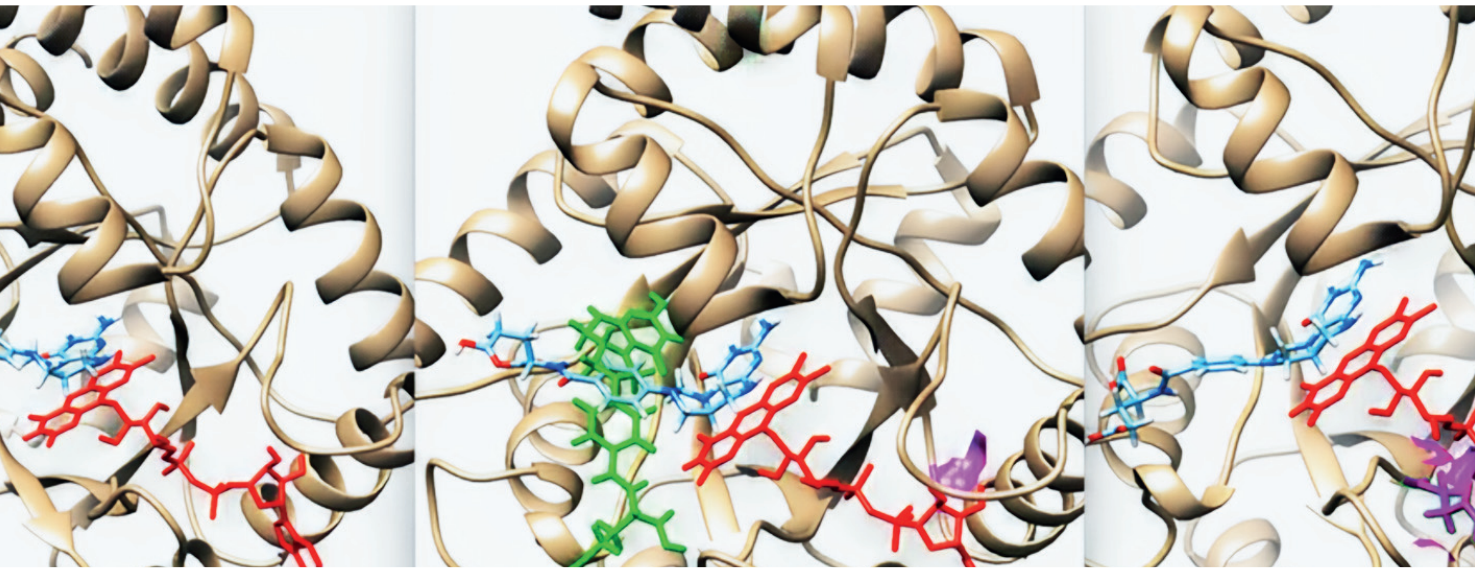
ISSN 1515-9825

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 55 - Número 4 - Año 2024



EDITORIAL

GUÍAS
Guía de Actualización de Metodología Diagnóstica de Alergias Alimentarias. Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Reacciones adversas a medicamentos de origen inmunológico en pacientes VIH positivos

ARTÍCULO ORIGINAL
Estudio de afinidad de metilentetrahidrofolato reductasa por ligandos naturales y por naringenina como posible inhibidor

Publicación Oficial de

AAAeIC
Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

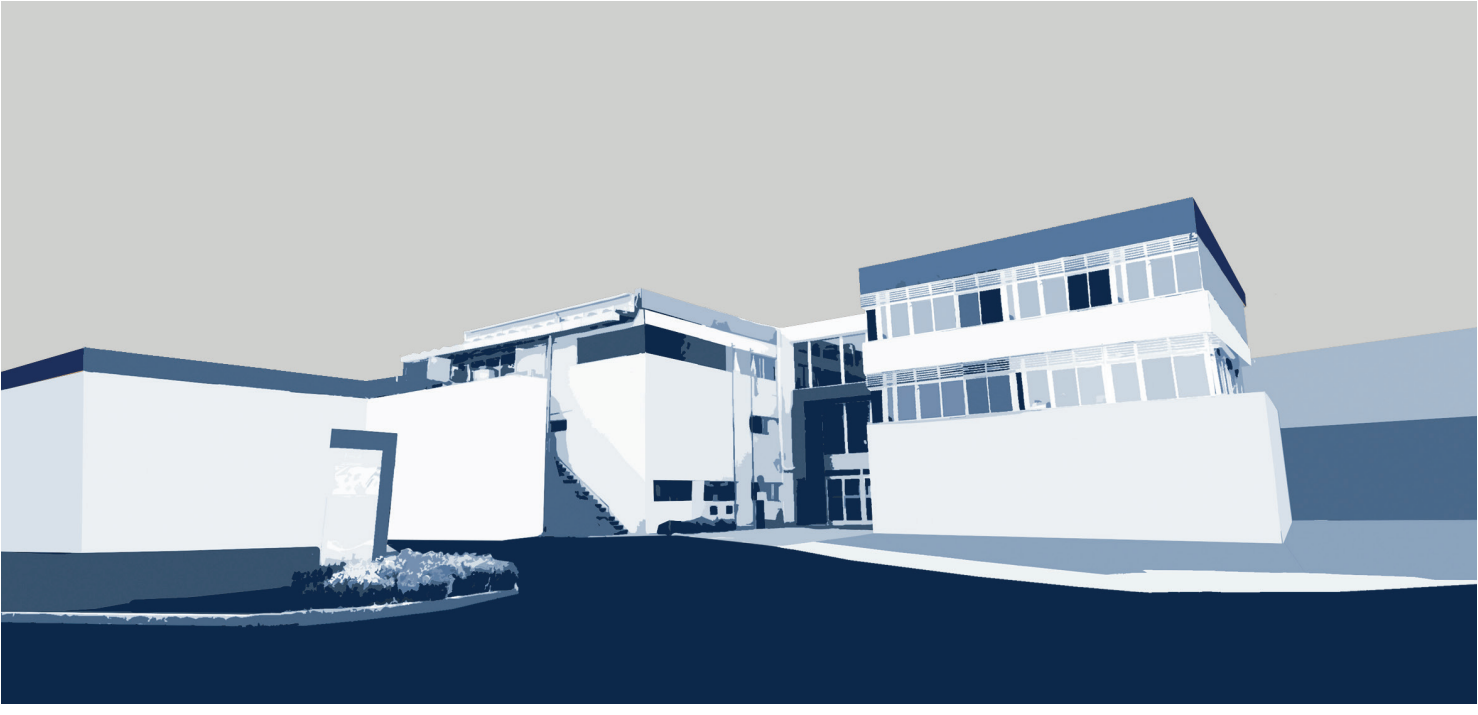
Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología

Sociedad Peruana de Inmunología y Alergia

SUAAI
Sociedad Uruguaya de Alergia, Asma e Inmunología

60 Años *de compromiso con la vida.*



HEMODERIVADOS UNC

LABORATORIO FARMACÉUTICO

www.unc-hemoderivados.com.ar
laboratorio@hemoderivados.unc.edu.ar

AAIC

Editores
Juan Carlos Muiño, Susana de Barayazarra

Editores Asociados
Adrián Kahn, Martín Maillo

Secretarios de Redacción
Julio Orellana, Mónica Marocco, Cora Onetti

Comité Consultivo

Ansotegui, Ignacio J. (España)
Ardusso, Ledit R. F. (Rosario)
Báez, José Ricardo (Mendoza)
Beltramo, Dante (Córdoba)
Bottasso, Oscar (Rosario)
Bózzola, Martín (Buenos Aires)
Calvo Gil, Mario (Chile)
Cejas, Arturo Hugo (Córdoba)
Crisci, Carlos D. (Rosario)
Curet, Carlos A. (Córdoba)
Docena, Guillermo H. (La Plata)
Gargiulo, Pascual Ángel (Mendoza)
Isasi, Sadí Cossy (Córdoba)
Juárez, Claudio Patricio (Córdoba)
Juncos, Luis (Córdoba)
Lozano, Alejandro (Córdoba)
Máspero, Jorge F. (Buenos Aires)
Neffen, Hugo E. (Santa Fe)
Parisi, Claudio A. S. (Buenos Aires)
Penissi, Alicia Beatriz (Mendoza)
Saranz, Ricardo J. (Córdoba)
Schuhl, Juan F. (Uruguay)
Serra, Horacio M. (Córdoba)

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.594ª
Afiliada a la International Association of Allergology and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (CI091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina
Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680
secretaria@aaaeic.org.ar | aaaeic@aaaeic.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

130

EDITORIAL
Editorial
Juan Carlos Muiño

GUÍAS | GUIDES

132

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE ALERGIAS ALIMENTARIAS. COMITÉ DE ALERGIA ALIMENTARIA Y ANAFILAXIA. ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
Update Guide to Diagnostic Methodology for Food Allergies
Natalia Petriz, Florencia Baillieau, Cecilia Cavallo, Karina López, María Eugenia Gervasoni, Paula Sarraquigne, Mauricio Colella, María Sol Reyes, Jorge Martínez, Paola Schmidt, Mónica Matta Ruffolo, Andrea Irene Mariño, Mercedes Lucero, Valeria Magalí Lisanti, Victoria Coomans, Silvana Monsell, Melisa Sabeh, Claudio Parisi

ARTÍCULO DE REVISIÓN | REVIEW ARTICLE

140

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE ORIGEN INMUNOLÓGICO EN PACIENTES VIH POSITIVOS. REVISIÓN DEL TEMA
Adverse drug reactions of immunological origin in HIV-positive patients. Topic review
Jairo Muñoz Cerón, Jorge Hernán Piraquive Vallejo, Jaime Yepes Alzate, Edgar Ochoa Brito, Carlos Hernán Quintero Bejarano, Santiago Sánchez Pardo

ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

147

ESTUDIO DE AFINIDAD DE METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA POR LIGANDOS NATURALES Y POR NARINGENINA COMO POSIBLE INHIBIDOR
Affinity study of methylenetetrahydrofolate reductase for natural ligands and for naringenin as a possible inhibitor
Sadí Cossy Isasi

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES
RULES OF PUBLICATIONS

155

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL | EDITORIAL

EDITORIAL

Cerrando este año 2024, ponemos en vuestra consideración una guía de Alergia a Alimentos, confeccionada por el Comité del Tema, de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Esta presentación, en la situación actual de incremento del conocimiento sobe la alergia a alimentos, nos lleva a tener este importante apoyo para la práctica alergológica, alergia dermatológica, medicina pediátrica, hematología, neurología, medicina interna y enfermedades digestivas.

Juan Carlos Muiño

GUÍAS | GUIDES

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE ALERGIAS ALIMENTARIAS. COMITÉ DE ALERGIA ALIMENTARIA Y ANAFILAXIA. ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA.

El diagnóstico de alergia alimentaria (AA) es "individual" y "específico" para cada paciente, con lo cual restringirse a un protocolo para su manejo pretende encasillar o generalizar los diferentes matices que presenta esta entidad. De todas maneras, debemos orientar la búsqueda del agente responsable de los síntomas, basándonos en evidencia científica que remarca que el diagnóstico se apoya principalmente en la historia clínica. La anamnesis debe ser dirigida en el contexto clínico y epidemiológico de la AA, abordando otros posibles diagnósticos diferenciales. El siguiente paso para arribar a un diagnóstico correcto, se obtiene seleccionando e interpretando adecuadamente los estudios complementarios, como el test cutáneo de lectura rápida skin prick test (SPT), determinación de inmunoglobulina E (IgE) sérica específica (IgEs), para los alimentos desencadenantes de la reacción ante la sospecha de alergia alimentaria mediada por IgE y dietas de exclusión con posterior provocación en los casos de alergias no IgE mediadas.

Natalia Petriz, Florencia Baillieau, Cecilia Cavallo, Karina López, María Eugenia Gervasoni, Paula Sarraquigne, Mauricio Colella, María Sol Reyes, Jorge Martínez, Paola Schmidt, Mónica Matta Ruffolo, Andrea Irene Mariño, Mercedes Lucero, Valeria Magalí Lisanti, Victoria Coomans, Silvana Monsell, Melisa Sabeh, Claudio Parisi

ARTÍCULO DE REVISIÓN | REVIEW ARTICLE

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE ORIGEN INMUNOLÓGICO EN PACIENTES VIH POSITIVOS. REVISIÓN DEL TEMA

La terapia antirretroviral ha permitido disminuir la mortalidad y las comorbilidades asociadas a la infección por VIH; sin embargo, las reacciones adversas, en especial las Tipo B, de origen inmunológico a la TAR, como a fármacos de uso rutinario como trimetoprima sulfametoxazol, itraconazol o antifímicos, son de 10 a 100 veces más frecuentes en pacientes VIH. Factores genéticos, la presencia de coinfecciones, la polifarmacia, la deficiencia de glutatión y la actividad de la proteína Tat pueden contribuir en su presentación clínica. Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes, principalmente con exantemas morbiliformes, con resolución en la mayoría de los casos bajo manejo farmacológico; no obstante, otros tipos menos frecuentes de reacciones adversas inmunomediadas (IM-ADR), pueden asociase a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Existen diversos mecanismos asociados a la presentación de las IM-ADR, los cuales se basan en la clasificación de Gell y Coombs. El diagnóstico clínico es una herramienta vital cuando se sospecha de IM-ADR; adicionalmente, existen pruebas de uso en alergología que pueden apoyar el abordaje clínico y aunque su utilidad es de bajo uso en nuestro medio, se encuentra evidencia científica de la utilidad de los protocolos de desensibilización para los casos indicados. El conocimiento de las IM-ADR en el contexto de la infección por VIH, facilita la detección temprana de cuadros clínicos graves como de aquellos en los que, bajo el manejo farmacológico y observación, no se encuentra indicado el cambio de TAR.

Jairo Muñoz Cerón, Jorge Hernán Piraquive Vallejo, Jaime Yepes Alzate, Edgar Ochoa Brito, Carlos Hernán Quintero Bejarano, Santiago Sánchez Pardo

ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

ESTUDIO DE AFINIDAD DE METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA POR LIGANDOS NATURALES Y POR NARINGENINA COMO POSIBLE INHIBIDOR

Los resultados de la evaluación in silico permiten sugerir que la patogenicidad de las variantes se podría deber a su mayor afinidad por FAD y MTHF, lo que disminuiría la disponibilidad de ligando para la variante normal, pero los complejos formados serían no funcionales debido a que las conformaciones que adoptarían los ligandos unidos están lejos de las que permiten la interacción requerida por la enzima. La disminución de ligando libre y la ineficiencia de las conformaciones en las variantes patológicas determinarían el déficit de función observado en los pacientes. En cuanto a NGN como inhibidor específico, se descarta porque las energías de unión a la cavidad que une FAD y MTHF fueron positivas. En cambio, su derivado por deglicosilación, NRGNN, podría ocupar dicha cavidad en espacios que ocuparía el MTHF. Sin embargo, aunque de esta manera podría inhibir la reducción del MTHF, su afinidad es menos de la mitad de la del MTHF, lo que determinaría que su actividad inhibitoria sea dependiente de una alta concentración intracelular

Sadí Cossy Isasi

EDITORIAL

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(4):130. https://DOI.org/10.53108/AAIC/202404/0130-0130

Cerrando este año 2024, se presentan trabajos que dan un gran aporte al aspecto teórico práctico de la especialidad aplicable a múltiples aspectos de la medicina, así como explorar nuevos caminos en descifrar informaciones no bien conocidas de la genética y su utilidad en el tratamiento de estas patologías.

En este número ponemos en vuestra consideración una guía de Alergia a Alimentos, confeccionada por el Comité del Tema, de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Esta presentación, en la situación actual de incremento del conocimiento sobe la alergia a alimentos, nos lleva a tener este importante apoyo para la práctica alergológica, alergia dermatológica, medicina pediátrica, hematología, neurología, medicina interna y enfermedades digestivas.

