

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. 3
Sep.-Dic. 2019



COMPEDIA
El Registro de Publicaciones Científicas
en Alergia, Asma e Inmunología



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



Código 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







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 effectiveness 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, Biernacki 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



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/>



COM PEDIA

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



graphimedic

S.A. de C.V.

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

Fundación y trayectoria del servicio de alergia en 50 años 73
Dr. José G. Huerta López

Artículo original

Impacto de un Programa Educativo en el control del asma y su autocuidado en pacientes pediátricos mexicanos, estudio cuasi-experimental 78
Gabriel Gutiérrez Morales,
Francisco Cuevas Schacht,
Rocío Aidee Castillo Cruz, Chiharu Murata

Artículos de revisión

Autoinmunidad en el síndrome de Wiskott-Aldrich 83
Edgar Antonio Román-Razo,
Edith González-Serrano,
Sara Espinosa-Padilla

Receptores del gusto en la vía respiratoria. Su importancia en homeostasis nasosinusal 88
José Antonio Sacre-Hazouri,
Lauralicia Sacre

La estabilización del mastocito por la vitamina D 96
Dr. José Rafael Espinosa Zendejas,
Dr. José Guadalupe Huerta López,
Dr. José Antonio Ortega-Martell

Editorial

Foundation and trajectory of the allergy service in 50 years 73
José G. Huerta López, MD

Original article

Impact of an Educational Program in the control of asthma and its self-care in Mexican pediatric patients, quasi-experimental study 78
Gabriel Gutiérrez Morales,
Francisco Cuevas Schacht,
Rocío Aidee Castillo Cruz, Chiharu Murata

Review articles

Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome 83
Edgar Antonio Román-Razo,
Edith González-Serrano,
Sara Espinosa-Padilla

Taste receptors in airways. Its importance in nasosinusal homeostasis 88
José Antonio Sacre-Hazouri,
Lauralicia Sacre

Stabilization of the mast cell by vitamin D 96
José Rafael Espinosa Zendejas, MD,
José Guadalupe Huerta López, MD,
José Antonio Ortega-Martell, MD

Fundación y trayectoria del servicio de alergia en 50 años

Dr. José G. Huerta López*

Es un honor ser miembro fundador del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría. En septiembre de 1970 se llamaba IMAN (Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez), y fue inaugurada por el presidente Luis Echeverría, a partir de entonces tuvimos el apoyo, muy importante, de la Presidencia de la República a través de su esposa María Esther Zuno de Echeverría; la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez en aquella época era un solo hospital cuyo director era el Dr. Lázaro Benavides, y a su vez tenía a su cargo otros hospitales y centros de salud en la República Mexicana.

Cuando ingresé a este Instituto Nacional de Pediatría fui recibido por el Dr. Lázaro Benavides y su equipo de trabajo, algunas eminencias de la pediatría mexicana como los Doctores Galván, Ramos Sierra, Joaquín Cravioto y algunos más. Al llegar aquí, el hospital estaba en construcción, todavía no se terminaba y las reuniones se llevaban a cabo en la residencia de los médicos aspirantes, en aquella entrevista comenté que –si ese hospital no se dedica a la asistencia, enseñanza e investigación, no me interesa– y el doctor, director en ese momento, me dijo: –pues precisamente es lo que necesitamos–, y me preguntó cuánto quiere usted ganar, yo le contesté: –bueno, si dejo un hospital clave de la medicina mexicana como el Hospital General de la Secretaría de Salud por algo desconocido, por lo menos que valga la pena, 10,000 pesos, doctor– y él me contestó: –está usted loco, éste no es el IMSS, es un hospital que inicia sus labores y tiene muchos proyectos tal como usted lo ha considerado: enseñanza, asistencia e investigación–. En esa época el Dr. Ruiz Maldonado (que en paz descansa) era mi jefe porque el servicio estaba constituido por alergia y dermatología, para lo cual contábamos con un solo consultorio para las dos. Fue una época llena de sueños y esperanzas porque aquí conocí a ilustres médicos como el Dr. Lorenzo Pérez Fernández (que en paz descansa), jefe del Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, y

al Dr. Renato Berrón Pérez, jefe del Servicio de Inmunología (*Figura 1*). Muchos de los médicos de aquella época habían sido médicos institucionales del Hospital Infantil de México, de hecho este hospital iba a hacer una transportación del Hospital Infantil de México al INP a la IMAN, pero alguien aconsejó al presidente en turno que por qué no otro hospital, ya que hacían falta más hospitales de primer nivel, y en ese sentido se creó la IMAN. Como director general de la IMAN y otras dependencias importantes, estaba el Dr. Alger León, cuando yo le solicité al Dr. Benavides que en un año yo iría a París a estudiar inmunoquímica avanzada, el doctor me contestó: –lo vamos a aceptar porque no tenemos a nadie más, pero va a estar a prueba jovencito–, me desagradó esa actitud y le contesté: –si este hospital no llena esos requisitos de enseñanza, asistencia e investigación no me interesa– inmediatamente el doctor me contestó: –ya le dije que va a estar usted a prueba, si no funciona que le vaya muy bien en su viajecito–. Fueron días muy activos y dinámicos, no había pacien-



Figura 1: Dr. Renato Berrón Pérez y Dr. Lorenzo Pérez Fernández (derecha).

* Profesor del Curso de Alergia e Inmunología Pediátrica.

tes, cuando llegó el primer paciente todos los pediatras decían que tenía algo de su especialidad y había sesiones desde las ocho de la mañana hasta las cuatro de la tarde, los sábados asistíamos desde las nueve de la mañana a las dos de la tarde, nos dejaban salir más temprano. El Dr. Benavides, como buen médico militar, nos tenía bajo una conducta muy estricta de horarios y de asistencia, discutíamos casos clínicos; aquí conocí a eminencias pediátricas como a los Doctores Romeo S. Rodríguez, Ernesto Calderón, Arturo Abdalá y Jaime Ramírez Mayán, todos académicos llenos de proyectos. Como a los tres meses, el Dr. Lázaro Benavides me mandó llamar a la dirección y me dijo: –Dr. Huerta, quiero decirle que estoy orgulloso de haberlo aceptado, es usted un académico cien por ciento y es bien sabido que discute puntos académicos con todos los médicos de esa época, pero quiero confiarle una cosa, al principio tenía desconfianza de usted por dos razones: por su juventud de aquella época (por supuesto) y por su pelo largo (risas), pero hoy estoy muy convencido y me alegro de haberlo recibido–. En mi estancia en París, Francia en el *Institut d'Immunologie de l'Hôpital Broussais de Paris* con el Dr. Bernard Harper, eminencia mundial en el campo de los mecanismos básicos y la fisiopatología de la alergia e inmunología, también tuve un profesor directo, el Dr. Rafael Oriol, un científico básico de origen mexicano, pero ya nacionalizado francés, investigador y ya desde aquella época tenía más de 150 trabajos básicos publicados en revistas de gran prestigio. El Dr. Lázaro Benavides me mandaba mensualmente cartas informándome de las actividades del instituto, de lo bueno, de lo malo y de lo regular, así que esas cartas las recibía con gran entusiasmo porque era el México al que yo pertenecía. Al terminar mi año sabático me solicitaron que me quedara como investigador del Instituto de Inmunobiología por los trabajos realizados; de 10 trabajos seleccionados de ese año, dos habían contribuido y servían para el presupuesto del siguiente año, pero mi deber era regresar a mi país y a la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez en la que yo creía y soñaba que iba a ser de gran prestigio.

A mi regreso, el Dr. Ramón Ruiz Maldonado decidió que separáramos los servicios, ya que un consultorio no era suficiente para ambos: alergia y derma. Estaba constituido de esa manera porque en el Hospital Infantil el Dr. Luis Gómez Orozco fue el primer alergólogo pediatra que tenía el Hospital Infantil, de tal manera que se quiso dar continuidad a aquel aspecto histórico. En un principio, al llegar al instituto era un verdadero honor trabajar aquí, todo estaba limpio y en orden, las instalaciones maravillosas y todo lo que se solicitaba era concedido, de tal manera que yo contaba con un laboratorio de alergia donde pude iniciar algunas pruebas que aprendí en Francia como la prueba de transformación blastoide del linfocito y algunos estudios de IgE total y específica

por radioinmunoensayo que aprendí en aquel país, fui pionero en América Latina y en el mundo en estudios de IgE y pruebas diagnósticas en alergia. Para José Guadalupe Huerta López era trabajar desde las ocho de la mañana, a las dos de la tarde daba consulta externa, no tenía colaboradores y en la tarde me dedicaba al laboratorio e investigación clínica y básica, hasta las cinco o seis de la tarde, los sábados trabajaba de nueve de la mañana a dos de la tarde, en ocasiones por razones del laboratorio regresaba aquí el domingo en la mañana lleno de sueños, de esperanzas y de espíritu luchando por la alergia en México.

Un buen día, se acerca un joven llamado Álvaro Pedroza Meléndez, recomendado por el Dr. Renato Berrón Pérez, para que tomara el curso de alergia, no teníamos curso programado, así que fue una enseñanza a la vieja usanza de maestro a alumno y con los pacientes, revisando artículos y temas. Un día, el Dr. Carlos Molina R3 de pediatría solicitó la residencia de alergia, pero en aquella época el Dr. Luis Durán, que ya pertenecía al DIF (Desarrollo Integral de la Familia), consideraba que la alergia no tenía bases científicas y que para qué quería un pediatra en alergia, pero el Dr. Carlos Molina, cuyo tío era el jefe de cardiología de aquél entonces, le suplicó al Dr. Durán que por favor lo aceptara y no muy convencido el doctor fue mi primer alumno de residente de aquella época ya como un buen residente, y yo solicitaba un médico adscrito que colaborara conmigo, entonces pedí a la Dra. Nelly Ramírez Chanona que formara parte del equipo de alergia, ella trabajaba en investigación en aquel entonces del Pabellón 29 del Hospital General de México, cuyo director era el Dr. Fernando Martínez Cortés, maestro de un servidor en la clínica y en la medicina humanística, desde entonces la Dra. Nelly Ramírez colaboró conmigo muchos años. Empezaron a llegar los residentes, los primeros que hacían alergia terminando su especialidad de pediatría fueron los Doctores David Paz Martínez, Héctor Moreno Gardea, Fernando Iduñate y Valente Mérida. Ellos fueron los iniciadores de los cursos de grado en alergia, y poco a poco se fue incrementando el número de aspirantes porque la alergia ya era considerada como un problema de salud pública en la medida que afectaba un número importante de personas, y se hablaba de 20 a 30% y actualmente hasta de 40% de pacientes alérgicos. La inmunoterapia es el único tratamiento eficaz de control. Los tratamientos farmacológicos se dividen en preventivos y sintomáticos, mejoran la calidad de vida y evitan complicaciones. Siempre tuve una relación desde un principio y hasta antes de su fallecimiento con los Doctores Lorenzo Pérez Fernández, Ramón Ruiz Maldonado y Renato Berrón (que en paz descansen), quienes merecen todo mi respeto como médicos fundadores que desafortunadamente dejaron ya de existir, con ellos siempre tuvimos reglas y límites; con el Dr. Lo-

