

Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas



Indizada e incluida en:

Medigraphic
Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com

Latindex
Periódica-Índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias
CICH-UNAM en sus formas
impresa, en línea y CD-ROM

Literatura Latinoamericana
en Ciencias de la Salud (LILACS)



Vol. 28 Núm. 1
Ene.-Abr. 2019



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatría Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia



NUEVO

Nimbus®



Una **nube** de **alivio**
para su paciente
ASMÁTICO

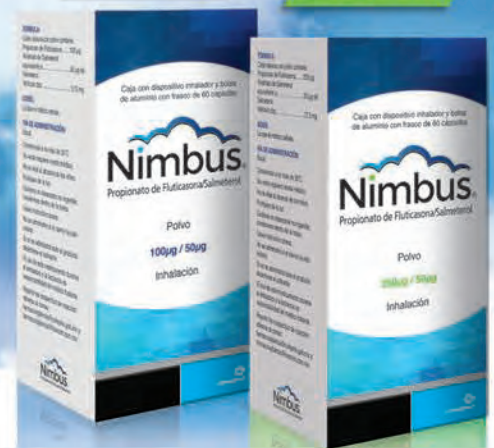
- ☁ Mejora la calidad de vida del paciente¹
- ☁ Seguridad y eficacia demostrada¹

☁ Aprobado para su uso a partir de los 4 años de edad²

Disponible en:

100µg / 50µg

250µg / 50µg



Código QR IPP NIMBUS



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com

REFERENCIA: 1. Castro-Rodríguez JA. Implicaciones del estudio GOAL en el asma infantil. An Pediatr (Barc) 2005;62(6):519-21 2. IPP

Nimbus Reg. No. 052M2016 SSA IV Num. Aviso 163300202C4168

Aire a todo pulmón

nuevo

Levante[®]

Furoato de Mometasona

Destape
el alivio

Tratamiento de **1a línea** en pacientes con **RINITIS ALÉRGICA** ¹

EFICACIA Y TOLERABILIDAD ²

Alta potencia

Efecto rápido y efectivo*

Menor riesgo de efectos adversos por su
baja concentración sistémica



Codigo QR IPP LEVANTE

*Inicio del efecto de 12h a 3d



www.liomont.com

Reg. No. 053M2016 SSA IV Num. Aviso: 163300202C4279

REFERENCIAS: 1. Management of Allergic Rhinitis and its impact on Asthma. Pocket Guide 2007 2. Sacre, JA. Prescripción de corticosteroides intranasales para la rinoconjuntivitis alérgica y rinosinusitis en la edad pediátrica. Revista Alergia México 2007;54(6):205-12



Mucoflux®

Salbutamol + Ambroxol

Antiasmático Mucolítico^{1,2,3}

Bronquitis y Asma Bronquial^{1,3}

- Acción expectorante y broncodilatadora^{1,2}
- Relaja los músculos bronquiales^{1,3}
- Mejora la función mucociliar^{1,3}
- Suprime sibilancias, disnea y tos^{1,3}

¡Aire hasta el
último alveolo!



 **LIOMONT**
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

www.liomont.com

BIBLIOGRAFIA: 1. Baeza, Javier A., Ma Elena García Armenta, and Patricia García. "Eficacia clínica de la combinación salbutamol-ambroxol-loratadina en el tratamiento de hiperreactividad bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, abierto." 30-34. 2. Patel, P. A., et al. "Spectrophotometric simultaneous estimation of salbutamol and ambroxol in bulk and formulation." Asian J Pharm Clin Res 4.3 (2011): 42-5. 3. Borrego, Pablo Cortés, et al. "Comparación de la eficacia y la tolerabilidad de la combinación salbutamol-ambroxol o del salbutamol en el tratamiento del asma bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio y paralelo." (2003): 226-233. Reg. Núm. 521M2003 SSA IV, No. de ingreso SSA. 16330020203656



COMPEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

Mesa Directiva 2018-2019

Presidenta

Dra. Blanca Estela del Río Navarro

Vicepresidente

Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales

Primera Secretaria

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Segunda Secretaria

Dra. Carol Vivian Moncayo Coello

Primer Tesorero

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Segundo Tesorero

Dr. Jaime Mariano del Río Chivardi

Órgano Oficial de:



ALAPE
Asociación Latino Americana
de Pediatría

Graphimedic, S.A. de C.V.

Director General

Dr. José Rosales Jiménez

Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Graciela González Cazañas

Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

Coordinación Gráfica y Diseño

D.C.G. Diego Lozano Saavedra



Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Editor:

Dr. José G Huerta López

Coeditor:

Dr. Gerardo T López Pérez

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Editores Asociados:

Dr. José Antonio Ortega

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Comité Editorial:

Dr. Renato Berrón Pérez

Dr. Francisco Javier Cuevas Schacht

Dr. José Santos Lozano Sáenz

Dr. David Mendoza Hernández

Dr. Ernesto Onuma Takane

Dr. David Paz Martínez

Dr. Alvaro Pedroza Meléndez

Dr. Francisco E Rivas Larrauri

Editor Científico Educativo:

Dr. Martín Penagos

Editores Asociados Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, *Uruguay*

Dr. Alejandro F Castellanos, *EUA*

Dr. Eduardo Egea, *Colombia*

Dr. Leonardo Greiding, *Argentina*

Dr. Manuel E Isart Fagundo, *El Salvador*

Dr. Lyndon Mansfield, *EUA*

Dr. Charles Naspits, *Brasil*

Dr. Rafael Oriol, *Francia*

Dr. Carlos Palma, *Portugal*

Dr. Olive Pérez, *España*

Dr. Gil Rodríguez, *EUA*

Dr. Natalio Salmón, *Argentina*

Dr. Juan F Schul, *Uruguay*

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas es el Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Los artículos y fotografías publicados son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción total o parcial de este número sólo podrá hacerse previa aprobación del Editor de la revista.

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas: Publicación cuatrimestral, un volumen (tres números) al año. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título núm. 7340. Certificado de Licitud de Contenido núm. 5294. Registro de Reserva del Derecho de Autor núm. 2540-93. Registro Postal PP-PROV-020-93; Autorizado por SEPOMEX. Toda correspondencia deberá dirigirse al Editor de la revista. Correo electrónico: alergia@medigraphic.com

Arte, diseño, composición tipográfica, pre-prensa, impresión y distribución por **Graphimedic, SA de CV**. Tel: 8589-8527 al 32.

E-mail: graphimedic@medigraphic.com **Impreso en México.**

Disponible en versión completa en internet: www.medigraphic.org.mx

Editorial

XXVI Congreso Nacional de Alergia,
Asma e Inmunología Pediátricas
Guadalajara, México 2019. 3
Dra. Blanca E. Del Río Navarro

Artículos originales

Efectos de la contaminación en la salud
respiratoria en la infancia. Parte 1 4
Rocío Aidee Castillo Cruz

Rinitis alérgica: tiempo de mejoría de
síntomas con inmunoterapia en pacientes
mexicanos y revisión de la literatura 8
Dr. Alain Zozaya García,
Dr. José G Huerta López,
Dr. Gerardo T López Pérez,
Dr., M.C. Luis García-Benítez

Artículos de revisión

Manejo y prevención de la anafilaxia 18
Elena del Rocío Muro Coronado,
Mónica Rodríguez González,
José Guadalupe Huerta López

Vitamina D y su papel en
el sistema inmune 26
Dr. Emmanuel Ramírez Sánchez,
Dr. Álvaro Pedroza Meléndez

Editorial

*26th National Congress on Pediatric Allergy,
Asthma and Immunology 3
Guadalajara, Mexico 2019.
Blanca E. Del Río Navarro, MD*

Original articles

*Effects of pollution on respiratory
health in childhood. Part 1 4
Rocío Aidee Castillo Cruz*

*Allergic rhinitis: time of improvement
of symptoms with immunotherapy in Mexican
patients and review of the literature 8
Alain Zozaya García, MD,
José G Huerta López, MD,
Gerardo T López Pérez, MD,
Luis García-Benítez MD, MSc*

Review

*Anaphylaxis management and prevention 18
Elena del Rocío Muro Coronado,
Mónica Rodríguez González,
José Guadalupe Huerta López*

*Vitamin D and its role in
the immune system 26
Emmanuel Ramírez Sánchez, MD,
Álvaro Pedroza Meléndez, MD*

XXVI Congreso Nacional de Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas Guadalajara, México 2019.

Dra. Blanca E. Del Río Navarro*

Estimados amigos, colaboradores y colegas:

Me es grato darles la bienvenida a este gran evento académico, el **XXVI Congreso Anual de COMPEDIA** en la bella ciudad de Guadalajara del 15 al 18 de mayo de 2019, en el **Hotel Hard Rock**.

Se tratarán temas muy actualizados sobre las patologías más frecuentes de las enfermedades alérgicas, empezando por las características normales y novedades de la respuesta inmune, sus alteraciones, con los que se abarcarán conocimientos en las enfermedades autoinmunes, la clasificación actual y manejo de inmunodeficiencias.

Así mismo, se abordarán temas con expertos nacionales e internacionales que tratarán alergia a ali-

mentos, el microbioma, contaminación y su relación con enfermedades respiratorias, inmunomodulación en infecciones recurrentes, uso y abuso de antibióticos, aspectos prácticos del tratamiento del asma, biológicos en la actualidad disponibles para uso de patologías alérgicas de piel (urticaria y dermatitis atópica) y en asma.

Talleres de inmunoterapia para médicos especialistas en alergia e inmunología. En fin, todo esto será un reto que, sin duda, acrecentará y reafirmará nuestros conocimientos para el diagnóstico y tratamiento de ellas.

Este congreso, además de ser de alta calidad académica, reúne todas las características para convivir de cerca con nuestros profesores, tutores, amigos y compañeros en un ambiente agradable y afable.

www.medigraphic.org.mx

* Presidente COMPEDIA 2018-2019.

Efectos de la contaminación en la salud respiratoria en la infancia. Parte 1

Rocío Aidee Castillo Cruz*

RESUMEN

El artículo se ha dividido en dos partes, establece la problemática de la contaminación ambiental y su papel como factor desencadenante de efectos adversos a la salud respiratoria en los niños. Actualmente, la contaminación del aire en diferentes estudios de revisión sistemática y cohorte en la literatura internacional se ha implicado como determinante de efectos a la salud, aportando evidencia con medidas puntuales de riesgo, por lo tanto, es relevante considerarlos en relación con padecimientos como el asma y otros de las vías aéreas superiores e inferiores en forma aguda o crónica. La salud ambiental infantil es fundamental durante el crecimiento y desarrollo de los niños desde la etapa gestacional hasta la adolescencia y puede propiciar cambios en el funcionamiento del genoma a través de mecanismos epigenéticos, que a su vez puede ser transgeneracional. Los factores ambientales y la contaminación aérea en particular, favorecen una mayor susceptibilidad a desarrollar problemas respiratorios e inmunológicos, entre otros, que pueden ser prevenibles estableciendo estrategias de detección y control. Sensibilizar al personal médico que atiende estos padecimientos es una herramienta que ayuda a identificar y actuar sobre este importante problema de salud pública, lo cual es el objetivo de esta revisión desde la perspectiva de la epidemiología ambiental.

Palabras clave: Contaminación ambiental, salud respiratoria, medidas de efecto, asma.

ABSTRACT

The article has been divided into two parts, establishes the problem of environmental pollution and its role as a triggering factor of adverse effects on respiratory health in children. Currently air pollution in different studies of systematic review and cohort in international literature has been implicated as a determinant of health effects, providing evidence with specific risk measures, therefore, it is relevant to consider them in relation to conditions such as asthma. and other upper and lower airways in acute or chronic form. Children's environmental health is fundamental during the growth and development of children from the gestational stage to adolescence and can lead to changes in the functioning of the genome through epigenetic mechanisms, which in turn can be transgenerational. The environmental factors and the pollution area in particular, favors a greater susceptibility to develop respiratory and immunological problems, among others, that can be preventable, establishing detection and control strategies. Sensitizing the medical staff that treats these conditions is a tool that helps identify and act on this important public health problem, which is the objective of this review from the perspective of environmental epidemiology.

Key words: Environmental pollution, respiratory health, measures of effect, asthma.

* Médico Pediatra Investigador en Ciencias Médicas. Departamento de Investigación en Epidemiología del Instituto Nacional de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

Los aspectos concernientes con el medio ambiente y la salud son el área de estudio de la salud ambiental, la cual está relacionada con todos los factores físicos, químicos y biológicos externos de una persona; es decir, engloba factores ambientales que podrían incidir en la salud, orientada a la prevención de las enfermedades y la creación de ambientes saludables. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que «el asma es la enfermedad más frecuente en niños».¹

La contaminación es la principal causa ambiental de enfermedad y muerte en el mundo hoy en día, responsable de un estimado de nueve millones de muertes prematuras en 2015, de las cuales el 92% de toda la mortalidad está relacionada con la contaminación que se observa en países catalogados como de ingreso bajo y medio,² además de la carga de enfermedad derivada de los problemas infecciosos; en México la morbilidad por infección respiratoria aguda es de 230 por cada 100,000 habitantes. A lo cual el cambio climático podría contribuir a exacerbar el problema de ésta y otras enfermedades, como las transmitidas por vectores, como ejemplo, dengue.³

La investigación sobre cómo afecta la contaminación ambiental en relación con la exposición a ozono y a partículas suspendidas en la Ciudad de México se ha realizado desde el siglo pasado. Una publicación de Romieu, Huerta y cols. en 1996 acerca de un estudio en niños mexicanos (5-13 años de edad) con asma leve evalúa la relación entre la exposición a ozono y el curso del asma infantil. Las disminuciones en la tasa de flujo espiratorio máximo se asociaron con el ozono, mientras que los síntomas respiratorios se asociaron con el nivel de ozono y la presencia de materia particulada ambiental (< PM₁₀).⁴

En un estudio de Chirino y Cols. en 2015 se tomaron muestras en el aire de diferentes zonas en la Ciudad de México para determinar su composición y distribución, observaron que las partículas PM₁₀ están constituidas por hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), metales, endotoxinas y otros compuestos que incluyen aluminio (Al), silicio (Si), fósforo (P), azufre (S), cloro (Cl), potasio (K), calcio (Ca), titanio (Ti), cromo (Cr), manganeso (Mn), hierro (Fe), níquel (Ni), cobre (Cu), zinc (Zn) y plomo (Pb). Los resultados de endotoxinas mostraron que las PM₁₀ recolectadas tanto de la zona industrial como de la zona comercial, 138.4 UE/mg y 170.4 UE/ mg respectivamente, no son muy diferentes. La importancia de la composición de esta materia particulada radica en la posibilidad de explicar los efectos biológicos asociados, debido a que las exposiciones inhalatorias son diferentes entre ciudades contaminadas. «Algunos de estos efectos son preocupantes y pueden estar relacionados con la adquisición de características nuevas, las cuales

pueden ser incluso más dañinas, como la invasión por parte de las PM₁₀ dirigido a las células epiteliales de pulmón».⁵

MECANISMOS DE DAÑO EN EL APARATO RESPIRATORIO

La contaminación aérea consta de una combinación compleja de compuestos con potencial tóxico debido a las diferentes fuentes de emisión, lo que agrega un problema para abordar su estudio con respecto a los efectos a la salud. Una vez en la atmósfera, estos contaminantes son afectados por la temperatura y humedad, lo que modifica su composición y toxicidad o propiedades biológicas de los compuestos resultantes. Así, el destino final de los contaminantes en la población es el aparato respiratorio en diferentes niveles, mientras que las partículas gruesas afectan principalmente las vías aéreas superiores, las partículas finas llegan a las vías respiratorias más pequeñas y alveolos, pasando por la nariz, donde también quedan atrapadas. La toxicidad de estas partículas depende de los productos químicos que contiene en su superficie. Los gases solubles en agua como el dióxido de azufre (SO₂) entran en acción con la superficie mucosa de las vías aéreas superiores mientras que el dióxido de nitrógeno, menos soluble, tiene mayor posibilidad de llegar a los alveolos (*Cuadro I*).⁶

SUSCEPTIBILIDAD EN LOS NIÑOS A LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Actualmente, existen diferentes proyectos de estudio orientados a comprender la compleja interacción entre estos factores de exposición ambiental que favorecen o incluso determinan la presencia de efectos adversos en la salud en la población de mayor riesgo, la infantil.³ Por lo que es relevante considerarlos como parte del cuidado integral del crecimiento y desarrollo durante la etapa pediátrica.

Los siguientes son argumentos que apoyan porque los niños pueden estar más expuestos a diferentes contaminantes:

- Los factores ambientales influyen en el progreso de las enfermedades respiratorias del niño desde la gestación (ventana crítica) y a lo largo de toda la infancia e incluso adolescencia (*Cuadro II*).
- Los niños son más susceptibles que los adultos a la exposición ambiental por sus características anatómicas, actividad física e inmadurez fisiológica.
- Están en proceso de crecimiento, su sistema inmunológico y mecanismos de desintoxicación no están completamente desarrollados.