Otro aspecto presentado aquí son las reacciones a drogas en pacientes que padecen HIV y reciben drogas de origen inmunológico. Este trabajo es un gran aporte que nos llega desde Colombia y abre un espectro de reacciones inmunológicas en aquellos pacientes que cursan la infección HIV. La presencia de múltiples reacciones, tales como enfermedades ampollares, fibrosis pulmonar, compromisos hematológicos, digestivos, renales, hacen a este trabajo de revisión una importante puesta al día de lo que debemos tener en cuenta en la atención de esta patología y otras donde se usan drogas con capacidad para agredir al sistema inmunológico del paciente, tanto con HIV como otras no HIV, por ejemplo, los anticonvulsivos.

Por último, presentamos un trabajo y modelo de diversos efectos que tiene el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) presentado por invitación al Profesor Dr. Sadi Cossy Isasi. Él analiza los efectos del gen en patologías diversas, diferentes de las de la trombofilia, su primer aspecto, y actualmente se conecta con asma, alergia, IL-17, aspectos metabólicos del ácido fólico y vitamina B12, su impacto en repuesta inmune, así como el uso de flavonoides y su implicancia en inflamación, oxidación y anticancerígenas. Su aplicación es de un amplio horizonte

Esperamos que este número 4 del volumen 55 sea de gran interés para los lectores.

Dr. Juan Carlos Muiño
Editor de la revista Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAeIC)
jcmuino@gmail.com

Editorial

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(4):131. https://DOI.org/10.53108/AAIC/202404/0131-0131

Closing between 2024, works are presented that make a great contribution to the theoretical and practical aspect of the specialty applicable to multiple aspects of medicine. As well as exploring new ways in deciphering information not well known about genetics and its usefulness in the treatment of these pathologies

In this issue we put for your consideration, a guide Allergy to Breaths, prepared by the Subject Committee, of the Argentine Association of Allergy and Clinical Immunology. This presentation, which in the current situation of increasing knowledge about food allergy, leads us to have this important support for: allergological practice, dermatological allergy, pediatric medicine, hematology, neurology, internal medicine, and digestive diseases.

Another aspect presented here is drug reactions in patients suffering from HIV. This work is a great contribution that comes to us from Colombia and opens a spectrum of immunological reactions in those patients who are HIV infected. The presence of multiple reactions, such as blistering diseases, pulmonary fibrosis, hematological, digestive, and renal compromises, make this review work an important update of what we must take into account in the care of this pathology and others, where drugs with the capacity to attack the immune system of the patient are used, both with HIV and other non-HIV, anti-convulsant example.

Finally, we present a work and model of various effects of the Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene presented at the invitation of Professor DR Sadi Cossy Isasi. He analyzes the effects of the gene in various pathologies, different from those of Thrombophilia, its first aspect and is currently connected with Asthma, Allergy, IL 17, metabolic aspects of folic acid and vitamin B12 its impact on immune response, as well as the use of flavonoids and their implication in inflammation, oxidation and anti-cancer. Its application is broad

We hope that this issue 4 of volume 55 will be of great interest to readers

Dr. Juan Carlos Muiño
Editor - Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAeIC)
jcmuino@gmail.com

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE ALERGIAS ALIMENTARIAS. COMITÉ DE ALERGIA ALIMENTARIA Y ANAFILAXIA. ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA.

Update Guide to Diagnostic Methodology for Food Allergies

Natalia Petriz[1], Florencia Baillieau[2], Cecilia Cavallo[3], Karina López[4], María Eugenia Gervasoni[4], Paula Sarraquigne[5], Mauricio Colella[6], María Sol Reyes[7], Jorge Martínez[8], Paola Schmidt[9], Mónica Matta Ruffolo[10], Andrea Irene Mariño[11], Mercedes Lucero[12], Valeria Magalí Lisanti[13], Victoria Coomans[14], Silvana Monsell[15], Melisa Sabeh[16], Claudio Parisi[1]

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(4):132-139. https://DOI.org/10.53108/AAIC/202404/0132-0139

1. Introducción
2. Historia clínica
3. Alergias IgE mediadas
   3.1. IgE específica y pruebas cutáneas: test cutáneo de lectura rápida (*prick test*)
   3.2. Diagnóstico molecular por componentes
   3.3. Test de activación de basófilos (BAT)
4. Alergias no IgE mediadas
   4.1. Test de parche
   4.2. Laboratorio
5. Alergias mixtas
6. Prueba de provocación controlada
   6.1 ¿Cuándo indicamos una prueba de provocación controlada?
   6.2 ¿Qué tenemos que tener en cuenta antes de indicarla?
7. Métodos no válidos para el diagnóstico de alergia alimentaria
8. Conclusión
9. Referencias bibliográficas

1. Hospital Italiano de Buenos Aires.
2. Centro de Alergia Mar del Plata. Buenos Aires.
3. Hospital San Martín. Paraná, Entre Ríos.
4. Hospital de Niños V. J. Vilela. Rosario, Santa Fe.
5. Sanatorio de Niños - Consultorios del Parque. Rosario, Santa Fe.
6. Hospital Escuela Eva Perón. Granadero Baigorria, Santa Fe.
7. Sanatorio San Carlos Bariloche, Río Negro.
8. Hospital Juan A Fernández. Buenos Aires.
9. Hospital Privado de Rosario. Instituto Gamma. Rosario, Santa Fe
10. Hospital Santojanni. CABA.
11. Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero. Bahía Blanca.
12. Centro de Alergia. CEMAFE. Santa Fe.
13. IAI instituto de Alergia e Inmunología Mendoza.
14. Hospital Británico. Buenos Aires.
15. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, CABA.
16. Sanatorio 9 de Julio. Tucumán.

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 02/09/2024 | Aceptado: 13/09/2024

1. INTRODUCCIÓN

¿CÓMO SE HACE EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA?

El diagnóstico de alergia alimentaria (AA) es "individual" y "específico" para cada paciente, con lo cual restringirse a un protocolo para su manejo pretende encasillar o generalizar los diferentes matices que presenta esta entidad. De todas maneras, debemos orientar la búsqueda del agente responsable de los síntomas, basándonos en evidencia científica que remarca que el diagnóstico se apoya principalmente en la historia clínica. La anamnesis debe ser dirigida en el contexto clínico y epidemiológico de la AA,

TABLA 1. Mecanismos, manifestaciones y características clínicas de la alergia alimentaria.

Mecanismos inmunopatológicos	Manifestaciones clínicas	Características clínicas
IgE mediados	Síndrome de alergia polen-alimento.	Prurito y edema en la cavidad oral.
	Urticaria/angioedema.	Provocados por ingestión o contacto directo.
	Rinoconjuntivitis/asma.	Se presentan raramente como síntomas aislados. Podrían ser provocados por inhalación o aerosolización de proteínas alimentarias.
	Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata	Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, provocados por la ingesta de alimentos.
	Anafilaxia.	Reacción multisistémica rápida y progresiva.
	Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.	Cuando la ingesta del alimento es seguida rápidamente por ejercicio generando una reacción multisistémica.
Mixto (IgE y células)	Dermatitis atópica.	Se asocia con alimentos en el 30-40% de los niños que presentan eccema moderado o grave.
	Gastroenteropatía eosinofílica.	Los síntomas varían dependiendo del sitio del sistema gastrointestinal involucrado y del grado de inflamación eosinofílica.
No IgE-mediado	Proctitis/proctocolitis.	Deposiciones mucosanguinolentas.
	Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA).	Exposición crónica: vómitos, diarrea, alteración del crecimiento, letargo, acidosis, deshidratación. Reexposición luego de restricción: vómitos, diarrea, hipotensión (2 horas después de la ingesta).
	Síndrome de Heiner.	Infiltrados pulmonares, síntomas de vías aéreas superiores, anemia ferropénica, alteración del crecimiento.
	Dermatitis de contacto.	Eccemas por componentes irritantes de los alimentos.

abordando otros posibles diagnósticos diferenciales. El siguiente paso para arribar a un diagnóstico correcto, se obtiene seleccionando e interpretando adecuadamente los estudios complementarios, como el test cutáneo de lectura rápida *skin prick test* (SPT), determinación de inmunoglobulina E (IgE) sérica específica (IgEs), para los alimentos desencadenantes de la reacción ante la sospecha de alergia alimentaria mediada por IgE y dietas de exclusión con posterior provocación en los casos de alergias no IgE mediadas.

Buscando la mayor especificidad y certeza diagnóstica, el *gold standard* es la confirmación con la prueba de provocación oral o "desafío" (PPO) no siempre necesaria en casos de alergia IgE mediada que puedan poner en riesgo al paciente[1].

2. HISTORIA CLÍNICA

El enfoque diagnóstico de la AA comienza con la anamnesis y exploración física[2]. Requiere comprender mecanismos inmunes involucrados, deducidos de una historia clínica (HC) minuciosa[3-5].

La utilidad de la anamnesis depende en gran medida de la recopilación de los síntomas del paciente y la capacidad del evaluador de distinguir entre trastornos provocados por la hipersensibilidad alimentaria ya sea inmediata o retardada y otras causas.

Es importante también recabar datos sobre comorbilidades atópicas, antecedentes personales y familiares, ya que son factores de riesgo para desarrollar AA la historia familiar de atopía y la presencia de asma o dermatitis atópica (DA)[6].

Una HC detallada orienta hacia el mecanismo fisiopatológico responsable[4,7] **(Tabla 1).**

La anamnesis debe:

- Identificar el alimento causal, la relación temporal entre la ingesta y el inicio de los síntomas, y la recurrencia en ingestas posteriores[3-5,8].
- Indagar acerca del tipo de procesamiento al que el alimento fue sometido ya que tendría importancia en ciertos casos.
- Determinar la presencia de cofactores: uso de ciertos medicamentos como AINE[9], condiciones ambientales extremas, frío, calor, presencia de polen ambiental en pacientes sensibilizados al polen[10], ingesta de bebidas alcohólicas, ejercicio e infecciones agudas y estado del ciclo menstrual.

La sintomatología que podemos encontrar en reacciones alérgicas inducidas por alimentos es variada y puede implicar a diferentes órganos:

- Piel: eritema, prurito, urticaria, erupción morbiliforme, angioedema.
- Oculares: prurito, eritema conjuntival, lagrimeo, edema periorbital.
- Aparato respiratorio superior: congestión nasal, prurito, rinorrea, estornudos, edema laríngeo, ronquera, tos seca.
- Aparato respiratorio inferior: tos, opresión torácica, disnea, sibilancias, retracción intercostal, uso de musculatura accesoria.
- Aparato gastrointestinal: angioedema labial, lingual o palatino, prurito oral, náuseas, dolor abdominal, cólicos, reflujo, vómitos, diarrea.

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales.

Mecanismo	Entidad clínica
Metabólico.	Intolerancia a la lactosa Galactosemia Intolerancia a FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables).
Farmacológico.	Alimentos ricos en histamina (queso estacionado, embutidos, conservas, chucrut, etc.). Alimentos liberadores de histamina (frutilla, papaya, vino, kiwi, ananá). Tiramina (queso estacionado, pescado en vinagre). Cafeína. Teobromina (chocolate). Feniletilamina (chocolate). α-solanina (papas). TRPV1 y TRPA1 agonistas (especias, capsaicina, ajo, cebolla, jengibre, wasabi, pimienta). Glutamato monosódico. Alcohol. Serotonina(tomate, banana). Triptamina (tomate, ciruela).
Tóxicas.	Infecciones gastritis/enteritis. Intoxicación con histamina (síndrome escombroide por pescados, quesos).
Otras.	Infecciones/posinfecciosas urticaria aguda. Sobrecrecimiento bacteriano, fúngico. Insuficiencia pancreática. Rinitis gustatoria. Síndrome auriculotemporal. Estrés/ ansiedad. Reacciones psicógenas (fobias, aversión alimentaria). Síndrome de intestino irritable. Reflujo gastroesofágico. Úlceras pépticas, desórdenes dispépticos. Alteraciones anatómicas (hernia hiatal, estenosis pilórica, enfermedad de Hirschsprung, fístula traqueoesofágica). Síndrome carcinoide.

- Aparato cardiovascular: taquicardia (ocasionalmente bradicardia en anafilaxia), hipotensión, pérdida de conciencia.
- Otros: pérdida de conocimiento, convulsiones.

En el examen físico se deberán buscar signos de rinitis, asma, dermatitis atópica; y se debe evaluar el estado nutricional (crecimiento pondoestatural).
Debemos considerar diagnósticos diferenciales **(Tabla 2)**[11].
El valor de la historia clínica es indiscutible; sin embargo, puede sobreestimar la presencia de AA, por lo que se requieren más pruebas para confirmar el diagnóstico. Una historia clínica detallada centrada en la reacción alérgica permitirá estimar la probabilidad pretest de que el paciente tenga una AA, lo que facilita la toma de decisiones clínicas y terapéuticas[11].

3. ALERGIA IGE MEDIADA

3.1. IGE ESPECÍFICA Y PRUEBAS CUTÁNEAS DE ALERGIA SKIN PRICK TEST

A partir del mecanismo inmunológico sospechado luego de realizar una minuciosa historia clínica, surge la decisión de los estudios complementarios adecuados para confirmar el diagnóstico **(Tabla 3)**. Ante la sospecha de reacción mediada por IgE, se requiere evidencia de sensibilización, es decir presencia de IgE específica para el alérgeno alimentario involucrado, ya sea mediante SPT o medición de valores de IgEs, IgE específica para componentes de los alérgenos (diagnóstico molecular) y menos accesible para la práctica clínica el BAT (test de activación de basófilos, por sus siglas en inglés)[11]
Los resultados positivos (SPT ≥ 3 mm o IgEs ≥ 0,35 kU/l) tienen poca especificidad para la interpretación clínica de las AA, aproximadamente la mitad de las personas sensibilizadas son capaces de tolerar el alimento sin reacción[14]. Una de las razones puede explicarse por la reactividad cruzada del alérgeno y/o por adquisición de tolerancia durante la infancia[15].
Niveles elevados de IgEs para un alimento, tienen mayor probabilidad de asociarse a reactividad clínica, muchos estudios han definido umbrales con un valor predictivo positivo (VPP) del 95% **(Tabla 4).** Aunque estos puntos de corte pueden ser muy útiles para diagnosticar AA, tienen muchas limitaciones. Estas pruebas por sí solas no son definitivas, y no es raro que los pacientes toleran un alimento incluso con resultados de SPT y la IgEs marcadamente elevadas.[16] Aún así, los puntos de corte del VPP del 95%, asociados a una clínica compatible, pueden confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria. Los puntos de corte del valor predictivo negativo (VPN) del 50% sig-

TABLA 3.

Test diagnósticos para IgE mediadas	Justificación/resultados
SPT con extracto.	El tamaño de la roncha refleja la cantidad de mediadores de mastocitos después de la estimulación con alérgeno
SPT con alimento fresco (*prick to prick*).	El tamaño de la roncha refleja la cantidad de mediadores de mastocitos después de la estimulación con alérgeno El uso de alimentos frescos puede aumentar la sensibilidad de las pruebas, ya que los alimentos frescos contienen alérgenos que pueden destruirse o excluirse durante la preparación de extractos de alérgenos (p. ej. alérgenos termolábiles o alérgenos lipófilos).
IgEs para alérgenos.	La concentración de IgE en el suero refleja la cantidad de anticuerpos IgE circulantes dirigidos al alérgeno analizado.
IgEs para componentes de alérgenos. Estudio molecular por *microarrays*	La IgE frente a componentes alérgenos específicos que han demostrado ser clínicamente relevantes puede ser más específica que IgE a extractos alérgenos completos. El estudio por *microarrays* puede detectar la reactividad alérgica de un paciente ante 85 a 268 componentes moleculares presentes en alimentos y numerosos pólenes. El diagnóstico basado en componentes permite determinar con mayor precisión qué cantidad de casos se pueden tratar con inmunoterapia y cuál ha de ser la composición de la inmunoterapia.
Test de activación de Basófilos (BAT)	La proporción de basófilos activados por alérgenos in vitro refleja la cantidad de mediadores liberados por los basófilos circulantes después de la estimulación con alérgenos. Es funcional, la prueba utiliza los basófilos del propio paciente y detecta el efecto de la unión alérgeno-IgE.

nifican 50% o menos de posibilidad de que el paciente reaccione ante un desafío oral[17]. Por otra parte, es importante señalar que el nivel de positividad no predice el umbral de reacción o la gravedad[16].