renzo Pérez Fernández llegamos a un acuerdo: yo iba a ver el asma bronquial y ellos el diagnóstico diferencial; con el Dr. Ramón Ruiz Maldonado: yo vería urticaria, dermatitis atópica, alergia por medicamentos y prurigo; y con el Dr. Renato Berrón: yo me iba a dedicar a los padecimientos atópicos alérgicos como asma, rinitis y dermatitis atópica, en tanto que él vería autoinmunidad e inmunodeficiencias. Siempre fueron cordiales nuestras relaciones, los años que estuvieron aquí antes de los 50 jamás hubo discusiones o controversias, ni de diagnóstico ni de tratamiento, y menos de poder ni deseos de destruir al compañero, todo lo contrario, fuimos muy conscientes de nuestra responsabilidad y no sólo profesional, sino también social en los diversos eventos académicos y sociales de aquella época. Fueron años de sueños, de tratar de lograr y darle prestigio a nuestra institución a través de la consulta externa, de organizar eventos académicos y de asistencia a los congresos nacionales e internacionales. Debo decir que los alumnos fueron incrementando poco a poco, a tal grado que actualmente más de 277 alumnos han sido formados en nuestras aulas, la mística de la enseñanza, asistencia e investigación perdura; cuando regresé de Francia mi interés era seguir investigando desde el punto de vista inmunológico los mecanismos de la alergia; sin embargo, no siempre lo logré porque era yo solo y aparte, a veces cuando cambió de IMAN a DIF y después a Instituto Nacional de Pediatría, ya no se tenían los recursos suficientes para la investigación, de tal manera que un buen día decidí dedicarme a la enseñanza pensando que alguno de mis alumnos alcanzaría metas científicas que yo ya no pude continuar y alcanzar; de hecho para mí es un orgullo que un número de estos egresados se encuentren en Europa como el Dr. Martín Penagos, la Dra. Lizbeth Blancas, el Dr. Juan Carlos Bustamante por mencionar algunos, ellos han dado prestigio a México y me alegra ver sus triunfos a lo largo de este mundo científico y académico.

Desde un principio, nunca falté a los congresos nacionales de alergia e inmunología ni tampoco dejé de asistir a la *American College Allergy, Asthma and Immunology*, a la *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, a la *European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, al grado tal que logré ser Fellow y reconocido internacionalmente por mis labores académicas y de investigación de aquella época, fui distinguido como *International Distinguished Fellow* de la *American College Allergy, Asthma and Immunology* por los alumnos que yo tenía y a su vez asistían a los congresos y presentaban trabajos académicos realizados aquí en el Instituto Nacional de Pediatría. Un buen día, en 1989, junto con mis médicos fundadores decidimos fundar la Sociedad Mexicana de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, debo aclarar que en aquella época fui considerado en forma inadecuada por haber

creado una nueva sociedad y se me dijo que yo dividía a la Sociedad Mexicana de Alergia, lo cual no era cierto, porque el objetivo era claro: difundir los conocimientos de alergia e inmunología clínica en los medios pediátricos organizados, de tal manera que desde un principio todos los congresos se realizaron junto con sociedades pediátricas organizadas como la Sociedad Mexicana de Pediatría, la Academia Mexicana en Pediatría y la Confederación Nacional Mexicana en Pediatría, de tal manera que en todos los congresos se nos ha brindado una mañana académica para impartir conocimientos y los médicos egresados de aquí difunden más información actualizada. Recuerdo que al Primer Congreso Internacional de Dermatología Pediátrica, organizado por el Dr. Ramón Ruiz Maldonado, asistió uno de mis grandes maestros y motivación de superación académica, el Dr. Mario Salazar Mallén, desafortunadamente al finalizar el exitoso congreso internacional del Dr. Ramón Ruiz Maldonado se anunció que había fallecido y justo en la clausura. Para mí fue un golpe emocional muy fuerte porque admiraba su trayectoria académica-científica y en su sepelio manifesté que yo iba a continuar con la trayectoria de la alergia en México, puesto que él había sido fundador allá por los años de 1942 y creo que más o menos he logrado algo, me ha tocado organizar en este instituto cerca de 15 congresos internacionales con invitados de gran prestigio como el Dr. Robert Hamburger, creador de una nueva terapéutica de biología molecular, antirreceptores de moléculas de IgE con los Doctores Ishisaka y Johansson, que fueron los descubridores auténticos de la IgE, lo que permitió una base científica a toda nuestra sociedad. También tuve la oportunidad siendo presidente de la Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología de realizar un congreso tres días en San Diego, dos días en Tijuana y fue el primer congreso México-Americano con la participación de eminencias de todo el mundo, tanto europeas como estadounidenses, así como de conocer hombres ilustres como el Dr. Robert Good que estudió las enfermedades granulomatosis crónicas, y también el Dr. Max Samter creador del Primer Congreso Internacional de Inmunología en el mundo, el famoso síndrome de Max Samter, aspirina, poliposis nasal y asma, por lo cual el doctor me consideró desde aquel entonces un posible elemento importante dentro del mundo internacional de la alergia porque mi tesis de pregrado, por la que se me otorgó mención honorífica por parte de la UNAM, que en muy pocas ocasiones da menciones honoríficas, fue sobre la aspirina y el Dr. Max Samter era un apasionado también de la aspirina, tema que sigue siendo un reto en la clínica, tanto por los problemas de alergia que provoca, como por los problemas curativos, muchos de los cuales todavía se desconocen.

Un buen día en la cafetería, compartíamos el Dr. Renato Berrón y un servidor para analizar los proyec-

tos de trabajos de investigación y la conducta de los alumnos y decidimos, a través de un programa educativo, juntar los servicios de alergia e inmuno en la parte teórica, ya que habíamos observado que algunos alumnos que hacían alergia terminaron haciendo inmuno, pero regular o mal, y algunos que hacían inmuno terminaron haciendo alergia también regular o mal, entonces decidimos en la parte teórica que ha persistido hasta la fecha, que ya cuenta con más de 30 años, realizar el curso de alergia e inmunología apoyado por la UNAM; en este curso los primeros meses indicamos si tenemos invitados especiales de las bases de la alergia e inmunología desde el punto de vista científico básico, posteriormente las clases se reparten en temas de alergia y de inmunología clínica. Nos costó mucho trabajo que la UNAM apoyara nuestro curso por dos razones: la más importante es que ellos consideraban que la alergia no tenía bases científicas y la inmunología clínica de aquella época no tenía muchas alternativas de terapéutica, y menos aún con el comité científico, que eran gentes de gran eminencia, como los Doctores Alarcón Segovia, Roberto Kresnner y Armando Isibasi (los dos primeros ya fallecieron y el Dr. Armando Isibasi se casó con una francesa y se fue a radicar a Francia), las tres verdaderas eminencias científicas, pero no apoyaban para nada la alergia, de tal manera que siempre se opusieron a que la UNAM nos apoyara, a su muerte las reglas cambiaron y nuestra perseverancia, del Dr. Renato Berrón y de un servidor, permitió que en un momento dado el curso fuera aceptado después de muchos cambios, direcciones, sugerencias y consejos. En la actualidad, no sólo nuestro curso es aceptado por la UNAM, sino también otros cursos de postgrado como el Hospital Infantil de México, el Hospital Universitario de Puebla, el Hospital Gea González de Monterrey y más recientemente los hospitales importantes de primer nivel: el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, es decir, el ISSSTE. Es de mucho orgullo para mí que uno de mis alumnos que había hecho un postgrado en Inglaterra, el Dr. Carlos Torres, ya tiene un curso de postgrado de Alergia e Inmunología, de tal manera que sus alumnos son mis nietos académicos, ya que también el Dr. David Paz de Puebla formó una Escuela de Alergia e Inmunología, el Dr. Luis Terán y la Dra. María de la Luz García del INER también tienen alumnos de postgrado, todos tan brillantes y preparados, es decir, creo que nuestra escuela ha sembrado muchas semillas que han fructificado en otras escuelas mayor número de semillas. En este aspecto me siento orgulloso de haber apoyado la alergia en México y en el mundo.

Uno de mis logros académicos fue haber sido presidente de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología y también haber organizado un Congreso

Mundial de Alergia, Asma e Inmunología en la ciudad de Cancún con 8,000 asistentes en más de 90 países donde desde mi punto de vista académico se logró dejar una derrama económica de dos millones de dólares a dicha sociedad, son orgullos que dan prestigio no a José Huerta, sino al Instituto Nacional de Pediatría y a nuestro país, México, en crecimiento y desarrollo que mucho tiempo atrás no daba crédito a la alergia.

Dentro de la Sociedad Mundial de Alergia es un orgullo para mí que el Dr. José Antonio Ortega Martel ahora ocupe un puesto que alguna vez yo ocupé en esta sociedad como delegado, y es a su vez invitado a congresos nacionales e internacionales de todo el mundo, recientemente estuvo en China, en la India y dentro de dos meses estará en el Congreso de Alergia en Lyon, Francia. Para mí es un orgullo que mis alumnos continúen mi trayectoria y la superen. Otro buen ejemplo es el Dr. Martín Penagos que está en Inglaterra trabajando con unos líderes mundiales sobre la inmunoterapia publicando trabajos interesantes, el Dr. Juan Carlos Bustamante y todo su equipo que incluye a los Doctores Marco Antonio Yamasaki, Francisco Espinoza, Sara Álvarez Espinoza, Edith González y muchos otros alumnos más que acaban de publicar en el *Journal Pediatrics Immunology* en octubre de 2019 sobre la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en inmunodeficiencias. Considero todos estos logros como cuando los padres ven que sus hijos tienen éxito, en este caso no son hijos obviamente, pero son académicos que alguna vez fueron mis alumnos y ahora sólo son mis amigos y mis maestros también; estoy muy orgulloso de que en esa forma estemos dando prestigio al Instituto Nacional de Pediatría.

Una de las razones por las cuales siendo fundador continúo 50 años después en el instituto, es motivar a las nuevas generaciones en su superación constante, y es un orgullo para mí recibir aspirantes de toda la República, Centro y Suramérica que desean no sólo la especialidad, sino ser gente de éxito. El buen maestro no es el que sabe más, sino el que motiva a que aprendan más.

Cincuenta años se dicen fácil, estoy a punto de cumplir 80, quiere decir que dos terceras partes de mi vida las he dedicado al instituto con responsabilidad, capacidad y honestidad. Estoy seguro de que el Instituto Nacional de Pediatría continuará en el futuro con esta mística de aquel joven que un buen día llegó buscando nuevas esperanzas en un hospital que parecía un espíritu blanco cuando todavía ni Perisur existía.

A continuación, voy a mencionar la lista de todos mis médicos adscritos que han estado durante estos años, también todos los ex presidentes de la Sociedad del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Alergia.

Me siento muy orgulloso de que el Instituto Nacional de Pediatría me haya permitido el desarrollo de la espe-

cialidad de la alergia pediátrica y también, a través de mis metas y objetivos alcanzados, darle prestigio al instituto, el cual me ha dado prestigio a mí, porque gracias a este centro de trabajo e investigación cada día es más importante alrededor del mundo.

Dos banderas y dos instituciones han servido de barco para brindarles y recibir prestigio en la Universidad Nacional Autónoma de México y en el Instituto Nacional de Pediatría y estoy seguro de que alumnos como los Doctores que actualmente colaboran conmigo: Gerardo López Pérez, nuevo encargado del servicio de Alergia, Sandra Bautista, Socorro Orozco, Álvaro Pedroza y Alberto Contreras, recientemente la nueva adquisición del servicio, nuevos miembros jóvenes como David Mendoza.