Cuadro I. Niveles de referencia de contaminantes aéreos y efectos a la salud humana según la OMS.⁷

Dióxido de nitrógeno (NO ₂)	40 µg/m ³ de media anual 200 µg/m ³ de media en 1 h	Estudios epidemiológicos han revelado que los síntomas de bronquitis en niños asmáticos aumentan en relación con la exposición prolongada al NO ₂ . La disminución del desarrollo de la función pulmonar también se asocia con las concentraciones de NO ₂ registradas (u observadas) actualmente en ciudades europeas y norteamericanas
Ozono (O ₃)	100 µg/m ³ de media en 8 h	El exceso de ozono en el aire puede producir efectos adversos de consideración en la salud humana. Puede causar problemas respiratorios, provocar asma, reducir la función pulmonar y originar enfermedades pulmonares
Partículas finas (PM _{2.5})	10 µg/m ³ de media anual 25 µg/m ³ de media en 24 h	De acuerdo a la OMS incluso en la Unión Europea, donde las concentraciones de PM de muchas ciudades cumplen los niveles fijados en las directrices, se estima que la exposición a partículas de origen antropogénico reduce la esperanza media de vida en 8.6 meses
Partículas gruesas (PM ₁₀)	20 µg/m ³ de media anual 50 µg/m ³ de media en 24 h	Se estima que una reducción media anual de las concentraciones de partículas (PM ₁₀) de 35 microgramos/m ³ , común en muchas ciudades en desarrollo, a 10 microgramos/m ³ , permitiría reducir el número de defunciones relacionadas con la contaminación en aproximadamente un 15%

Cuadro II. Etapas del desarrollo del aparato respiratorio de acuerdo a la edad gestacional y su desarrollo pre- y postnatal.⁸

Embrionaria	0 a 7 semanas	Formación de surco laringotraqueal. Desarrollo de tráquea, bronquios principales, lobulares y segmentados
Pseudoglandular	7 a 17 semanas	Ramificación de las vías respiratorias segmentarias y formación de los bronquiolos terminales. Desarrollo de vasos sanguíneos y diferenciación de células epiteliales
Canicular	17 a 27 semanas	Desarrollo de bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares, alveolos y de la barrera alveolo-capilar
Sacular	27 a 36 semanas	Adelgazamiento de las paredes alveolares e incremento de intercambio de gases
Alveolar	37 semanas hasta 18 a 20 años	Desarrollo alveolar y de la microvascularización pulmonar

Adaptado de: Praena CM.

d) La puerta de entrada más importante de los tóxicos en la infancia es la vía respiratoria, seguida de la vía oral en los primeros meses.⁸

- Alérgenos inhalados (ácaros del polvo doméstico, mascotas, pólenes).
- Contaminación del aire (intra- y extradomiciliaria).

Con respecto a los efectos de la contaminación en las vías respiratorias, se han identificado algunas áreas relacionadas en la causalidad y exacerbación del asma como las siguientes:⁹

- Exposiciones: dieta materna, ausencia o tiempo menor de tres meses de lactancia materna, dieta en la infancia, contaminantes ingeridos.
- Infección por virus respiratorios.
- Medicamentos (algunos antibióticos y paracetamol).
- Combustión industrial (incineradores); fuegos artificiales y hogueras (contaminantes inhalados).
- Aire acondicionado o humidificadores.
- Humo de tabaco pasivo (prenatal y postnatal).
- Combustión doméstica (cocina, calefacción y velas).
- Productos químicos inhalados (compuestos orgánicos volátiles, cloro, ftalatos).
- Vivienda y características de humedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. [Consultada 3/07/2018] Disponible en: <https://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
2. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN et al. The lancet commission on pollution and health. *Lancet*. 2018; 391: 462-512. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32345-0.
3. Riojas RH, Quezada JM, Zúñiga BP, Hurtado DM. Climate change and potential health effects in mexican children. *Ann Glob Health*. 2018; 84 (2): 281-284. doi: <http://doi.org/10.29024/aogh.915>.
4. Romieu I, Meneses F, Ruiz S, Sienna JJ, Huerta J, White MC et al. Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children living in México City. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 300-307. doi: 10.1164/ajrccm.154.2.8756798.
5. Chirino YI, Sánchez PY, Osornio-Vargas A, Rosas I, García-Cuellar C. Sampling and composition of airborne particulate matter (PM₁₀) from two locations of Mexico City. *Data Brief*. 2015; 4: 353-356.

6. Ubilla C, Yohannessen K. Contaminación atmosférica efectos en la salud respiratoria en el niño. *Rev Med Clin Condes*. 2017; 28: 111-118.
7. *Calidad del aire y salud*. Organización Mundial de la Salud. [Consultado el 13/07/2018] Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
8. Praena CM. Factores ambientales y patología respiratoria del niño. *Pediatr Integral*. 2016; 20: 103-108.
9. Dick S, Friend A, Dynes K et al. A systematic review of associations between environmental exposures and

development of asthmain children aged up to 9 years. *BMJ Open*. 2014; 4: e006554. doi: 10. 1136/bmjopen-2014006554.

Dirección para correspondencia:
Rocío Aidee Castillo Cruz
Insurgentes Sur Núm. 3700 Letra C,
Insurgentes Cuicuilco, 04530,
Ciudad de México, México.
E-mail: rcastilloc@pediatria.gob.mx
rocio.castillo@gmail.com
Orcid: 000154183680

Rinitis alérgica: tiempo de mejoría de síntomas con inmunoterapia en pacientes mexicanos y revisión de la literatura

Alain Zozaya García MD,* José G Huerta López MD,**
Dr. Gerardo T López Pérez,*** Luis García-Benítez MD, MSc****

RESUMEN

Introducción: La rinitis alérgica es una enfermedad caracterizada por síntomas como rinorrea, prurito nasal, congestión nasal y estornudos. El tratamiento incluye esteroides nasales, antihistamínicos, descongestivos nasales e inmunoterapia. Este último tratamiento tiene la propiedad de modificar el curso natural de la enfermedad. **Objetivo:** Conocer el tiempo que transcurre para la mejoría de los síntomas de los pacientes posterior al inicio de la inmunoterapia. **Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes de 1-17 años con tratamiento de inmunoterapia secundario a rinitis alérgica, en el periodo de 2014 al 2015. El tiempo de mejoría se definió como el tiempo transcurrido a partir del inicio de la inmunoterapia hasta la disminución de la severidad o ausencia de los síntomas. **Resultados:** Se incluyeron un total de 100 pacientes con una edad media de 10 años. El tiempo de tratamiento fue de dos a 84 meses con una media de 27 meses. Se encontró que el 75% de los pacientes que recibieron inmunoterapia presentó mejoría según la clasificación de severidad de la rinitis alérgica. El tiempo promedio de mejoría de los síntomas fue de 7.5 meses. **Conclusión:** El tiempo de mejoría clínica de los pacientes con rinitis alérgica que recibieron inmunoterapia fue relativamente menor que la reportada en la literatura mundial.

Palabras clave: Rinitis alérgica, tratamiento de inmunoterapia, tiempo de mejoría.

ABSTRACT

Introduction: Allergic rhinitis is a disease characterized by symptoms such as rhinorrhea, nasal itching, nasal congestion and sneezing. The treatment includes nasal steroids, antihistamines, nasal decongestants and immunotherapy. This last treatment has the property of modifying the natural course of the disease. **Objective:** To know the time that elapses for the improvement of the symptoms of the patients after the beginning of the immunotherapy. **Material and methods:** This is a retrospective study in which patients aged 1-17 years were included with treatment of immunotherapy secondary to allergic rhinitis, in the period from 2014 to 2015. The improvement time was defined as the time elapsed from the beginning of the immunotherapy until the decrease in the severity or absence of symptoms. **Results:** A total of 100 patients with an average age of 10 years were included. The treatment time was

* Especialista en Pediatría.
** Jefe del Departamento de Alergias.
*** Médico adscrito del Servicio de Alergia.
**** División de Cirugía Cardiovascular.

from 2 to 84 months with an average of 27 months. It was found that 75% of the patients who received immunotherapy presented improvement according to the severity classification of allergic rhinitis. The average time to symptom improvement was 7.5 months. **Conclusion:** The time of clinical improvement of patients with allergic rhinitis who received immunotherapy was relatively lower than that reported in the world literature.

Key words: Allergic rhinitis, immunotherapy treatment, improvement time.

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad caracterizada por síntomas como rinorrea, prurito nasal, congestión nasal y estornudos, secundaria a una inflamación mediada por IgE, su diagnóstico se realiza mediante la clínica y se confirma por medio de IgE específica, *prick test*.

La rinitis alérgica es una enfermedad frecuente que ha ido en incremento en los últimos años. Se estima que el 25% de todos los niños tiene algún problema de alergia. Fernández y cols., en Tucson, Ariz, evaluaron la historia natural de rinitis alérgica diagnosticada por médico, en los primeros años de la vida, 42% de todos los niños presentó rinitis alérgica a la edad de seis años. La mitad de estos niños había experimentado el desarrollo de esta patología en el primer año de vida. Estos niños que desarrollaron rinitis alérgica antes del año tuvieron más síntomas respiratorios a la edad de seis años y un diagnóstico más factible de asma.^{1,9}

En 1991 se creó el estudio internacional de asma y alergias en la niñez (ISSAC), el cual reporta la tasa de rinoconjuntivitis alérgica en un rango de 1.4-39.7% en adolescentes, y 0.8-14.9% en niños de seis y siete años.^{5,6}

El 40% de los pacientes con asma tiene rinitis alérgica, en la población latina se ha encontrado una asociación entre rinitis alérgica y asma de hasta el 71%. En México, se reporta una prevalencia que va de 4.6% a 42%.^{1,4} Aun cuando la rinitis alérgica afecta a todos los estados de la república, se observa una mayor incidencia en la Ciudad de México y en los niños de seis a 12 años predominantemente.⁴

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica se incluyen la introducción temprana de alimentos, tabaquismo materno o paterno en el primer año de vida, enfermedades alérgicas en los padres, presencia de perro en casa, niveles elevados de IgE de los nueve meses a los seis años. Éstos son los grupos de mayor riesgo de padecer rinitis alérgica. Se ha visto que la RA es un problema de salud a nivel mundial debido al incremento de la población mundial cada año y mayores factores de riesgo ambientales. En el embarazo los riesgos encontrados fueron el uso de corticoides, levotiroxina, tabaquismo, prematuridad, cesárea.^{1,6}

Actualmente se ha visto que el tratamiento con inmunoterapia específica es el único que modifica el curso natural de la enfermedad, y evitar la progresión a asma.

En México no se cuenta con evidencias sobre el tiempo que se debe administrar la inmunoterapia, y sobre todo el tiempo en el que inicia la mejoría de los síntomas.

Por lo anteriormente expuesto, el objetivo del trabajo fue estimar el tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica de los pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, tratados con inmunoterapia subcutánea o por vía oral. Con esto se buscaba establecer una pauta en el tratamiento de esta enfermedad para consideraciones futuras en la práctica clínica.

Existen múltiples estudios que hablan sobre la eficacia de la inmunoterapia a largo plazo; sin embargo, en pacientes mexicanos esta información es escasa, no se conoce el tiempo en que presentan mejoría de síntomas e incluso curación de la rinitis alérgica.

CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD

La clasificación de las guías de la ARIA incluye:

- Intermitente: menor de cuatro días a la semana y menor de cuatro semanas consecutivas.^{3,19}
- Persistente: mayor de cuatro días a la semana y cuatro semanas consecutivas.^{3,19}
- Leve: sueño normal, no afecta las actividades diarias, deportivas, no afecta la escuela o el trabajo, síntomas presentes, pero no molestos.^{3,19}
- Moderada-severa: cuando existe alteración del sueño, interferencia en actividades diarias, interfiere en la actividad escolar o de trabajo y síntomas molestos, de tal modo que podemos tener rinitis alérgica leve intermitente o persistente y moderada-severa intermitente o persistente.^{1,3,19}

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Al examen físico podemos encontrar inyección conjuntival, lagrimeo, secreción hialina, en párpados se observan ojeras alérgicas como consecuencia de la obstrucción venosa por congestión nasal, dolor sobre los senos nasales a la presión, en boca podemos encontrar hiperplasia gingival y anomalías dentarias por respiración oral y rinitis crónica, signo de Dennie-Morgan: doble pliegue palpebral inferior por edema palpabral, surco nasal transversal por saludo alérgico, sombra palpebral inferior, lengua geográfica, mayor protrusión de arco dental superior por respiración oral.^{1,3,19}

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- **Recuento de eosinófilos** en sangre periférica, se considera como eosinofilia > 750 eosinófilos/mm³. Es un marcador poco sensible e inespecífico de atopia, aunque la rinitis alérgica puede cursar sin eosinofilia.^{1,19}
 - **Citología nasal:** análisis de secreción nasal o de la mucosa nasal, el predominio de eosinófilos sugiere patología alérgica y la ausencia de eosinófilos no descarta causa alérgica.³
- **IgE sérica total:** es muy solicitada en la práctica pediátrica; sin embargo, sola tiene un bajo índice para predecir rinitis alérgica.^{1,5}
- **IgE específica:** permite el diagnóstico definitivo de la rinitis alérgica, existen pruebas cutáneas *in vivo* o radioinmunoanálisis, ELISA y FAST *in vitro*.^{1,3,19}
- **Prueba cutánea:** se considera el principal medio de diagnóstico etiológico de la rinitis alérgica, ya que cuenta con un menor costo y mayor sensibilidad.
- **Citología nasal:** constituye una herramienta útil para evaluar la respuesta al tratamiento y evolución. Se realiza mediante dos formas:
 - Análisis de la secreción nasal.
 - Análisis de la mucosa nasal, el predominio de eosinófilos sugiere patología alérgica y la ausencia de eosinófilos no descarta el diagnóstico.
- **Rinofibroscopia:** es el mejor método para examinar el interior de las fosas nasales para valorar color, septum, cornetes, presencia de pólipos, hipertrofia de cornetes o adenoides, se puede valorar orificios de la trompa de Eustaquio.¹
- **Imágenes:** Rx de senos paranasales en donde se puede establecer: edema de mucosa mayor de 5 mm y líquido en senos paranasales.^{1,8,19}
- **Prueba de provocación nasal:** permite establecer el diagnóstico etiológico al reproducir los síntomas una vez que el paciente se ha expuesto al antígeno, pero implica un riesgo clínico.^{1,2}

Prueba cutánea: para esta prueba se dispone de una amplia selección de alérgenos, los resultados son inmediatos, permiten demostrar la presencia de IgE específica en la piel. Se introduce extractos recombinantes de pólenes, hongos, ácaros, venenos, látex, alimentos, siempre y cuando se incluya la mayoría de los epítopes de los alérgenos naturales, se aplican directamente los alérgenos en la piel, se punciona sobre la piel creando una reacción intradérmica y se mide a los 15 min la roncha que presentó con los diferentes antígenos puestos.

Se debe realizar con un control positivo, que en la mayoría de los casos se utiliza histamina que por sí sola

ocasiona ronchas y eritema con prurito. También se utiliza un control negativo, se administra agua o solución fisiológica, esto permite identificar reacciones inespecíficas de enfermos con dermatografismo. Si el control negativo ocasiona una roncha, se invalida la prueba, se tiene que tomar en cuenta la calidad de los extractos, la edad de aplicación ya que la reactividad cutánea disminuye en edades avanzadas, las variaciones estacionales en las alergias a los pólenes, ya que la reactividad cutánea aumenta después de la estación polínica, fármacos como los antihistamínicos que suprimen la reactividad cutánea. Cuando un resultado sale positivo se tiene que correlacionar con la historia clínica para hacer el diagnóstico definitivo, este método es el más utilizado en la actualidad hasta llegar a convertirse en el estándar de oro para el diagnóstico.^{1-3,5,19}

TIPOS DE TRATAMIENTOS

El tratamiento de la rinitis alérgica va encaminado a disminuir los síntomas, permitir un adecuado paso de aire por las fosas nasales, disminuir la inflamación, disminuir las secreciones, evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

- **Educación:** el reconocimiento de la rinitis como enfermedad crónica permite la comprensión de los familiares y el niño sobre el impacto a la calidad de vida.
- **Control ambiental:** Es importante conocer la identificación de los desencadenantes que influyen en la inflamación de la vía aérea, esto es un paso importante para la prevención ya que evitando los alérgenos se logra disminuir los síntomas y un menor requerimiento de tratamiento farmacológico.¹
- **Medidas de control ambiental:**
 - **Evitar contaminantes ambientales.** El humo del tabaco contiene gran cantidad de sustancias que tiene efecto perjudicial en la vía aérea.^{1,8}
 - Evitar alérgenos.
 - Ácaros, la reducción en el medio ambiente de ácaros favorece el control de la rinitis alérgica, se deben retirar las alfombras, se debe contar con muebles fáciles de limpiar, la limpieza se debe realizar con trapos húmedos y no con plumeros, evitar muñecos de peluche, lavarlos con agua caliente o congelarlos por 20 min, cubrir con fundas antialérgicas colchones y almohadas, lavar sábanas con agua caliente, limpiar los filtros de aire acondicionado.^{1,8}

- Alérgenos animales, se encuentran en orina, saliva, conducto anal, se debe evitar la exposición a gatos, se debe realizar baño rutinario de animales domésticos.^{1,8}
- Pólenes, proviene de las malezas, árboles y se trasladan por el viento, evitar la exposición es casi imposible pero la concentración disminuye al mantener las ventanas cerradas durante la noche y abrirlas durante la mañana.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

ANTIISTAMÍNICOS

Son antagonistas de los receptores de histamina de tipo H1, se observa una disminución de los síntomas como rinorrea hialina, prurito nasal y estornudos. Son la primera línea de tratamiento en rinitis leve intermitente y moderada severa intermitente. Su clasificación es la siguiente:

Primera generación

Clorfenamina, bromfeniramina, ciproheptadina, clorpiramina, difenhidramina, hidroxicina.