Los valores de corte de diagnóstico han variado ampliamente en diferentes estudios, presumiblemente debido a diferencias en las poblaciones de pacientes, la prevalencia de la enfermedad y regiones geográficas[11]. Los umbrales de SPT e IgEs también pueden depender de la edad y hay información limitada en niños menores de 2 años. Los valores de corte predictivos son menores en niños pequeños y niveles más bajos de IgE específica para un alérgeno alimentario puede tener mayor probabilidad de alergia clínica, aumentando con la edad, siendo válidos independientemente de los valores de IgE total[17].

En los pacientes con resultados de rango intermedio que se encuentran entre el valor de VPN y VPP donde un diagnóstico definitivo es difícil, a menudo se necesita una prueba de provocación oral (PPO) para confirmar el diagnóstico.[16]

El SPT puede realizarse con alimentos frescos para aumentar la sensibilidad; esto es especialmente importante para los alérgenos alimentarios que pueden no estar bien representados en los extractos de alérgenos, como los alérgenos lábiles de los alimentos frescos, frutas y verduras y alérgenos lipófilos de la pasta de sésamo (tahini) o ciertos frutos secos. La utilidad de las pruebas SPT y de IgE específicas puede verse obstaculizada por la calidad de extractos de alérgenos disponibles. La estandarización de extractos alérgenos es un aspecto importante para pruebas de alergia confiables[11].

La frecuencia de la reevaluación depende de las alergias alimentarias específicas y su historia natural; por ejemplo, en la alergia a la leche de vaca o al huevo, que tienden a resolver más tempranamente en la vida, se recomienda una reevaluación más frecuente en la primera infancia. La evaluación periódica de adultos con alergia alimentaria es menos necesaria ya que es probable que la posibilidad de resolución espontánea sea baja. Una disminución del nivel de IgE sérica específica a la cuarta parte del punto de decisión diagnóstica o más del 50% en el último año indican que el paciente puede estar superando la alergia alimentaria a menos que haya experimentado alguna reacción alérgica reciente; estos valores en conjunto con la clínica y otros estudios resultan útiles a la hora de determinar el momento más adecuado para realizar un desafío oral y evaluar tolerancia[17,18].

3.2. DIAGNÓSTICO POR COMPONENTES. ESTUDIO MOLECULAR MICROARRAYS

El progreso en el área de biología molecular y el desarrollo de tecnologías genéticas han conseguido identificar y caracterizar alérgenos individuales a un nivel molecular, lo que permitió el desarrollo de test de diagnóstico molecular (diagnóstico por componentes), que mide niveles de IgE específica contra proteínas alergénicas individuales[19]. Estos tests mejoran la precisión diagnóstica de alergia alimentaria mediada por IgE, principalmente en casos de alergia a maní y avellana[11], ayudan a estratificar el riesgo clínico asociado con un patrón de sensibilización específico, aunque la especificidad y sensibilidad no son lo suficientemente confiables como para reemplazar al PPO[20].

El diagnóstico molecular de la alergia mediante *microarrays* es un complemento diagnóstico de las pruebas cutáneas y otras técnicas *in vitro* como las técnicas serológicas. Con la técnica diagnóstica de *microarrays* se consigue diferenciar la sensibilización frente a distintas proteínas, recombinantes o naturales purificadas, que pueden estar presentes en alimentos vegetales y pólenes, en ácaros y mariscos o en aves y huevos. En pacientes sensibilizados al polen, donde la IgEs a alérgenos con reacción cruzada como a los vegetales o los frutos secos pueden dar lugar a un resultado falso positivo,

TABLA 4. Valores de corte de pruebas para alergias alimentarias IgE mediadas.

Alimentos	IgE Específica (95% VPP)	IgE Específica (50% VPN)	Prueba de Punción Cutánea (95% VPP)
Leche de vaca*	15 kU/L (también se reportó 32) Infantes ≤2 años: 5 kU/L	2 kU/L	≥8 mm Infantes ≤2 años: 6 mm
Huevo*	7 kU/L Infantes ≤2 años: 2 kU/L	2 kU/L	≥7 mm Infantes ≤2 años: 4-5 mm
Maní	15-34 kU/L	2 kU/L si hay historial de reacción 5 kU/L si no hay historial de reacción	≥8 mm Infantes ≤2 años: 4 mm
Pescado	20 kU/L	-	≥8 mm
Frutos secos	20 kU/L	-	≥8 mm para nuez ≥12 mm para anacardo
Sésamo	50 kU/L (86% VPP)	-	≥8 mm

la IgE específica al extracto alérgeno puede corresponder a una sensibilización sin relevancia clínica[11].

El estudio por *microarrays*, con equipos disponibles ALEX o IMMUNOCAP puede detectar la reactividad alérgica de un paciente ante 85 a 229 componentes moleculares presentes en alimentos, proteínas vegetales (profilinas), proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) y numerosos pólenes, fundamentalmente. El diagnóstico basado en componentes permite determinar con mayor precisión qué cantidad de casos se pueden tratar con inmunoterapia y cuál ha de ser la composición de la inmunoterapia[11].

3.3. TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS (BAT)

Los test celulares parecen ofrecer mayor sensibilidad y especificidad que los test convencionales para diagnóstico de AA mediada por IgE. El BAT mide la expresión de marcadores de activación en la superficie del basófilo estimulado con alérgenos por citometría de flujo[21]. Ha sido propuesto para minimizar el riesgo de reacciones severas en los test de provocación, siendo propuesto como test alternativo al PPO.[22] Ante resultados dudosos en los test convencionales que miden sensibilización, el BAT efectivamente discrimina niños con alergia clínica de niños sensibilizados pero tolerantes, en casos de alergia a maní y leche de vaca[23]. En estos casos el BAT podría usarse como segundo paso para disminuir la necesidad de desafío oral. La utilidad clínica del BAT es promisoria para el diagnóstico y manejo de AA mediada por IgE, pero en la actualidad su utilidad clínica se ve limitada por su alta demanda técnica (requiere células vivas y equipo de citometría de flujo) y por la necesidad de estandarización de la analítica.[24]

4. ALERGIA NO MEDIADA POR IGE

Si de una historia clínica detallada surge la sospecha de alergia alimentaria no mediada por IgE, la dieta de eliminación y posterior reintroducción del alimento permanece como *gold standard* para confirmar el diagnóstico.[25] En estos casos los síntomas son típicamente tardíos, desde horas a semanas luego de la ingesta del alimento responsable y principalmente involucran el tracto gastrointestinal[26,27].

4.1. TEST DE PARCHE

El diagnóstico de AA no IgE mediada generalmente se basa en las características clínicas bien definidas de los diferentes cuadros y en la mejoría sintomática luego de la dieta de exclusión, seguida por la confirmación con la prueba de provocación positiva. Dicho proceso diagnóstico no está respaldado por las clásicas pruebas, como en las IgE mediadas, SPT e IgEs, que suelen ser negativas. Por esta razón, se ha propuesto la prueba del parche atópico (PPA) como herramienta para el diagnóstico de estos pacientes[28]. El resultado positivo del PPA se correlaciona con la infiltración de células Th2 específicas del alérgeno, que secretan interleucina 4 y 13 a las 24 horas después de la colocación del parche, y las 48 horas posteriores, se produce un cambio hacia un patrón Th1 con la secreción de interferón gamma, evidenciando la reacción retardada tipo IV, en lugar de una reacción inmediata tipo I como ocurre en el SPT.

La PPA podría resultar útil principalmente en reacciones retardadas y/o mixtas, con síntomas gastrointestinales no IgE mediados, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílicas, y en pacientes que presentan cuadros no tan definidos, relacionados con trastornos en la motilidad gastrointestinal (dolor abdominal, llanto persistente, regurgitación, vómitos, diarrea crónica o estreñimiento). Sin embargo, su precisión diagnóstica sigue siendo controvertida y no se utiliza de forma rutinaria, debido a la falta de un proceso estandarizado y la amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los resultados en estudios previos[29]. Por este motivo, se ha realizado una revisión sistemática publicada recientemente, con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de la PPA en comparación con el *gold standard* del diagnóstico, la PPO, en niños afectados por AA gastrointestinales no mediadas por IgE, incluyendo alergia a la proteína de leche de vaca (APLV). En esta revisión fueron incluidos tanto los cuadros clínicos clásicos no mediados por IgE como los tras-

tornos de la motilidad inducidos por alimentos. Esta revisión sistemática sugiere que la PPA puede ser una herramienta útil para diagnosticar AA no IgE mediadas, especialmente en niños con trastornos de la motilidad gastrointestinal inducida por alimentos y sobre todo en APLV. [30]

A pesar de estos resultados favorables para la PPA, es importante enfatizar que los falsos positivos pueden determinar tratamientos con dietas inadecuadas con probable impacto en la nutrición y calidad de vida de los pacientes y sus familias. Su empleo deberá ser utilizado con extrema precaución, por manos expertas y siempre confirmando con PPO.

4.2 LABORATORIO EN AA NO IGE MEDIADA

En todos los casos que se asocien con otras enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, asma, en casos de presencia de síntomas inmediatos tras ingerir el alimento o en casos graves se sugiere evaluar niveles de IgE específica[31], principalmente antes de reintroducir el alimento[26,32]. En el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de alimentos (SEIPA), hasta un 30% de pacientes pueden presentar niveles elevados de IgE específica al alimento responsable, por lo que en estos casos puede considerarse el dosaje de IgE específica[31].

La AA no mediada por IgE Incluye un espectro de desórdenes que predominantemente afectan el tracto gastrointestinal y como consecuencia pueden haber hallazgos anormales de laboratorio[26]. En el SEIPA es prominente la leucocitosis con neutrofilia, y puede haber anemia moderada, hipoalbuminemia aguda y en casos severos metahemoglobinemia y acidosis metabólica[31]. En niños con proctocolitis, los hallazgos anormales de laboratorio son infrecuentes o leves y pueden incluir anemia, eosinofilia en sangre periférica e hipoalbuminemia[22,31].

Ante sospecha de enfermedad pulmonar crónica inducida por APLV (síndrome de Heiner, hemosiderosis pulmonar), deben evaluarse anticuerpos precipitantes contra la proteína de leche de vaca en suero[33].

5. AA MECANISMOS MIXTOS

En pacientes con dermatitis/eccemas, donde el mecanismo inmune subyacente es mixto, la sensibilización a alérgenos alimentarios es frecuente cuando la DA es de moderada a severa[34]. En caso de reacciones de comienzo inmediato, los test que detectan IgE específica a alimentos seleccionados identificados por una historia clínica cuidadosa pueden ser usados para reconocer el o los alimentos responsables. En las reacciones tardías, estos test son innecesarios[35].

En pacientes con DA debemos sospechar AA, teniendo en cuenta que el alimento es un factor más que influye en la inflamación, resultado de una barrera cutánea disfuncional que predispone a la sensibilización con alérgenos. Reacciones inmediatas no eccematosas, mediadas por IgE comienzan dentro de las 2 hs de la ingesta y duran entre 30 y 150 minutos. Los pacientes presentan síntomas cutáneos como *flushing*, urticaria/angioedema, síntomas respiratorios, digestivos, cardiovasculares, neurológicos o anafilaxia. Reacciones tardías o no IgE mediadas que ocurren después de las 6 a 48 hs de la exposición al alérgeno alimentario producen una exacerbación de la dermatitis atópica, y son una reacción eccematosa retardada. También podemos observar reacciones mixtas: comienzan con reacciones inmediatas a la ingesta y son seguidas por exacerbación de la DA[36].

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos se asocian frecuentemente con atopía y presencia de enfermedades atópicas como DA, rinitis y/o asma. En estos casos pueden hallarse valores elevados de IgEs a alérgenos alimentarios aunque no significa que esos sean los alérgenos gatillantes[37]. En estos cuadros eosinofílicos pueden encontrarse valores alterados en el laboratorio como eosinofilia periférica, eritrosedimentación y proteína-C reactiva elevadas, y según la porción del tracto gastrointestinal afectado, puede haber malabsorción con anemia por deficiencia de hierro y/o enteropatía perdedora de proteínas que se manifiesta como hipoalbuminemia[38].

6. PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

La PPO controlada o "desafío" es una prueba estándar y precisa, utilizada para el diagnóstico de certeza de alergias alimentarias[4]. Este procedimiento consiste en la incorporación del alimento fresco iniciando por vía oral e incrementando la dosis progresivamente cada 30 minutos hasta alcanzar la dosis tolerada o planificada. Se deja al paciente en observación durante 2 horas posteriores y se evalúan posibles reacciones cutáneas, respiratorias o digestivas antes de darle el alta. Si estas aparecieran en este lapso de tiempo, la prueba se confirma como una respuesta inmediata positiva. En caso de ser negativo se da por finalizada la prueba con la indicación de continuar con la incorporación del alimento sin cambiar ningún otro componente de la dieta, y aguardar la respuesta tardía hasta completar las 48 hs del enfrentamiento. Si luego de este tiempo no se observan síntomas en el paciente, se considerará a la prueba de provocación negativa y se descarta el diagnóstico, o por el contrario si aparecen síntomas sugestivos de alergia se confirma con total certeza.

Esta prueba debe ser realizada por profesionales entrenados, en un ambiente controlado, preferentemente en un medio hospitalario, por la posibilidad de complicaciones que requieran la intervención de un equipo médico entrenado y una complejidad para revertir una reacción sistémi-

ca. Estas podrían ser de variable severidad, desde un brote urticariano hasta una anafilaxia con compromiso de la vía aérea (0,8-1% de los casos).

Existen diferentes protocolos para realizar la confrontación con el alérgeno previamente excluido. El desafío con Alimentos Doble Ciego Controlado con Placebo (DBPCFC) es la prueba más precisa *gold standard* para diagnosticar la AA. Sin embargo, debido a los costos y al tiempo de este procedimiento, en la práctica clínica los desafíos de alimentos simples ciegos y abiertos son los más frecuentemente utilizados[6].

6.1. ¿CUÁNDO INDICAMOS UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN CONTROLADA?

La PPO se indica para confirmar o excluir en última instancia el diagnóstico de AA cuando las IgE específicas y pruebas cutáneas son dudosas, negativas o no concluyentes, cuando está la probabilidad de tolerar el alimento de acuerdo con la historia del paciente y en protocolos de investigación. Es el método recomendado para estudiar síntomas subjetivos (incluyendo dolor abdominal, prurito oral, migraña o molestias articulares) o cuando se investigan reacciones tardías o síntomas crónicos (dermatitis atópica, reacciones digestivas aisladas o urticaria crónica).

Los desafíos abiertos suelen ser el primer enfoque en la práctica clínica, particularmente cuando se sospechan reacciones agudas mediadas por IgE con signos objetivos y cuando la probabilidad de un resultado negativo es alta. También son apropiados en niños pequeños con reacciones de tipo inmediato que tienen menos probabilidades de tener reacciones psicológicas y en pacientes con síndrome de alergia oral relacionado con el polen, ya que es difícil cegar frutas y verduras y mantener su alergenicidad.[6]

Cualquier protocolo implica algún nivel de riesgo para el paciente y es importante considerar la gravedad potencial de una reacción antes de emprender el desafío y evaluar a cada paciente en particular. Muchas familias a las que se les ofrece pueden rechazarla por temor al procedimiento o falta de apreciación de los beneficios, con lo cual hay que realizar el asesoramiento adecuado, otorgar toda la información necesaria para la confianza y la predisposición del paciente y su familia. Ello sumado a que el procedimiento requiere tiempo, elevado costo y conlleva un riesgo potencial para el niño.[5]

6.2. ¿QUÉ TENEMOS QUE TENER EN CUENTA ANTES DE INDICARLA?