Creo que mi función en la vida y en este instituto es promover el desarrollo personal en forma integral, emocional, intelectual en beneficio de los niños mexicanos y recuerdo las palabras que dije en su sepelio al Dr. Mario Salazar Mallén: –voy a continuar luchando por la trayectoria de la alergia en México–.

¡Gracias!

Dirección para correspondencia:
Dr. José Huerta López
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur. 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco,
Alcaldía Coyoacán, 04530, Ciudad de México.
E-mail: jhuer.2011@hotmail.com

Actualmente, el Servicio de Alergia:

1. Atiende la consulta externa.
2. Realiza trabajos de investigación clínica y básica en colaboración con la Torre de Investigación.
3. Participa en los programas de enseñanza.

Para resumir:

El buen maestro no es el que sabe más, sino el que motiva que los alumnos y sus compañeros de trabajo alcancen la superación académica, espiritual y personal en forma continua.

Dr. José Antonio Ortega Martell

Máximos orgullos

Rosa Elena Huerta (su hija) fue pediatra y alumna del doctor.
Dr. José Antonio Ortega Martel (su yerno)
Ana Luisa López (prima hermana)

www.medigraphic.org.mx

Impacto de un Programa Educativo en el control del asma y su autocuidado en pacientes pediátricos mexicanos, estudio cuasi-experimental

Gabriel Gutiérrez Morales,* Francisco Cuevas Schacht,*
Rocío Aidee Castillo Cruz,** Chiharu Murata***

RESUMEN

Introducción: Asma es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en el paciente pediátrico con una prevalencia mundial promedio del 17%. El papel del médico en el tratamiento de la enfermedad inicia con el diagnóstico temprano y buen control de la misma. Una herramienta para alcanzar el control es el aspecto educacional; la hipótesis de este estudio fue que al estar más informados los padres y pacientes tendrán un mejor control, valorada clínicamente y funcionalmente de acuerdo con los criterios establecidos de GINA a través del ACT. **Objetivo:** Determinar el impacto del Programa Educativo en el control de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico de asma. **Material y métodos:** Diseño del estudio cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo (pre-post). Previo consentimiento informado de los padres se incluyeron pacientes entre cinco a 18 años, se les aplicó la encuesta ACT al inicio del estudio y mensualmente, se dieron tres sesiones educativas en el transcurso de seis meses, con duración de 90 minutos. **Resultados:** Analizamos el cambio de las categorías del diagnóstico de la severidad entre medición basal y final durante los meses de julio a noviembre por medio del análisis de correspondencia. De los pacientes clasificados en la medición basal con asma intermitente (AI), la gran mayoría permaneció en ella, varios pacientes cambiaron a esta categoría durante el desarrollo del estudio, en la categoría de asma moderada persistente (AMP) pasaron a asma leve persistente (ALP) y desaparecen los casos que inicialmente fueron clasificados en la categoría de asma severa persistente (ASP). **Conclusión:** El Programa Educativo favorece el control de la enfermedad asmática.

Palabras clave: Asma, Programa Educativo, control de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is the most frequent chronic lung disease in the pediatric patient with an average world prevalence of 17%. The role of the doctor in the treatment of the disease begins with early diagnosis and good control of it. A tool to achieve control is the educational aspect; the hypothesis of this study was that by being more informed parents and patients will have better control, clinically and functionally assessed according to the established criteria of GINA through ACT. **Objective:** To determine the impact of the Educational Program in the control of the disease in patients diagnosed with asthma. **Material and methods:** Design of the quasi-experimental, prospective, longitudinal and

* Servicio de Neumología.

** Departamento de Investigación en Epidemiología.

*** Departamento de Metodología de la Investigación.

comparative study (pre-post). Prior informed consent of the parents included patients between five to 18 years, the ACT survey was applied at the beginning of the study and monthly, three educational sessions were given in the course of six months, with a duration of 90 minutes. **Results:** We analyzed the change of the categories of diagnosis of severity between baseline and final measurement during the months of July to November through correspondence analysis. The patients classified in the basal measurement with intermittent asthma (AI) the great majority remained in it, several patients changed to this category during the development of the study, the category of moderate persistent asthma (AMP) changed to mild persistent asthma (ALP) and disappears cases that were initially classified in the persistent severe asthma (ASP) category. **Conclusion:** The educational program favors the control of asthmatic disease.

Key words: Asthma, Educational Program, disease control.

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en el paciente pediátrico, afecta de 1 a 18% de la población general en diferentes países, con variaciones regionales grandes.¹⁻³ Se encuentra entre las primeras causas de morbilidad y pérdidas económicas en todo el mundo; así como una de las principales causas de ausentismo escolar.⁴

El papel del médico en el manejo de la enfermedad inicia desde realizar un diagnóstico temprano, establecer una terapéutica adecuada y llevar a un buen control de la enfermedad en los pacientes.¹ Una medida importante para alcanzar el objetivo del control de la enfermedad asmática es la educación para el autocuidado,⁵ de acuerdo con los criterios establecidos por *Global Initiative for Asthma* (GINA, por sus siglas en inglés) y por medio de la aplicación de la encuesta de control de asma (ACT, por sus siglas en inglés).⁶ El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto del Programa Educativo en el control del asma y su autocuidado.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico cuasi-experimental con la comparación de variable de desenlace antes y después de la aplicación del Programa Educativo. Durante los meses de junio a noviembre de 2006 se incluyeron 50 pacientes pediátricos que acudieron a la consulta externa del Servicio de Neumología del Instituto Nacional de

Pediatría (INP). Los pacientes de cinco a 18 años con diagnóstico establecido de asma y con seguimiento mínimo de seis meses antes de ser seleccionados fueron elegibles. Se excluyeron del análisis estadístico aquellos que no acudieron a tres o más citas consecutivas. Todos los cuidadores de los pacientes y los pacientes mayores de 12 años firmaron en la carta de consentimiento informado y la carta de asentimiento, respectivamente, con libre elección para optar por salir del estudio sin afectar de manera alguna la atención que recibía. El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación del INP.

MEDICIÓN

A todos los pacientes se les aplicó la encuesta prueba de control de asma (ACT, por sus siglas en inglés: Asthma Control Test) al inicio del estudio y de manera mensual. Cada mes se llenó la encuesta ACT por los pacientes a partir de los 12 años y por los padres en caso de ser menores de 12 años (*Figura 1*).

INTERVENCIÓN

Todos los pacientes recibieron tres sesiones educativas en el transcurso de seis meses (una cada dos meses), con duración de 90 minutos en grupos de 25 participantes, las cuales fueron interactivas con apoyo de material didáctico: trípticos, cuadernillos y talleres, además del uso del flujómetro como medida de autocuidado en todos los pacientes. En las sesiones educativas se abordaron temáticas alusivas a la enfermedad (*Tabla 1*).

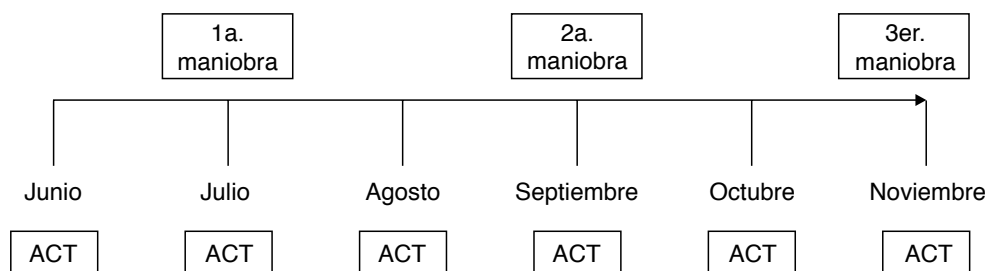


Figura 1:

Curso de las actividades realizadas durante el transcurso del estudio, ACT (test control de asma).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los cambios entre el basal (julio) y al concluir la intervención (noviembre) con respecto a la clasificación de la severidad de asma en cuatro categorías (asma severa persistente, asma moderada persistente, asma leve persistente y asma intermitente) y de acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA por sus siglas en inglés) fueron descritos resumiendo los datos en la tabla de contingencia pareada de 4 x 4. Los puntajes de ACT entre el nivel basal y final fueron comparados por la prueba de t de Student pareada. Los estados de «no control/control» de acuerdo con ACT fueron comparados por la prueba de McNemar, la cual se utiliza para los datos categóricos pareados. Con todas las pruebas estadísticas el valor de p menor que 0.05 fue considerado como significativo estadísticamente. Todos los análisis estadísticos fueron realizados por el paquete estadístico comercial JMP11 de SAS Institute, Inc.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 45 sujetos, de los cuales fueron excluidos cinco por no acudir a las sesiones. La proporción de las niñas fue 38%. La mediana de la edad fue nueve años un mes con un rango de cinco años nueve meses a 17 años un mes.

La distribución basal por severidad del asma fueron los siguientes: severo persistente en dos (4%); moderado persistente en 17 (38%); leve persistente en nueve (20%); y asma intermitente en 17 pacientes (38%) (Tabla 2). Al término del seguimiento por completar el programa educativo ninguno fue clasificado como asma severo persistente y la categoría de moderado persistente se disminuyó a seis pacientes (13%), mientras que aquéllos

de la categoría de leve persistente y de intermitente se incrementaron a 17 (38%) y 22 (40%), respectivamente.

La puntuación obtenida por la encuesta ACT mostró una clara mejora. La media (desviación estándar) de la medición basal fue 20.7 (3.5) y en noviembre se incrementó a 22.9 (2.4), presentando la diferencia altamente significativa estadísticamente (prueba de t de Student pareado: grado de libertad = 44; $t = 4.32$; $p < 0.001$). El tamaño de efecto fue 0.75, el cual se puede interpretar como un efecto grande.

Los reactivos de ACT en los cuales se encuentra mejoría son en los relacionados con la sintomatología clínica: *en las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia sintió que le faltaba el aire?* ($p = 0.015$); *¿con qué frecuencia los síntomas de asma (silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho) lo despertaron en la noche o más temprano que de costumbre en la mañana?* ($p = 0.007$) y *en las últimas cuatro semanas ¿con qué frecuencia usó el inhalador de rescate o medicamentos nebulizados?* ($p = 0.003$).

Al evaluar el estado de control del asma por medio de ACT, en el nivel basal 15 de los pacientes fueron identificados como casos no controlados, los cuales se redujeron a tres pacientes después de someterse al programa educativo de cuatro meses, siendo estadísticamente muy clara esta disminución (prueba de McNemar: grado de libertad = 1; χ^2 de McNemar = 11.27; $p < 0.001$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Está descrito que desde la década de los 70 surgió la propuesta de implementar la educación a los pacientes que padecen asma para mejorar su control.⁷ La revisión sistemática sobre este tema concluye que estas intervenciones educativas fueron asociadas con reducciones de la sintomatología.⁸ Las guías internacionales, desde su creación en la década de los 90, señalan a la educación del paciente asmático y el control de los factores medioambientales como los puntos más importantes en el control no farmacológico de la enfermedad asmática.¹

Nuestro estudio contribuye a determinar el papel de la educación para mejorar el control de la enfermedad mediante la valoración clínica-funcional, así como la participación del paciente y sus padres o cuidadores en su autocuidado por medio de la aplicación de la encuesta de ACT. Los resultados de la medición basal en la clasificación de la severidad y el control medido por la encuesta ACT señalan que las formas leves de la enfermedad y el buen control junto con el control total del asma ocupan el 38% ($n = 17$) y 67% ($n = 30$) respectivamente, dato que se puede explicar si recordamos que las primeras tres preguntas de la encuesta ACT se relacionan particularmente con aspectos clínicos de la enfermedad y que en la evaluación de la severidad constituyen el eje para clasificarla.