Éstos producen somnolencia, atraviesan la barrera hematoencefálica, producen aumento del apetito, poseen también actividad anticolinérgica, serotoninérgica, por lo que se reserva su uso en personas sensibles como choferes de automóviles y no se recomienda la utilización conjunta con depresores del sistema nervioso central.^{1,3}

Segunda generación

Azelastina (uso tópico nasal), levocabastina (uso tópico nasal). Han demostrado actividad antihistamínica tópica similar a la loratadina. La fexofenadina no presenta cambios electrocardiográficos.^{1,3}

Cetirizina. Es uno de los antihistamínicos más potentes con un efecto desde los 40 min de su administración, posee también efecto antiinflamatorio e inhibidor de citocinas.

Loratadina. Además del efecto antihistamínico también posee un efecto antiinflamatorio inhibidor del ICAM 1 de las células epiteliales, posee menor efecto sedante, no presenta alteraciones electrocardiográficas al combinarlo con otros fármacos.

Tercera generación

Fexofenadina, desloratadina, desmetil-astemizol.^{1,3}

Las Guías ARIA recomiendan antihistamínicos de segunda generación, su uso es una a dos veces por día, no desarrollan taquifilaxia, no ocasionan sedación, sin efectos anticolinérgicos, tienen rápido efecto en síntomas nasales menor de una hora; sin embargo, se deben

tomar en cuenta sus efectos adversos como el astemizol y la terfanadina que se reportaron casos de taquicardia ventricular, *torsade de pointes*, prolongación del QT al ser administrados con antimicóticos azoles, macrólidos, quininas y jugo de toronja tras competir con las enzimas encargadas de su metabolismo hepático.^{3,19}

DESCONGESTIVOS

Se debe revisar que la congestión nasal no sea de causas estructurales como desviación del tabique nasal, tumores, hipertrofia de cornetes, pólipos nasales, procesos infecciosos; en caso de que no sea ocasionado por daño estructural se utilizan descongestivos tópicos o sistémicos, que son vasoconstrictores alfa agonistas que disminuyen el flujo venoso sinusoidal.^{1,20} Se dividen en los siguientes:

- Simpaticomiméticos de corta duración: como la efedrina, nafazolina, fenilefrina, tetrahidrozolina.
- Simpaticomiméticos de larga duración: oximetazolina, xylometazolina, con duración del efecto de minutos hasta 12 horas; sin embargo, el uso excesivo produce mecanismo de rebote vasoconstrictor después de utilizarlos más de siete días, no se recomienda el uso en niños menores de dos años e hipertensos.^{1,19,20}

CROMOGLICATO DE SODIO

Su efecto es preventivo y desinflamatorio, estabiliza la membrana celular y disminuye la respuesta alérgica, se aplica 3-4 veces por día antes de la exposición al alérgeno.^{1,20}

BROMURO DE IPRATROPIO

Es un derivado de la atropina, un anticolinérgico que bloquea los receptores de acetilcolina y disminuye la hipersecreción de la mucosa nasal disminuyendo la rinorrea.^{1,19,20}

ESTEROIDES NASALES

Son la piedra angular del tratamiento junto con los antihistamínicos en la rinitis alérgica, tienen su mayor efecto modificando la síntesis proteica; se difunde a través de la membrana celular uniéndose al receptor de glucocorticoide específico llamado elemento de respuesta al esteroide en la cadena del ADN C5, suprime la transcripción genética, además se han encontrado múltiples efectos en los que destacan: inhibición de los mediadores de leucotrienos, inhibición de la activación de LT, disminución de la producción de IL-2, IL-4, IL-5 y disminución de los números de eosinófilos circulantes

con disminución de la vida del eosinófilo, inhibición de la producción de factor estimulante de colonias de macrófagos y mastocitos (GM-CSF), disminución del número de células cebadas, disminución de los niveles de histamina, disminución de los macrófagos y monocitos circulantes, inhibición de la liberación de IL-1, TNF- α , lo que produce mejoría en la sintomatología nasal, rino-rrhea, estornudos, obstrucción nasal, con efecto superior comparado con descongestivos, antihistamínicos y cromoglicato; sin embargo, su uso prolongado y uso a altas dosis producen efectos adversos tales como disminuir el crecimiento óseo; sin embargo, los esteroides tópicos se consideran de uso seguro con mayores efectos adversos locales como irritación, epistaxis y candidiasis.^{1,3,5,8,12,19,20}

Se consideran como de primera línea en el tratamiento, en rinitis alérgica moderada/severa persistente. El efecto se comienza a observar de 6-12 horas pero su efecto máximo es por varios días.^{1,3} Se deben aplicar los esteroides intranasales correctamente para un adecuado resultado. Se aplica una a dos veces por día en cada fosa nasal, antes de usar se debe agitar correctamente el envase, tapar una fosa nasal, inclinar la cabeza hacia adelante manteniendo la botella en posición vertical, insertar el aplicador nasal en la fosa nasal, presionar el aplicador y aspirar suavemente a través de la fosa nasal, exhalar a través de la boca y repetir el procedimiento en la otra fosa nasal.^{1,3,5,8,12,19,20}

ANTILEUCOTRIENOS

Son antagonistas de los cistein-leucotrienos, se utilizan como tratamiento adyuvante en el control de síntomas, se administran en combinación con antihistamínicos, la administración de ambos presenta mejoría de los síntomas superior a la administración de uno solo.^{1,19}

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia consiste en la administración repetida y prolongada de alérgenos específicos para personas alérgi-

cas mediadas por IgE para reducir la severidad de la enfermedad. Potencialmente reduce los síntomas a largo plazo; la eficacia de la inmunoterapia para pólenes, pastos, olivo, abedul, ácaros, caspa de gato, está bien documentada, en mejoría de los síntomas y la disminución del uso de medicamentos y en la mejoría de la calidad de vida.

Varney y colaboradores muestran una reducción de síntomas y el uso de medicamentos, la inmunoterapia supera al antihistamínico y es equivalente al esteroide nasal a dosis habituales, se ha observado en estudios recientes la reducción de la evolución natural de la enfermedad de rinitis alérgica a asma.^{1,19,20}

Para iniciar inmunoterapia se debe contar con las siguientes condiciones:

- Alergias mediadas por IgE confirmadas por pruebas cutáneas o IgE específica.
- Demostrar la implicación de un alérgeno.
- Disponer de extractos de alta calidad estandarizados que hayan demostrado eficacia.
- No existir contraindicaciones.

Administración

La primera y la mejor estudiada es la vía subcutánea, existen también vía oral, sublingual, nasal y bronquial. Con el objetivo de disminuir los efectos adversos existen diversos estudios que evidencian que también la vía de administración sublingual-deglutida e intranasal son alternativas viables con buenos resultados.

Se administran dosis crecientes de diluciones del alérgeno hasta llegar a la dosis que no induce reacciones adversas (dosis máxima de tolerancia) se administran dosis determinadas de alérgenos de 3-4 μ g hasta 16-20 μ g con una duración del tratamiento de 3-5 años, se ha visto un beneficio y menor riesgo.

La administración consiste en una fase de inducción con inyecciones semanales que varían entre 9-16 semanas.^{1,3,5,8,12,19,20,25}

Existen diferentes modelos de administración: dosis altas para llegar a la dosis de mantenimiento más rápido

Cuadro I. Se observan los fármacos que disminuyen los síntomas de rinitis alérgica, marcados como positivo.²

Medicamentos	Prurito	Rinorrea	Estornudos	Obstrucción	Anosmia
Antihistamínicos nasal	++	+++	++	+	-
Antihistamínico oral	+++	+++	+++	+	-
Corticoides tópicos	+	+++	+++	+++	+
Corticoides orales	+	+++	+++	+++	++
Antileucotrienos	-	+	-	++	-
Bromuro de ipratropio	-	++	-	-	-
Descongestionantes	-	-	-	+++	-
Cromoglicato	+	+	++	+	-

como la inmunoterapia rápida, la cual llega a dosis terapéuticas en pocas semanas, se administran dosis altas en poco tiempo o la inmunoterapia cluster que administra varias dosis en un mismo día, aumentando cada semana y llegando a la dosis de mantenimiento en dos a seis semanas.

Indicaciones

Las indicaciones para administración de inmunoterapia son las siguientes

- Pacientes con rinitis alérgica provocada por gatos, pólenes, árboles, cucarachas, malezas, ácaros.
- Cuando existe dificultad para controlar la rinitis alérgica con medicamentos.
- Niños de 6-14 años de edad con asma leve persistente y en adultos con asma moderada persistente.
- Niños con rinitis alérgica para prevenir el desarrollo de asma.
- Falta de respuesta al control ambiental y farmacológico.
- Reacciones sistémicas por picadura de abejas, avispas, asociadas a síntomas cardiovasculares y respiratorios, demostrada por la presencia de IgE específica.
- Síntomas severos e incapacitantes; pérdida de días de escuela o trabajo, que tengan visitas frecuentes a urgencias, alteración del sueño, concentración y productividad disminuida en el trabajo o escuela que nos traducen una mala calidad de vida.
- Presencia de rinosinusitis crónica, otitis media recurrente.^{1,3,5,8,12,19,20,25}

Mecanismo de acción

Bloquea la liberación de mediadores reduciendo la acumulación de células Th2, impidiendo la activación de células B y la síntesis de IgE dependiente de IL-4, existe una desviación de la reacción alérgica, diferenciación preferencial de células de Th2 a Th1, el cambio del perfil de citocinas para IL-2 e INF gamma resulta en una inhibición de la producción de IgE dependiente de IL-4 y disminución de la producción de IL-4, se disminuye la activación de las células cebadas por una carencia de producción de IL-3, también se observa disminución de la producción de IgE y la producción de factores liberadores de histamina. La disminución de la actividad de células cebadas que resulta en una disminución de la liberación de mediadores que ocasionan disminución de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y disminución de factores PAF y quimiotácticos de eosinófilos, la disminución de IL-5 y la actividad de eosinófilos resultan en menor inflamación y menor destrucción.

En general la acción de la inmunoterapia por células es la siguiente:

- **Mastocitos:** disminuye la liberación de mediadores y disminución en la producción de citocinas proinflamatorias.
- **Células T:** aumenta la secreción de IL-10, TGF- β , induce células T reguladoras y disminuye el número de células T en la respuesta tardía.
- **Células B:** disminuye la producción de IgE específica e incrementa la producción de IgG4 e IgA, inhibe la presentación de antígenos por IgE.
- **Basófilos:** disminuye la liberación de mediadores proinflamatorios.
- **Eosinófilos:** disminución del número de eosinófilos en tejidos y disminución de la liberación de mediadores.
- **Células dendríticas:** inhibe la presentación de antígeno mediada por IgE.^{1,3,5,8,12,19,20}

Riesgos

El mayor riesgo es la anafilaxia que puede tener un desenlace fatal, por lo que debe estar en manos de los inmunoalergólogos, en paciente con asma existe un mayor riesgo de broncoconstricción.

Las reacciones pueden ser locales o sistémicas, se pueden presentar en los primeros 30 min, en las reacciones sistémicas por lo regular inician antes de los 20 min de la aplicación, pueden llegar desde rinitis alérgica, desencadenar crisis asmática, urticaria, angioedema hasta el shock anafiláctico, que ameritan tratamiento de urgencias y reevaluación del programa de inmunoterapia por lo que se sugiere mantener en observación por 30 min después de la aplicación de la inmunoterapia.^{1,3,5,8,12,19,20}

Contraindicaciones de la inmunoterapia

- Pacientes con condiciones médicas que reducen la respuesta a reacciones alérgicas sistémicas.
- Asma severa o mal controlada.
- Dificil administración de forma correcta como pacientes psiquiátricos, neurológicos.
- Administración peligrosa de adrenalina: angina inestable, infarto al miocardio, arritmias severas, hipertensión arterial no controlada.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Enfermedad pulmonar grave.
- Reacción sistémica a inmunoterapia previa.
- Mala adherencia al tratamiento.

Causas de fracaso de la inmunoterapia

- Utilización de extractos no estandarizados.
- Uso de dosis no óptimas.

- Incumplimiento del tratamiento.
- Desarrollo de nuevas sensibilizaciones durante el tratamiento.
- Inadecuado diagnóstico de los alérgenos relevantes.

Eficacia en la evolución de la enfermedad:

Se ha sugerido por varios autores el inicio temprano de la inmunoterapia en la marcha alérgica, con el fin de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica. Se realizó un estudio PAT (*preventive allergy treatment*) multicéntrico en Europa con 210 niños de cinco a 13 años de edad, divididos en dos grupos, uno que recibe tratamiento con inmunoterapia y otro con tratamiento únicamente farmacológico, en el cual se observó que durante tres años nunca presentaron sintomatología de asma, se demostró disminución significativa de los síntomas comparado con placebo.

A los tres años se observó reducción del riesgo de padecer asma comparado con el grupo placebo.^{1,3,5,8,12,19,20}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes de 1-17 años con tratamiento de inmunoterapia secundario a rinitis alérgica, quienes acudieron a la consulta de alergología en el periodo de 2014 al 2015. El tiempo de mejoría se definió como el tiempo transcurrido a partir del inicio de la inmunoterapia hasta la disminución de la severidad o ausencia de los síntomas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conformó una base de datos en el programa de cómputo Excel, donde se hizo la captura de la información de todas las variables propuestas en el estudio. Posteriormente se trasladó la información al programa SPSS v. 21 en donde se realizó el análisis de tipo descriptivo, para las variables continuas se calculó la media y para las variables nominales y ordinales se estimó su moda y mediana. Los resultados finales se presentan en cuadros y gráficas.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 110 expedientes electrónicos de pacientes con rinitis alérgicas que acudían para recibir inmunoterapia, 10 se excluyeron por falta de datos quedando de esta forma 100 pacientes para el análisis.

Del total de la muestra, 36 (36%) fueron del sexo femenino y 64 (64%) fueron del sexo masculino (*Figura 1*).

La edad media fue de 10 años, con una desviación estándar de 3.99, una moda de ocho y una mediana de ocho, la edad más baja fue dos años y la más alta 17 años.

En cuanto al método diagnóstico utilizado, al 94% (94) de los pacientes se le realizó pruebas cutáneas con

alérgenos estandarizados IPI «*prick test*» y a 6% (6) se le realizó IgE específica (*Figura 2*).

El modo de administración de la inmunoterapia fue como sigue: a 78 pacientes (78%) se administró inmunoterapia subcutánea y a 22 (22%) inmunoterapia vía oral-sublingual (*Figura 3*).

En cuanto a la severidad de la rinitis alérgica, según la clasificación de la ARIA se encontró: rinitis alérgica leve intermitente (RALI) 11 (11%), rinitis alérgica leve persistente (RALP) 21 (21%), rinitis alérgica moderada severa intermitente (RAMSI) cuatro (4%), y rinitis alérgica moderada severa persistente (RAMSP) 64 (64%) (*Figura 4*).

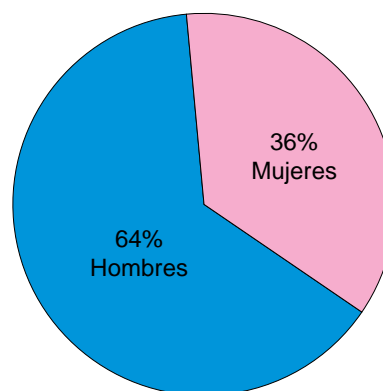


Figura 1. Distribución de género de la población.

Cuadro II. Muestra la edad en años.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad en años	100	15	2	17	10	3.99

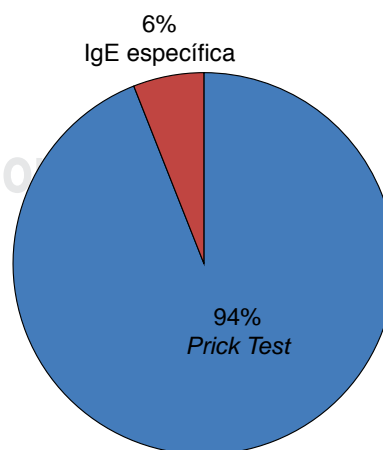


Figura 2. Método diagnóstico.