Los criterios de exclusión para la PPO pueden incluir una historia reciente de anafilaxia al alimento específico que se va a probar, resultados de la prueba por encima del 95% de los puntos de corte del VPP, infecciones agudas, angina de pecho inestable, enfermedad atópica crónica e inestable, embarazo y uso de medicamentos que pueden enmascarar, mejorar o perjudicar el tratamiento de una reacción. Estos medicamentos incluyen antihistamínicos, neurolépticos, AINE, inhibidores de la ECA, corticoides orales (más de 5 mg por día) y betabloqueantes. Los agonistas b2-inhalados y los corticoides tópicos podrían continuar si se mantienen en un nivel fijo, ya que la interrupción de estos medicamentos puede poner en peligro la interpretación del resultado del desafío.

7. MÉTODOS NO VÁLIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE AA

Existen numerosas pruebas que pretenden ser de utilidad en el diagnóstico de alergia mediada por IgE; por ejemplo, el dosaje de IgG o subclases de específica para el alimento, estudios genéticos de saliva. Sin embargo, les falta evidencia y validación rigurosa para respaldar su uso. No existe ninguna justificación y existen cuestiones éticas en torno a la realización de tales estudios. Dado que el uso de pruebas no validadas a menudo se realiza sin evaluación clínica previa y sin diferenciación entre alergia o intolerancia alimentaria mediada por IgE, mixta y no mediada por IgE, el uso de tales pruebas conlleva riesgos significativos, a saber, restricciones dietéticas innecesarias que pueden estar asociadas con compromiso dietético, aumento de costos y reducción de la calidad de vida; y por el contrario, la liberación dietética puede estar asociada con una posible exposición a los alérgenos culpables[11].

8. CONCLUSIONES

La historia clínica es clave para el diagnóstico AA. Con la sospecha de AA mediada por IgE, tanto los SPT como las IgEs para el alimento sospechoso nos van a evidenciar sensibilización y sobre la combinación de la historia con los resultados de las pruebas, se determinará si se requiere una PPO para precisar el diagnóstico. La PPO es mandatoria en los casos de sospecha AA no IgE mediadas luego de una dieta de evitación con resolución de la sintomatología. Las PPO son el *gold estándar* para el diagnóstico de AA. Es extremadamente importante hacer un diagnóstico correcto de AA, para evitar por un lado el subdiagnóstico y el riesgo de vida por exposición al alérgeno causal, y por otro el sobrediagnóstico a fin de no realizar dietas restrictivas innecesarias, no solo por el empeoramiento de la calidad de vida sino también por el riesgo nutricional especialmente en pacientes pediátricos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management J Allergy Clin Immunol 2018 Jan;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
2. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food Allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014; 134:1016-25.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Inmunol 2014; 133(2):291-307.
4. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update. J Allergy Clin Inmunol 2014; 134(5):1016-25.e43.
5. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011; 127(3):594-602.
6. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(3):249-53.
7. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999;103(6):981-9.
8. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69(8):1008- 25.
9. Fujii H, Kambe N, Fijisawa A, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent excercise-Induced anaphylaxis induced by low doseaspirin therapy. Allergol Int 2008; 57:97-98.
10. Jo EJ, Yang MS, et al. Food depennt exercise-induced anaphylaxis ocurred only in warm but not in cold environnment. Asia Pac Allergy 2012; 2 (2):164-64.
11. Santos AF, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. Allergy. 2023;00:1–20.
12. Boyce, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(6 Suppl):S1-58.
13. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food Allergy: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(3 suppl2):S1-68.
14. Peters R, Krawiec M, Koplin J, Santos A. Update on food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2021 May;32(4):647-657. doi: 10.1111/pai.13443.
15. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018;18: 214–221.
16. Foong R-X, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9: 71–80.
17. Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in Food Allergy Diagnosis. Curr Pediatr Rev. 2018;14(3):139-149.
18. Song TW. Diagnostic Decision Points of Specific IgE Titers in Patients With Food Allergy: Are They Appropriate in All Clinical Settings? Allergy Asthma Immunol Res. 2015 Jul;7(4):309-11.
19. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13:110–117.
20. Calamelli E, et al. Component-Resolved Diagnosis in Food Allergies. Medicina 2019; 55:498.
21. Santos AF, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. Clin Exp Allergy. 2017;47(9):1115-1124.
22. Fiocchi A et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – I – Plan and definitions. World Allergy Organization Journal 2022; 15:1-12.
23. Rubio A, et al, Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. Allergy 2011;66(1):92–100.
24. Keswani T, Patil SU. BAT in Food Allergy: Is it ready for real-time?. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2021; 21(5):442–447.
25. Soares-Weiser K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy.2014;69:76-86.
26. Espín Jaime B, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española ˜ de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española ˜ de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española ˜ de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española ˜ de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). An Pediatr (Barc) 2019;90(3):193
27. Connors L, et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14(Suppl 2):83-91
28. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. Nature Clin Rev Allergy Immunol, 2019; 56(1):19–31.
29. Sirin Kose S, et al. Atopy patch test in children with cow's milk and hen's egg allergy: Do clinical symptoms matter? Allergol Immunop athol(Madr).2020;48(4):323-331.
30. Cuomo B, Anania C, D'Auria E, et al. The role of the atopy patch test in the diagnostic work-up of non-IgE gastrointestinal food allergy in children: a systematic review, European Journal of Pediatrics 2023; 182:3419–343.
31. Caubet JC, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. J Allergy Clin Immunol 2014;134:382-9.
32. Luyt, H. Ball,et al BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clinical &Experimental Allergy 2014; 44:642-672.
33. Arasi, S.,et al. Heiner Syndrome and Milk Hypersensitivity: An Updated Overview on the Current Evidence. Nutrients 2021; 13:1710.
34. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. Clin Exp Allergy 2015; 45(1): 255-64.
35. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2004; 34:817–24.
36. A Wollenberg et all Euroguiderm Guideline on Atopic Eczema Octubre 2022.
37. Nirmala P. Gonsalves, Seema S. Aceves. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2020; 145(1): 1–7.
38. Samiullah, Hadi Bhurgri, Umair Sohail. Eosinophilic Disorders of the Gastrointestinal Tract 2016. Prim Care Clin Office Pract; 43:495–504.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE ORIGEN INMUNOLÓGICO EN PACIENTES VIH POSITIVOS. REVISIÓN DEL TEMA

Adverse drug reactions of immunological origin in HIV-positive patients. Topic review

Jairo Muñoz Cerón[1,2], Jorge Hernán Piraquive Vallejo[2], Jaime Yepes Alzate[2], Edgar Ochoa Brito[2], Carlos Hernán Quintero Bejarano, Santiago Sánchez Pardo[3]

RESUMEN

La terapia antirretroviral ha permitido disminuir la mortalidad y las comorbilidades asociadas a la infección por VIH; sin embargo, las reacciones adversas, en especial las Tipo B, de origen inmunológico a la TAR, como a fármacos de uso rutinario como trimetoprima sulfametoxazol, itraconazol o antifímicos, son de 10 a 100 veces más frecuentes en pacientes VIH. Factores genéticos, la presencia de coinfecciones, la polifarmacia, la deficiencia de glutatión y la actividad de la proteína Tat pueden contribuir en su presentación clínica. Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes, principalmente con exantemas morbiliformes, con resolución en la mayoría de los casos bajo manejo farmacológico; no obstante, otros tipos menos frecuentes de reacciones adversas inmunomediadas (IM-ADR), pueden asociase a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Existen diversos mecanismos asociados a la presentación de las IM-ADR, los cuales se basan en la clasificación de Gell y Coombs. El diagnóstico clínico es una herramienta vital cuando se sospecha de IM-ADR; adicionalmente, existen pruebas de uso en alergología que pueden apoyar el abordaje clínico y aunque su utilidad es de bajo uso en nuestro medio, se encuentra evidencia científica de la utilidad de los protocolos de desensibilización para los casos indicados. El conocimiento de las IM-ADR en el contexto de la infección por VIH, facilita la detección temprana de cuadros clínicos graves como de aquellos en los que, bajo el manejo farmacológico y observación, no se encuentra indicado el cambio de TAR.

Palabras clave: hipersensibilidad a las drogas, erupciones por medicamentos, VIH-1, terapia antirretroviral altamente activa.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy has allowed diminishing mortality and comorbidities associated to HIV infection; however, side effects, especially Type B from immunological origin to ART, and those associated to routinely used drugs such as trimethoprim, sulfamethoxazole, itraconazole or antifungals, are up to 100 times higher in frequency in HIV patients. Genetic factors, coinfections, polypharmacy, glutathione deficiency, and Tat protein activity may contribute to its clinical onset. Cutaneous manifestations are the most frequent, mainly morbilliform rash, which heals in most cases after and comprehensive pharmacological approach; however, other less frequent types of adverse reactions of immunological origin, IM-ADRs, may be associated with a significant likelihood of morbidity and mortality. There are several mechanisms based on the Gell and Coombs classification that allow the presentation of IM-ADRs. Clinical diagnosis is a fundamental tool when IM-ADRs is suspected; nevertheless, there is evidence using desensitization protocols and immune resources to lean clinical approach and to treat specific cases. Understanding IM-ADRs in the context of HIV infection will facilitate early detection of life-threatening clinical presentations as well as those in which a change in ART could be put off under proper pharmacological management and observation.

Keywords: drug hypersensitivity, drug eruptions, VIH-1, highly active antiretroviral therapy.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(4):140-146. https://DOI.org/10.53108/AAIC/202404/0140-0146

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es considerada como una de las principales pandemias de la humanidad. En promedio, 1,5 millones de personas contrajeron la infección por el VIH en 2022[1]. En Colombia se diagnosticaron 12.919 casos de VIH en el mismo año[2]. Gracias a la Terapia Antirretroviral (TAR) la mortalidad y las comorbilidades en los pacientes VIH positivos han disminuido en el mundo, llevando a considerar esta enfermedad como una patología crónica y tratable[1]. Sin embargo, las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) son frecuentes en los pacientes que reciben la TAR[3,4]; factores genéticos, la presencia de coinfecciones o infecciones latentes, la polifarmacia, el grado de inmunosupresión, alteraciones metabólicas y la actividad de la proteína viral Tat pueden contribuir en su presentación[5,6]. Las RAM se pueden clasificar en 2 tipos. Las Tipo A son las más frecuentes, son predecibles y están en relación con las propiedades intrínsecas del medicamento. La gran mayoría se producen como resultado de un aumento en la ac-

1. *Médico del programa VIDA, Sociedad integral de especialistas en salud (SIES).*
2. *Miembro de la Sociedad Colombiana de Inmunología, Alergia y especialidades afines (SCAICEA).*
3. *Médico Internista Infectólogo, Instructor Asociado Unisanitas, Máster en VIH.*

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 05/06/2024 | Aceptado: 02/07/2024

ción farmacológica del medicamento cuando se administra a la dosis terapéutica habitual[7]. Las Tipo B, son reacciones que no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento y, por tanto, son impredecibles. Excepcionalmente son dosis dependientes y con una morbimortalidad superior a las de Tipo A. Dentro de este tipo están las reacciones de hipersensibilidad (RH) mediadas por mecanismos inmunológicos, las cuales se evidencian en aumento[7].

Las Reacciones Adversas a Medicamentos Inmunomediadas (IM-ADR, del inglés, *immune-mediated adverse drug reactions*) son un subtipo de RAM Tipo B que, usualmente, se presentan en las primeras seis semanas de iniciado el fármaco y son de 10 a 100 veces más comunes en pacientes con VIH, con un predominio de manifestaciones cutáneas, principalmente, con exantemas morbiliformes, con resolución en la mayoría de los casos bajo manejo farmacológico. No obstante, otros tipos menos frecuentes de IM-ADR pueden asociase a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad[8,9]. Vale la pena mencionar que existen diversos mecanismos asociados a la presentación de las IM-ADR, los cuales se basan en la clasificación de *Gell y Coombs*[10]. En nuestro medio se desconoce el comportamiento epidemiológico de las IM-ADR, a pesar de que en la consulta médica se observan con frecuencia. El objetivo de esta revisión, por tanto, es dar a conocer aspectos básicos y clínicos de las IM-ADR asociadas a la TAR, como a otros fármacos de uso rutinario en pacientes VIH.

FACTORES ASOCIADOS CON IM-ADR

GENÉTICOS

Las causas de las IM-ADR en los pacientes VIH son multifactoriales. Desde el contexto genético existen haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) asociados con síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DHS del inglés, *drug hypersensitivity syndrome*). El más estudiado es la asociación entre abacavir con el antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés *Human Leukocite Antigen*) *B5701*[11], pues cerca del 5% de los pacientes que reciben abacavir presentan manifestaciones clínicas como fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, exantema, astenia, taquipnea, faringitis, tos, alteración en pruebas de función hepática, entre otras[11]. Estos síntomas se resuelven en promedio a las 72 horas después de suspendido el fármaco. La asociación de Síndrome de Stevens Johnson o de necrólisis tóxica epidérmica (SJS/TEN) con abacavir es baja. La reexposición a abacavir está contraindicada dada su asociación con hipotensión fatal asociada a anafilaxia[12]. Es importante mencionar que en Colombia la prevalencia del HLA-B5701, de acuerdo con el estudio de Martínez *et al*., varía en un rango entre 0-11,4%, dependiendo del departamento de origen, siendo la prevalencia más alta en Caldas[13]. Por otra parte, el *HLA-B35* se encuentra asociado a hipersensibilidad con nevirapina. Aproximadamente, entre el 6 y el 21% de los pacientes que la reciben experimentan exantema, fiebre o hepatitis[13]. En casos de manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad en pacientes que reciben nevirapina o efavirenz el alelo *HLA-DRB1*01* tiene una asociación importante[14]. El alelo *HLA-B*1301* se encuentra asociado con DHS a dapsona, se pueden encontrar diversos síntomas como fiebre, manifestaciones cutáneas moderadas a severas como SJS/TEN; adicionalmente, existe asociación con nefritis, falla renal, inclusive riesgo de mortalidad con un rango entre el 9,9-12,5%[15].

INMUNOLÓGICOS

Una reacción de hipersensibilidad puede ocurrir si se presenta exposición a un agente causal en un individuo susceptible. En las IM-ADR puede existir el mecanismo de activación inmunológica con presentación antigénica clásica, generando memoria inmune; sin embargo, en los casos en donde no existe una exposición antigénica previa o sensibilización, se presenta, según el modelo propuesto por Pichler y colaboradores, una interacción cruzada, no covalente, de un fármaco con un receptor específico como el receptor de las células T (TCR) o con el miembro X2 del receptor acoplado a proteína G relacionado con Mas, proteína que en humanos está codificada por el gen *MRGPRX2*, el cual es más abundante en mastocitos cutáneos[16]. Posterior a esta interacción se desencadena una respuesta inflamatoria no adaptativa independiente de inmunoglobulina E (IgE). Esta teoría es conocida como interacción farmacológica (Pi, del inglés *pharmacological interaction*)[17,18].

Otro mecanismo de generación de hipersensibilidad es la haptenización, que se define como la unión no covalente entre proteínas del huésped a diversos fármacos que por su pequeño tamaño (menor de 1000 daltons) no generan una respuesta inmune. Las proteínas haptenizadas podrían ser degradadas intracelularmente por vía proteasomal o lisosomal y los péptidos generados, expuestos en la superficie de células presentadoras de antígeno para su reconocimiento por células efectoras[19]. Además, las proteínas pueden ser secretadas en estructuras microvesiculares, que, a su vez, son reconocidas igualmente por células efectoras. Este mecanismo es considerado en la generación de IM-ADR, como es el caso de trimetoprima sulfametoxazol y abacavir[20].