Tabla 1: Temática abordada en las maniobras educativas durante el transcurso del estudio basados en GINA.

Sesión I	
Qué es el asma	
Cómo se produce	
Cuáles son los factores que desencadenan crisis	
Cuáles son los síntomas clínicos	
Uso del flujómetro para el control en casa de la enfermedad	
Sesión II	
Cuál es el tratamiento adecuado	
Cuáles son los medicamentos utilizados en el tratamiento de esta patología	
Para qué sirven cada uno de ellos	
Uso adecuado de los diversos dispositivos	
Sesión III	
Sintomatología de una crisis asmática. $\chi^2 = 11.4$, $p = 0.092$	
Qué hacer ante una crisis	

Tabla 2: Cambio en la clasificación de la severidad de asma de acuerdo con GINA en los 45 pacientes entre julio (estado basal) y noviembre.

		Severidad en noviembre				Total
		ASP	AMP	ALP	AI	
Severidad en julio (estado basal)	ASP	0	2	0	0	2
	AMP	0	3	13	1	17
	ALP	0	1	3	5	9
	AI	0	0	1	16	17
	Total	0	6	17	22	45

ASP = asma severa persistente, AMP = asma moderada persistente, ALP = asma leve persistente, AI = asma intermitente.

El incremento de 2.2 puntos en el resultado final del ACT se observó en el promedio al completar la intervención, reduciendo así de 33 a 7%. Estos datos son secundarios a que el efecto de un Programa Educativo que señale la identificación temprana de síntomas y crisis, el control de factores desencadenantes y medioambientales, así como la administración correcta de los medicamentos llevan a un mayor apego al tratamiento médico, que en la mayoría de los casos se traduce como un mejor control de la enfermedad.

La recomendación de evaluar clínica y funcionalmente a los pacientes asmáticos cada tercer mes de acuerdo con los criterios de GINA tiene como objetivo clasificar al paciente en un momento determinado para ofrecer un manejo racional en la cantidad de esteroides tópicos necesarios para el control de la enfermedad y el ACT nos ayuda a evaluar el control de los síntomas mensualmente. Sin embargo, es probable que los médicos no realicen la evaluación clínica o funcional por considerar estos procedimientos laboriosos y que consumen tiempo; por esta razón diversos autores se empeñan en diseñar herramientas efectivas y de fácil realización para conocer el resultado de su tratamiento.^{1,3}

En nuestro estudio la evaluación trimestral de la severidad del asma fue un recurso altamente confiable y efectivo para diferenciar a los pacientes y su respuesta terapéutica. La evaluación de aquéllos con asma severa persistente mostró una disminución de 100%, lo que puede explicarse en función de que todos los pacientes recibieron la maniobra educativa y terapia esteroidea inhalada con respecto a su severidad. El incremento de 20% (n = 9) a 38% (n = 17) de los pacientes con formas leves de la enfermedad sugieren de igual manera que en los niños que padecen asma y sus familiares, los cuales reciben un Programa Educativo sistematizado, impacta de manera significativa en la mejoría y control de la enfermedad.

El nivel de control medido por ACT se traduce en el resultado de una acción terapéutica, a diferencia de clasificar la severidad en asma, que significa una propiedad inherente a la enfermedad; por esta razón no es conve-

Tabla 3: Cambio de clasificación dicotomizada del control de asma de acuerdo con ACT de los 45 pacientes entre julio (estado basal) y noviembre.

		ACT noviembre		Total
		No control	Control	
ACT basal	No control	1	14	15
	Control	2	28	30
	Total	3	42	45

ACT = asthma control test.

niente utilizar el nivel de control como una propiedad de la enfermedad. Las intervenciones educativas, al igual que la terapia farmacológica, impactan en los resultados para alcanzar el control de la enfermedad.⁹

En este trabajo los pacientes con asma intermitente se incrementaron de 17 a 22 niños, alcanzando el control total en 14 de ellos (64%) en comparación con siete del inicio (41%). En el grupo de pacientes con asma leve persistente también existió un incremento de nueve a 17 niños en la medición final y el mayor porcentaje de control determinado por el ACT fue para 11 pacientes (65%) en buen control. En el grupo de asma moderada persistente se observó una reducción de 17 a seis pacientes, de los cuales cuatro (67%) obtuvieron buen control y dos persistían no controlados, en comparación con 11 (65%) pacientes en la medición basal.

Por último, el grupo de pacientes clasificados con asma severa persistente desapareció en la evaluación final, lo cual significa que la nueva evaluación de su severidad es de una enfermedad menos grave que con la que iniciaron, ya que en la evaluación final ambos casos se clasificaron como moderados persistentes. En cuanto al nivel de control por ACT, un paciente estuvo en buen control de la enfermedad y otro no alcanzó este rubro, pero sí su mejoría en la clasificación de severidad.

Consideramos que los resultados de este estudio apoyan la evidencia que existe sobre el impacto de un

Programa Educativo para mejorar el control del paciente asmático, por lo cual se recomienda que sea incluido en el tratamiento.

LÍMITES DEL ESTUDIO

Debido a que se trató de una muestra reducida de la población que acude al instituto en la Ciudad de México, replicar el mismo en diferentes tipos de población puede ser necesario para ponderar su impacto en el control de la enfermedad asmática en otros ámbitos.

CONCLUSIÓN

El Programa Educativo favorece el control de la enfermedad asmática. Es necesario implementar estrategias con intervención educativa y herramientas que determinen el nivel de autocuidado de los pacientes, ya que es parte fundamental para el éxito en el tratamiento integral del paciente asmático.

BIBLIOGRAFÍA

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* [Internet]. 2018; 31 (1): 143-178. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=118972966&site=ehost-live>
- Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* [Internet]. 1998; 351 (9111): 1225-1232. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643741>
- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Río-Navarro BE et al. Guía mexicana del asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64: s11-128.
- Hill RA, Standen PJ, Tattersfield AE. Asthma, wheezing, and school absence in primary schools. *Arch Dis Child*. 1989; 64 (2): 246-251.
- Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Praena-Crespo M, Figuerola Mulet J, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Rueda-Esteban S et al. La educación terapéutica en el asma. *An Pediatr*. 2007; 66 (5): 496-517.
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA et al. Asthma control test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (3): 549-556.
- Maiman LA, Green LW, Gibson G, Mackenzie EJ. Education for self-treatment by adult asthmatics. *JAMA J Am Med Assoc*. 1979; 241 (18): 1919-1922.
- Fm W, Jp G, Cm G, Nm C, Cj C. Intervenciones educativas para el asma infantil. 2006.
- Cano-De La Cuerda R, Useros-Olmo AI, Muñoz-Hellín E. Eficacia de los programas de educación terapéutica en el paciente asmático. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (11): 600-606.

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

Autoinmunidad en el síndrome de Wiskott-Aldrich

Edgar Antonio Román-Razo,* Edith González-Serrano,** Sara Espinosa-Padilla**

RESUMEN

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X que se caracteriza por la tríada clásica de eccema, inmunodeficiencia severa y microtrombocitopenia. La función defectuosa en la proteína WAS (WASP) afecta a las células del sistema inmune innato y adaptativo, que requieren un adecuado funcionamiento del citoesqueleto celular para su funcionamiento. Se estima que alrededor del 40% de los pacientes con SWA desarrolla autoinmunidad. La inflamación crónica, la deficiencia de interleucina-2 y el aumento de la apoptosis parecen ser causantes de la pérdida de la tolerancia periférica a los antígenos propios en esta enfermedad.

Palabras clave: Wiskott-Aldrich, autoinmunidad.

ABSTRACT

Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a primary immunodeficiency linked to chromosome X that is characterized by the classic triad of eczema, severe immunodeficiency and microthrombocytopenia. The defective function in the WAS protein (WASP) affects the cells of the innate and adaptive immune system, which require an adequate functioning of their cellular cytoskeleton. It is estimated that around 40% of patients with WAS develop autoimmunity. Chronic inflammation, interleukin-2 deficiency and increased apoptosis seem to be responsible for the loss of peripheral tolerance to the antigens themselves in this disease.

Key words: Wiskott-Aldrich, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X que se caracteriza por la tríada clásica de eccema, inmunodeficiencia severa y microtrombocitopenia. La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente uno a cuatro por cada 1,000,000 de recién nacidos vivos. El *Experts Committee on Primary Immunodeficiencies of the International Union of Immunological Societies (IUIS)* llevó a cabo su última reunión en el año 2017, en donde la

enfermedad de Wiskott-Aldrich se clasificó en el grupo de inmunodeficiencias combinadas con características o síndromes asociados.^{1,2}

HISTORIA

En el año 1937, el pediatra alemán Alfred Wiskott describió a tres hermanos que presentaron trombocitopenia, diarrea sanguinolenta, eccema e infecciones recurrentes de oído que murieron en edades tempranas por sangrado intestinal y sepsis. La observación de que los

* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez», Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México.

** Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

tres hermanos se vieron afectados pero sus cuatro hermanas no, llevó a Wiskott a proponer que el síndrome se debía a una trombopatía hereditaria.^{2,3}

Posteriormente en el año 1954, Aldrich y colaboradores informaron que, en seis generaciones de una familia, 16 de 40 hombres, pero no mujeres, murieron de una enfermedad similar a la descrita por Wiskott, lo que sugería un modo de herencia ligada al X.⁴

ETIOLOGÍA

El gen para la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) está localizado en el brazo corto del cromosoma X en el sitio Xp11.22-p11.23, una alteración molecular a este nivel origina la enfermedad.⁴

PROTEÍNA WAS

El gen WAS codifica una proteína de 502 aminoácidos que se expresa exclusivamente en el citoplasma de células hematopoyéticas no eritroides. Esta proteína cuenta con cinco dominios funcionales: N-terminal habilitado para *Drosophila*/fosfoproteína homóloga 1 estimulante de vasodilatador (EVH1), región básica, un dominio de unión a GTPasa (GBD), una región rica en poliprolina (PRR) y un dominio C-terminal de homología de verprolina/región central/región ácida (VCA).⁴

La WASP está involucrada en la polimerización de la actina y el acoplamiento asociado del receptor, los eventos de señalización y el reordenamiento del citoesqueleto. Se han descrito mutaciones heterogéneas que abarcan todo el gen WAS. Estas mutaciones en WAS alteran la función y/o la expresión de la proteína intracelular WASP. La alteración en la función y/o expresión de WASP se correlaciona con el espectro de hallazgos clínicos de WAS clásico y sus variantes fenotípicas asociadas, como la trombocitopenia ligada al X (XLT) y la neutropenia ligada al X (XLN).^{4,5}