Del total de los 100 pacientes incluidos, 94 no presentaron reacciones adversas a la administración de la inmunoterapia y sólo seis presentaron reacciones adversas locales como eritema en sitio de aplicación.

La media del tiempo de tratamiento fue de 27.9 meses, con una desviación estándar de 23.12, el menor tiempo fue dos meses y el mayor tiempo de tratamiento fue de 84 meses.

En cuanto a la mejoría clínica con disminución de la severidad de la rinitis alérgica según la clasificación de ARIA, se encontró que 65 pacientes (65%) presentaron mejoría a partir del inicio de administración de inmunoterapia y 35 (35%) no presentaron mejoría, de los cuales 10 (30%) presentaron mejoría sintomática pero continua en RALI (Figura 5).

En cuanto al tiempo de mejoría de los 65 que la presentaron a partir del inicio de administración de la inmu-

noterapia, confirmada con disminución de la severidad de la rinitis alérgica según la clasificación de ARIA, el menor tiempo fue de dos meses y el mayor tiempo en presentar mejoría clínica fue 48 meses, con una media de 7.58 meses.

DISCUSIÓN

En la actualidad la rinitis alérgica es una de las enfermedades de tipo alérgico más comunes y se considera un problema de salud a nivel mundial con alta incidencia. El tratamiento de inmunoterapia en la rinitis alérgica es el único capaz de modificar el curso natural de la enfermedad y así evitar la progresión a asma, por lo que este tratamiento se encuentra en constante investigación y reportado en diferentes estudios.

En este trabajo de investigación en los resultados en cuanto al sexo se observó predominancia de hombres en un 64% con una relación 1.7:1 concordante con la literatura que reporta de 50-70 % predominio del sexo masculino.^{7,22,23}

En cuanto a la edad fue una media de nueve años, el método diagnóstico utilizado en un 94% fue por pruebas cutáneas o *prick test*, el modo de administración de la inmunoterapia mostró que el 78% se administra de manera subcutánea.

La severidad de la rinitis alérgica al momento de iniciar la inmunoterapia encontramos que la mayoría del 64% presentó rinitis alérgica moderada severa persistente y en segundo lugar con un 21% rinitis alérgica leve

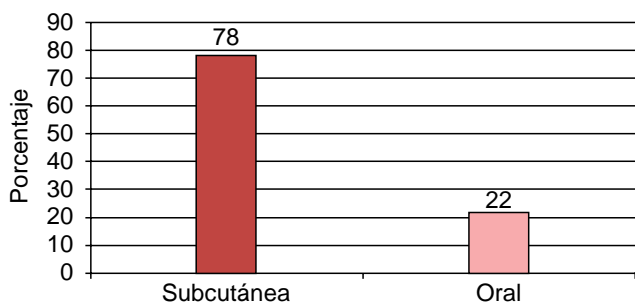


Figura 3. Vía de administración.

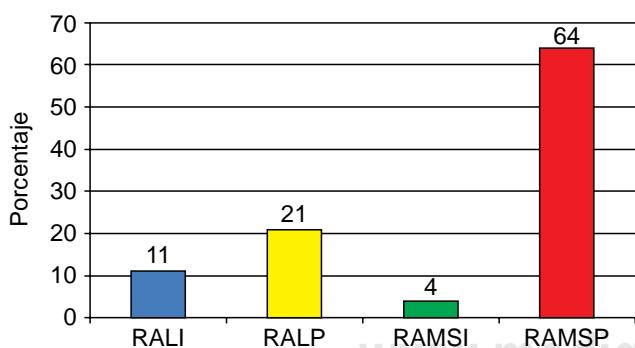


Figura 4. Severidad.

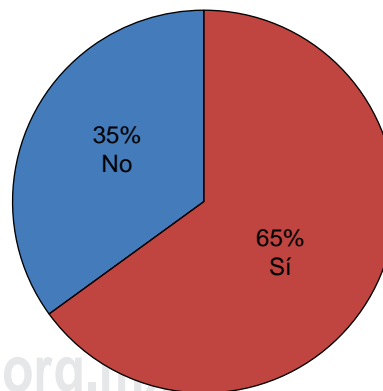


Figura 5. Mejoría clínica.

Cuadro III. Muestra el tiempo de tratamiento con inmunoterapia.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo de tratamiento en meses	100	82	2	84	27.9	23.12

Cuadro IV. Muestra el tiempo de mejoría clínica posterior al inicio de inmunoterapia.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media
Tiempo en meses de mejoría clínica	65	46	2	48	7.58

persistente contrastando con la literatura a nivel mundial que reporta de 10-40% de RAMSP probablemente debido a que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia a nivel nacional y por una tardía referencia al Servicio de Alergias.^{7,24}

Cabe señalar que el 94% de las aplicaciones de la inmunoterapia no presentó ningún tipo de reacción adversa probablemente debido al tipo de alérgenos estandarizados que se utilizaron.

El tiempo de tratamiento fue una media de 27 meses, lo reportado en la literatura mundial sobre el tiempo en que se debe administrar la inmunoterapia es de 2-5 años.²¹

En cuanto a si presentó mejoría clínica el 65% respondió adecuadamente al tratamiento de inmunoterapia al disminuir la severidad de la rinitis alérgica en un tiempo medio de 7.5 meses desde la administración, lo que contrasta con la literatura mundial, que refiere mejoría en 70-90% de los pacientes en un tiempo de 12-18 meses, por lo que se observa una mejoría clínica en menor tiempo en pacientes mexicanos.^{1,7,21}

Del 35% de los pacientes considerados sin mejoría clínica, el 30% de éstos presentó mejoría parcial de la sintomatología; sin embargo, ya que éstos iniciaron tratamiento en la fase más leve (rinitis alérgica leve intermitente), no fueron considerados con mejoría clínica ya que no se pudo evaluar la disminución de la severidad por encontrarse en la fase más baja de la escala.

De los pacientes que no presentaron mejoría 25% en total, y que incluso mostraron aumento de la severidad de la rinitis alérgica, probablemente requieran mayor tiempo de tratamiento con inmunoterapia.

Este trabajo nos muestra que con inmunoterapia de alérgenos estandarizados IPI los pacientes presentan mejoría clínica en menor tiempo que lo descrito en otros estudios, por lo que la elección de la marca y estandarización de los alérgenos es de suma importancia.

CONCLUSIÓN

El tiempo de mejoría clínica de los pacientes con rinitis alérgica que recibieron inmunoterapia fue relativamente menor que la reportada en la literatura mundial.

Aún hay mucho por investigar en el tratamiento con inmunoterapia; sin embargo, con este trabajo podemos conocer el tiempo medio de mejoría clínica y se abren nuevas preguntas de investigación acerca de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. [Artículo] (México, D.F.), Imbiomed; 2000, p. 33.
2. Valenzuela SA. Valoración y eficacia de un extracto de alternaria en pacientes pediátricos con enfermedades alérgicas respiratorias, modificación de parámetros in vitro e in vivo. [Tesis doctoral]. [Editorial de la Universidad de Granada]. Granada España. 2007. p. 214.
3. Wonca Expert Panel. WHO, GALEN, allergen. *Management of allergic rhinitis and its impact in asthma*. [Pocket Guide ARIA]. [USA]; MCR, 2007, p. 8.
4. López GP. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. [Artículo] [México, D.F.] *Revista Alergia México*; 2009; 56 (3): 72-79.
5. Beasley R, Bousquet J, Von Motius. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *ISAAC. Lancet*. 1998; 351 (9111): 12225-12232.
6. Larenas LD. Rinitis alérgica ARIA 2014. México, Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. *Revista Alergia México*. 2014; 61 (Supl. 1): 123.
7. Martínez SA. Inmunoterapia sublingual en la rinitis alérgica estacional revisión de 30 pacientes. [Investigación clínica]. [Hospital Universitario de Getafe. Madrid España. *Acta Otorrinolaringol*. 2005; 56: 112-115.
8. Negro JM, Rodríguez PR. Rinitis alérgica. *Revista Actualizaciones el Médico*. [España] Actualizaciones el médico. 2006, p. 34.
9. Constante MK. *Análisis estadístico de la morbilidad infantil, caso del área del hospital del niño Francisco Bustamante 2000*. [Tesis] [Escuela Superior Politécnico Nacional. 2000]
10. Rodríguez MM. Rinitis alérgica. Madrid, España. Sistema Nacional de Salud. 2000; 24 (1).
11. Comité Nacional de Alergia, Neumología y Otorrinolaringología. *Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría*. [Argentina]. Sociedad Argentina de Pediatría. 2009; 107 (1): 67-81. p. 15.
12. Gobierno Federal México. *Diagnóstico y tratamiento de rinitis alérgica*. [Guía Práctica Clínica]. México, 2009, p. 38.
13. Ricardo SJS. Prevalencia de alérgenos en pacientes con rinitis alérgica, atendidos en el Hospital Central Militar. [Investigación]. México. *An ORL Mex*. 2012; 57 (1): 7.
14. Cid del Prado. Estudio aerobiológico de pólenes anemófilos en la Ciudad de Toluca, México. *Revista Alergia México*. 2015; 62: 8-14.
15. Baena PM. *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre rinitis alérgica*. [Internet]. Granada España; Universidad de Granada. [15 Enero 2016]. Disponible en: http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_RINITIS.pdf
16. British Society for Allergy and Clinical Immunology. *Rhinitis management guidelines*. Available in: <http://www.eguidelines.co.uk/>
17. Meltzer E, Jalowayski A. Nasal cytogram in clinical practice. *Am J Rhinology*. 1988; 2 (2): 47-54.
18. Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015; 372 (5): 456-463.
19. Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia. Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. ARIA Mexico 2014. *Revista Alergia*. 2014; 61-1: 123.
20. Scadding GK, Kariyawasam H, Scadding G. *BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis*. (Revised Edition 2017; First edition 2007). London England. 2017.
21. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14 (Suppl 2): 53. London 2018.
22. Yu Guo, Yanqing Li, Li Hu. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of sublingual immunotherapy with house-dust mite extract for allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31 (4): 42-47.
23. Wang ZX, SHI H. Single-allergen sublingual immunotherapy versus multi-allergen subcutaneous immunotherapy for

- children with allergic rhinitis. *J Huazhong Univ Sci Techno Med Sci*. 2017; 37 (3): 407-411.
24. Cvetkovski B, Tan R, Kritikos V, Yan K, Azzi E, Srouf P et al. A patient-centric analysis to identify key influences in allergic rhinitis management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018; 28 (1): 34.
 25. Désirée Larenas L, José Antonio Ortega M, Blanca del Río-Navarro y cols. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC y de la Sociedad Latinoamericana de

Alergia, Asma e Inmunología. Revista de Alergia Mexico . Elsevier.2011. 51 p.

Dirección para correspondencia:
Alain Zozaya García, MD
Insurgentes Sur Núm. 3700, Letra C,
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, CDMX.
E-mail: dralainzozaya@gmail.com

Manejo y prevención de la anafilaxia

Elena del Rocío Muro Coronado,* Mónica Rodríguez González,**
José Guadalupe Huerta López***

RESUMEN

La anafilaxia es la más grave de las enfermedades alérgicas, su retraso en el manejo incrementa de forma importante la morbimortalidad. Por lo que la detección oportuna y manejo se vuelve prioritario. Dentro de los agentes asociados a anafilaxia encontramos alimentos, medicamentos, látex y picadura por himenópteros. La anafilaxia puede afectar cualquier órgano o sistema, dando lugar a manifestaciones clínicas tan amplias que pueden dificultar el diagnóstico. El manejo inicial debe estar basado en el triángulo de valoración pediátrica (ABCD) y la aplicación oportuna de adrenalina intramuscular.

Palabras clave: Anafilaxia, choque anafiláctico, adrenalina.

ABSTRACT

Anaphylaxis is the most serious of allergic diseases, its delay in management significantly increases morbidity and mortality. So timely detection and management becomes a priority. Among the agents associated with anaphylaxis we find food, medicines, latex, and sting by hymenoptera. Anaphylaxis can affect any organ or system, giving rise to clinical manifestations so wide that they can make the diagnosis difficult. Initial management should be based on the pediatric evaluation triangle (ABCD) and the timely application of intramuscular adrenaline.

Key words: Anaphylaxis, anaphylactic shock, adrenaline.

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es la más grave manifestación de las enfermedades alérgicas mediadas por la respuesta de hipersensibilidad tipo I.¹ El contacto de un individuo sensibilizado con el alérgeno causal puede provocar una repentina y nociva liberación de mediadores celulares en diversos órganos. Al tratarse de una reacción que puede causar la muerte, al comprometer las funciones del sistema respiratorio y cardiovascular, se vuelve de vital importancia una adecuada y rápida identificación del cuadro y establecer de forma inmediata el tratamien-

to adecuado para reducir el riesgo de morbimortalidad. La principal diferenciación entre anafilaxia y otras enfermedades alérgicas es el rápido avance y la gravedad de los síntomas.

HISTORIA

El término «anafilaxia» proviene del griego («-a/an» falta de, carencia, «*phylaxis*» protección) y se acuñó en 1905 por dos investigadores franceses, Richet y Portier. Los cuales fueron invitados por el Príncipe Alberto I de Mónaco, para realizar estudios sobre la toxina produci-

* Médico Residente de tercer año de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría.

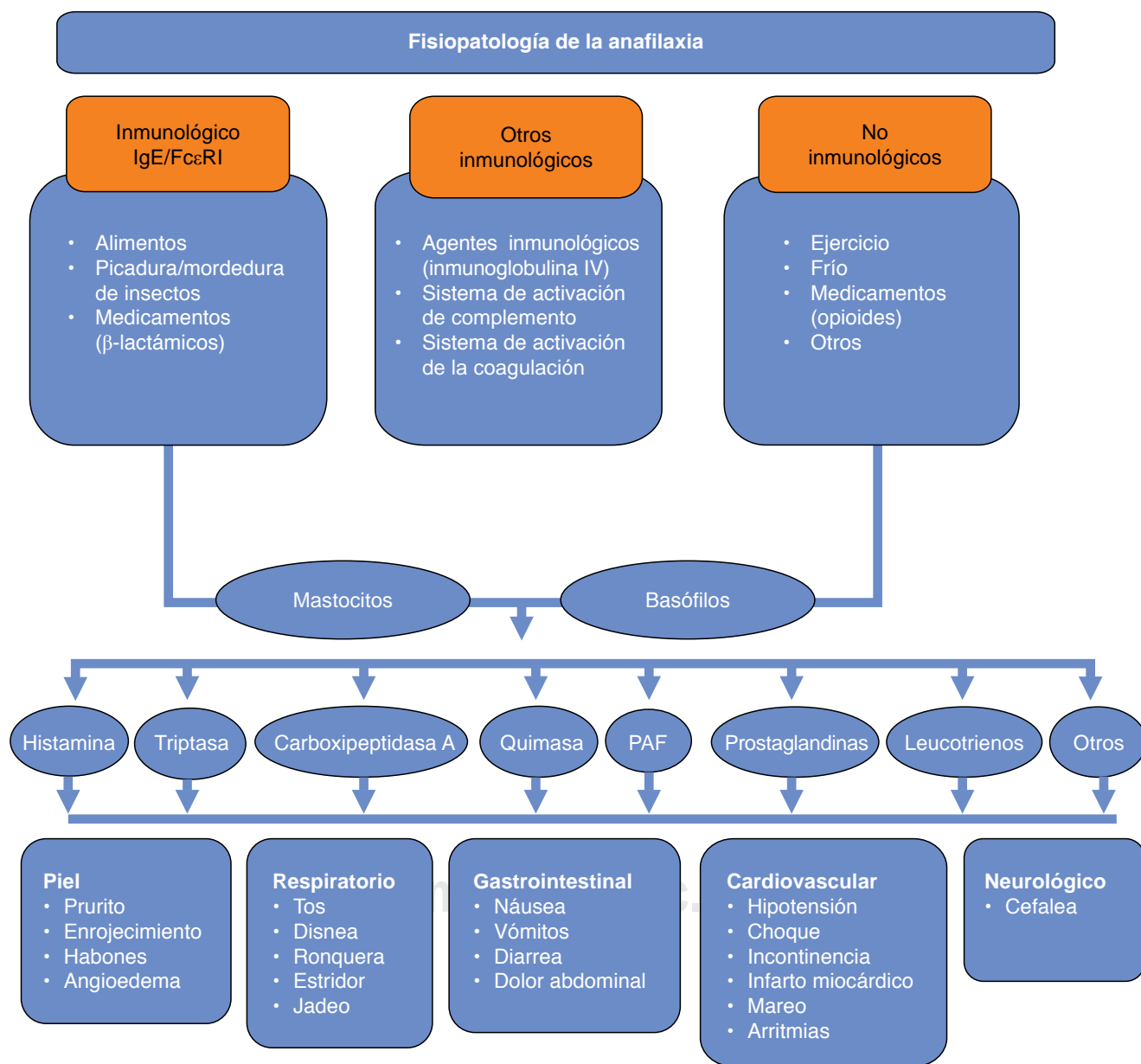
** Egresada del Curso de Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

*** Jefe del Departamento de Alergia, Profesor de Postgrado y Profesor Titular del Eje Alergia e Inmunología de la UNAM.

da por los tentáculos de una medusa llamada *Physalia*, para desarrollar un antisuero protector preventivo, ya que el príncipe desarrolló sensibilidad a esta medusa; al aislar la toxina empezaron a vacunar perros con la esperanza de conseguir protección o profilaxis, encontrando posteriormente que con dosis menores presentaban síntomas de una nueva enfermedad. A lo que ellos llamaron anafilaxia o sin protección.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA DE ANAFILAXIA

Las enfermedades alérgicas afectan a cerca de mil millones de personas en todo el mundo.³ Más del 5% de la población en Estados Unidos ha presentado anafilaxia. La tasa de incidencia de anafilaxia en niños es desconocida, debido en muchas ocasiones a que no se clasifica de forma adecuada dentro de los diagnósticos reportados. Sin



Basado en Leung DY, Szefer SJ, Akdis CA, Bonilla FA, Sampson H. *Pediatric allergy: principles and practice*. Elsevier Health Sciences; 2015.