Por otra parte, la hipótesis de la señal de peligro propuesta por Matzinger, en 1994, establece que, junto al proceso inflamatorio producido por un fármaco, la infección latente por virus de la familia herpes, como el Epstein bar, herpes 6 y 7, se puede asociar con síndromes de hipersensibilidad. Este ejemplo se ha demostrado en la asociación de esta coinfección en pacientes que reciben trimetoprima

sulfametoxazol y que presentan SJS/TEN[21]. La expresión de proteínas virales en modelos murinos, como el caso de Tat, asociada con apoptosis, disminución de los niveles de glutatión, puede incrementar la sensibilidad a metabolitos tóxicos de los fármacos; además, puede desencadenar una respuesta inflamatoria con un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad[22]. Otra forma de señal de peligro se ha establecido con abacavir al demostrarse en un estudio *in vitro* que a dosis suprafisiológicas puede activar al inflamososma NLRP3 (NOD-*Like Receptor Protein* 3), proteína que genera la producción de interleucina-1β e interleucina-18 ambas con actividad proinflamatoria[23].

En pacientes VIH con reconstitución inmunológica se puede adquirir tolerancia y no recurrencia de hipersensibilidad a ciertos fármacos que, inicialmente, la generaban, evidenciando de esta manera la importancia de los linfocitos TCD4+ en este contexto[24]. Sin embargo, en un estudio publicado recientemente no se encontró asociación significativa entre las IM-ADR con el recuento de LTCD4+. Es importante aclarar que la población en este estudio fue pequeña[25]. En pacientes con infección por VIH, la disminución de LTCD4+ se asocia con un mayor redireccionamiento de la respuesta hacia Linfocitos T helper-2 con predominio de producción de interleucinas 4 y 5 junto con bajos niveles de interferón alfa (IFN-α), que promueven un ambiente que favorece la producción de Inmunoglobulina E (IgE)[26-28], como de eotaxina y gramzina, favoreciendo el reclutamiento, crecimiento y diferenciación de eosinófilos. Los linfocitos TCD8+ son responsables de las lesiones bullosas presentes en los pacientes con IM-ADR y se encuentran implicados en los mecanismos de hipersensibilidad al abacavir[29].

El proceso de activación inmune persistente en VIH, caracterizado por la producción de la proteína 10 inducida por interferón-γ (IP-10), la monoquina inducida por interferón-γ (MIG), TNF-α, IL-6, IFN-α e IL-10, junto con niveles elevados de interferón-γ, pueden incrementar la presentación antigénica de fármacos mediante la regulación del HLA y de moléculas coestimuladoras presentes en células presentadoras de antígenos profesionales y no profesionales[30,31]. Se ha evidenciado en pacientes que inician la TAR, un aumento en la expresión de CD28 sobre linfocitos B, incrementando su sobrevida y la estimulación antigénica. Adicionalmente, la pérdida de linfocitos T reguladores CD4+ CD25+ puede incrementar el disbalance funcional de LTCD8+, como se ha observado en pacientes con reacciones adversas severas cutáneas a fármacos (SCARE) como en SJS y en TEN[32].

METABÓLICOS

En promedio, el 50% de los pacientes VIH que reciben sulfametoxazol pueden presentar reacciones de hipersensibilidad *versus* el 5% en población VIH negativo. Existe evidencia de la disminución de la actividad de glutatión en pacientes con VIH, molécula antioxidante encargada de prevenir el daño tisular como de generar detoxificación de metabolitos reactivos y tóxicos producidos por el metabolismo de ciertos fármacos, que pueden estar asociados a IM-ADR. En un estudio publicado por Wang *et al*, sobre la enzima Glutamato Cisteína Ligasa subunidad catalítica (GCLC), la cual se encuentra involucrada en la biosíntesis de glutatión, se evidencia que un polimorfismo de esta enzima se asocia significativamente con reacciones de hipersensibilidad inducidas por sulfametoxazol. Por otra parte, en modelos *in vitro* de células infectadas por VIH *knockout* para el gen GCLC, se encuentra una mayor sensibilidad a metabolitos reactivos producidos por respuestas cito tóxicas[33,34].

Del 45 al 70% del sulfametoxazol es acetilado por N-acetil transferasa a N-acetil sulfametoxazol y solo una pequeña fracción del sulfametoxazol es oxidada por el citocromo P450 a hidroxilamina sulfametoxazol, el cual es un metabolito reactivo que puede, espontáneamente, formar nitrosulfametoxazol, molécula que tiene la capacidad de unirse de forma covalente a proteínas del huésped, causando toxicidad celular y generando señales de peligro que activan la respuesta inmune[34]. Además, se ha evidenciado que a mayor dosis profiláctica de trimetoprima sulfametoxazol existe mayor riesgo de hipersensibilidad[35].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MANEJO DE LAS IM-ADR

Una anamnesis meticulosa sobre el inicio de síntomas y su asociación temporal con la administración de un fármaco, seguido por un examen clínico detallado en donde se determine la morfología y características generales de las lesiones en piel o mucocutáneas, ayudan a orientar un buen diagnóstico.

La presentación clínica más común de las IM-ADR, en cerca del 95% de los casos, son los exantemas morbiliformes pruriginosos, simétricos, eritematosos y maculopapulares, con afectación predominante del tronco (áreas intertriginosas), los cuales se presentan entre 7-14 días después del inicio del tratamiento farmacológico y resuelven al suspender la molécula implicada[36]. El exantema puede estar acompañado de otros síntomas como fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, granulocitopenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas. En los casos de exantema morbiliforme, la exposición repetida al fármaco desencadenante no siempre se asocia con la magnitud de la reacción inicial, especialmente si el tiempo de suspensión es prolongado[36], adicionalmente, alrededor del 50% los exantemas morbiliformes leves a moderados resuelven espontáneamente a pesar de la continuidad del uso del fármaco implicado. En nuestra experiencia clínica el uso de

TABLA 1. Características clínicas de la IM-ADR, mecanismos inmunológicos y fármacos asociados.

Tipo de IM-ADR	Hallazgos clínicos	Mecanismos inmunológicos	Fármacos asociados
Exantema morbiliforme	Exantema maculopapular, eritematoso. Aparición días o semanas posterior al inicio de la terapia, comúnmente después de la segunda semana.	Inflamación eosinófilica, LTCD4+ helper 2. IL-4, IL-5, IL-13, Eotaxina	Trimetoprima sulfametoxazol Fármacos antituberculosos Nevirapina, Efavirenz, Etravirina Inhibidores de proteasa Raltegravir, Elvitegravir, Maraviroc Abacavir Tenofovir/Emtricitabina. Cabotegravir
Eritema multiforme	Pápulas en forma de iris, lesiones vesicoampollosas en extremidades y mucosas. Inicio de síntomas desde el día 4 hasta la semana 4 de inicio de la terapia.	Activación de LTCD8+ y Natural Killer.	Trimetoprima -sulfametoxazol Etravirina
Urticaria-Anafilaxia	Habones eritematosos, pruriginosos. Angioedema. Aparición en las primeras 6 horas de exposición al fármaco asociado.	Degranulación del mastocito y basófilo por interacción con el receptor I para Ig E.	Nevirapina, Efavirenz Abacavir Trimetoprima Sulfametoxazol.
Erupción fija medicamentosa	Placas o máculas anulares oscuras, en ocasiones ampollosas y con hipercromia residual. Inicio de síntomas en días a semanas (en la reexposición puede aparecer en minutos)	Activación de LTCD8+ intra -epidérmicos con producción de INF- ☒ y gránulos citotóxicos.	Trimetoprima sulfametoxazol
Vasculitis	Purpura palpable sobre extremidades en ocasiones lesiones extensas asociadas a placas, ulceras y ampollas. Inicio de síntomas en 72 horas, puedo extenderse hasta 15 días.	Interacción de Antígenos con anticuerpos y proteínas de complemento, generando fagocitosis y citotoxicidad.	Fármacos antituberculosos Trimetoprima sulfametoxazol. Dapsona
Enfermedad del Suero	Fiebre, Artralgias, Exantema, No frecuente en adultos Inicio de síntomas entre 1 a 3 semanas.	Formación de complejos inmunes con IgM e IgG, proteínas del complemento. (C3)	Trimetoprima sulfametoxazol.
Síndrome de Stevens Johnson	Lesiones tipo eritema multiforme que comprometen 2 o más superficies mucosas. Desprendimiento de la piel menor del 10% de la superficie corporal total. Inicio de síntomas desde el día 4 hasta la semana 4 de inicio de la terapia.	Activación de LTCD8+ y CD4+ con producción de gramzima, perforina, granulosina, activación de FasL.	Trimetoprima sulfametoxazol Fármacos antituberculosos Nevirapina Abacavir Etravirina
Necrolisis tóxica epidérmica	Inicialmente se presenta eritema e incremento de la sensibilidad en piel, posteriormente eritema multiforme y lesiones necróticas que progresan a desprendimiento de la piel mayor de 30% de la superficie corporal total.	Activación de LTCD8+ y CD4+ con producción de gramzima, perforina, granulosina, activación de FasL.	Trimetoprima sulfametoxazol Fármacos antituberculosos Abacavir
Enfermedad hepática inducida por fármacos DILI (Drug-induced liver injury, por sus siglas en inglés)	Ictericia, prurito, astenia, eosinofilia, fiebre, elevación de Fosfatasa alcalina o de Alanino amino transferasa 2 veces del valor normal. Inicio de síntomas desde el día 4 hasta la semana 4 de inicio de la terapia.	Activación de LTCD4+ y CD8+ con producción de FasL, FNT-☒ y perforina.	Nevirapina Maraviroc Pirazinamida Efavirenz. Trimetoprim sulfametoxazol. Dolutegravir Cabotegravir
Syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, por sus siglas en inglés),	Fiebre, exantema, linfa-adenopatía, eosinofilia, alteración de la funcionalidad hepática o renal. Linfocitos Atípicos. Inicio de síntomas entre 2 a 4 semanas, más frecuente a las 2 semanas.	Activación de LTCD4+ con producción de IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina.	Fármacos antituberculosos Maraviroc Abacavir Dapsona Trimetoprima sulfametoxazol.

antihistamínicos orales y corticoides tópicos, acompañados de un seguimiento del paciente, permiten determinar la continuidad del tratamiento, lo cual está documentado adicionalmente con trimetoprima sulfametoxazol[37,38]. El uso de corticoides sistémicos se contempla para los casos de reacciones severas[39].

En las reacciones urticariformes con o sin angioedema, las cuales aparecen en las primeras 6 horas, con mayor frecuencia en la primera hora de exposición, está indicado como manejo la suspensión del fármaco por el riesgo de anafilaxia. A parte de suspender el fármaco implicado, se debe tener precaución con el riesgo de reacción cruzada con fármacos de la misma familia como en el caso de nevirapina y efavirenz[40].

Recientemente, en Colombia, en una cohorte retrospectiva de 796 pacientes que presentaron cambios de la terapia antiretroviral, el 56,4% por intolerancia, siendo el estadio 3 y la edad mayor de 50 años factores protectores para el cambio del TAR[41].

La desensibilización es una estrategia importante que se debe realizar de acuerdo con los protocolos establecidos, pero que de igual manera se encuentra contraindicada en casos de reacciones severas. Su utilidad es bien documentada en reacciones de hipersensibilidad menores a trimetoprima sulfametoxazol, itraconazol, fluconazol y posaconazol[42-43].

En los casos de reacciones con mayor compromiso clínico, como en el caso de eritema multiforme, erupción fija medicamentosa, vasculitis, enfermedad del suero, SJS/TEN, DILI (drug-induced liver injury, por sus siglas en inglés), síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, por sus siglas en inglés), existe la evidencia de la importancia de suspender el fármaco asociado con la reacción, como aquellos estructuralmente relacionados[44].

La polifarmacia se ha descrito como un factor de riesgo para IM-ADR y es definida como el consumo de más de tres fármacos de forma simultánea. En los pacientes con infección por VIH se considera como un escenario muy frecuente, a pesar de contar con esquemas de TAR en monodosis, debido a la presencia de comorbilidades como alteraciones del metabolismo óseo, enfermedad cardiovascular, enfermedades psiquiátricas, coinfecciones como la tuberculosis, entre otras. En los casos de coinfección con tuberculosis existe evidencia de una mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad retardada con manifestaciones cutáneas, las cuales son observadas en 20% de los casos versus un 1% de individuos VIH negativos. El fármaco más asociado es la rifampicina, seguido por etambutol, pirazinamida y, finalmente, por isoniacida. Los cuadros clínicos más frecuentes son el exantema morbiliforme, seguido de eritema multiforme, urticaria y SJS/TEN[45,46].

En la **Tabla 1** se resumen los diferentes tipos de IM-ADR que potencialmente se pueden presentar en pacientes con VIH, enfatizando en la presentación clínica y tipos de fármacos asociados:

AYUDAS DIAGNÓSTICAS EN ALERGOLOGÍA Y PREVENCIÓN DE LAS IM-ADR

Para el diagnóstico de las IM-ADR existen pruebas *in vivo* e *in vitro.* Las primeras incluyen la Prueba de Provocación Oral (PPO) que consiste en la administración controlada de un medicamento bajo la supervisión por parte de personal entrenado y en instituciones que cuenten con un servicio de urgencia médica. Es considerada como la prueba de oro en el diagnóstico para determinar el fármaco asociado a la reacción de hipersensibilidad. Su realización se recomienda en los casos en los que es difícil contemplar una alternativa farmacológica de buena tolerancia y con similar efectividad. En cuadros clínicos de DILI y SCAR (del inglés, *severe cutaneous adverse drug reactions*) graves, se encuentra contraindicada. Adicionalmente, esta prueba se debe realizar posterior a la resolución del cuadro clínico, entre 4 a 6 semanas[47].

Otras pruebas, como la prueba de puntura, la intradermoreacción o la prueba de parche, se caracterizan por tener menor riesgo de reacciones adversas y son de elección cuando el paciente se encuentra en polifarmacia. En las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 o mediadas por IgE, están indicadas las pruebas *in vivo,* con excepción de la prueba de parche. La determinación de IgE específica se puede considerar en estos casos, sin embargo, tiene baja sensibilidad y es difícil encontrarla disponible en nuestro medio[48].

En los casos de hipersensibilidad retardada, la intradermoreacción se puede utilizar en casos de exantema morbiliforme, DRESS y/o en erupción fija medicamentosa; mientras que tiene baja sensibilidad en SJS/TEN, no está indicada en DILI ni en hipersensibilidad al abacavir, por el riesgo de reacciones severas. La prueba de parche es de utilidad en casos de exantemas morbiliformes, DRESS, erupción fija medicamentosa, hipersensibilidad al abacavir, pero no está indicado en DILI y en SJS/TEN dado que tiene baja sensibilidad[49].

Finalmente, otras pruebas como LTT (*lymphocyte transformation test*, por sus siglas en inglés), ELISpot (*enzyme-linked immunospot,* por sus siglas en inglés), podrían tener utilidad en el diagnóstico de IM-ADR asociadas a hipersensibilidad retardada; sin embargo, su alcance en el contexto clínico es difícil y se limita en nuestro medio a la investigación[50].

CONCLUSIONES

En los pacientes con infección por VIH se ha demostrado que las IM-ADR son de 10 a 100 veces más comunes. Múltiples factores, que van desde la susceptibilidad gené-

tica, el grado de inmunosupresión, la deficiencia de glutatión, la presencia de coinfecciones como la tuberculosis o de infecciones latentes por los virus herpes 4, 6 y 7, así como también la polifarmacia, la cual es observada con mayor frecuencia en esta población. Finalmente, existe asociación entre las IM-ADR y la actividad de la proteína viral Tat.

Las IM-ADR tienen diversos mecanismos de presentación y se fundamentan en la clásica clasificación de reacciones de hipersensibilidad propuesta por *Gell y Coombs.* En la práctica clínica diaria se debe realizar una adecuada anamnesis con la finalidad de establecer un buen diagnóstico sobre la posible presencia de la IM-ADR y, a su vez, confirmar o descartar su diagnóstico.