La función defectuosa de WASP afecta a las células del sistema inmune innato y adaptativo, que requieren un adecuado funcionamiento del citoesqueleto celular para su funcionamiento en procesos como: la captación de antígenos en la endocitosis o pinocitosis por neutrófilos y macrófagos, activación de las células T a través de CD3 y la citotoxicidad a patógenos.^{3,6}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mutaciones en el gen WAS dan como resultado un amplio rango de gravedad de la enfermedad. Se introdujo un sistema de puntuación en una escala de uno a cinco para diferenciar XLT de pacientes con SWA basándose únicamente en la gravedad del fenotipo clínico. A los pacientes que se considera que tienen XLT se les asigna una puntuación de uno a dos, mientras que a los

pacientes que se considera que tienen SWA clásico se les asigna una puntuación de tres a cuatro. Los pacientes con XLT y WAS que desarrollan autoinmunidad y/o tumores malignos en una etapa posterior de la vida progresan a una puntuación de cinco.^{4,7}

Las características clásicas de un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) son eccema, microtrombocitopenia y susceptibilidad a infecciones.⁸

El eccema de los pacientes con Wiskott-Aldrich se presenta desde la etapa de lactante, pudiendo ser resistente a tratamiento convencional y facilitar infecciones oportunistas en piel.⁹

La mayoría (84%) de los pacientes con WAS/XLT presenta una historia de sangrados incluido petequias, epistaxis, hematemesis y melena. Los sangrados que comprometen la vida, incluidos la hemorragia gastrointestinal e intracraneal, ocurren en el 30% de los pacientes con SWA.⁹

Debido a su sistema inmune comprometido, las infecciones a nivel de las vías aéreas superiores e inferiores son las más frecuentes, incluyendo dentro de este grupo otitis de repetición con drenaje de material mucopurulento y neumonías bacterianas. Otro tipo de infecciones que se pueden llegar a presentar en estos pacientes son: infecciones en piel, meningitis, sepsis e infecciones recurrentes por virus de herpes simple.⁹

AUTOINMUNIDAD EN WISKOTT-ALDRICH

Debido a que la autoinmunidad surge de la activación de los linfocitos, parece contradictorio que las personas con inmunodeficiencia primaria tengan una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes. Existe un umbral más bajo para la autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencia. Las reacciones autoinmunes pueden iniciarse en el transcurso de una infección como por resultado de la activación mediada por inflamación de los linfocitos dirigidos contra autoantígenos o determinantes autoantigénicos compartidos entre el patógeno y el huésped (mimetismo molecular), la incapacidad del huésped inmunodeficiente para erradicar el agente infeccioso completamente con la consecuente respuesta inmune crónica y el daño del tejido puede favorecer la ruptura de la tolerancia periférica. La persistencia prolongada de autoantígenos y antígenos patógenos puede dar lugar a su presentación al sistema inmune en un proceso inflamatorio a través del cual se vuelven inmunogénicos, induciendo así la autoinmunidad.^{10,11}

La autoinmunidad es frecuente en los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, se estima que alrededor del 40% de los pacientes desarrolla autoinmunidad, esta aparición se ha hecho cada vez más evidente con relación a edades más tardías de los pacientes con la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes de autoinmunidad en los pacientes con SWA incluyen en

primer lugar anemia hemolítica autoinmune (14%), posteriormente vasculitis (13%), enfermedad renal (12%) y artritis crónica (10%). En menos frecuencia se presentan: enfermedad inflamatoria intestinal, purpura de Henoch-Schönlein, angioedema, dermatomiositis, uveítis, hepatitis autoinmune, vasculitis cerebral y neutropenia.¹¹

Se ha encontrado asociación en la aparición de neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos con antecedente de varias enfermedades autoinmunes. Hasta el 25% de los pacientes con autoinmunidad desarrolla una enfermedad maligna, comparado con sólo el 5% de los pacientes con SWA sin ninguna historia de autoinmunidad.^{12,13}

No se ha demostrado hasta el momento ningún mecanismo definitivo en pacientes con SWA que resulte en autoinmunidad; sin embargo, varias hipótesis se han sugerido:

Se sabe que las células T de pacientes con SWA y ratones WASP *knock-out* presentan una producción reducida de interleucina-2 (IL-2). La IL-2 regula la tolerancia periférica a través de la muerte celular inducida por la activación, mediante la cual las células T autorreactivas se someten a la apoptosis, y también promueve la muerte de células inducida por la activación dependiente de Fas al aumentar la transcripción de Fas y Fas ligando. La ausencia de Fas/Fas ligando también conlleva la autoinmunidad.¹⁴

La deficiencia de IL-2 en SWA también puede afectar la tolerancia por medio de la producción reducida de células T reguladoras CD4+ CD25+.¹⁵⁻¹⁷ Se ha observado que las células CD4+ CD25+ derivadas del timo comprenden sólo 1 a 2% de las células CD4+ periféricas en ratones *knock-out* IL-2 en comparación con el 10% en ratones control.¹⁴

Castiello y col. reportan una afectación de la homeostasis de células B, ellos encuentran una disminución de la proporción de células B inmaduras en médula ósea de una muestra de pacientes con SWA, correlacionándose con una presencia incrementada de células B en transición a nivel periférico, secundaria a una respuesta migratoria defectuosa de las células B a SDF-1a, esencial para la retención de células B inmaduras en médula ósea. Además, ellos pudieron observar una expansión inusual de células B CD21 *Low* y un aumento de los niveles plasmáticos de BAFF en la periferia que podría contribuir a la alta susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar autoinmunidad.¹⁸

Las células *natural killer* (NK) de los pacientes con WAS tienen una función citolítica defectuosa.¹⁹ La evidencia indirecta adicional de la disfunción de las células asesinas naturales en pacientes con SWA proviene de la alta frecuencia (16-22%) en los pacientes afectados de infecciones por virus del herpes.¹⁴

Una teoría adicional hace referencia a la alta tasa de destrucción de células como consecuencia de la elimi-

nación continua de las plaquetas en la circulación por el bazo y el aumento de la susceptibilidad a la apoptosis espontánea de los linfocitos en SWA. Se ha propuesto que cuando se generan grandes cantidades de células apoptóticas, los mecanismos normales de fagocitosis por macrófagos pueden sobrecargarse, permitiendo que las células apoptóticas estén disponibles para las células dendríticas que podrían presentar antígenos propios del sistema inmunológico. Debido a que la función de las células de los monocitos y los macrófagos en el SWA está alterada, el riesgo de saturación de la función fagocítica parece ser particularmente alto, lo que podría apoyar este mecanismo como un importante iniciador de la autoinmunidad.¹⁴

Por último, de acuerdo con estudios de Shimizu y col., pacientes con SWA y nefropatía han sido vinculados a defectos en la glucosilación. Ellos sugieren que niveles incrementados de IgA deficiente de galactosa junto con la edad de los pacientes puede ser uno de los factores que contribuyan al desarrollo de autoinmunidad en SWA y trombocitopenia ligada al X (XLT).²⁰

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN EL SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Actualmente, la supervivencia media reportada en pacientes con SWA es de 20 años. El tratamiento con terapia inmunomoduladora incluyendo inmunoglobulina intravenosa (IVIG) puede ser utilizado para las manifestaciones más severas de autoinmunidad. Los corticosteroides son ampliamente utilizados y son la primera línea de tratamiento para todos los pacientes con anemia hemolítica, causando una reducción eficaz en el 10% de los casos, parcialmente en el 60%, mientras que es inefectivo en un 30% de los casos; por otra parte, su uso a largo plazo se limita por sus efectos adversos. Existe información escasa en el uso de otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida.^{21,22}

Otras complicaciones autoinmunes o inflamatorias son generalmente tratadas con esteroides, en asociación con ciclosporina y son efectivos en la mayoría de las vasculitis en piel, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad renal.²²

La terapia inmunosupresora específica de anticuerpos monoclonales (anti-CD20) puede ser útil en el caso de involucramiento de virus de Epstein-Barr o donde un mecanismo de acción a base de anticuerpos sea sospechado.^{23,24}

El trasplante de médula ósea alogénico continúa siendo el único tratamiento definitivo para el SWA. El injerto completo de linajes hematopoyéticas proporciona una cura para todas las manifestaciones clínicas. La alteración del curso natural de la enfermedad autoinmune grave a través de este procedimiento puede ser el

resultado de la eliminación de las células autorreactivas a través del régimen de quimioterapia preparativa, la redistribución de los componentes celulares y humorales del sistema inmunitario o la reeducación tímica.^{22,24}

Por otra parte, el trasplante de médula ósea de donador no relacionado tiene como resultado una baja supervivencia (29 al 52%). Este tipo de trasplante está asociado a un riesgo elevado de desarrollar un síndrome linfoproliferativo Epstein-Barr +, infecciones, autoinmunidad y enfermedad injerto contra huésped, por lo que éste no es recomendado, excepto en casos de emergencia.^{22,24}

Otra opción terapéutica hoy en día para los pacientes que no pueden encontrar un donador HLA compatible es la terapia génica. El concepto actual de terapia génica para SWA es la introducción de una copia normal del gen WAS en células madre hematopoyéticas CD34+ aisladas de un paciente con SWA y la reinfusión de las células manipuladas en el mismo paciente después del acondicionamiento con busulfán.^{25,26}

CONCLUSIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ligada al X, la cual se asocia en algunas ocasiones con autoinmunidad, hasta el momento no se ha demostrado ningún mecanismo definitivo en estos pacientes que explique esta asociación; sin embargo, varias hipótesis se han propuesto, entre las más importantes destaca la deficiencia de interleucina-2 (IL-2). Para el tratamiento de este tipo de afectaciones se usan medicamentos como glucocorticoides, inmunomoduladores o anti-CD20 que muestran hasta el momento resultados variables en los pacientes. El tratamiento definitivo continúa siendo el trasplante de médula ósea alogénico que muestra una mejoría significativa en el pronóstico del paciente. Otra opción hoy en día que se puede ofrecer a los pacientes con donador no relacionado es la terapia génica, que ha tenido muy buenos resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby-Gaspar H, Al-Herz W et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38 (1): 129-143.
- Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18 (1): 42-48.
- Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: A comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1285 (1): 26-43.
- Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009; 15 (1 suppl): 84-90.
- Moratto D, Giliani S, Notarangelo LD, Mazza C, Mazzolari E, Notarangelo LD. The Wiskott-Aldrich syndrome: from genotype-phenotype correlation to treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007; 3 (5): 813-824.
- Puck JM, Candotti F. Lessons from the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1759-1761.
- Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, Jais JP, Bilhou-Nabéra C, Moshous D et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*. 2013; 121 (9): 1510-1516.
- Sereni L, Castiello MC, Marangoni F, Anselmo A, di Silvestre D, Motta S et al. Autonomous role of Wiskott-Aldrich syndrome platelet deficiency in inducing autoimmunity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018; 142 (4): 1272-1284.
- Blancas-Galicia L, Escamilla-Quiroz C, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome De Wiskott-Aldrich; revisión actualizada. *Revista Alergia México*. 2011; 58 (4): 213-218.
- Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev*. 2009; 8 (4): 332-336.
- Cleland SY, Siegel RM. NIH public access. *FEBS Lett*. 2013; 585 (23): 3710-3714.
- Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2003; 15 (4): 446-453.
- Cleland SY, Siegel RM. Wiskott-Aldrich syndrome at the nexus of autoimmune and primary immunodeficiency diseases. *FEBS Lett* [Internet]. 2011; 585 (23): 3710-3714.
- Brown ML, Elenburg SN, Lieberman JA, Michael CF, Srinivasan S, Wang WC et al. Autoimmune features of Wiskott-Aldrich syndrome: a case report case report. *J Autoimmune Disord*. 2016; 2 (16): 1-4.
- Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an X-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features. *Allergol Int* [Internet]. 2012; 61 (2): 183-189.
- Simon KL, Anderson SM, Garabedian EK, Moratto D, Sokolic RA, Candotti F. Molecular and phenotypic abnormalities of B lymphocytes in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (3): 896-9.e4.
- Torgerson TR, Ochs HD. Regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7 (6): 515-521.
- Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Chamberlain N, Van Zelm MC et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *J Autoimmun*. 2014; 50: 42-50.
- Ochs HD, Thrasher AJ, Seye K, Opolon P, Taveau M, Gross DA et al. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006; 117 (4): 725-738; quiz 739.
- Shimizu M, Kanegane H, Wada T, Motoyoshi Y, Morio T, Candotti F et al. Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 587-90.e903.
- Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* [Internet]. 2003; 111 (5): e622-e627.
- Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol*. 2012; 3: 1-14.
- Kim JJ, Thrasher AJ, Jones AM, Davies EG, Cale CM. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. *Br J Haematol*. 2007; (138): 94-96.

