3. Eczema después de 30 días con leche hipoalérgica.

Se realiza somatometría al niño que presenta talla 70 cm, perímetro cefálico 43 cm, peso 8,700 kg y se calculan los percentiles: para talla/edad, percentil 65,5; peso/talla, percentil 72,6 y perímetro cefálico, percentil 24,2. Para el cálculo del percentil se usaron las tablas de la OMS.

Se realizan estudios de laboratorio. Todos los exámenes fueron realizados en el Laboratorio Olarte y Akle, de México DF.

Métodos de laboratorio:

- Antiestreptolisina "O" por el método de turbidimetría cinética.
- Biometría hemática.
- Recuento celular y sedimento globular (Westergren).
- Cultivo de exudado nasofaríngeo.
- IgE total por el método de quimioluminiscencia.
- IgE específica a la leche por el método RAST.
- IgE específica a la clara de huevo por el método RAST.
- IgE específica a la yema de huevo por el método RAST.
- IgE específica a trigo por el método RAST.
- IgE específica a cacahuete (maní) por el método RAST.

Para el análisis de los resultados por el método de RAST se empleó la Guía de interpretación (**Tabla 1**).

Se le orientó a la madre suspender la lactancia materna y se le indicó fórmula elemental hipoalérgica con Puramino de Mead Johnson. A los 30 días de administrar la dieta hipoalérgica se tomaron fotos de nuevo y se revisaron los resultados positivos del laboratorio. Se observa mejoría clínica, como se aprecia en las fotos (**Figuras 3 y 4**).

Los resultados de la biometría hemática mostraron: anisocitosis +, microcitosis +, anisocromía +, hipocro-

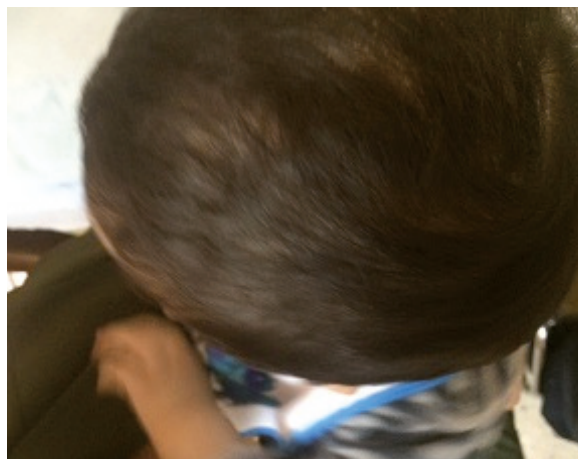


Figura 4. Dermatitis seborreica después de 30 días con dieta.

Tabla 3. Resultados de IgE alérgenos específica practicada en el suero sanguíneo.

Alérgenos	IgE (kU/l)	Clase	Interpretación (Nivel)
Leche	>100 kU/l	6	Positivo muy alto
Clara de huevo	>100 kU/l	6	Positivo muy alto
Yema de huevo	18,40 kU/l	4	Positivo muy alto
Maní	> 100 kU/l	6	Positivo muy alto
Trigo	24,4 kU/l	4	Positivo muy alto
Chocolate	0,15 kU/l	0/1	Positivo muy bajo

mía +, poiquilocitosis +, basofilia difusa +, con incremento de los valores de las células en sangre (**Tabla 2**). En el cultivo del exudado nasofaríngeo se desarrollaron numerosas colonias de *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo.

La IgE total por el método de quimioluminiscencia fue de 1.136 kU/ml, con un rango de referencia de 0 a 10.

Los valores de IgE alérgeno específico con resultados positivos se muestran en la **Tabla 3**.

DISCUSIÓN

El nacimiento por cesárea de este lactante mexicano y la presencia de alergia cutánea concuerda con un estudio realizado en 300 niños del mismo país donde encuentran que los nacidos por cesárea tienen 5,7 veces más probabilidad de padecer dermatitis y 1,9 veces más de padecer alergias que los de parto normal⁷.

El incremento de algunos valores de la biometría hemática como linfocitos y eosinófilos coincide con publicaciones previas⁸ que definieron en el lactante la sensibilización alérgica como la presencia de IgE específica positiva a múltiples alérgenos y eosinofilia sanguínea elevada, concluyendo que en el fenotipo de dermatitis atópica de comienzo temprano la sensibilización a múltiples alérgenos alimentarios transmite un mayor riesgo de sensibilización a los alérgenos inhalatorios.