Figura 1. Fisiopatología de la anafilaxia.

embargo, existe un incremento en la tasa de ocurrencia de anafilaxia en las primeras dos décadas de vida.⁴⁻⁷ La prevalencia de choque anafiláctico es variable, dependiendo de la población. En Estados Unidos se registran 7.6 casos por cada 100,000 habitantes al año, y se reporta en un 30 a 50% de los casos por alimentos, con una mortalidad de hasta 1,500 por año.⁸

FISIOPATOLOGÍA DE LA ANAFILAXIA

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica grave potencialmente mortal,⁹ implica la degranulación de los mastocitos y en menor medida de los basófilos que conducen a la liberación sistémica de histamina (*Figura 1*). Principalmente se encuentra mediado por IgE pudiendo ser causado por vías alternas que involucran mastocitos-basófilos, o complemento. El choque anafiláctico se produce por una reacción de hipersensibilidad I.

AGENTES QUE PROVOCAN ANAFILAXIA

La anafilaxia puede ser clasificada con base en el factor que la desencadena.¹⁰ De los agentes más comunes asociados con anafilaxia, se encuentran picaduras de insectos, alimentos, látex y medicamentos, clasificándose en agentes que desencadenan la liberación de mediadores de los mastocitos, ya sea mediados por anticuerpos (alérgicos) o no mediados por anticuerpos (no alérgicos). Factores genéticos, culturales, hábitos alimenticios o exposiciones ambientales, pueden estar relacionados con el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tipo I, lo que podría explicar por qué la incidencia de la etiología en la anafilaxia varía en algunas regiones.⁹ Las causas más frecuentes de anafilaxia se encuentran enlistadas en el *cuadro I*.

ALIMENTOS

Se considera la primera causa de anafilaxia en niños y adolescentes. La frecuencia de acuerdo con los alimentos varía de acuerdo con cada región encontrándose de forma más frecuente la leche, huevo, pescado, legumbres y frutos secos. En este caso, el inicio de los síntomas ocurre por lo regular en la primera hora posterior a la exposición con el alimento, que puede ser de forma directa o inadvertida, reportándose en algunas ocasiones reacciones retardadas de cuatro a cinco horas después de la exposición.¹¹

PICADURA DE HIMENÓPTEROS

Se considera la segunda causa de anafilaxia en pediatría, la prevalencia de choque anafiláctico por picadura de abeja es de 21%, y de avispa 19.9%, aunque no existen cifras exactas en población pediátrica. La aparición

de los síntomas es de forma rápida y la muerte se puede producir en los primeros 30 minutos posterior a la picadura. La frecuencia de reacciones sistémicas por picadura en niños se ha reportado del 1%. El riesgo de una reacción sistémica tras una reacción previa es del 10% que puede presentarse de gravedad similar o más leve y en menor frecuencia síntomas más graves.^{12,13}

MEDICAMENTOS

La mayoría de las muertes asociadas con anafilaxia se relacionan con medicamentos. La incidencia en México en pacientes hospitalizados es de 6.7% y la mortalidad por choque anafiláctico es de 1 de cada 10,000 casos. Los agentes frecuentemente asociados son antibióticos, agentes antiinflamatorios, anestésicos y medios de contraste. Pacientes con anafilaxia encontraron que la hipotensión es poco frecuente, pero se ha visto que se presenta como un marcador de gravedad. Existen factores genéticos, metabólicos y ambientales que predisponen a reacciones de anafilaxia. La mayoría de estas reacciones son mediadas por IgE, siendo productos químicos no inmunogénicos de bajo peso molecular (inferior a 1,000).¹

Cuadro I. Causas más frecuentes de anafilaxia en niños.

Etiología	Mecanismo
Alimentos: leche, huevo, frutos secos, pescado, legumbres	Inmunológico dependiente de IgE
Picaduras de insectos: himenópteros (abeja, avispa)	Inmunológico dependiente de IgE
Medicamentos: betalactámicos (amoxicilina) y AINES (ibuprofeno, metamizol), quimioterápicos	Inmunológico dependiente de IgE
Medios de contraste radiológico, opiáceos, algunos AINES	No inmunológico
Agentes biológicos: vacunas, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia con alérgenos	Inmunológico dependiente de IgE
Hemoderivados, dextranos	Inmunológico no dependiente de IgE
Látex: guantes, chupetes, juguetes, pañales, globos, colchonetas	Inmunológico dependiente de IgE
Inhalantes: epitelios, pólenes	Inmunológico dependiente de IgE
Factores físicos: ejercicio, frío, calor, radiación solar	No inmunológico
Anafilaxia idiopática: considerar alérgenos ocultos y nuevos alérgenos. Descartar síndrome de activación mastocitaria	Idiopático

LÁTEX

Se ha visto que los niños que presentan algún tipo de malformación genitourinaria y/o espina bífida, tienen un mayor riesgo de sensibilización y posteriormente una mayor incidencia de alergia a látex.¹⁴ Los mecanismos implicados son mediados por reacciones de hipersensibilidad tipo I y tipo IV. En la tipo I se ha establecido una asociación de IgE específica contra la proteína de látex con manifestaciones clínicas como urticaria por contacto, urticaria generalizada, rinitis, conjuntivitis, asma y anafilaxia.¹⁵

INDUCIDA POR EJERCICIO

Es muy poco frecuente, con una prevalencia estimada del 0.048% en adolescentes entre 11 y 15 años de edad. Y se encuentra asociada con antecedente de atopía y en algún caso de herencia familiar autosómica dominante asociada a HLA A3B8DR3.¹⁴ En el 30 a 50% de los casos se cuenta con antecedente de ingerir un alimento al que se está sensibilizado. Otros factores que se han visto asociados es la ingesta de AINE, la exposición a ambientes fríos, cálidos, húmedos, menstruación o amalgamas dentales.¹⁴

DIAGNÓSTICO

De acuerdo con el Instituto Nacional de Alergia, Inmunología y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés) en 2010^{12,16,17} se establecieron los siguientes criterios diagnósticos de anafilaxia, los cuales se encuentran enlistados en el *cuadro II*.

Un estudio de cohortes retrospectivo de 214 pacientes atendidos en urgencias comprobó que estos criterios tienen un valor predictivo positivo de 69%, comprado con un valor predictivo negativo del 98%.^{18,19}

Dentro de los síntomas más frecuentes encontramos la urticaria y angioedema.²⁰⁻²² Entre menor sea el tiempo de exposición al alérgeno y la presentación de anafilaxia, existe mayor probabilidad que la reacción sea más grave y con mayor morbimortalidad.²³ De acuerdo con un estudio realizado en el Hospital Pediátrico de Alberta, en el que se describió la calidad de atención en Urgencias para pacientes con anafilaxia, se encontró que la hipotensión es poco frecuente, pero se ha visto que se presenta como un marcador de gravedad.

CRITERIOS DE GRAVEDAD

Se puede determinar la gravedad del episodio de anafilaxia de acuerdo con los síntomas presentados. Como podemos observar en el *cuadro III*.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aunque no existe actualmente una prueba que pueda diagnosticarnos o predecirnos qué pacientes serán susceptibles a reacciones alérgicas, existen algunas que pueden ser en un futuro útiles para su diagnóstico. El factor activador de plaquetas es una prueba que se eleva en un 20% de los pacientes que sólo presentan reacciones cutáneas, en un 67% de las reacciones anafilácticas sin hipotensión o afección respiratoria grave, y se eleva en un 100% en los pacientes con signos graves de anafilaxia.^{24,25}

TRATAMIENTO

Uno de los principales objetivos en el tratamiento de anafilaxia es eliminar la exposición del alérgeno causante o desencadenante de la reacción, para evitar la activación y liberación de mastocitos basófilos, así como producción adicional de mediadores como histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas (*Figuras 2 y 3*).

Cuadro II. Criterios de anafilaxia.

La presencia de uno de los siguientes tres criterios sugiere el diagnóstico de anafilaxia:

1. Inicio súbito de la enfermedad (minutos o algunas horas) de afección de piel, mucosa, o ambos (urticaria generalizada, prurito, enrojecimiento, angioedema) y al menos uno de los siguientes:
 - a. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, sibilancias, estridor, reducción de FEP, hipoxemia)
 - b. Reducción de la presión arterial o síntomas asociados con disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes que ocurren rápidamente después de la exposición a algún alérgeno probable para el paciente (minutos o algunas horas):
 - a. Afección de piel o mucosas (urticaria generalizada, prurito, edema de lengua, labios o úvula)
 - b. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, sibilancias, estridor reducción FEP)
 - c. Disminución de la presión arterial asociada con síntomas (hipotonía, síncope, incontinencia)
 - d. Persistencia de síntomas gastrointestinales
3. Disminución de la presión arterial posterior a la exposición de alérgenos conocidos para el paciente (minutos o varias horas):
 - a. Lactantes y niños: presión arterial sistólica baja o más del 30% de disminución de la presión arterial sistólica
 - b. Adultos: presión sistólica menos de 90 mmHg o disminución de más del 30% de la inicial

ADRENALINA

La adrenalina intramuscular hasta ahora es el pilar del tratamiento en reacciones anafilácticas, siempre debe ser considerada como el tratamiento de primera línea en la anafilaxia, el retraso en su aplicación se asocia con un mayor índice de mortalidad, encefalopatía hipóxica y re-

acción bifásica.^{26,27} Por lo que el instaurar el tratamiento de forma inmediata al identificarse el cuadro de anafilaxia es de vital importancia. La adrenalina actúa como un agonista alfa-1, los receptores producen vasoconstricción y una disminución en el edema de las mucosas de las vías aéreas respiratorias, mientras que la estimulación de los receptores beta-1 provoca una disminución en la libera-

Cuadro III. Criterios de gravedad.

	Leve	Moderada	Grave
Cutáneo	Aparición súbita de picor de ojos y nariz Prurito generalizado Eritema Urticaria Angioedema	Igual	Igual
Digestivo	Prurito local Edema labial Náuseas o vómitos Dolor abdominal leve	Algunas de los anteriores Diarrea Dolor abdominal (cólico) Vómitos recurrentes	Alguno de los anteriores Pérdida de control intestinal
Respiratorio	Rinitis Prurito faríngeo Opresión torácica Sibilancias leves	Alguno de los anteriores Disfonía, tos perruna Disnea Sibilancias moderadas	Alguno de los anteriores Saturación de O ₂ < 92% Cianosis Paro respiratorio
Cardiovascular	Taquicardia (aumento de 15 lpm)	Taquicardia (aumento de 15 lpm)	Hipotensión y colapso Arritmia, bradicardia Paro cardiorrespiratorio
Neurológico	Cambio en el nivel de actividad Ansiedad	Mareo Sensación de muerte inminente	Confusión Pérdida de la conciencia

Los síntomas en negritas son indicación absoluta para el uso de adrenalina.

Tabla tomada de: Echeverría-Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana-Rodríguez C. Anafilaxia en pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013; 1: 63-80.

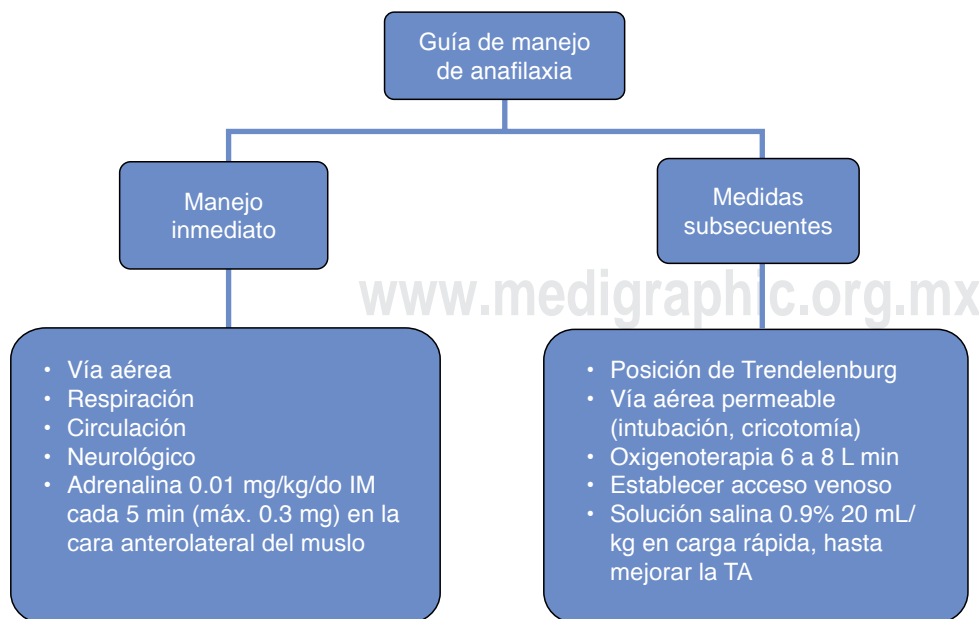


Figura 2.

Guía de manejo de anafilaxia.

Anafilaxia: Reacción de hipersensibilidad aguda y potencialmente fatal

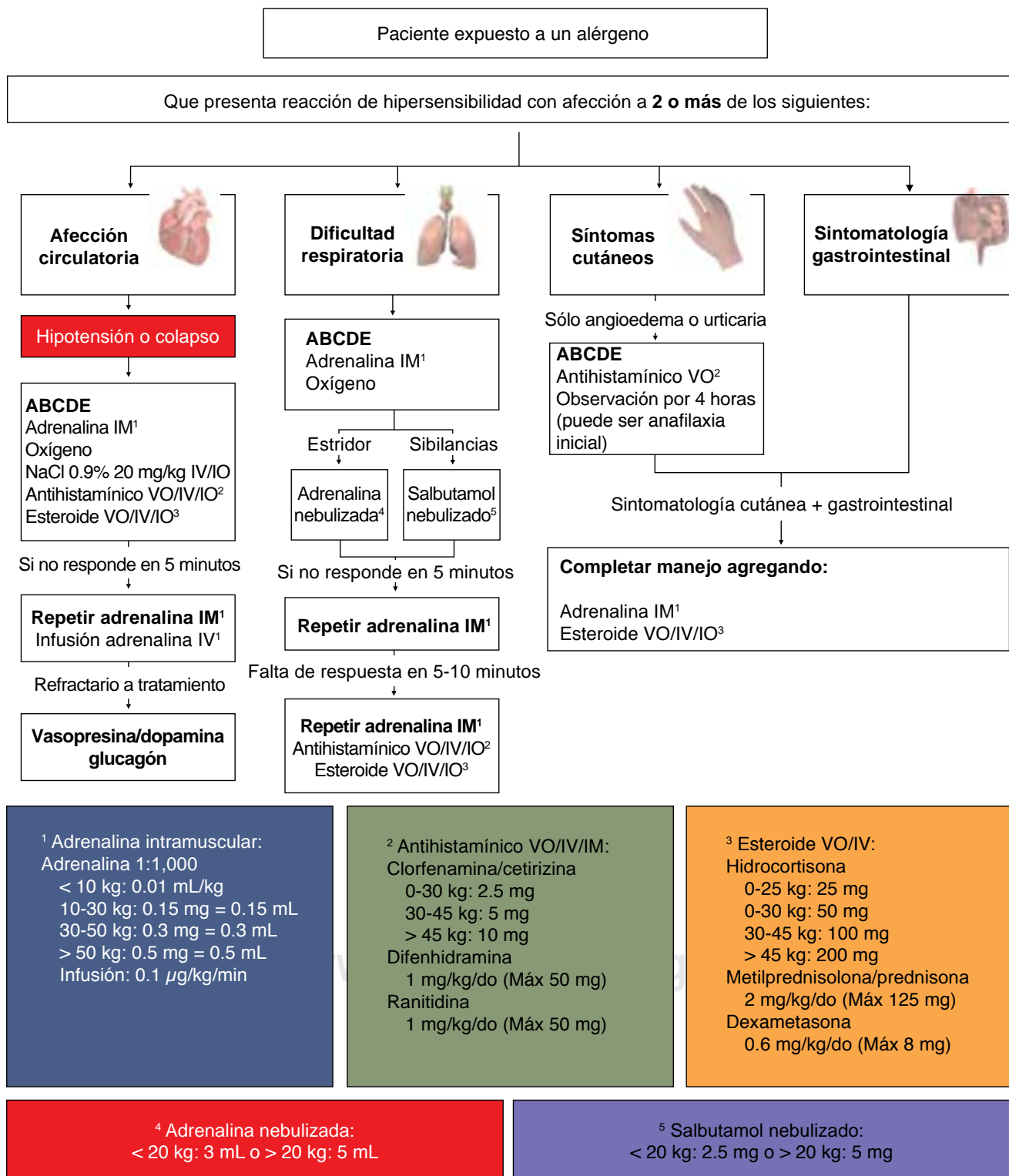


Figura 3. Algoritmo de manejo de la anafilaxia.