24. Buchbinder D, Nugent DJ, Phillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet*. 2014; 7: 55-66.
25. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Roncarolo MG. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*. 2009; 113 (25): 6288-6295.
26. Banerjee PP, Díez IA, Dewey RA et al. T 1918. *N Engl J Med*. 2016; 363: 1918–1927.

Dirección para correspondencia:
Edgar Antonio Román Razo
Rómulo Escobar Zerman Núm. 169,
Colonia Industrial,
Alcaldía Gustavo A. Madero,
Ciudad de México, México.
Teléfono: 8181789502
E-mail: edgar_120589@hotmail.com

Receptores del gusto en la vía respiratoria. Su importancia en homeostasis nasosinusal

José Antonio Sacre-Hazouri,* Lauralicia Sacre**

RESUMEN

El sistema inmune actúa como un sistema sensorial detectando patógenos invasores. Evidencia reciente sugiere que el sistema inmune y el sistema del gusto utilizan algunos de los mismos receptores quimiosensoriales, la familia 2 de los receptores del gusto amargos (T2R). T2R son receptores acoplados a la proteína G originalmente identificados en las células tipo 2 del gusto en la lengua; sin embargo, la expresión de éstos se sabe se extienden a múltiples órganos y sistemas, incluyendo la vía respiratoria. Estudios básicos y clínicos han demostrado que estos T2Rs son parte de una vía de reconocimiento de patógenos en la vía respiratoria y regulan respuestas innatas múltiples tanto en ratones como en humanos. Se ha encontrado que la isoforma T2R38 (familia 2 del receptor del gusto isoforma 38), la cual se expresa en los cilios móviles que se encuentran en la nariz y senos paranasales, se relaciona de manera importante a la inmunidad innata nasosinusal, a la respuesta a infecciones respiratorias superiores y a la rinosinusitis crónica. Esto nos abre un camino potencial de entender mejor estas patologías muy frecuentes.

Palabras clave: Receptores del gusto, receptores T2R, receptores T2R38, inmunidad innata en la vía respiratoria superior, rinosinusitis crónica, células quimiosensoriales solitarias.

ABSTRACT

The immune system acts as a sensory system to detect invading pathogens. Recent evidence suggests that the immune and taste systems utilize some of the same chemosensory receptors, namely bitter taste receptors of the taste receptor family 2 (T2R). T2Rs are G-protein coupled receptors originally identified in type 2 taste receptor cells of the tongue, but expression of these T2Rs is now known to extend to multiple organ systems, including the airway. Basic science and clinical studies are establishing T2Rs as part of a novel pathogen detection network in the airway, they are expressed in a variety of airway cell types and regulate multiple innate immune responses in both mice and humans. The T2R isoform, taste receptor family 2 isoform 38 protein (T2R38), which is expressed in motile cilia lining the sinonasal cavity (nose and sinuses), has recently been linked with sinonasal innate immunity, upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis (CRS) demonstrating their importance into human disease and these very frequent diseases.

Key words: Taste receptors, T2R receptors, T2R38 receptors, innate immunity in upper airway, chronic rhinosinusitis, solitary chemosensory cells.

* Instituto Privado de Inmunología, Alergia y Vías Respiratorias. Córdoba, Veracruz, México. Profesor de Postgrado en Inmunología, Rinología, Neumología y Alergia, Universidad Veracruzana. México.

** Biochemistry Department, Faculty of Medicine. McGill University. Montreal, Canada.

Los receptores del gusto se describen primariamente como receptores sensoriales localizados en la lengua, se expresan en las papilas gustativas. Además, los receptores del gusto acoplados a proteína G (GPCR) para sustancias amargas o dulces se han descrito también en otros tejidos como en vías respiratorias, vía digestiva, colon, testículos y cerebro.¹⁻⁶

Hoy sabemos que el gusto sólo es una parte de la responsabilidad de estos receptores. Receptores amargos y dulces se consideran quimiosensoriales en muchos tejidos.¹⁻⁸ Estos receptores extraorales no median el gusto *per se*, ya que no se unen a vías de percepción neural. La vía respiratoria superior (nariz y senos paranasales) posee receptores amargos y dulces en diferentes tipos celulares influyendo en la respuesta innata de nuestro organismo. Estos receptores participan de manera diferente en los tejidos; por ejemplo, receptores dulces en el páncreas e intestino regulan la secreción de insulina, y la expresión del transportador de glucosa⁹⁻¹¹ respectivamente. Receptores amargos en el sistema reproductor masculino son importantes en la fertilidad. En la vía respiratoria alertan a la célula de patógenos que pueden ocasionar daño, constituyéndose en primera línea de defensa rápida del sistema inmune innato.¹⁻⁵

En la lengua estos receptores alertan al cerebro de la presencia de diferentes nutrientes, toxinas y otros químicos que contribuyen al sabor de lo que ingerimos. El sabor constituye una sensación compleja de gusto, olfato, sensación en boca (textura) y algunas veces dolor como en el caso de alimentos condimentados o picantes que contienen capsaicina o alil-isotiocianato que activan a las neuronas sensibles a dolor. No obstante, los humanos podemos detectar en nuestra lengua sólo cinco sabores básicos: dulce, amargo, salado, agrio y umami, el cual es el sabor de aminoácidos como L-glutamato.¹² Otros sabores también pueden ser detectados por los receptores en lengua, como el sabor metálico¹³ o el sabor de grasa.¹⁴⁻¹⁸ Sin embargo, concentraciones altas de sal metálica pueden reaccionar en forma cruzada con receptores amargos,¹⁹ y la grasa es un contribuyente importante a la sensación del sabor. Receptores recién identificados que pueden contribuir al sabor de grasa incluyen GPR40 (también conocido como FFA1) y GPR120, los cuales pueden ser activados por ácidos grasos omega-3.^{15,20}

RECEPTORES DEL GUSTO

Existen dos clases principales de receptores para los cinco sabores básicos en vertebrados:

1. Canales iónicos
 - a. ENaC
 - b. ASIC

2. Receptores acoplados a proteína G (GPCR)
 - a. T1R (T1R1, T1R2, T1R3)
 - b. T2R (más de 25 tipos diferentes)

Los canales iónicos son responsables del sabor salado y agrio, mediados por el canal de sodio epitelial (ENaC) y el canal de iones que percibe el ácido (ASIC) los cuales detectan iones Na⁺ y H⁺ respectivamente.⁸

Los receptores GPCR median la sensación de sabores amargo, dulce y umami.²¹ GPCR son proteínas transmembrana que cambian su conformación cuando son activados por un ligando extracelular, iniciando una cascada de señales intracelulares.^{1-8,22} Existen dos clases de familias de receptores GPCR del gusto, familia tipo 1 (T1R) y familia tipo 2 (T2R). La familia T1R contiene tres isoformas, T1R1, T1R2 y T1R3.

El sabor dulce es detectado por la activación de un receptor heterodímero de T1R2 y T1R3 (T1R2/3), mientras que el umami es detectado por la activación de un receptor compuesto de T1R1 y T1R3. Algunas células del gusto tipo II expresan sólo T1R3 sin T1R1 o T1R2¹⁻⁸ y los homodímeros T1R3 pueden también funcionar como receptores de glucosa o receptores de calcio/magnesio.^{1-8,13}

El gusto amargo está mediado por receptores T2R.¹⁻⁸ Los humanos poseen 25 isoformas funcionales diferentes, las cuales pueden heterodimerizar formando así más variantes. El gusto amargo es único en donde muchos y diferentes receptores pueden contribuir a la percepción y reconocimiento de lo amargo, lo cual encaja con el rol del sabor amargo como protector contra una amplia variedad de toxinas, venenos,²³ como los alcaloides de estricnina.^{24,25} En la lengua, los receptores amargos (T2R), dulces (T1R2/3) y umami (T1R1/3) son expresados en células distintas de las papilas gustativas, llamadas células tipo 2. Cada célula del gusto puede detectar un tipo de sabor, y el acoplamiento de esa célula a diferentes neuronas gustatorias aferentes dicta la respuesta que se percibe por el cerebro.²⁶

Los receptores extraorales amargos y dulces se expresan frecuentemente unidos en muchos tipos celulares, incluyendo las células intestinales *tuft* que regulan la inmunidad antiparasitaria,^{27,28} y en las células quimiosensoriales solitarias tanto en la vía aérea humana como en ratones.^{1-8,29-32} Estos receptores del gusto varían en número y función entre diferentes especies, debido a la presión de la evolución.^{16,17,33} Por ejemplo, los gatos, que son carnívoros obligados, no comen en forma natural cantidades importantes de azúcares dulces, y a través de la evolución han perdido sus genes TAS1R2 funcionales y así su habilidad para degustar el sabor dulce.³³ En contraste, los herbívoros típicamente han expandido el número de isoformas de T2R para protegerse de la posible ingestión de plantas tóxicas.²³

Aún dentro de la misma especie, la función de receptores del gusto varía de individuo a individuo debido a polimorfismos genéticos. La más estudiada en humanos es la isoforma del receptor amargo, T2R38.

El gen TAS2R38 que codifica T2R38 posee dos polimorfismos comunes, uno codifica el receptor funcional y el otro al receptor no funcional.³⁴ Las diferencias en las proteínas resultantes se encuentran en las posiciones de los aminoácidos 49, 262 y 296. El receptor funcional T2R38 contiene prolina (P), alanina (A), valina (V) e isoleucina (I) en estas posiciones, respectivamente.³⁴ La pérdida de la valina en la tercera posición en la variación AVI previene la activación del receptor.³⁵⁻³⁷ Estos polimorfismos son distribuidos de forma mendeliana en poblaciones caucásicas. Individuos homocigotos AVI/AVI (30% en población caucásica) son «no catadores» (*non tasters*) para las sustancias agonistas T2R38 específicas feniltiocarbamida (PTC; también conocido como feniltiourea o PTU) y el 6-propil-2-tiouracilo (PROP).³⁴

Los individuos PAV/PAV (20% en población caucásica) se denominan «súper catadores» (*super tasters*) ya que perciben estas sustancias agonistas como intensamente amargas, mientras que los heterocigotos AVI/PAV muestran un nivel intermedio variable en la percepción del gusto.³⁴⁻³⁸ Debido a que el TR238 contribuye a la detección de compuestos isotiocianato en vegetales verdes con hoja grande tal como las coles de Bruselas, estos polimorfismos pueden impactar en las diferencias individuales del gusto.