Es necesario mencionar que existe contraindicación absoluta de reiniciar terapia en los casos de hipersensibilidad al abacavir, como en hepatotoxicidad por nevirapina o en los casos de SJS y en TEN a otros fármacos. Asimismo, la desensibilización está indicada en los casos de hipersensibilidad a trimetoprima sulfametoxazol, pero también está contraindicada en reacciones de hipersensibilidad severas a este fármaco. Ahora bien, se reconoce que la solicitud rutinaria del haplotipo HLAB57:01 en pacientes VIH positivos ha disminuido el reporte de casos de hipersensibilidad. Esta prueba es considerada como un requisito para el inicio de TAR con abacavir, según lo establece la guía de manejo para VIH de 2021.

El conocimiento sobre los mecanismos y manifestaciones clínicas asociadas a IM-ADR, como de la frecuencia y severidad de su presentación, pueden orientar al clínico en una adecuada toma de decisiones frente al cambio de TAR o realizar, según sea el caso, el manejo sintomático del cuadro clínico junto con una estricta observación de la evolución de los síntomas.

En nuestro medio no se realiza, de manera rutinaria, el apoyo diagnóstico de IM-ADR mediante pruebas *in vivo* e *in vitro,* probablemente por la existencia de alternativas terapéuticas; sin embargo, su utilidad podría estar orientada en pacientes experimentados con perfiles de resistencia a diversas familias de TAR.

BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH – Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [En línea]. 2022. Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources /fact-sheet.
2. Cuenta de Alto Costo. Consenso basado en evidencia Indicadores mínimos para evaluar resultados de gestión y clínicos en instituciones de atención a personas viviendo con VIH en Colombia [En línea]. 2022. p. 1-44. Disponible en: https://cuentadealto -costo.org/site/vih/
3. Eluwa GI, Badru T, Agu KA, Akpoigbe KJ, Chabikuli O, Hamelmann C. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARVs): incidence, type and risk factors in Nigeria. BMC Clin Pharmacol 2012; 12:7. PUBMED | CROSSREF
4. Yunihastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. Asia Pac Allergy 2014; 4:54-67. PUBMED | CROSSREF
5. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:826-832.e5. PUBMED | CROSSREF 10.
6. Brandariz D, Smithson A, Anton-Vazquez V. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms related to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus patients. Indian J Sex Transm Dis AIDS 2017; 38:163-70. PUBMED | CROSSREF
7. Han J, Pan C, Tang X, Li Q, Zhu Y, Zhang Y and Liang A (2022) Hypersensitivity reactions to small molecule drugs. Front. Immunol. 13:1016730. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016730
8. Temesgen Z, Beri G. HIV and drug allergy. Immunol Allergy Cl North Am 2004; 24:521-31.
9. Jonny Petera, Phuti Choshia, Rannakoe J. Lehloenya. Drug hypersensitivity in HIV infection. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019 August; 19(4): 272–282. doi:10.1097/ACI.0000000000000545.
10. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. Int Arch Allergy Immunol (2016) 171 (3-4):166–79. doi: 1159/000453265.
11. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. Clinical Therapeutics. 2001; 23(10):1603– 1614. [PubMed: 11726000]
12. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet. 2002; 359(9308):727–732. [PubMed: 11888582]
13. Martinez Buitrago E, Oñate JM, García Goez JF, et al. HLA-B*57:01 allele prevalence in treatment-Naïve HIV-infected patients from Colombia. BMC Infect Dis. 2019;19(1):793.
14. Yuan J, Guo S, Hall D, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. AIDS (London, England). 2011; 25(10):1271–1280.
15. Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C, et al. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. AIDS. 2008; 22(4)
16. Zhang F-R, Liu H, Irwanto A, et al. HLA-B*13:01 and the Dapsone Hypersensitivity Syndrome. New England Journal of Medicine. 2013; 369(17):1620–1628. [PubMed: 24152261]
17. Kumar M, Duraisamy K, Chow BK. Unlocking the non-IgE-mediated pseudo-allergic reaction puzzle with mas-related G-protein coupled receptor member X2 (MRGPRX2). Cells (2021) 10 (5):1033. doi: 10.3390/cells10051033
18. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Allergy (2019) 74 (8):1457–71. doi: 10.1111/all.13765
19. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. Int Arch Allergy Immunol (2015) 168 (1):13–24. doi: 10.1159/000441280
20. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T cell stimulation. Br J Clin Pharmacol (2011) 71 (5):701–7. doi: 10.1111/j.1365- 2125.2010.03764.x
21. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, et al. Antigenicity and

immunogenicity of sulphamethoxazole: demonstration of metabolism-dependent haptenation and T-cell proliferation in vivo. British journal of pharmacology. 2001; 133(2):295–305. [PubMed: 11350866]
22. Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R. Crucial Role of Viral Reactivation in the Development of Severe Drug Eruptions: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2015; 49(2):192–202. [PubMed: 24736996].
23. Choi J, Liu RM, Kundu RK, et al. Molecular mechanism of decreased glutathione content in human immunodeficiency virus type 1 Tat-transgenic mice. J Biol Chem 2000; 275:3693–3698. [PubMed: 10652368]
24. Toksoy A, Sennefelder H, Adam C, et al. Potent NLRP3 inflammasome activation by the HIV reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Journal of Biological Chemistry. 2017.
25. associated cutaneous reactions in HIV-infected Thai patients. Int J Tuberc Lung Dis 2017;21:338-44.
26. Jannah Lee S. Tarranza, and Maria Carmen D. Ang, The association of CD4 lymphocyte count with drug hypersensitivity reaction to highly active antiretroviral therapy, trimethoprim sulfamethoxazole, and antitubercular agents in human immunodeficiency virus patients. *Asia Pacific Allergy* 12(3):p e26, julio de 2022. | *DOI:* 10.5415/apalergia.2022.12.e26
27. Cohen O, Weissman D, Fauci AS. The immunopathogenesis of HIV infection. En: Paul WE, editor. Fundamental Immunology. 4th. edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p.1455-98
28. Altfeld M, Addo MM, Kreuzer KA, Rockstroh JK, Dumoulin FL, SchlieferK et al. T(H)1 to T(H)2 shift of cytokines in peripheral blood of HIV-infected patients is detectable by reverse transcriptase polymerasechain reaction but not by enzyme-linked immunosorbent assay undernonstimulated conditions. J Acquir Immune Defic Syndr.2000;23(4):287-94
29. Ostrowski SR, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. Impaired production of cytokines is an independent predictor of mortality in HIV-1-infectedpatients. AIDS. 2003;17(4):521-30.
30. Chaponda M, Pirmohamed M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy. Br J Clin Pharmacol 2011;71:659-71.
31. Espindola MS, Lima LJ, Soares LS, et al. Dysregulated immune activation in second-line HAART HIVþ patients is similar to that of untreated patients. PLoS One 2015; 10:e0145261. [PubMed: 26684789]
32. De Oliveira Rodrigues R, Helena Barem Rabenhorst S, Germano de Carvalho P, et al. Association of IL10, IL4, IFNG, and CTLA4 gene polymorphisms with efavirenz hypersensitivity reaction in patients infected with human immunodeficiency virus. Jpn J Infect Dis 2017; 70:430–436. [PubMed: 28250252]
33. Yang C, Mosam A, Mankahla A, et al. HIV infection predisposes skin to toxic epidermal necrolysis via depletion of skin-directed CD4(+) T cells. J Am Acad Dermatol 2014; 70:1096– 1102. [PubMed: 24629995]
34. Wang D, Curtis A, Papp AC, Koletar SL, Para MF. Polymorphism in glutamate cysteine ligase catalytic subunit (GCLC) is associated with sulfamethoxazole-induced hypersensitivity in HIV/AIDS patients. BMC Med Genomics. 2012 Jul;5(1):32.
35. Davis, Carla M., MD; Shearer, William T., MD, PhD. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2008, Vol.121 (4), p.826-832.e5
36. Coopman SA, Johnson RA, Platt R (1993) Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med 23: 1670-1674.
37. Carr A, Cooper DA. Pathogenesis and management of HIV-associated drug hypersensitivity. AIDS Clin Rev 1995; 65–97.
38. Koraisha Hoosen, Anisa Mosam, Ncoza Cordelia Dlova, Wayne Grayson. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. Dermatopathology (Basel). 2019 Jun 26;6(2):111-125 doi: 10.1159/000496389.
39. Patel RM, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Jul-Aug;74((4)):430. [PubMed] [Google Scholar]
40. Carr A. penny R, Cooper DA. Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS.* 1993 Jan;7((1)):65–71. [PubMed] [Google Scholar]
41. Valderrama-Beltrán SL, Martínez-Vernaza S, Correa-Forero SV, et al. Reasons for antiretroviral switching in Colombia: A retrospective cohort study [published online ahead of print, 2023 Jul 10]. Int J STD AIDS. 2023;9564624231181156. doi:10.1177/09564624231181156
42. Johnson RA, Ch 225 . Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus disease. In: Friedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick TB McGraw-Hill, editors. Fitzpatrick's Textbook of Dermatology. Vol. 5. 1999. pp. 2138–2150.
43. Craig TJ, Peralta F, Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. J Allergy ClinImmunol 1996;98:845-6.
44. Bittleman DB, Stapleton J, Casale TB. Report of successful desensitization to itraconazole. J Allergy ClinImmunol 1994;94(2 Pt 1):270-1.
45. Reed JJ, Sweiss K, Muniyappa PK. Posaconazole desensitization protocol. J Allergy ClinImmunol 2011;127(2 Suppl):AB244
46. Blumenthal KG, Wickner PG, Lau JJ, Zhou L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a cross-sectional analysis of patients in an integrated allergy repository of a large health care system. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 277–80. e1. [PubMed: 25609329]
47. Lehloenya RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to antituberculosis drugs: state of the art and into the future. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Apr;10((4)):475–86. - PubMed
48. Marks DJ, Dheda K, Dawson R, Ainslie G, Miller RF. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. Int J STD AIDS. 2009 May;20((5)):339–45. - PubMed
49. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. J Allergy Clin Immunol 2019; 143:66–73. [PubMed: 30573342]
50. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. Mol Diagn Ther 2009; 13:1–9. [PubMed: 19351209]
51. Mehta U, Maartens G. Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? Lancet Infect Dis 2007; 7:733–738. [PubMed: 17961859]
52. Konvinse KC, Phillips EJ, White KD, Trubiano JA. Old dog begging for new tricks: current practices and future directions in the diagnosis of delayed antimicrobial hypersensitivity. Curr Opin Infect Dis 2016; 29:561–576. [PubMed: 27753687] Good update on in-vitro diagnostics for delayed hypersensitivity reactions.

ESTUDIO DE AFINIDAD DE METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA POR LIGANDOS NATURALES Y POR NARINGENINA COMO POSIBLE INHIBIDOR

Affinity study of methylenetetrahydrofolate reductase for natural ligands and for naringenin as a possible inhibitor

Sadí Cossy Isasi

RESUMEN

Los resultados de la evaluación *in silico* permiten sugerir que la patogenicidad de las variantes se podría deber a su mayor afinidad por FAD y MTHF, lo que disminuiría la disponibilidad de ligando para la variante normal, pero los complejos formados serían no funcionales debido a que las conformaciones que adoptarían los ligandos unidos están lejos de las que permiten la interacción requerida por la enzima. La disminución de ligando libre y la ineficiencia de las conformaciones en las variantes patológicas determinarían el déficit de función observado en los pacientes.

En cuanto a NGN como inhibidor específico, se descarta porque las energías de unión a la cavidad que une FAD y MTHF fueron positivas. En cambio, su derivado por deglicosilación, NRGNN, podría ocupar dicha cavidad en espacios que ocuparía el MTHF. Sin embargo, aunque de esta manera podría inhibir la reducción del MTHF, su afinidad es menos de la mitad de la del MTHF, lo que determinaría que su actividad inhibitoria sea dependiente de una alta concentración intracelular

Palabras claves: asma, alergia, metilentetrahidrofolato reductasa, naringenina.

ABSTRACT

The results of the in silico evaluation suggest that the pathogenicity of the variants could be due to their greater affinity for FAD and MTHF, which would decrease the availability of ligand for the normal variant, but the complexes formed would be non-functional because the conformations that the bound ligands would adopt are far from those that allow the interaction required by the enzyme. The decrease in free ligand and the inefficiency of conformations in pathological variants would determine the deficit of function observed in patients.

As for NGN as a specific inhibitor, it is ruled out because the binding energies to the cavity that binds FAD and MTHF were positive. On the other hand, its derivative by deglycosylation, NRGNN, could occupy this cavity in spaces that the MTHF would occupy. However, although in this way it could inhibit the reduction of MTHF, its affinity is less than half that of MTHF, which would determine that its inhibitory activity is dependent on a high intracellular concentration

Key words: asthma, allergy, methylenetetrahydrofolate reductase, naringenin.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(4):147-154. https://DOI.org/10.53108/AAIC/202404/0147-0154

INTRODUCCIÓN

ASMA Y ALERGIA

Diversos estudios científicos han demostrado que el asma es una enfermedad crónica multifactorial, con una importante base genética y ambiental. La exposición a alérgenos, contaminantes y factores ambientales puede inducir modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN en genes relacionados con la respuesta inmunológica, lo que influye en el desarrollo y severidad del asma y otras enfermedades alérgicas. Por ejemplo, se ha observado que la exposición prenatal a contaminantes ambientales como hidrocarburos aromáticos policíclicos puede alterar la metilación de genes como *ACSL3*, aumentando el riesgo de asma en la infancia. Además, la metilación de promotores de genes como *TSLP* se asocia a la exposición prenatal al tabaco y a la dermatitis atópica, y existen cientos de regiones metiladas asociadas con asma infantil[1]. Por otro lado, el asma presenta una gran heterogeneidad clínica y biológica, con diferentes fenotipos,

Cátedra de Química Biológica y Genética Molecular FAC CS M ED UNC. Córdoba, Argentina

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 23/10/2024 | Aceptado: 06/11/2024

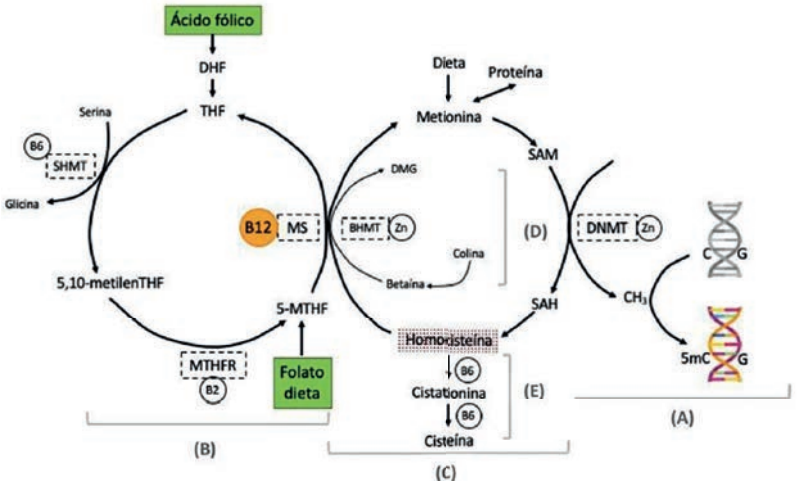


Figura 1. Folato y B12 en la metilación y ciclo de un carbono. 5mC: 5-metilcitosina; 5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolato; BHMT: betaína homocisteína metiltransferasa; CH3: grupo metilo; DHF: dihidrofolato; DMG: dimetilglicina; DNMT: metiltransferasa de ADN; MTHFR: metiltetrahidrofolato reductasa; MS: metionina sintasa; SAH: S-adenosil homocisteína; SAM: S-adenosil metionina; SHMT: serina hidroximetiltransferasa; THF: tetrahidrofolato; Zn: zinc. Tomado de Rodriguez-Cano y cols.6

como el asma neutrofílica, donde la inflamación está mediada principalmente por neutrófilos y citoquinas como la IL-17.