ción de mediadores y disminución en las resistencias venosas hepáticas, por lo tanto, un incremento en el retorno venoso.^{26,28} La dosis de adrenalina para un cuadro de anafilaxia es de 0.01 mg/kg/do, intramuscular en una dosis de 1:1,000. Con una dosis máxima inicial de 0.5 mg en adultos o cuando su peso es mayor a 50 kg y de 0.3 mg en niños.²⁹ La vía de administración de elección es intramuscular y el sitio de aplicación es la cara anterolateral media del muslo, se prefiere esta vía porque se alcanzan concentraciones plasmáticas y tisulares más rápidamente que por la vía subcutánea, y de forma más segura que la intravenosa.³⁰ Se deberá evitar la aplicación de adrenalina intravenosa por el riesgo que existe de arritmias, a excepción de cuando se presenta un cuadro que no responda a varias dosis de adrenalina donde se deberá iniciar adrenalina en infusión, con una monitorización adecuada a una dosis de 0.1 a 1 µg/kg/min. En caso de presentar estridor laríngeo debido a la presencia de edema laríngeo, se podrá utilizar adrenalina nebulizada de 2 a 5 mL.^{14,31,32}

Existen dispositivos autoinyectores con presentaciones para adultos o mayores de 25 kg de 0.3 mg y de 0.15 mg para pacientes menores de 25 kg. Se deberá revalorar la reaplicación de adrenalina cada 5-15 minutos en caso de no mejorar con la dosis inicial y valorar el inicio de adrenalina en infusión.

ESTEROIDES

No existen estudios que demuestren la utilidad o que apoyen su uso de forma rutinaria en el manejo de anafilaxia. Sin embargo, se deberán considerar como tratamiento adyuvante para el manejo de anafilaxia, especialmente en aquellos que tuvieron edema de vías aéreas, síntomas respiratorios o con antecedente de asma.¹⁷ Los esteroides nunca deben ser manejados como una terapia sustitutiva de adrenalina.

ANTIISTAMÍNICOS

Bloqueadores de histamina-1, como difenhidramina, pueden reducir la urticaria, pero no tienen efectos sobre la fisiopatología de la anafilaxia. Podrían utilizarse en pacientes que presentan urticaria o angioedema como manejo sintomático. En cuanto a los bloqueadores de histamina 2 como la ranitidina, tampoco está clara su utilidad, sin embargo, se ha visto eficacia en el manejo de urticaria en adultos.

REACCIONES BIFÁSICAS

Las reacciones bifásicas son la recurrencia de los síntomas de anafilaxia posterior. Recientemente, se ha recomendado la observación de pacientes que han presentado un evento de anafilaxia de cuatro a ocho horas, en pacientes con factores de riesgo para eventos de

anafilaxia grave por un periodo mayor. Los factores de riesgo antecedente de asma, reacción bifásica previa, anafilaxia prolongada requieren varias dosis de adrenalina, sibilancias, hipotensión, edema faríngeo. Posterior a la administración de adrenalina se recomienda vigilancia de por lo menos tres a cuatro horas.^{33,34}

BIBLIOGRAFÍA

- Bellanti J. Immunology. Vol. 6. New York: Springer Science & Business Media; 2013.
- Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2004; 55 (3): 229-237.
- Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, Romero-Tapia S et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Revista Alergia México*. 2015; 62 (1): 28-40.
- Leung DY, Szefer SJ, Akdis CA, Bonilla FA, Sampson H. Pediatric allergy: principles and practice. *Elsevier Health Sciences*; 2015.
- Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (6): 1166-1168.
- Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27 (2): 145-163, v.
- Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101 (4): 387-393.
- Méndez de Inocencio JI, Huerta-López JG, Bellanti JA, Ovillar-Martínez R, Escobar-Gutiérrez A. Alergia: enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. México: *Editorial Médica Panamericana*; 2008. Capítulo: 7, pp. 95-98.
- Fuzak JK, Trainor J. Comparison of the incidence, etiology, and management of anaphylaxis over time. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29 (2): 131-135.
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72 (7): 1006-1021.
- Anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Allergy*.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med*. 2006; 47 (4): 373-380.
- Grabenherrich LB, Döle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (4): 1128-1137.e1.
- Juliá-Benito JC, Sánchez-Salguero CA, Alvarado-Izquierdo MI, Álvarez-Caro F, Arroabarren-Alemán E, Capataz-Ledesma M et al. Manual de anafilaxia pediátrica. *Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica*; 2017. Disponible en: http://www.seicap.es/manual-de-anafilaxia-pedi%C3%A1trica_44775.pdf
- Rodríguez-González M, Mendoza-Hernández DA, Pedroza-Meléndez A, Orozco-Martínez MS. Características clínicas

- de pacientes pediátricos con alergia a látex. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2017; 26 (2): 41-44.
16. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, Sampson HA. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics.* 2011; 128 (5): 955-965.
 17. Farbman KS, Michelson KA. Anaphylaxis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28 (3): 294-297.
 18. Kemp AM, Kemp SF. Pharmacotherapy in refractory anaphylaxis: when intramuscular epinephrine fails. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14 (4): 371-378.
 19. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (3): 748-752.
 20. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (1): 39-43.
 21. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003; 3 (1): 15-21.
 22. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77 (4): 285-291.
 23. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 79 (4): 660-677.
 24. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (1): 144-149.
 25. Gill P, Jindal NL, Jagdis A, Vadas P. Platelets in the immune response: Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (6): 1424-1432.
 26. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4 (2): 13-37.
 27. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4 (4): 285-290.
 28. Echeverría-Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana-Rodríguez C. Anafilaxia en pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013; 1: 63-80.
 29. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (5): 1125-1131.
 30. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101 (1 Pt 1): 33-37.
 31. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007; 62 (8): 857-871.
 32. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69 (8): 1026-1045.
 33. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2 (3): 281-287.
 34. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (6): 599-608.

Dirección para correspondencia:
Dra. Elena del Rocío Muro Coronado
E-mail: Inamuro@gmail.com

Vitamina D y su papel en el sistema inmune

Dr. Emmanuel Ramírez Sánchez,* Dr. Álvaro Pedroza Meléndez**

RESUMEN

Al ser catalogada como una vitamina y clasificarse como un nutrimento dispensable, se dejó su función por un tiempo limitada al metabolismo óseo y sus enfermedades asociadas con ese nivel, sin embargo, con el tiempo fueron describiéndose a principios de este siglo la actividad genómica en la que estaba relacionada la vitamina D, así como los efectos directos y rápidos que causaba a nivel molecular, modificándose respuestas celulares en diferentes ámbitos y en diversos pasos metabólicos, por lo que se observó su efecto como contexto a nivel celular y ahora como causa de enfermedad como tal, por lo que ha motivado su estudio en diferentes enfermedades a diferentes órganos y sistemas, por lo que ahora se hace una revisión de su función sobre la salud y la enfermedad en el sistema inmune. Y además describimos lo difícil de obtener de la ingesta diaria, así como describir las dosis más actuales recomendadas en su deficiencia y en la enfermedad.

Palabras clave: Vitamina D, sistema inmune, 1,25-dihidroxitamina D₃, colecalciferol, atopia, autoinmunidad.

ABSTRACT

When it was catalogued as a vitamin and classified as a dispensable nutrient, its function was left for a limited time to the bone metabolism and its associated diseases at that level, however, at the beginning of this century, the genomic activity in which vitamin D was related was described, as well as the direct and rapid effects it caused at the molecular level, modifying cellular responses in different fields and in different metabolic steps, so it was observed its effect as a context at the cellular level and now as a cause of disease as such, so it has motivated its study in different diseases to different organs and systems, so now there is a review of its role on health and disease in the immune system. And we also describe how difficult it is to obtain from the daily intake, as well as to describe the most current recommended doses in their deficiency and in a disease.

Key words: Vitamin D, immune system, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, cholecalciferol, atopy, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

La vitamina D está clasificada como un nutrimento y para definirla mejor se emplea el criterio bioquímico, que atiende a la unidad funcional mínima que utiliza la célula en el metabolismo intermedio, colocando en

este caso a la vitamina D en los nutrimentos orgánicos, del tipo esteroides, de los que también se le da la cualidad de ser dispensables, refiriéndose este término a la capacidad del organismo para sintetizar el nutrimento. Pero esto debe hacer notar que la definición de ser indispensable o dispensable dependerá siempre del organismo que lo utiliza y no del nutrimento propiamente dicho.¹

* Alergólogo e Inmunólogo Clínico Pediatra en la Clínica Inmuno-Alergia, Cancún.

** Médico adscrito al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría, México.

Lo anterior dicho de forma simple se deberá entender ahora con su verdadera complejidad, ya que el hecho de poder sintetizar la vitamina D en la piel, no garantiza al organismo humano tener sus requerimientos o necesidades satisfechas, ya que la variabilidad encontrada se puede notar desde las diferencias etarias, hasta los estados mórbidos en sí.

Con referencia a la vitamina D, se dice de dos moléculas de origen diferente, aunque estos esteroides tienen en común ser derivados del ciclo pentano perhidrofenantreno, que no tiene actividad biológica como tal, pero constituye la estructura de la cual se forman los esteroides, las hormonas esteroideas y los ácidos biliares, los cuales son:

- Ergocalciferol, la cual es formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el ergosterol en el reino vegetal.
- Colecalciferol, formada en la piel de los animales superiores a partir de la absorción de radiación ultravioleta por el 7-deshidrocolesterol.

METABOLISMO

La vitamina D₃ o colecalciferol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta que llega a ser sólo del 10%, y de la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-deshidrocolesterol en la epidermis, que es del 90% de su producción, por esta razón es que se consideraba como un nutrimento dispensable, y ahora con los conocimientos actuales sabemos que esto está muy distante de la realidad y se encuentra relacionada con muchos procesos mórbidos a nivel molecular. Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B de la luz solar, que está en los rangos de 290 a 315 nm, que generan conversión fotoquímica del 7-deshidrocolesterol a previtamina D₃, la cual es seguida por isomerización térmica no enzimática a vitamina D₃.

Holick et al. demostraron que la formación de pre-D₃ es relativamente rápida alcanzando su máximo nivel en horas. Además esto está regulado por la intensidad de la radiación ultravioleta B de la luz solar y el nivel de pigmentación de la piel, la melanina en la epidermis al absorber la radiación ultravioleta B, reduce la producción de vitamina D₃.²

Para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse a su forma activa, y para ello es transportada por la proteína de unión a vitamina D, que es una proteína fijadora específica. De esta manera viaja por la circulación sanguínea hasta el hígado, donde sufre un proceso de hidroxilación del carbono 25, conocido como el primer paso de activación metabólica y se lleva a cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo

P450, que favorece la conversión de vitamina D₃ a 25-hidroxivitamina D₃.

Christakos et al. observó que la mutación en el citocromo P450, específicamente el CYP2R1 es clave en la hidroxilación, ya que su afectación causa signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D.³

La 25-hidroxivitamina D₃, también referida como calcidiol o hidroxicolecalciferol es la principal forma circulante de vitamina D₃ y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina.

La vitamina 25-hidroxivitamina D₃ es transportada por la proteína de unión a la vitamina D o DBP, hacia el riñón para completar su proceso de activación en el túbulo proximal donde es hidroxilada en el carbono 1 del anillo A para convertirse en la forma hormonalmente activa de la vitamina D₃, que es la 1,25-dihidroxivitamina D₃, la responsable de la mayoría de los efectos biológicos.⁴

Esta reacción de hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1 alfa-hidroxilasa, que se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales, pero también se expresa en sitios extrarrenales como la placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células beta pancreáticas y células paratiroides. Christakos et al, encontró que las mutaciones en esta enzima producen raquitismo dependiente de vitamina D, a pesar de la adecuada ingesta de 25-hidroxivitamina D₃, lo cual resalta la importancia de su función en la conversión de la vitamina D a su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D₃.³

FISIOLOGÍA

El mecanismo de acción de la forma activa de la vitamina D₃ es similar a las otras hormonas esteroideas y es mediada por la unión al receptor de la vitamina D (VDR). El VDR es un miembro de la superfamilia de receptores hormonales nucleares, incluyendo receptores para esteroides, hormonas tiroideas y ácido retinoico.⁵

La vitamina D₃ actúa como un mensajero químico y puede inducir respuestas a nivel genómico, regulando la transcripción de genes y no genómico o rápidas, una vez que se unen a VDR, el cual se ha encontrado en más de 30 tejidos.⁶

ACCIONES GENÓMICAS DE LA 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃

El papel del receptor VDR activado por el ligando es dirigir la maquinaria de transcripción a sitios específicos del genoma, donde estos complejos pueden influir sobre la producción de RNA que codifica para proteínas con gran importancia biológica. De esta manera la vitamina D₃ juega un papel importante en regular funciones clave de las células inmunes del sistema innato y del adaptativo.⁷

O sea este heterodímero interacciona con secuencias específicas de DNA, llamados elementos de respuesta a la vitamina D o VDREs, que generalmente accionan sobre genes específicos, resultando en la activación o represión de la transcripción. La heterogeneidad de tejidos en los que actúa la 1,25 dihidroxivitamina D_3 se relaciona también con un gran número de genes que son influenciados por su efecto. Se ha postulado que la 1,25 dihidroxivitamina D_3 tiene la participación en la regulación de aproximadamente el 3% de todos los genes conocidos hasta el momento.⁸

ACCIONES NO GENÓMICAS O RÁPIDAS DE LA 1,25-DIHDROXIVITAMINA D_3

Al igual que otras hormonas esteroideas, puede también inducir respuestas rápidas, que ocurren en un tiempo menor al correspondiente a la expresión génica. Por lo tanto, esta rapidez en las respuestas indica que los efectos podrían ser mediados por receptores VDR en la superficie celular, en vez de ser mediados a través de receptores nucleares. Las múltiples respuestas rápidas se traducen en diversos efectos fisiológicos dentro de los que cabe citar eventos como la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, la apertura de los canales de calcio y cloro dependientes de voltaje y la migración rápida de células endoteliales.⁹

Gracias a la inducción de la producción de segundos mensajeros o a las aperturas de canales iónicos, se logra tener efectos en múltiples tipos celulares, que explican la diversidad de funciones de esta hormona.⁸

Las acciones no clásicas de la vitamina D_3 puede ser categorizada dentro de tres efectos en general: regulación de la secreción hormonal, regulación en la función inmune, y regulación en la proliferación y diferenciación celular. Estas categorías son propuestas artificiales, ya que los efectos de la vitamina D_3 en solo un tejido puede involucrar una o más de estas categorías, esta diferenciación sólo se hace con fines pedagógicos.⁵

FISIOPATOLOGÍA INMUNE

La vitamina D_3 ha recibido mucha atención en los últimos años a causa de los efectos cruciales en la respuesta inmune, ya sea en la respuesta innata o en la respuesta adaptativa, como lo demuestran diversos estudios *in vivo* e *in vitro*, revelando la función de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 .

EFFECTOS DE LA 1,25-DIHDROXIVITAMINA D_3 EN LA INMUNIDAD INNATA

Cuando los macrófagos son activados vía receptores tipo Toll (TLRs), el citocromo CYP27B1 es inducido, así es-

tas células producen 1,25-dihidroxivitamina D_3 de acuerdo con sus necesidades, si existe o no existe la disponibilidad del sustrato. Lo que apoya la asociación entre los TLRs y la vitamina D_3 en la inmunidad innata, y esto sugiere que las diferencias en la biodisponibilidad en la población, contribuyen a la susceptibilidad de infecciones microbianas.