Los polimorfismos en receptores dulces T1R también existen, resultando en una isoleucina o valina en la posición 191. Individuos homocigotos para valina 191 pueden tener mayor riesgo de caries dental, ingieren una mayor cantidad de carbohidratos o presentan hipertrigliceridemia.^{39,40}

RECEPTORES DEL GUSTO AMARGOS EN CÉLULAS CILIADAS DE LA VÍA AÉREA

En la vía aérea los receptores amargos T2R fueron descubiertos en las células ciliadas en el epitelio bronquial⁴¹ y nasosinusal.⁴²⁻⁴⁴ Las células ciliadas constituyen una parte integral de la defensa de la vía aérea. La expresión de receptores quimiosensoriales «receptores del gusto» en los cilios móviles juega un papel importante en el sistema inmune innato. Se han descrito varias isoformas de T2R, T2R4, T2R16, T2R14 y T2R38 en las células ciliadas nasosinuales.⁴⁴⁻⁴⁶ La estimulación de estos receptores por compuestos amargos conocidos activa la producción de óxido nítrico (NO) calcio dependiente la cual incrementa la fosforilación de proteínas en los cilios a través de la proteína quinasa G (PKG). Esto da por resultado un incremento en la frecuencia de batido ciliar para facilitar el movimiento del moco fuera de la vía res-

piratoria incrementando el transporte mucociliar. El NO generado también se difunde al líquido de superficie de la vía aérea (ASL) y actúa como un mecanismo de defensa antibacteriano. El NO daña las paredes celulares bacterianas y el DNA, daña los patógenos micóticos e inactiva a las proteínas virales.^{44,46-51}

Se ha descrito que la isoforma T2R38 en los cilios de la vía aérea es activada por moléculas acil-homoserina lactonas (AHLs) y a partir del uso de *quorum-sensing* formar (biopelículas),⁴⁴ las cuales son secretadas por casi todas las especies de bacterias Gram negativas. La activación de T2R38 por AHLs en las células epiteliales primarias nasosinuales *in vitro* provoca la producción de NO el cual puede directamente destruir a patógenos oportunistas de la vía respiratoria como *Pseudomonas aeruginosa*.⁴⁴ Esto sugiere que T2R contribuyen a la detección inmune de invasores bacterianos de forma similar a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluyendo a los receptores tipo Toll que también se expresan en la vía aérea. PRR detectan productos bacterianos, virales y/o micóticos conocidos como patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP),⁵² tales como ácidos nucleicos virales o glicoproteínas de superficies bacterianas. La activación de TLR estimula la producción de RNAm incrementando las respuestas antimicrobianas sostenidas, como la familia de defensinas (péptidos antimicrobianos). Estos TLR típicamente responden en varias horas.^{53,54} Sin embargo, las respuestas de NO activado por T2R son mucho más rápidas, ocurren en segundos. Se ha pensado que T2R representan un brazo rápido de la respuesta inmune innata.

Hallazgos clínicos sugieren que estas respuestas rápidas de T2R pueden ser importantes en rinosinusitis crónica (CRS), un síndrome inflamatorio o infeccioso crónico de la vía respiratoria superior.⁵⁵ Si bien múltiples etiologías contribuyen a la patogénesis de CRS, un hallazgo común es un aclaramiento mucociliar anormal,^{54,55} posiblemente debido a anomalías en la frecuencia ciliar basal o estimulada.⁵⁶ Cohen y cols., han demostrado que las células ciliadas nasosinuales de pacientes homocigotos con el polimorfismo AVI en el gen TAS2R38 presentan un receptor T2R38 no funcional, y una respuesta de NO y movimiento ciliar disminuidos en contra de AHLs bacterianas *in vitro*.

Estudios clínicos subsecuentes, muestran que los pacientes homocigotos TAS2R38 AVI/AVI son más susceptibles de infecciones bacterianas por bacterias Gram-negativas,⁴⁴ tienen una mayor prevalencia de bacterias formadoras de biopelículas (biofilms) nasosinuales,⁵⁷ y poseen un mayor riesgo de CRS que requiera cirugías funcionales endoscópicas de senos paranasales (FESS).^{58,59} Pacientes AVI/AVI presentan un peor pronóstico posterior a FESS con CRS sin pólipos nasales comparados con los pacientes homocigotos con el alelo funcional PAV del receptor TAS2R38.⁶⁰ Un estu-

dio reciente de asociación genómica (GWAS) demostró que polimorfismos en por lo menos dos genes TAS2R, TAS2R38 y TAS2R13, correlacionan con CRS.⁶¹

T2R pueden funcionar como centinelas inmunes en la vía respiratoria superior y es posible que diferentes T2R puedan detectar otros productos bacterianos además de AHLs. Otra implicación interesante de los receptores del gusto, es la aplicación clínica para predecir la posible susceptibilidad a ciertas infecciones (*Figura 1*).⁶²

RECEPTORES DEL GUSTO AMARGOS Y DULCES EN LAS CÉLULAS QUIMIOSENSORIALES SOLITARIAS NASOSINUSALES

Estas células quimiosensoriales solitarias (SCCs) son células individuales especializadas en el epitelio nasosinusal, presentan una morfología elongada, expresan componentes quimiosensoriales de transducción de señales, poseen receptores dulces T1R y amargos T2R.^{1-6,30-32,63} En ratones constituyen 1% de las células epiteliales de la superficie nasal, y la activación de T2R en SCC nasales con componentes amargos pueden activar a nervios aferentes trigeminales dando por resultado apneas reflejas,³⁰ estornudos, tos e inflamación neurogénica.⁶⁴ SCC existen en la cavidad nasosinusal humana en los cornetes inferior, cornete medio, el septum nasal y en el proceso unciforme.^{29,65} A diferencia de ratones, la activación de T2R en SCC humanas resulta en la producción inmediata de B-defensinas 1 y 2 por las células epiteliales. Las defensinas son péptidos antimicrobianos eficaces en contra de bacterias Gram positivas y Gram negativas. La activación de T2R por SCC constituye un mecanismo de respuesta de defensa inmune. Las T2R expresadas en SCC (T2R10, 46 y 47) son diferentes de las que se expresan en células ciliadas (T2R4, 14, 16 y 38) por lo que será necesario determinar de manera específica qué productos de patógenos activan T2R de SCC.

Los receptores dulces T1R2/3 se expresan junto con T2R en las mismas SCC, y pueden ser activadas por

edulcorantes artificiales o por concentraciones fisiológicas de glucosa que se encuentran en el ASL proveniente del líquido de serosas. La glucosa en ASL en pacientes normales es alrededor de 0.5 mmol/L. La activación de T1R2/3 por SCC con una concentración de 0.5-1.0 mmol/L de glucosa disminuye la estimulación de T2R dentro de la misma SCC, reduciendo la liberación de péptidos antimicrobianos.^{31,32}

Estas concentraciones mayores de glucosa en ASL (3-4 veces más) se observan en diabetes,⁶⁵⁻⁶⁹ así como en pacientes con CRS, que presentan disminución de la barrera epitelial debido a inflamación.^{32,70} Cohen y cols. sugieren que el uso tópico de un antagonista de T1R2/3, tal como el compuesto lactisole (purificado de granos de café)⁷¹ pudiera disminuir la respuesta de T1R a la elevación de glucosa y restaurar la función adecuada inmune de T2R en algunos pacientes.

Se ha observado recientemente que T1R2/3 en SCC nasosinuales humanas pueden también ser activadas por ciertos D-aminoácidos bacterianos. Se cree que éstos son importantes en la comunicación intercelular.⁷² Han encontrado que tanto el *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus coagulasa-negativa* (*Staphylococcus epidermidis*) aislados de pacientes con CRS producen formas D-estereoisomero de aminoácidos, se ha visto que estimulan receptores dulces a través de la activación de T1R2/3 en la lengua.⁷³ D-Phe y D-Leu, D-Phe y D-Leu fueron producidos a niveles suficientes en CRS para activar T1R2/3 y reprimir las respuestas T2R en SCC así como las respuestas de defensa de las células epiteliales en la vía aérea. Se ha descrito una relación importante entre SCC y neuronas sensoriales, donde en respuesta a irritantes de la vía respiratoria, las SCC pueden liberar IL-25 de manera importante y en combinación con neuropéptidos específicos liberados por neuronas sensoriales activan ILC2 (linfocitos innatos tipo 2) residentes tisulares. Estos ILC2 liberarán IL-13, la cual retroalimenta la expansión de SCC, promueve la me-

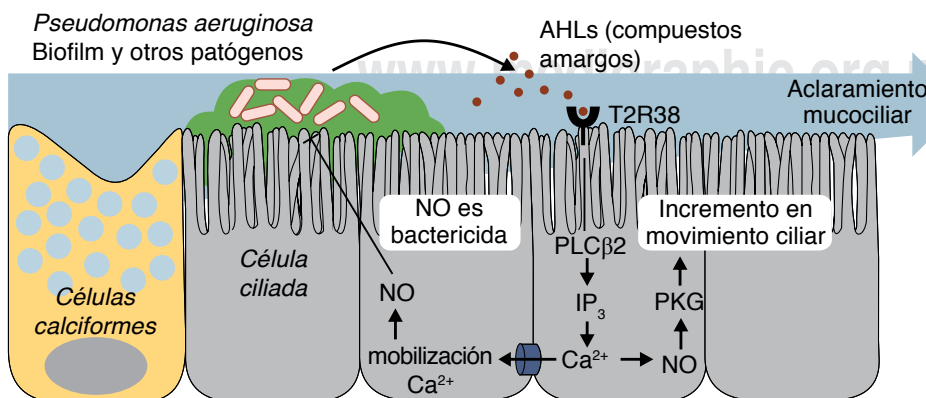
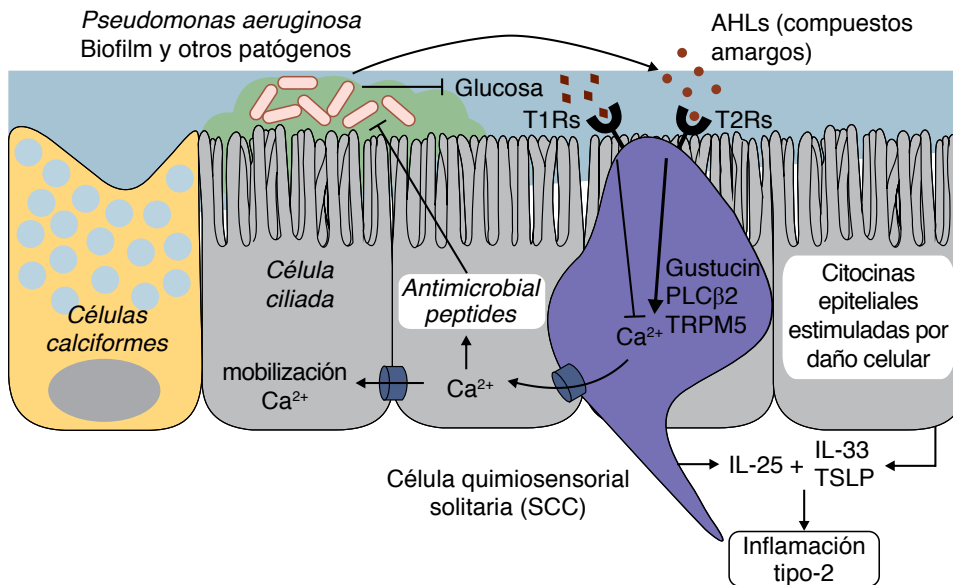


Figura 1:

El receptor del gusto amargo, T2R38, se expresa en células ciliadas y media la respuesta rápida inmune innata a compuestos amargos, tales como AHLs (acil-homoserina lactonas) secretadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Defensas del sistema inmune innatas incluyen la producción de óxido nítrico (NO) así como un incremento en la función ciliar.