RELACIÓN ENTRE MTHFR, ASMA Y ALERGIA

Aunque la literatura específica sobre la relación directa entre las variantes de MTHFR y el asma o las alergias es limitada en los trabajos revisados, se reportó que marcadores de deficiencia de folato se asociaron con dificultades respiratorias comunicadas por el paciente, con diagnóstico médico de asma y dificultad para respirar, pero no con la función pulmonar o la atopia[2]. El polimorfismo del gen *MTHFR* se asocia con la susceptibilidad al asma y la eficacia de los GC en niños. Los niños portadores de genotipos TT/CT presentan un mayor riesgo de desarrollar asma, y aquellos con genotipo TT son más sensibles al tratamiento con GC[3]. La ingesta elevada de donantes de metilo en la dieta se asoció con una reducción del riesgo de atopia y síntomas de asma. Esto podría tener efectos aditivos relacionados con los alelos de susceptibilidad del gen *MTHFR*. Las implicaciones clínicas requieren evaluación[4]. En ratones se ha observado que los animales deficientes en MTHFR homocigotas para A222V (677C>T) sobrevivieron más tiempo a la malaria experimental y los ratones que sobreexpresaron la enzima salvaje murieron antes en comparación con sus compañeros de camada de tipo salvaje[5].

METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR)

La MTHFR es una enzima clave en el ciclo del folato, responsable de la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, esencial para la remetilación de homocisteína a metionina **Figura 1.** La deficiencia grave de MTHFR es una enfermedad recesiva poco frecuente que causa hiperhomocisteinemia, homocisteinuria y afectación neurológica progresiva. Se han identificado más de 50 mutaciones en el gen *MTHFR*, y los casos graves pueden manifestarse en las primeras semanas de vida, con consecuencias letales si no se diagnostican y tratan precozmente. El tratamiento temprano con vitaminas del grupo B y betaína puede mejorar el pronóstico en pacientes diagnosticados de forma prenatal[7]. La MTHFR humana es una proteína homodimérica de aproximadamente 150 kDa, donde cada subunidad contiene un dominio catalítico N-terminal que une el cofactor FAD (flavín adenín dinucleótido) y un dominio regulador C-terminal que une S-adenosilmetionina (SAM)[8]. El dominio catalítico N-terminal (residuos 1-356) adopta un plegamiento similar al de otras oxidorreductasas dependientes de flavina, con un sitio activo que forma una hendidura donde se une el 5,10-metilentetrahidrofolato. El cofactor FAD se encuentra profundamente incrustado en el núcleo de este dominio y participa directamente en la transferencia de electrones durante la reacción enzimática[9]. La MTHFR cataliza la reducción de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato utilizando NADPH como donador de electrones (Selhub, 1999). El mecanismo catalítico involucra varios pasos: unión del NADPH al sitio activo de la enzima, transferencia de un hidruro desde NADPH al FAD, reduciendo este cofactor, transferencia de electrones desde el $FADH_2$ al 5,10-metilentetrahidrofolato, iberación del producto 5-metiltetrahidrofolato. Esta reacción es irreversible y cons-

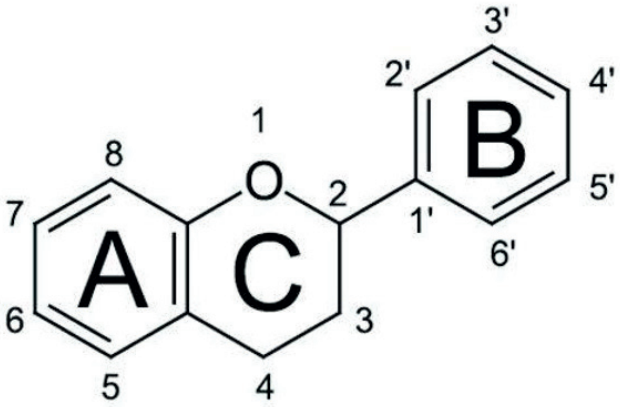


Figura 2. Estructura básica de los flavonoides.

tituye un punto regulatorio crítico en el ciclo del folato, controlando la disponibilidad de 5-metiltetrahidrofolato para la síntesis de metionina y, consecuentemente, la producción de SAM, el principal donador de grupos metilo en el organismo[10].

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LOS FLAVONOIDES

Los flavonoides constituyen un amplio grupo de compuestos polifenólicos presentes en plantas con reconocidas propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas. Se caracterizan por un esqueleto básico de 15 carbonos (C6-C3-C6) que consiste en dos anillos aromáticos (A y B) unidos por un anillo heterocíclico oxigenado (C) **(Figura 2).** Basándose en variaciones en este anillo C y en los patrones de hidroxilación, los flavonoides se clasifican en varias subclases: Flavonas (apigenina, luteolina), Flavonoles (quercetina, kaempferol, miricetina), Flavanonas (naringenina, hesperetina), Flavan-3-oles (catequina, epicatequina), Antocianidinas (cianidina, delfinidina), Isoflavonas (genisteína, daidzeína). Recientes investigaciones han explorado la capacidad de estos compuestos para interactuar con diversas enzimas, incluyendo MTHFR, lo que abre nuevas perspectivas terapéuticas y nutricionales (Yeter et al., 2019). Los estudios *in silico* han proporcionado información valiosa sobre la interacción flavonoide-MTHFR (Yeter et al., 2019). Las simulaciones de acoplamiento molecular han identificado flavonoides específicos con alta afinidad por la enzima. La quercetina muestra una significativa afinidad por el sitio catalítico de MTHFR, con energías de unión predichas en el rango de -8.5 a -9.2 kcal/mol.

Este ensayo analiza la interacción ligando-receptor entre FAD, MTHF, naringina (NGN), Naringenina (NRGNN) y la enzima MTHFR, explorando los mecanismos moleculares subyacentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

PROTEÍNAS/MACROMOLÉCULAS

La estructura de la metilentetrahidrofolato reductasa humana se obtuvo de RSCB PDB (https://www.rcsb.org/, 6fcx) y la de sus variantes A222V y la R157Q se modelaron a partir de sus secuencias fasta en el espacio de trabajo de Swiss Model[12]. Los modelos obtenidos se contrastaron con los producidos por el servidor Alpha Fold[13] que también permite obtener modelos de la macromoléculas y sus ligando típicos, en este caso FAD para corroborar las poses de los ligandos en los ensayos de unión *in silico* (*docking*).

ANÁLISIS DE LIGANDOS

La estructura tridimensional (3D) de FAD, metlentetrahidrofolato, naringina, Naringenina y genisteína se obtuvieron de PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). PubChem[14] es un repositorio de sustancias químicas y actividades biológicas que consta de tres bases de datos: de sustancias, compuestos y bioensayos.

ENSAYOS DE DOCKING

El estudio de acoplamiento se llevó a cabo en tres etapas. Inicialmente se etudio la afinidad de la MTHFr normal y las variantes por sus ligandos naturales FAD. MTHF, y los flavonides naringina y su derivado Naringenina. En estos ensayos no se considera el ambiente de interacción sino solamente la afinidad entre la proteína y los ligandos. Se utilizó la versión para ordenador y la versión web de autodock vina, 1.2.5 [15] en SwissDock. Posteriormente se determinó compatibilidad estructural entre ligando y receptor, para lo cual se recurrió a DiffDock, Gnina y Diffdock-L16, software que ensaya la complementariedad con inteligencia artificial entrenada con estructuras cristalográficas depositadas en RSCB PDB y Uniprot. Al contrario del en-

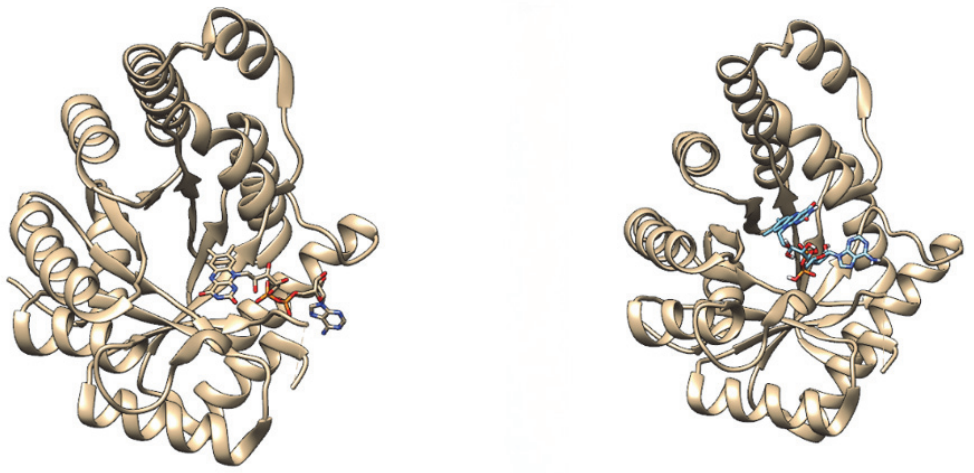


Figura 3. Imágenes de la conformación cristalizada de FAD en MRHFr (6fcx, izquierda) y la obtenida con ensayo de afinidad (derecha). Se puede observar que las conformaciones de FAD (en código de color por elemento) no coinciden.

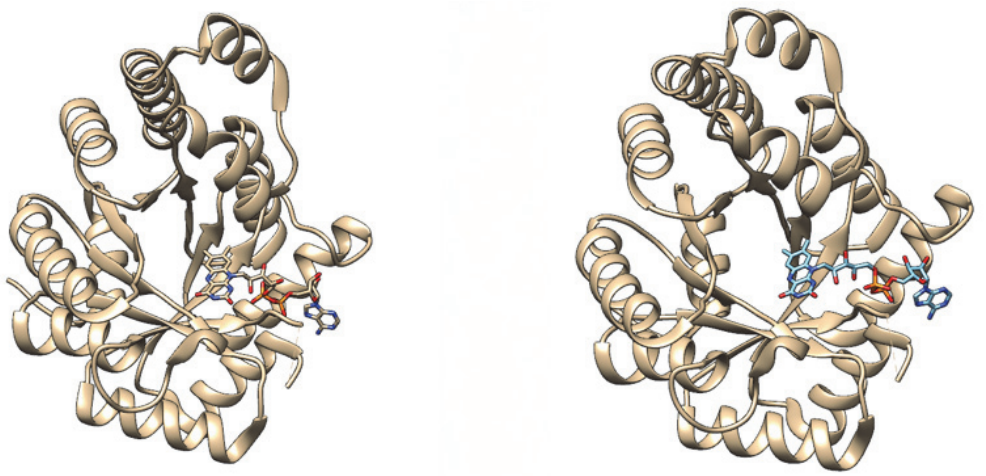


Figura 4. Conformación de FAD unido a MTHFr en 6fcx (izquierda) y en la misma estructura luego de la predicción con DiffDock que emplea IA.

sayo anterior, estos protocolos no evalúan la afinidad sino solamente la geometría de los ligandos y de la cavidad o nicho que ocupa. Se obtiene así un rango de posiciones en que las puntuaciones positivas son las más semejantes a las que se dan naturalmente y las puntuaciones negativas, aunque coincidan con las conformaciones naturales, son menos probables. A continuación, se hicieron ensayos de competencia por la unión entre ligandos propios que interaccionan en el sitio activo de la enzima, FAD y MTHF y entre FAD y Naringina. Finalmente se determinaron las energías de unión de MTHF, NGN y NRGNN a la enzima con FAD previamente unido con el software AC.2.0 (attracting caviites, servidor de SwissDock) uno de los dos que considera la presencia de un ligando preexistente. Se lo eligió por su facilidad de carga de datos y velocidad de cálculo. Las imágenes correspondientes a los distintos arreglos se obtuvieron con Chimera 1.7.5.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los ensayos de afinidad se basan en las energías (ΔG, kcal/mol) de interacciones polares y no polares. La unión es más afín cuanto más negativo sea el valor. Como se puede observar en la **Tabla 1** las variantes presentaron más afinidad para todos los ligandos al ensayar cada uno por separado. Este resultado parece contradictorio dada la evidencia experimental y clínica de un déficit de actividad en el caso de las variantes. Las estructuras que se obtienen por difracción de rayos X se logran por un procedimiento que asegura que el complejo proteína ligando se encuentre en un estado de mínima energía. Entonces es esperable que, si los cálculos de afinidad son correctos, den como resultado una predicción de pose del ligando muy aproximada, aunque no exacta a las poses en el cristal. Hasta el momento

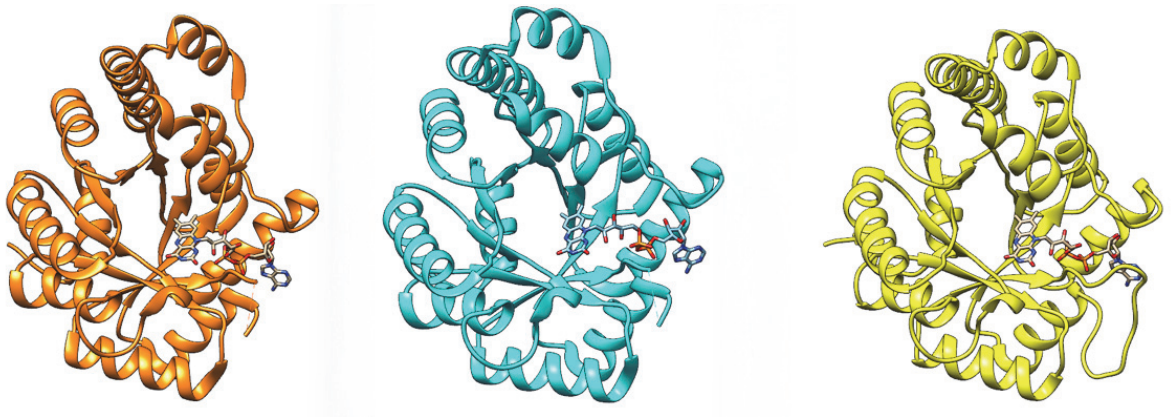


Figura 5. Conformaciones de FAD unido a MTHFr, proteína en naranja 6fcx (cristal), en cian modelo producido con DiffDock y en amarillo modelo generado por AldFold3.

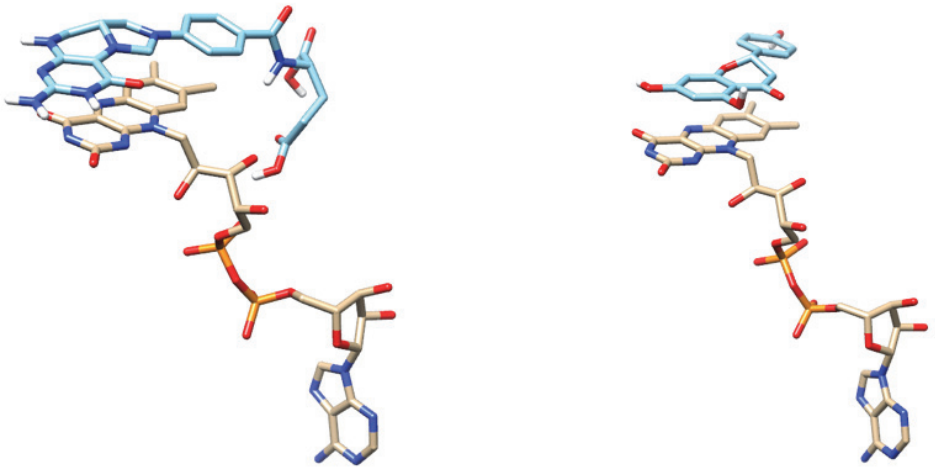


Figura 6. Conformaciones óptimas de interacción entre FAD con conformación presente en 6fcx y MTHF (izquierda) y MRGNN (derecha)

solo hay depositado para la enzima humana una única entidad que cristalizó solamente con FAD. No hay para esta enzima cristales con MTHF o con ambos ligandos, por lo que se desconoce el ordenamiento intramolecular con ambos ligandos. Si existen enzimas de otros organismos, que carecen de dominio regulatorio, cristalizadas con metiltetrahidrofolato o dimetiltetrahidrofolato. Los ensayos de unión (*docking*) entre la estructura de la variante normal y dos variantes patológicas que producen déficit de actividad mostraron que la afinidad por los ligandos es mayor en las últimas **(Tabla 1),** lo que resulta contradictorio a primera vista. Al contrastar los resultados con la imagen digitalizada obtenida por difracción de rayos X y por criomicroscopia electrónica de resolución atómica del cristal de MTHFr humana 6fcx, se aprecia claramente que todas las poses (conformaciones) del ligando más afín, FAD, estaban alejadas de la que se observa en el cristal (ej. **Figura 3**). El problema que surge es que los cálculos son correctos pero el resultado no coincide con los datos experimentales. Por otra parte, eso explicaría la discordancia entre los informes de menor actividad para las variantes y su mayor afinidad.