En el exudado nasofaríngeo hubo presencia de colonias de *Staphylococcus aureus*; resultado éste que tiene una insuficiente relación con la AA por su alta presencia en otras circunstancias incluyendo la piel y mucosas de individuos sanos. Estos hallazgos coinciden con la revisión⁹ en la cual el eccema atópico tiene la característica de facilitar a través de la barrera piel la penetración de alimentos, aeroalérgenos, así como infecciones por *Staphylococcus aureus*, otros microbios y el virus del herpes simple. También se concuerda con hallazgos descritos previamente⁶, en que la dieta materna y micronutrientes influyen sobre el desarrollo del sistema inmunitario y ciertos alimentos pueden constituir un riesgo para el desarrollo de la alergia. Otra investigación afirma que la dieta de la madre durante la lactancia puede constituir un factor protector o de riesgo de alergia en la infancia¹⁰. Con frecuencia, una dieta de eliminación es absolutamente necesaria para prevenir las reacciones alérgicas a los alimentos potencialmente peligrosas para la vida.

En este reporte se mostraron muy altos los valores de IgE total y de IgE específica a los alérgenos de leche, huevo, maní y trigo, mostrándose una marcada mejoría clínica al suspender la lactancia materna, como posible vía de sensibilización a dichos alérgenos y persistencia de la sintomatología clínica. Resultado este que coincide con las investigaciones^{11,12} donde se consideran además los posibles requerimientos energéticos a tener en cuenta para evitar una desnutrición del niño cuando se eliminan alimentos.

En relación a la somatometría del niño lactante, presenta buen peso y talla por lo que no existe concordancia con el estudio¹³ realizado en niños de 1 a 4 años de edad, en el que hubo persistencia de alergia a los alimentos y estos presentan percentiles más bajos de peso medio y la talla

fue menor en comparación con aquellos con ninguna de las condiciones.

Llama la atención que el percentil del perímetro cefálico no se encuentre cercano al percentil 50. Ello puede deberse a factores familiares o constitucionales, pero también a aquellos que impiden el desarrollo cerebral como son el poco aprovechamiento de los nutrientes contenidos en la leche materna.

La investigación de IgE alérgeno específica practicada en el suero muestra valores positivos muy altos en cinco de los seis alérgenos que resultaron positivos. No se encontraron referencias con relación a estas variables en lactantes, aunque en otros estudios hay resultados similares para niños mayores con otros alérgenos además de la leche de vaca¹⁴⁻¹⁶. Las consecuencias teóricas de este reporte dejan abierta a la investigación futura la alimentación que debe recibir la mujer embarazada durante la lactancia, sobre todo cuando se trata de una mujer con padecimientos de enfermedades alérgicas con riesgo para la salud del lactante. La recomendación de la Organización Mundial de Alergia¹⁷ sobre el uso de probióticos en niños de alto riesgo puede ser tenida en cuenta en casos como este.

El uso de una dieta hipoalérgica durante el período de lactante puede revertir el proceso. Sin embargo, no se orientó dieta de exclusión materna ya que el niño había estado más de seis meses con lactancia materna exclusiva por lo que se consideró el uso de fórmula elemental.

Se concluye así que la leche de vaca, huevo, maní, trigo y chocolate pueden sensibilizar al niño durante el embarazo y a través de la lactancia materna.

Se valora realizar pruebas cutáneas para considerar la introducción de alimentación complementaria y de los alimentos implicados

BIBLIOGRAFÍA

1. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014; 69: 581–589.
2. American Academy of Allergy and Immunology (Committee on Adverse Reactions to Foods-NIAD). Adverse reactions to foods. NIH Publication, 1984; 84:2442.
3. Johansson SGO, Hourricane JOB, Bousquet J, Bruilijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Position paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56:813–824.
4. Schneider Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 303(18):1848–56.
5. Miyake Y, Okubo H, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal dietary patterns during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16–24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 734–741.
6. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 394–402.
7. Zúñiga CIR y cols. *Cesárea como factor condicionante de estreñimiento, dermatitis y alergias en niños*. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2015; 24 (1): 5–11
8. Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, Desseaux K, Nemni A, Bourrat E, et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 25: 668–673.
9. Cipriani F, Dondi A, Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:630–38
10. Sanchez-Garcia S, Cipriani F, Ricci G. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 711–719.
11. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 212–21.

12. Meyer R, Venter C, Fox AT, Shah N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 307-314.
13. Beck C, Koplin J, Dharmage S, Wake M, Gurrin L, McWilliam V, et al. Persistent Food Allergy and Food Allergy Co-existent with Eczema Is Associated with Reduced Growth in the First 4 Years of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(2): 248-256.
14. Dogruel D, Bingöl G, Yilmaz M, Altintas DU. The ADAPAR Birth Cohort Study: Food Allergy Results at Five Years and New Insights. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169(1): 57-61
15. McGowan EC, Bloomberg GR, Gergen PJ, Visness CM, Jaffee KF, Sandel M, et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 171-8
16. Martinet J, Couderc L, Renosi M, Bobée V, Marguet C, Boyer O. Diagnostic value of antigen-specific immunoglobulin E immunoassays against Ara h 2 and Ara h 8 Peanut Components in Child Food Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169(4): 216-22.
17. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal* (2015) 8:4

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.

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.

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 dominen 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 resuma 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.