Liu PT et al, describieron que la estimulación de TLR en monocitos humanos induce la enzima que cataliza la conversión de 25(OH) D_3 a su forma activa 1,25(OH) $_2D_3$, y la expresión del receptor de la vitamina D (VDR) y la cascada de activación, que termina en la inducción de catelicidina, un péptido antimicrobiano de la vía microbicida, que es dependiente de la producción endógena y de la concentración de 1,25(OH) $_2D_3$, mediado por el receptor de vitamina D o VDR.¹⁰

O sea que para que el gen de la catelicidina (LL-37) se active, requiere de vitamina D_3 en su forma activa y su deficiencia explica la mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Además de su actividad antimicrobiana, la LL-37 se une y neutraliza a los lipopolisacáridos, y protege contra el choque endotóxico.¹¹

Se dice que la vitamina D_3 es un potente inmunomodulador ya que los monocitos y macrófagos son capaces de sintetizar el péptido catelicidina, con capacidad de destruir al *Mycobacterium tuberculosis* y otras bacterias.¹²

Por lo que la deficiencia de vitamina D_3 se relaciona con alto riesgo de infecciones, dentro de las que destaca la tuberculosis. Debido todo esto a que tiene múltiples funciones dentro del sistema inmune. Específicamente a través de su función favorece el control de las infecciones, de las enfermedades autoinmunes y el rechazo de trasplantes por ambiente tolerogénico. Estas diversas acciones se explican por los efectos sobre la diferenciación y modulación de la respuesta de los monocitos-macrófagos, las células presentadoras de antígeno, las células dendríticas y los linfocitos. Además estas células expresan 1 alfa-hidroxilasa, por lo que pueden tener producción local de 1,25 dihidroxivitamina D_3 con efecto autocrino o paracrino.¹³

Los macrófagos peritoneales aislados de ratones deficientes de vitamina D exhiben una reducción de los niveles de IL-1 e IL-6 y disminución de la citotoxicidad en comparación con los controles normales. Además en monocitos-macrófagos estimulados en presencia de vitamina D_3 , con factor de necrosis tisular alfa (TNF-alfa) y lipopolisacáridos, revelaros diferentes respuestas en la liberación de IL-1 e IL-6, según el estado de la célula estimulada. En particular cuando se estimulan monocitos-macrófagos humanos con lipopolisacáridos y se complementa con vitamina D_3 se eleva la concentración de MAPK fosfatasa-1 y se disminuye la fosforilación de p28 y por lo tanto la expresión de TNF alfa e IL-6.¹⁴

Además se demostró que los macrófagos humanos son capaces de sintetizar 1,25-dihidroxivitamina D_3 cuando se estimula con interferón-gamma, así la activa-

ción de la vitamina D por la alfa-hidroxilasa, junto con la expresión del receptor VDR, demuestra la acción autocrina de esta célula.¹⁵

El tratamiento de células dendríticas (DCs) con vitamina D se ha mostrado que induce respuesta tolerogénica. Utilizando células de Langerhans, demostraron que la vitamina D₃ suprime las propiedades de célula presentadora de antígeno, y otros estudios han documentado la habilidad de la vitamina D₃ de prevenir que las células dendríticas humanas induzcan maduración y bloquean la interacción con las células T. El mecanismo molecular propuesto en los efectos inmunorreguladores de la vitamina D₃, en la respuesta de las células dendríticas, es la regulación de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII), concomitantemente con la disminución de CD40, CD80, CD86 que son moléculas coestimuladoras.¹⁶

También se ha demostrado que la diferenciación de células dendríticas a su forma madura, se debe al aumento de la expresión de los niveles de 1 alfa-hidroxilasa y la disminución simultánea de la expresión de VDR. Y este cambio de ambiente moléculas es beneficioso, ya que hace que las células dendríticas maduras, sean insensibles a la vitamina D₃ circulante y por lo tanto se asegure la interacción con las células T. Los niveles altos de vitamina D₃ en las DC maduras afecta la expresión de VDR en las DC inmaduras, inhibiendo su diferenciación. Esto hace evidente la función paracrina de la vitamina D₃ que por un lado promueve que las DC induzcan activación y diferenciación de las células T, mientras que por otro lado, evita más diferenciación de DC, y por lo tanto una activación excesiva de células T.¹⁷

Las DC se pueden dividir en DC mieloides y DC plasmocitoides, estos dos grupos afectan a la célula T de diferente manera y pueden ser complementarias. Las DC mieloides son predominantes inmunogénicas, mientras que las DC plasmocitoides promueven la tolerancia inmunológica. Se ha demostrado que la vitamina D₃ inhibe la diferenciación de las células T a través de las DC mieloides. En contraste las DC plasmocitoides ya que ellas producen y secretan 1,25-dihidroxitamina D₃ localmente y esto influye en la expresión de VDR en los células T, hacia la inducción de tolerancia inmunológica.¹⁵

EFFECTOS DE LA 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃ EN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Las células T son los orquestadores de la respuesta inmune, y ellos proveen de los elementos necesarios para que las células B produzcan anticuerpos, y recluten y activen células efectoras de la inmunidad innata, como los granulocitos para que combatan a los microorganismos.

Se conoce que las células T responden de manera endocrina al 1,25-dihidroxitamina D₃, y además las cé-

lulas T convierten de forma intracelular a la vitamina D, a su forma activa, y de forma paracrina los macrófagos y/o células dendríticas, inducen respuesta celular de las células T. Específicamente se conoce que la vitamina D₃ suprime la síntesis de IL-2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral-alfa por las células Th1. Y de hecho, los efectos antiproliferativos de la vitamina D podrían explicarse, al menos en parte, por la disminución en la producción de IL-2, y se rescata mediante la adición de IL-2 exógena.¹⁸

La vitamina D también afecta a la diferenciación de las células Th, como se mostró en un modelo murino, en los que la exposición a 1,25-dihidroxitamina D₃ suprime el desarrollo de células Th9 pero no células Th1. En contraste, las células T CD4 + estimuladas con vitamina D₃, secretaron grandes cantidades de citocinas Th2 distintas, tales como IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, mientras que la secreción de citocinas Th1 están disminuidas.¹⁹

En modelos de ratón con enfermedad inflamatoria intestinal han revelado que la administración de vitamina D₃ *in vivo*, da como resultado una disminución de la expresión de marcadores asociados con células Th1, así como, IL-6 e IL-17 en el colon. Por el contrario, las citocinas derivadas de células Th2, como la IL-4, están aumentadas [89]. Por otra parte, la inducción experimental de la colitis en ratones knockout para VDR, inducen células secretoras de IL-17/IFN- γ altamente patógenas en el tracto gastrointestinal, que causan exacerbación de la enfermedad.²⁰

También se ha demostrado que la vitamina D₃ inhibe la secreción de IL-17 por las células T CD4+, en el sistema nervioso central y periférico. Así se ha observado que con el tratamiento de vitamina D₃ en células T activadas, disminuye la producción de IL-17, INF-gamma e IL-21, y concomitantemente hay un aumento en la liberación de citosinas por parte de las células T reguladoras, sin afectar la capacidad del hospedero de combatir las infecciones virales o bacterianas.²¹

Los efectos de la 1,25-dihidroxitamina D₃ sobre los linfocitos, son más complejos de lo que se ha descrito con anterioridad y que incluye además la inducción de linfocitos T reguladores, que promueven la tolerancia a antígenos y por eso son un elemento clave en combatir las enfermedades autoinmunes y alérgicas.²²

La psoriasis es una enfermedad crónica, generalizada, con lesiones eritematoescamosas en piel, donde está involucrada en la patogenia la estimulación exagerada de la respuesta Th17 y Th1, que incrementa la proliferación y disminuye la diferenciación de los queratinocitos en la epidermis. Y el uso de los análogos de la vitamina D₃ de uso cutáneo como el calcipotriol, tacalcitol y maxacalcitol ha tenido probada eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.²³

La esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune mediada por células T CD4+ que genera un incremento de

la citosinas inflamatorias en el sistema nervioso central, degeneración de los axones, y pérdida de oligodendrocitos y desmielinización, se ha relacionado con la deficiencia de vitamina D₃,²⁴ ya que no se inhibe la transcripción génica que hace que proliferen estas células T CD4+ autorreactivas y se beneficie la activación para la síntesis de citocinas proinflamatorias, y la disminución de células T reguladoras, beneficiando la respuesta autoinmune a nivel del SNC, perpetuando el auto daño.^{25,26} También la vitamina D₃ suprime la secreción de IL-17, induciendo la proliferación de las células T reguladoras, y no favorece la proliferación de las células NK y las células T CD8+, por lo que se observa el papel crucial de la vitamina D₃ en la inflamación autoinmune.^{27,28}

Demir MG, realizó un estudio en 256 pacientes con rinitis alérgica y pruebas cutáneas positivas y pacientes sanos con pruebas cutáneas negativas, observando los niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D₃ y de inmunoglobulina E total, encontrando menores niveles de 1,25-dihidroxitamina D₃ y niveles elevados de IgE total de forma significativa estadísticamente que en los sujetos control sanos, lo que sugiere este estudio es una correlación muy estrecha de forma inversa entre los niveles de IgE total y los de 1,25-dihidroxitamina D₃.²⁹

En un estudio realizado en Nueva Zelanda encontraron que los niveles de vitamina D₃ en sangre del cordón umbilical fueron asociados inversamente con la presentación de sibilancias en los primeros cinco años de vida. Y en otro estudio australiano encontró relación inversa entre los niveles de vitamina D₃ y la presentación de asma en niños hasta los 14 años. De tal forma que si se observa efecto benéfico de la vitamina D en el asma, ya que favorece la respuesta inmune contra microorganismos que causan exacerbación del asma, aumenta la respuesta a esteroides, favorece la maduración celular a nivel pulmonar y disminuye la respuesta atópica, por lo que la enfermedad asmática se hace menos patente.²⁸

FORMA DE OBTENCIÓN

Las fuentes en la dieta de vitamina D comprenden básicamente el pescado, el huevo y los champiñones, así como los alimentos fortificados como los lácteos. El método usado para su cocción puede tener efectos en el contenido de vitamina D. Por ejemplo, en el pescado frito se reduce hasta en el 50% el contenido de vitamina D, mientras que en el pescado cocido se conserva íntegramente la vitamina D, como lo menciona el *cuadro I*.

La exposición al sol es la mejor estrategia de obtener cantidades adecuada de vitamina D₃ endógena que se almacena en el tejido graso y queda como depósito para los momentos donde hay menor exposición solar, como ocurre en el invierno, en los países que tienen muy marcadas las estaciones del año. En cuanto a la duración de la exposición al sol, se plantea que la opción más

Cuadro I. Fuentes naturales de vitamina D (1 UI = 25 ng).³⁰

Fuente	Contenido de vitamina D
Salmón	
Fresco silvestre 100 g	600-1,000 UI
Fresco de cría 100 g	100-250 UI
Enlatado 100 g	300-600 UI
Sardina enlatada 100 g	300 UI
Atún enlatado 100 g	230 UI
Aceite de hígado de bacalao 5 mL	400-1,000 UI
Yema de huevo	20 UI
Champiñones frescos	100 UI
Champiñones secos	1,600 UI
Leche fortificada 240 mL	100 UI
Leche fórmula infantil 240 mL	100 UI
Jugo de naranja fortificado 240 mL	100 UI
Yogurt fortificado 240 mL	100 UI

adecuada es exponer brazos y piernas por 5 a 30 minutos entre las 10:00 y las 15:00 dos veces por semana.³¹

Dentro de los factores que afectan negativamente la producción endógena de vitamina D, inducida por radiación UVB, y por ende son indicaciones de aumentar el tiempo de exposición solar, se incluye la piel oscura, mayor ángulo en el cenit de los rayos solares, mayor capa de ozono, polución, nubosidad, menor altitud, acortamiento de la duración del día solar en invierno, menor superficie de piel expuesta, uso de protectores solares y mayor edad.³²

VITAMINA D Y LECHE MATERNA

La vitamina D₃ en la leche materna es insuficiente, por lo que se recomienda el suplemento, en ambos, tanto en la madre como en el lactante. La cantidad en la leche materna es de 22 UI/L, en madres con niveles normales de vitamina D₃. Asumiendo que el consumo sea de 750 mL por día, y alimentándose exclusivamente al seno materno, sin exposición al sol, lo que sólo se logre dar son de 11 a 38 UI por día, muy por debajo de lo recomendado como ingesta diaria de 200 UI/d.³³

CAUSAS DE SU DEFICIENCIA

La definición de deficiencia de vitamina D₃ se define con la medición de la 25-hidroxitamina D₃, que responde por los depósitos y estado de suplencia y se clasifica su deficiencia como se refiere en el *cuadro II*. La medición de 1,25-dihidroxitamina D₃ no da información útil del estado de suficiencia en la circulación de un individuo, puesto que en la deficiencia de la vitamina D se genera elevación de la paratohormona con aumento de la 1 alfa-hidroxisilasa que promueve la conversión

Cuadro II. Estado de la vitamina D en relación con los niveles de 25-hidroxivitamina D.³³

Deficiencia severa	< 5 ng/mL
Deficiencia	< 15 ng/mL
Insuficiencia	15-20 ng/mL
Suficiencia	20-100 ng/mL
Exceso	> 100 ng/mL
Intoxicación	> 150 ng/mL

de 25-hidroxivitamina D₃ a 1,25-dihidroxivitamina D₃. Como la 25-hidroxivitamina D₃ es mucho más alta que la 1,25-dihidroxivitamina D₃ (ng/mL versus pg/mL), dada la conversión aumentada inducida por la PTH elevada, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ podría ser normal aun en el escenario de la deficiencia de vitamina D.

DISMINUCIÓN DE LA SÍNTESIS

El rol importante de la luz solar en la síntesis cutánea de la vitamina D, fue observado en el norte de Europa y norte de América, al detectarse numerosos casos de deficiencia de vitamina D, e incluso raquitismo. Se ha observado en los niños con piel oscura, dietas vegetarianas estrictas, dietas de moda, lactancia intensa y exclusiva por varios meses, prematuridad o recién nacidos de madres con deficiencia de vitamina D. Así también el uso excesivo de bloqueadores solares contribuye a la disminución de los niveles de vitamina D.

Existe disminución de la síntesis en la enfermedad renal crónica por encontrar disminución de la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa generada por la hiperfosfatemia, y en los grados más avanzados de insuficiencia renal hay una incapacidad de sostener niveles adecuados de 1,25-dihidroxivitamina D₃, cursando con hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea de origen renal.³¹

DISMINUCIÓN DE LA INGESTA DE VITAMINA D

La limitada ingesta de alimentos fortificados como la leche y los cereales puede resultar en deficiencia de la vitamina D, y particularmente la población de piel oscura, o que vivan en latitudes altas y con más meses de invierno. Al saber que sólo son algunos los alimentos que la contienen, la posibilidad de su consumo se ve limitado a las dietas que sí usan de manera más habitual el consumo de pescados.³³

LACTANTES ALIMENTADOS EXCLUSIVAMENTE AL SEÑO MATERNO EN MADRES CON DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Altos porcentajes de madres de piel oscura se han reportado con niveles muy bajos de vitamina D y también

se ha asociado esta deficiencia con retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro e hipertensión. La disminución observada en la madre, resulta en disminución de transferencia transplacentaria de la vitamina D, y reducidas reservas al nacimiento en el bebé.

Boskabadi H y cols., observaron que los niveles de 25 hidroxivitamina D₃ en la sangre de cordón umbilical estaba disminuida hasta en 93% de los pacientes que presentaron prematuridad con peso muy bajo al nacer y hemorragia intraventricular contra los recién nacidos prematuros sin hemorragia intraventricular que fueron el 67%, por lo que la deficiencia fue asociada con el incremento del riesgo de hemorragia intraventricular.³⁴

MALABSORCIÓN

La absorción de la vitamina D es dependiente de los quilomicrones, consecuentemente los paciente con deficiencia de absorción de grasas tienen el riesgo de la deficiencia de la vitamina D. Como en los niños con enfermedad celiaca, en la alergia alimentaria, cada vez más frecuentemente observada, después de resecciones intestinales o gástricas, con insuficiencia pancreática, como en la fibrosis quística, enfermedad de Crohn y hepatopatías colestásicas. Y también la malabsorción relacionada con la ingesta crónica de anticomiciales, antifúngicos, antimicótico, antirretrovirales, colestiramina y esteroides.^{33,35}

Ongaratto R y cols., observaron la asociación entre la disminución de la vitamina D y aumento en la frecuencia de exacerbaciones pulmonares en los paciente con fibrosis quística, por lo que proponen como marcador de severidad de la enfermedad los niveles séricos de la 1,25-dihidroxivitamina D₃.³⁶

CAUSAS HEREDITARIAS DE RAQUITISMO

A causa de mutaciones en el gen de la enzima 1 alfa-hidroxilasa se genera los niveles bajos de vitamina D, causando raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, cuando la mutación es en el gen del receptor de la vitamina D, produce resistencia parcial o completa a la vitamina D, observando niveles elevados, llamándola así, raquitismo resistente a vitamina D o tipo 2. En el tipo 3, llamado raquitismo dependiente de vitamina D, es a causa de la sobreproducción de proteínas de unión a los elementos de respuesta a hormona, que impide la acción de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ en el control de la transcripción, causando resistencia en las células blanco y niveles elevados de vitamina D₃. Cuando hay mutación en el gen del FGF-23 que evitan o reducen su fragmentación, se observa el raquitismo hipofosfémico autosómico dominante, que causa fosfaturia, disminución de la absorción intestinal del fósforo, hipofosfatemia y disminución de la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa, re-

sultando en niveles bajos de 1,25-dihidroxitamina D_3 . Y el raquitismo hipofosfatémico ligado al X, por mutación del gen PHEX que producen niveles elevados de FGF-23, con disminución de la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa con niveles bajos de vitamina D_3 .³¹

Otras causas reportadas como causa de su deficiencia son la obesidad con índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² ya que reduce la biodisponibilidad por secuestro de la vitamina D en el tejido graso abundante. Pérdida urinaria observada en el síndrome nefrótico debido a la unión de la 25-hidroxitamina D_3 a la proteína transportadora, y su pérdida sustancial de esta unión en la orina.³¹

DOSIS RECOMENDADAS

En las Guías de la Academia Americana de Pediatría del 2003, se mencionaba que los requerimientos diarios de vitamina D_3 eran de 200 UI/día, y se mencionaba que la recomendación tenía alcance hasta para todas las mujeres y hombres < 50 años, actualmente en desuso. La premisa utilizada para esta recomendación era para mantener niveles séricos mayores de 11 ng/mL, ya que se refería como la cifra deseada para prevenir la presentación de raquitismo. Aun así se demostró que los niveles séricos de 1, 25-dihidroxitamina D_3 en el rango de 10-20 ng/mL, se presenta el raquitismo. Sin embargo, ahora sabemos que esa cantidad no es suficiente para las necesidades multisistémicas que ahora entendemos.