Se recurrió a DiffDock, y se reevaluó la interacción MTHFr –FAD. Este software desconoce todo lo relativo a la química de unión, pero optimiza por inteligencia artificial la conformación del ligando tomando en cuenta su movilidad y su geometría, así como la de la cavidad o nicho que debe ocupar en la enzima. Al aplicar esta metodología se logró una conformación mejor ponderada coincidente con 6fcx, para las variantes normal y patológicas analizadas **(Figura 4).**

Como se observa en la **Tabla 1**, ninguna de las variantes dio puntuaciones positivas al ensayar la unión de FAD, lo que debe interpretarse como que la conformación resultante es posible pero poco probable para las tres variantes, especialmente para R157Q. La variante normal y A222V tuvieron el mismo valor, levemente negativo y R157Q obtuvo un valor 70% más negativo. R157Q, cuando se presenta junto a A222V dan un cuadro letal. Dado que en los

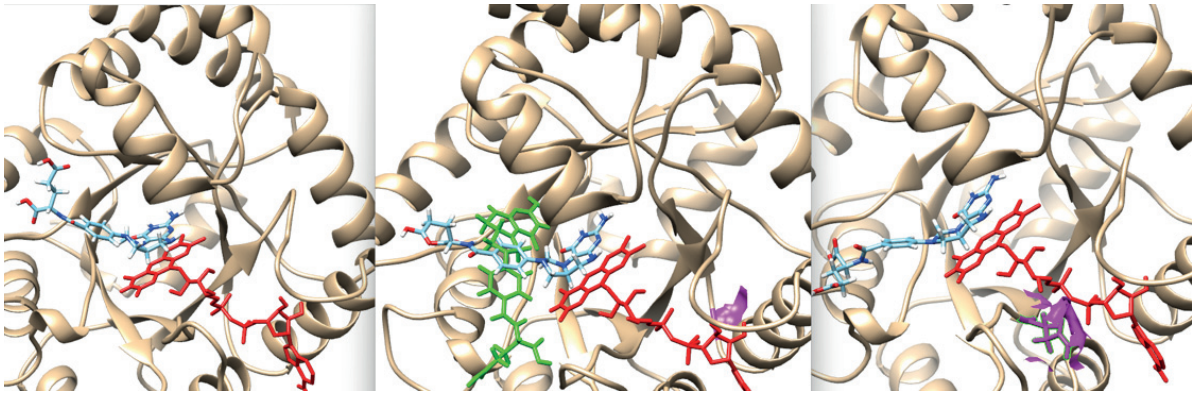


Figura 7. Conformaciones obtenidas de ensayos de unión empleando como receptor los modelos estructurales generados con AlphaFold3 y MTHF como ligando. El software del ensayo fue AC 2,0 que toma en cuenta otros componentes energéticos además de la afinidad. Variante salvaje con una conformación óptima que predice una disposición de ambos ligandos acorde a una mayor interacción (izquierda), A222V (centro) muestra en verde la conformación más probable (menor energía) que no es compatible con una interacción FAD -MTHF y en celeste la primera conformación funcional que presenta menor probabilidad que en la variante salvaje; R157Q, con una conformación óptima funcional para MTHF pero en la cual lo menos probable es que FAD se encuentre como se muestra en la figura (ver score de DiffDock en Tabla 1)

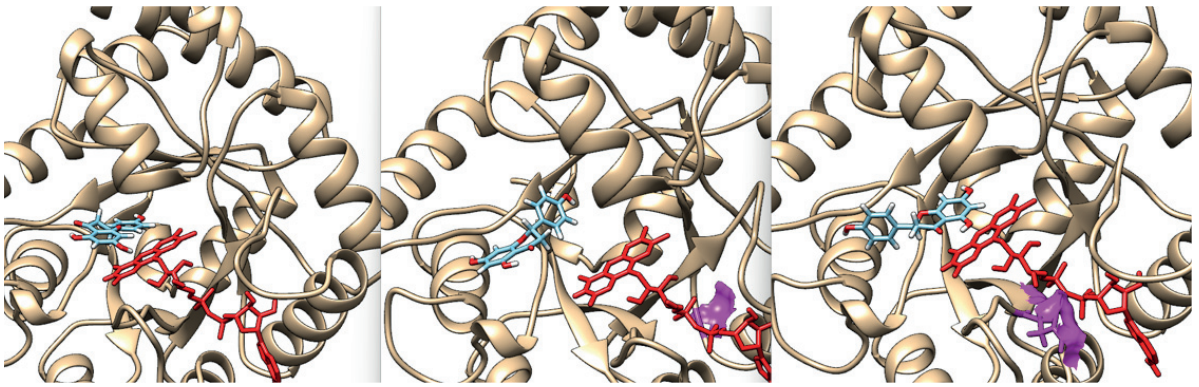


Figura 8. Conformaciones obtenidas de ensayos de unión empleando como receptor los modelos estructurales generados con AlphaFold3 y NRGNN como ligando. El software del ensayo fue AC 2,0 que toma en cuenta otros componentes energéticos además de la afinidad. Variante salvaje con una conformación óptima que predice una disposición de ambos ligandos acorde a una mayor interacción (izquierda), A222V (centro) la primera conformación funcional que presenta mayor probabilidad que en la variante salvaje; R157Q, con una conformación óptima funcional para MTHF pero en la cual lo menos probable es que FAD se encuentre como se muestra en la figura (ver score de DiffDock en Tabla 1)

tres casos la conformación coincide con la de 6fcx, se puede interpretar como que la predicción fue correcta pero también informa que esa conformación no es espontánea desde el punto de vista geométrico. Hasta esta instancia los resultados muestran que en la interacción de la enzima con FAD, el sustrato más afín, las variables contribuyentes para la unión son la interacción polar y la no polar, pero para definir la conformación óptima, la que se da naturalmente y que permite la reacción catalizada, hacen falta otros criterios que aún falta definir y ponderar. Buena parte de lo que se afirma sobre esta enzima proviene en realidad del estudio de enzimas menos complejas estructuralmente, presentes en bacterias y hongos. Para corroborar las poses incluyendo en el cálculo la semejanza estructural con proteínas semejantes de otros organismos y para integrar una ponderación de las fuerzas de interacción basada en determinaciones de todas las proteínas semejantes conocidas, se modelaron las variantes con AlphaFold 3 en el servidor y banco de estructuras AlphaFold y los modelos resultantes coincidieron exactamente con las predicciones de DiffDock y con el cristal 6fcx.

En esta instancia ya queda claro que para determinar la posibilidad de que NGN o NRGNN modulen la actividad catalítica de la enzima o puedan ser inhibidores específicos es conveniente evaluar su unión a estructuras de las variantes con FAD unido. Como a la fecha no hay cristales de la enzima humana con FAD y MTHF unidos simultáneamente se ensayó la factibilidad y geometría de la interacción entre MTHF y FAD sin otras moléculas para conocer la geometría óptima de ambas sustancias y lo mismo se hizo para FAD y NRGNN. Las conformaciones más favorables con -4 kcal/mol presentaron los anillos flavínicos

TABLA 1. Energías de máxima probabilidad de unión ligando-proteína receptora (Kcal/mol)

Variante	Ligando (FAD)	Ligando (MTHF)	Ligando (NRGNN)	Método
Salvaje Vina	-8,6	-7,407	-8,61	AutoDock
	-0,85			DiffDock (IA)
		-62,744	-22,49	AC 2.0
A222V	-9,0	-8,76	-8,02	AutoDock Vina
	-0,85			DiffDock (IA)
		-63,12	-25,590	AC 2.0
R157Q	-8,94	-7,978	-7,524	AutoDock Vina
	-1,18			DiffDock (IA)
		-74,75	-33,04	AC 2.0

de FAD dispuestos en un plano inferior paralelos con los anillos del MTHF (que reciben el electrón en la reacción catalizada por la enzima) en un plano superior, y lo mismo ´para FAD y NRGNN con energías de -3.9 kcal/mol (Fig 6). Estos valores sugieren que MTHF y NRGNN interaccionan espontáneamente con FAD y pueden competir por la interacción si las tres moléculas están juntas.

Con esa información se puede discernir si las conformaciones que se obtengan en los nuevos ensayos de unión de MTHF, NGN y NRGNN a las variantes con FAD incorporado permitirían la transferencia de electrones catalizada por la enzima. Se recurrió al software AC.2.0 en el servidor de SwissDock. Con este recurso se realizan los cálculos considerando a FAD como parte de la estructura receptora e incluso se ponderan sus interacciones con el nuevo ligando, para este caso MTHF, NGN y NRNN. Con estos nuevos modelos se procedió a determinar las energías de interacción de MTHF, NGN y NRGNN en presencia de FAD unido a la enzima. Como se puede observar en la **Tabla 1,** para la unión de MTHF, la variante normal de la enzima presenta una afinidad levemente inferior a la de A222V y ambas inferiores a R157Q. Pero estas conformaciones con FAD en disposición semejante al cristal son poco probables estructuralmente para las variantes. Pero dado que existe el cristal de la variante normal, se acepta que esa conformación es funcional. En A222V la primera conformación es no funcional, siendo la segunda y tercera las que podrían ser funcionales, pero tienen menor probabilidad que en la variante normal. En el caso de R157Q, la primera conformación es funcional pero el impedimento estructural para que FAD esté ubicado correctamente es 70% mayor que en la variante normal.

En el caso de NRGNN como ligando, las energías son mayores que para MTHF (menor menos negativo el valor menor espontaneidad) y ninguna de las conformaciones se aproxima a la óptima calculada para la interacción FAD-NRGNN en vacío. Pero todas ocupan el espacio central de la cavidad, lo que estorbaría la unión del MTHF. No se reportan resultados de unión de NGN dado que las energías fueron positivas lo que excluye toda posibilidad de unión espontánea.

CONCLUSIONES

Los resultados de la evaluación *in silico* permiten sugerir que la patogenicidad de las variantes se podría deber a su mayor afinidad por FAD y MTHF, lo que disminuiría la disponibilidad de ligando para la variante normal, pero los complejos formados serían no funcionales debido a que las conformaciones que adoptarían los ligandos unidos están lejos de las que permiten la interacción requerida por la enzima. La disminución de ligando libre y la ineficiencia de las conformaciones en las variantes patológicas determinarían el déficit de función observado en los pacientes.

En cuanto a NGN como inhibidor específico, se descarta porque las energías de unión a la cavidad que une FAD y MTHF fueron positivas. En cambio, su derivado por deglicosilación, NRGNN podría ocupar dicha cavidad en espacios que ocuparía el MTHF. Sin embrago, aunque de esta manera podría inhibir la reducción del MTHF, su afinidad es menos de la mitad de la del MTHF lo que determinaría que su actividad inhibitoria sea dependiente de una alta concentración intracelular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro-Rodríguez, José A, Krause, Bernardo J, Uauy, Ricardo, & Casanello, Paola. (2016). Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. Revista chilena de pediatría, 87(2), 88-95. https://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.02.006
2. Thuesen, B. H., Husemoen, L. L., Ovesen, L., Jørgensen, T., Fenger, M., Gilderson, G., & Linneberg, A. (2010). Atopy, asthma, and lung function in relation to folate and vitamin B(12) in adults. Allergy, 65(11), 1446–1454. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02378.x

3. Li, M., Tang, Y., Zhao, E. Y., Chen, C. H., & Dong, L. L. (2021). Relationship between MTHFR gene polymorphism and susceptibility to bronchial asthma and glucocorticoid efficacy in children. MTHFR. Chinese journal of contemporary pediatrics, 23(8), 802–808. https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2105035
4. Choi, Y. J., Lee, S. Y., Kwon, S. O., Kang, M. J., Seo, J. H., Yoon, J., Cho, H. J., Jung, S., & Hong, S. J. (2023). The association between MTHFR polymorphism, dietary methyl donors, and childhood asthma and atopy. Asian Pacific journal of allergy and immunology, 10.12932/AP-300422-1375. Advance online publication. https://doi.org/10.12932/AP-300422-1375
5. Meadows, D. N., Pyzik, M., Wu, Q., Torre, S., Gros, P., Vidal, S. M., & Rozen, R. (2014). Increased resistance to malaria in mice with methylenetetrahydrofolate reductase (Mthfr) deficiency suggests a mechanism for selection of the MTHFR 677C>T (c.665C>T) variant. Human mutation, 35(5), 594–600. https://doi.org/10.1002/humu.22533
6. Rodríguez-Cano, Ameyalli M., Perichart-Perera, Otilia, & Gutiérrez-Castrellón, Pedro. (2020). Importancia de la vitamina B12 y el folato en la salud perinatal. Gaceta médica de México, 156(Supl. 3), 27-36. Epub 25 de octubre de 2021.https://doi.org/10.24875/gmm.m20000435
7. Forges, T., Chery, C., Audonnet, S., Feillet, F., & Gueant, J. L. (2010). Life-threatening methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency with extremely early onset: characterization of two novel mutations in compound heterozygous patients. Molecular genetics and metabolism, 100(2), 143–148. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.03.
8. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. (1994). Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. Nature Genetics, 7(2), 195-200.
9. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. (2001). Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. Proceedings of the NationalAcademy of Sciences, 98(26), 14853-14858.
10. Brosnan JT, Brosnan ME. (2006). The sulfur-containing amino acids: an overview. Journal of Nutrition,136(6 Suppl), 1636S-1640S.
11. Yeter Y, Deger SM, Erdem Y. (2019). Molecular docking studies of flavonoids with their anti-cancer targets. Current Topics in Medicinal Chemistry, 19(10), 863-879.
12. Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., de Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., & Schwede, T. (2018). SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. Nucleic acids research, 46(W1), W296–W303. https://doi.org/10.1093/nar/gky427
13. Abramson, J., Adler, J., Dunger, J. et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. Nature 630, 493–500 (2024). https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w
14. Li, Q., Kim, S., Zaslavsky, L., Cheng, T., Yu, B., & Bolton, E. E. (2024). A resource description framework (RDF) model of named entity co-occurrences in biomedical literature and its integration with PubChemRDF. Journal of cheminformatics, 17(1), 79. https://doi.org/10.1186/s13321-025-01017-0
15. Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. Journal of Chemical Information and Modeling.
16. Gabriele Corso, Hannes StÃ¤rk, Bowen Jing, Regina Barzilay, & Tommi Jaakkola. DiffDock: Diffusion Steps, Twists, and Turns for Molecular Docking. International Conference on Learning Representations (ICLR 2023), (). Retrieved from https://par.nsf.gov/biblio/10404353.
17. Röhrig, U. F., Goullieux, M., Bugnon, M., & Zoete, V. (2023). Attracting Cavities 2.0: Improving the Flexibility and Robustness for Small-Molecule Docking. Journal of chemical information and modeling, 63(12), 3925–3940. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00054

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@aaaeic.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@aaaeic.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 grá-

fica 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 megapixeles 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 (Keywords). 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 presentaran 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 insti-

tucional 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 confidencia). 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.