Recomendaciones actuales para la ingesta de vitamina D no tiene en cuenta la pigmentación de la piel o los efectos de la geografía. Ahora se recomienda 800 UI/día, por parte de la Sociedad Canadiense de Pediatría, para lactantes amamantados durante el invierno. Ya que observaron una alta prevalencia de déficit de vitamina D_3 en el 46% de las madre y en 36% de los lactantes amamantados. Los requisitos dietéticos para la vitamina D puede ser mayor en las latitudes del norte, especialmente en invierno.³⁷

La Academia Europea de Pediatría en el 2017 hace las siguientes recomendaciones para los niños y adolescentes. La ingesta de la vitamina D_3 en niños y adolescentes sin factores de riesgo para la deficiencia de la vitamina D_3 será de: 400 UI/día durante el primer año de vida, 600 UI/día después del primer año de vida y hasta los 18 años. Y también menciona que para todos aquellos que si tienen factores de riesgo las dosis son altas y dependen de cada enfermedad. Y en acuerdo con las autoridades de seguridad alimentaria europea, limitan la ingesta alta segura con 1,000 UI/día en los menores de un año, 2,000 UI/día en las edades entre los 1-10 años y de 4,000 UI/día de los 11 a los 17 años.³⁵

Sadat-Ali y cols. observaron que en el tratamiento de pacientes adultos que presentaban deficiencia de vitamina D_3 (13.16 ± 3.3 ng/mL) con dosis de 2,000 UI/día

no eran suficientes para mantener los niveles de vitamina D_3 en rangos normales, definidos como 30 ng/mL. Con dosis se que mantuvieron diariamente por tres meses.³⁰ Holick y cols. recomendaron que la población que supera el índice de masa corporal de 30 kg/m² la dosis que requiere diariamente se incrementa hasta en tres veces lo que un individuo normal necesitaría.³⁸

DOSIS EN LA ENFERMEDAD

Se ha observado que los requerimientos actuales de vitamina D_3 están muy por encima de los requerimientos recomendados en la década pasada, de tal manera que se han incrementado la dosis diarias para cada edad, y en caso de la enfermedad las necesidades cambian, por lo que las dosis a usar son mucho más elevadas.

La deficiencia de vitamina D_3 es muy común en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y se ha demostrado que la administración de la vitamina D_3 en estos pacientes en comparación con pacientes sanos, son de una diferencia muy significativa que llega al 30%, lo que representa una necesidad mayor de aporte por dosis, a lo estimado en pacientes sanos.³⁹

Las estrategias para la deficiencia de la vitamina D_3 , son las siguientes: en menores de un año, son 2,000 UI/día por seis semanas, o 50,000 UI/semana por seis semanas y medir si los niveles logrados fueron a más de 30 ng/mL, continuando con terapia de mantenimiento de 400-1,000 UI por día. En las edades de 1-18 años, 2,000 UI/día por seis semanas, o 50,000 UI/semana por seis semanas hasta lograr niveles por encima de 30 ng/mL y continuar con terapia de mantenimiento de 600-1,000 UI por día. En mayores de 18 años, son 50,000 UI/semana por ocho semanas o 6,000 UI/día por ocho semanas, hasta alcanzar nivel por arriba de 30 ng/mL, y con terapia de mantenimiento 1,500-2,000 UI por día. En obesidad, malabsorción o en pacientes con medicamentos que modifican la absorción de la vitamina D_3 , la dosis necesaria es de dos a tres veces la recomendada, o al menos 6,000-10,000 UI/día, hasta lograr niveles arriba de 30 ng/mL y continuar terapia de mantenimiento de 3,000-6,000 UI/día.^{40,41}

CONCLUSIONES

Su verdadero valor como nutrimento y como molécula y su relación con la fisiología celular, establece su importancia de su participación en los procesos de defensa a nivel celular por parte de la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, y su acción relevante en reconocer lo propio y crear tolerancia inmune, ya sea para lo propio como para lo extraño a nosotros, por lo que el contexto como molécula relacionada con la fisiología de la vida, se ve bastante comprometida en diferentes pasos metabólicos y a su vez también como causa de enferme-

dad. Definimos de la mejor manera que las creencias anteriores consideradas como ciertas sobre las necesidades de esta molécula, en las necesidades basales en la salud, estaban muy por debajo de las necesidades y que en procesos mórbidos, las exigencias se aumentan en relación con el tipo de afectación fisiopatológica que enfrentemos, por lo que dejamos la evidencia que mejor nos ayuda para hacer uso razonado de la vitamina D como elemento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología médica*. Capítulo 3. 4a edición. Ed. Panamericana; 2015. pp. 40-60.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr, Anderson RR et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980; 210 (4466): 203-205.
- Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 243-253.
- Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev*. 2010; 31 (1): 129-138.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (1): 26-34.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (2): 491S-499S.
- Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 255-269.
- Mizwicki MT, Norma AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009; 2 (75): re4.
- Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 15 (11): 953-963.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L et al. Toll like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311 (5768): 1770-1773.
- Castrillo RL, Palma RA, Padilla DC. Péptidos antimicrobianos: antibióticos naturales de la piel. *Dermatología Rev Mex*. 2007; 51 (2): 57-67.
- Gombart AF, Borregaard N, Koefler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*. 2005; 19 (9): 1067-1077.
- Bouvard B, Annweiler C, Sallé A, Beauchet O, Chappard D, Audran M et al. Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine*. 2011; 78 (1): 10-16.
- Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012; 188 (5): 2127-2135.
- Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 365-379.
- Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, Nakajima K, Kita T, Shinohara M et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (12): 2495-2503.
- Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol*. 2004; 215 (1-2): 31-38.
- Matsui T, Nakao Y, Koizumi T, Nakagawa T, Fujita T. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates proliferation of activated T-lymphocyte subsets. *Life Sci*. 1985; 37: 95-101.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*. 2001; 167 (9): 4974-4980.
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324 (1): 23-33.
- Cantorna MT, Hulet DA, Redaelli C, Brandt CR, Humpal-Winter J, Sollinger HW et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prolongs graft survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density. *Transplantation*. 1998; 66 (7): 828-831.
- Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid Autoimmunity: an interplay of factors. *Vitam Horm*. 2018; 106: 129-145.
- Bagot M, Charue D, Lescs MC, Pamphile RP, Revuz J. Immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol*. 1994; 130 (4): 424-431.
- Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatapneh P, Rousta AM, Karimi-Kivi M, Noroozi E, Mahjoob A et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2018; 10: 37-44.
- Vasquez AD. La vitamina D y su importancia en la salud humana. *Medicina*. 2013; 35 (3): 214-226.
- Zuluaga ENA, Alfaro VJM, Balthazar GV, Jiménez BKE, Campuzano MG. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011; 17 (05-06): 211-246.
- Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Efectos inmunomoduladores de la vitamina d en esclerosis múltiple. *Neurología Argentina*. 2009; 1 (2): 82-94.
- Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185 (2): 124-132.
- Demir MG. Comparison of 1 α -25-dihydroxyvitamin D₃ and IgE levels between allergic rhinitis patients and healthy people. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 22 (4): 428-431.
- Sadat-Ali M, Al-Anii FM, Al-Turki HA, AlBadran AA, AlShammari SM. Maintenance dose of vitamin d: how much is enough? *J Bone Metab*. 2018; 25 (3): 161-164.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266-281.
- Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (1): 48-60.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122 (2): 398-417.
- Boskabadi H, Zakerihamid M, Faramarzi R. The vitamin D level in umbilical cord blood in premature infants with or without intra-ventricular hemorrhage: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018; 16 (7): 429-434.

35. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017; 176 (6): 829-831.
36. Ongaratto R, Rosa KMD, Eloi JC, Epifanio M, Marostica P, Pinto LA. Association between hypovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018; 16 (1): eAO4143.
37. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ*. 2005; 172 (6): 757-761.
38. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911-1930.
39. Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, Dendrinis K, Boulanger AB, Vijjeswarapu A et al. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (10): 2116-2121.
40. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28 (2): 139-150.
41. Mendoza-Zubieta V, Reza-Albarrán AA. Vitamina D: Más allá del tratamiento de las enfermedades óseas. *Rev Endocrinol Nutr*. 2009; 17 (1): 4-6.

Dirección para correspondencia:
Dr. Emmanuel Ramírez Sánchez
Clínica Inmuno-Alergia, Cancún
Av. Nichupte M 2 L 22 PH 18a
supermanzana 19. CP 77505.
E-mail: holcanpek@outlook.com

Alergia Pediátrica, Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología Pediátrica, A.C., es un medio de divulgación abierto a la participación y a la colaboración de sus miembros en sus diferentes categorías.

Los trabajos que se publican son previamente autorizados por su Consejo Editorial.

Los artículos enviados deberán ser originales, acompañados de dos copias y precedidos de un resumen en español y otro en inglés.

El texto deberá de ser escrito a máquina, a doble espacio, incluyendo el título, el resumen, el texto, los agradecimientos, las referencias, los cuadros y las leyendas.

Los trabajos se presentarán en cuartillas. Cada sección del trabajo irá iniciada en una hoja nueva.

La primera hoja contendrá: Título del trabajo en español e inglés, nombres de los autores, lugar donde se realizó, créditos institucionales de cada autor y nombre, dirección y teléfono del primer autor.

La segunda hoja llevará el resumen, éste no deberá de exceder las 200 palabras, deberá de ser claro y especificar las etapas del estudio como: objetivo, hipótesis, diseño, material, métodos, resultados y conclusiones.

En la tercera hoja se encontrará la traducción del resumen en inglés.

En la cuarta hoja se anotará el título abreviado para las cornisas, no deberá exceder de 30 golpes de máquina.

A partir de la quinta hoja se iniciará el texto con la introducción, cada sección subsecuente se comenzará en una nueva hoja.

Las referencias bibliográficas se numerarán en el texto de acuerdo con el orden de aparición, en caracteres arábigos entre paréntesis, como sigue: autor(es), título, revista con abreviatura oficial, año, volumen, páginas inicial y final, ejemplo:

Reed CE. *Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma*. *N Engl J Med* 1991;325:388-392.

Las referencias de los libros llevarán el siguiente orden: autor(es) o, en su caso, corporación autora; título; edición (cuando no sea la primera); ciudad; casa editorial; año; páginas inicial y final consultadas; ejemplo:

Myerowitz PD. *Heart Transplantation*. New York, Futura Publishing Co. 1987,p.1-18.

Capítulo del libro: autor(es) del capítulo, título del capítulo. A continuación la referencia del libro, como se señaló en el párrafo precedente, y páginas consultadas.

Todas las ilustraciones aparecerán designadas como figuras y se numerarán con caracteres arábigos por orden de aparición. Los cuadros se numerarán progresivamente con caracteres romanos. Las fotografías serán en blanco y negro o color en formato **jpg** con 300 DPI de resolución. En cada archivo se debe anotar el número progresivo, nombre del primer autor y título abreviado del artículo al que pertenece. Los pies de figura se presentarán en una página independiente. Los signos y abreviaturas serán los de uso común.

Las instrucciones precedentes se sujetan a las indicaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. La versión actualizada se encuentra disponible: **www.icmje.org**

La versión en español de las *Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas* puede consultarse en: **www.medigraphic.com/requisitos**

Se recomienda a los autores consultar estos requisitos para cumplirlos satisfactoriamente.

Los trabajos deberán enviarse al editor de la revista:

Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología Pediátrica, A.C.

Dr. José G Huerta López
Mérida 170 desp. 423-425
Col. Roma, 06700,
Ciudad de México, México.

El material también podrá ser enviado en CD-Rom. En este caso se incluirá en la etiqueta de identificación el nombre del archivo que contiene el artículo. Desde luego, deberá indicarse en qué procesador fue capturado (*Word de Microsoft, Word Star, Word Perfect, etcétera*), así como la versión del programa.

Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas

Bibliotecas e índices electrónicos en internet en los que ha sido registrada la revista

Free Medical Journals

<http://www.freemedicaljournals.com/fmj/ESP.HTM>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

Universidad de Laussane, Suiza

<http://perunil.unil.ch/perunil/periodiques>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Infodoctor (sitio de las Sociedades Médicas Españolas) con buscador y más de 3,000 ligas a revistas biomédicas

<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia

<http://bms.beniculturali.it/ejnls/index.php>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://biblat.unam.mx>

Medigraphic Literatura biomédica

<http://medigraphic.org.mx>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

XXVI CONGRESO NACIONAL DE ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICAS

**15 al 18
MAYO
2019**

Guadalajara, Jalisco.



CUOTAS DE INSCRIPCIÓN

CATEGORÍA	HASTA FEBRERO	EN SITIO
Socio	\$ 4,100.00	\$ 4,600.00
No Socio	\$ 4,600.00	\$ 5,100.00
Médico General / Pediatra	\$ 4,600.00	\$ 5,100.00
Residente y enfermeras	\$ 1,600.00	\$ 1,600.00
Acompañante *	\$ 2,000.00	\$ 2,000.00

* Sólo incluye coctel de inauguración y cena de clausura.

INSCRIPCIÓN AL CONGRESO MÁS IVA - Depósito bancario a nombre de:
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia A.C.
Banco: HSBC / Cta: 4005102363 / Clabe 021180040051023636
Informes: Tel. (55) 9000 2008 Correo: compedia1@gmail.com

Informes (55) 9000 2008

www.compedia.org.mx

www.compedia.org.mx/congreso2019

Sensibit



Solución: No se use en niños menores de un año.
Tabletas: No se use en niños menores de 6 años *Si las molestias persisten por más de 5 días consulte a su médico* © Marca registrada
Sensibit XP Tabletas 5 mg / 30 mg Reg No. 444M2008 SSA VI. Sensibit XP solución 5 mg / 30 mg / 5 mL Reg No. 266M2004 SSA VI
Aviso de publicidad No. 183300202C2546

Código QR SENSIBIT XP



 **LIOMONT**
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com



 **EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE**

LORATADINA / AMBROXOL

Sensibit XP®

**ALIVIA LA TOS
Y EL RESFRIADO**

Antihistamínico y Mucolítico

Acción antialérgica y expectorante

**Para el alivio sintomático de
tos con flemas y resfriado**



Everest®

Montelukast

En Asma y Rinitis Alérgica¹

- Controla por más tiempo la inflamación de vías respiratorias^{2,3}
- Disminuye el uso de esteroides inhalados³
- Mejora la **calidad de vida** del paciente^{4,5}
- Protección antiinflamatoria por **24 horas**⁴



De 15 años en adelante
Tabletas de 10 mg



De 6 a 14 años
Tabletas masticables de 5 mg



De 2 a 5 años
Tabletas masticables de 4 mg



De 6 meses a 2 años
Sobres con granulado de 4 mg

El poder
de la *inspiración*

REFERENCIAS: 1. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(50):847-55. 2. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical e-ctiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014;8:839-50. 3. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(1):47-58. 4. Biernacki WA, Kharitonov SA, Biernacka HM, Barnes PJ. E-ect of montelukast on exhaled leukotrienes and quality of life in asthmatic patients. Chest. 2005;128(4):1958-63. 5. Anjuli NP, George ecacia y Tolerabilidad de montelukast solo o en combinación con loratadina en la rinitis alérgica estacional: un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en otoño. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2002;88(6):June Reg. Núm. 298M2011, 065M2012, 117M2014 SSA IV Num. Aviso 163300202C4332