**Figura 2:**

Células quimiosensoriales solitarias (SCC) expresan receptores dulces (T1R) y receptores amargos (T2R), los cuales causan un incremento en calcio produciendo la liberación de péptidos antimicrobianos. SCC se ha mostrado liberan la citocina IL-25 y las células epiteliales producen IL-33 y TSLP en respuesta a daño celular.

taplasia de células calciformes y liberación de moco. Esta serie de eventos participa en la cascada inflamatoria alérgica tipo Th2 (Figura 2).⁷⁴

Se han identificado recientemente receptores del gusto (TAS2R) y receptores olfatorios (OR) en las células del músculo liso de la vía respiratoria en humanos (HASM). TAS2R estimulan a PLCB (fosfolipasa C beta) produciendo un incremento en Ca^{2+} y causando una hiperpolarización de la membrana junto con una relajación marcada de HASM. La presencia de estos receptores TAS2R en el pulmón era inesperada, así como la broncodilatación que produce. A diferencia de la broncodilatación mediada por receptores B_2 adrenérgicos, la función de receptores TAS2R no está alterada en asma y muestra muy poca taquifilaxis. OR no producen broncodilatación, pero participan modulando la remodelación del citoesqueleto e hiperplasia, dos condiciones cardinales en asma. An SS y cols.⁷⁵ han mostrado que ácidos grasos de cadena corta, producto de la fermentación de polisacáridos en el microbioma gastrointestinal humano, activan estos receptores olfatorios. Esto establece un mecanismo no inmune de relación gastrointestinal con el pulmón y posible relación con los fenotipos observados en asma con diferentes comunidades microbianas. Esto nos abre un camino novel hacia un sistema quimiosensorial no observado anteriormente que reconoce agonistas endógenos y exógenos representando posibles vías en terapéutica respiratoria como broncodilatadores noveles.⁷⁵⁻⁸¹

CONCLUSIONES

Las interacciones huésped-patógenos y el equilibrio de bacterias patógenas vs comensales mantienen la

inmunidad del huésped. Los receptores del gusto son de primordial importancia en este proceso detectando metabolitos bacterianos amargos y dulces. Sin embargo, se cree que algunos pacientes nacen con un sistema inmune innato deficiente. Muchos estudios han sugerido un componente genético en la predisposición a la infección y a enfermedades infecciosas, incluyendo CRS. Los receptores del gusto poseen muchos polimorfismos que pueden provocar que los receptores específicos sean incapaces o menos capaces de detectar agonistas patógenos como en el caso de la activación de T2R38 por AHLs. La genética de estos receptores del gusto juega un papel importante, previamente no reconocido en el rol en la prevención de infecciones y su posible utilización terapéutica en enfermedades respiratorias.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a nuestro equipo humano de trabajo: Química y Jefe de Enfermeras Martha Rojas, Terapeuta Luz del Carmen Vázquez, Asistente Laura Flores e Ingeniero Heriberto Carrión por su estímulo y apoyo incondicional en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de nuestros pacientes con patología crónica respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee R, Cohen N. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15 (1): 14-20.

2. Freund J, Lee R. Taste receptors in the upper airway. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head Neck Surgery*. 2018; 4: 67-76.
3. Patel N, Workman A, Cohen N. Role of taste receptors as sentinels of innate immunity in the upper airway. *Journal of Pathogens*. 2018; Article ID 9541987, 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/9541987>
4. Kinnamon SC. Taste receptor signalling from tongues to lungs. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012; 204: 158-168.
5. Lee RJ, Cohen NA. Bitter taste bodyguards. *Sci Am*. 2016; 314: 38e43.
6. Lee RJ, Cohen NA. Taste receptors in innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72: 217-236.
7. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther*. 2013; 35: 1225-1246.
8. Li F. Taste perception: from the tongue to the testis. *Mol Hum Reprod*. 2013; 19: 349-360.
9. Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger C. Gut sweet taste receptors and their role in metabolism. *Front Horm Res*. 2014; 42: 123-133.
10. Kokrashvili Z, Mosinger B, Margolskee RF. Taste signaling elements expressed in gut enteroendocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 822S-825S.
11. Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33: 302-305.
12. Margolskee RF. Teaching resources. Sensory systems: taste perception. *Sci STKE*. 2005; 2005: tr20.
13. Tordoff MG, Shao H, Alarcón LK et al. Involvement of T1R3 in calcium-magnesium taste. *Physiol Genomics*. 2008; 34: 338-348.
14. Ozdener MH, Subramaniam S, Sundaresan S et al. CD36- and GPR120-mediated Ca²⁺ signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology*. 2014; 146: 995-1005.
15. Cartoni C, Yasumatsu K, Ohkuri T et al. Taste preference for fatty acids is mediated by GPR40 and GPR120. *J Neurosci*. 2010; 30: 8376-8382.
16. Khan NA, Besnard P. Oro-sensory perception of dietary lipids: new insights into the fat taste transduction. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1791: 149-155.
17. Sclafani A, Zukerman S, Glendinning JI, Margolskee RF. Fat and carbohydrate preferences in mice: the contribution of alpha-gustducin and Trpm5 taste-signaling proteins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293: R1504-R1513.
18. Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B et al. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3177-3184.
19. Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L, Ryba NJ, Zuker CS. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature*. 2013; 494: 472-475.
20. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010; 142: 687-698.
21. Iwata S, Yoshida R, Ninomiya Y. Taste transductions in taste receptor cells: basic tastes and moreover. *Curr Pharm Des*. 2014; 20: 2684-2692.
22. Lee RJ, Cohen NA. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. *J Mol Med (Berl)*. 2014; 92: 1235-1244.
23. Li D, Zhang J. Diet shapes the evolution of the vertebrate bitter taste receptor gene repertoire. *Mol Biol Evol*. 2014; 31: 303-309.
24. Lossow K, Hübner S, Roudnitzky N et al. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans. *J Biol Chem*. 2016; 291: 15358-15377.
25. Meyerhof W, Batram C, Kuhn C et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses*. 2010; 35: 157-170.
26. Liman ER, Zhang YV, Montell C. Peripheral coding of taste. *Neuron*. 2014; 81: 984-1000.
27. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature*. 2016; 529: 226-230.
28. Howitt MR, Lavoie S, Michaud M et al. Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science*. 2016; 351: 1329-1333.
29. Barham HP, Cooper SE, Anderson CB et al. Solitary chemosensory cells and bitter taste receptor signaling in human sinonasal mucosa. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3: 450-457.
30. Tizzano M, Cristofaletti M, Sbarbati A, Finger TE. Expression of taste receptors in solitary chemosensory cells of rodent airways. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 3.
31. Lee RJ, Hariri BM, McMahon DB et al. Bacterial D-amino acids suppress sinonasal innate immunity through sweet taste receptors in solitary chemosensory cells. *Sci Signal*. 2017; 10.
32. Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL et al. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. *J Clin Invest*. 2014; 124: 1393-1405.
33. Jiang P, Josue J, Li X et al. Major taste loss in carnivorous mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: 4956-4961.
34. Bufe B, Breslin PA, Kuhn C et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr Biol*. 2005; 15: 322-327.
35. Tan J, Abrol R, Trzaskowski B, Goddard WA. 3D structure prediction of TAS2R38 bitter receptors bound to agonists phenylthiocarbamide (PTC) and 6-n-propylthiouracil (PROP). *J Chem Inf Model*. 2012; 52: 1875-1885.
36. Biarnés X, Marchiori A, Giorgetti A et al. Insights into the binding of phenylthiocarbamide (PTC) agonist to its target human TAS2R38 bitter receptor. *PLoS One*. 2010; 5: e12394.
37. Floriano WB, Hall S, Vaidehi N, Kim U, Drayna D, Goddard WA. Modeling the human PTC bitter-taste receptor interactions with bitter tastants. *J Mol Model*. 2006; 12: 931-941.
38. Lipchok SV, Mennella JA, Spielman AI, Reed DR. Human bitter perception correlates with bitter receptor messenger RNA expression in taste cells. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98: 1136-1143.
39. Chamoun E, Mutch DM, Allen-Vercoe E et al. A review of the associations between single nucleotide polymorphisms in taste receptors, eating behaviors, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58: 194-207.
40. Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Roman S. Sweet taste receptor TAS1R2 polymorphism (Val191Val) is associated with a higher carbohydrate intake and hypertriglyceridemia among the population of west Mexico. *Nutrients*. 2016; 8: 101.
41. Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science*. 2009; 325: 1131-1134.

42. Lee RJ, Chen B, Redding KM, Margolskee RF, Cohen NA. Mouse nasal epithelial innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecules require taste signaling components. *Innate Immun*. 2014; 20: 606-617.
43. Lee RJ, Cohen NA. The emerging role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27: 283-286.
44. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest*. 2012; 122: 4145-4159.
45. Yan CH, Hahn S, McMahon D et al. Nitric oxide production is stimulated by bitter taste receptors ubiquitously expressed in the sinonasal cavity. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31: 85-92.
46. Hariri BM, McMahon DB, Chen B et al. Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: anti-inflammatory effects and activation of the T2R14 receptor. *J Biol Chem*. 2017; 292: 8484-8497.
47. Marcinkiewicz J. Nitric oxide and antimicrobial activity of reactive oxygen intermediates. *Immunopharmacology*. 1997; 37: 35-41.
48. Fang FC. Perspectives series: host/pathogen interactions. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest*. 1997; 99: 2818-2825.
49. Hariri BM, McMahon DB, Chen B et al. Plant flavones enhance antimicrobial activity of respiratory epithelial cell secretions against *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2017; 12: e0185203.
50. Hariri BM, Payne SJ, Chen B et al. *In vitro* effects of anthocyanidins on sinonasal epithelial nitric oxide production and bacterial physiology. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30: 261-268.
51. Workman AD, Carey RM, Kohanski MA et al. Relative susceptibility of airway organisms to antimicrobial effects of nitric oxide. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017; 7: 770-776.
52. Parker D, Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 45: 189-201.
53. Hamilos DL. Host-microbial interactions in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 640-653.
54. Hariri BM, Cohen NA. New insights into upper airway innate immunity. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30: 319-323.
55. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 1442-1453.
56. Chen B, Shaari J, Claire SE et al. Altered sinonasal ciliary dynamics in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006; 20: 325-329.
57. Adappa ND, Truesdale CM, Workman AD et al. Correlation of T2R38 taste phenotype and *in vitro* biofilm formation from nonpolypoid chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6: 783-791.
58. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4: 3-7.
59. Adappa ND, Howland TJ, Palmer JN et al. Genetics of the taste receptor T2R38 correlates with chronic rhinosinusitis necessitating surgical intervention. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3: 184-187.
60. Adappa ND, Farquhar D, Palmer JN et al. TAS2R38 genotype predicts surgical outcome in nonpolypoid chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6: 25-33.
61. Mfunu EL, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet LP, Bossé Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4: 200-206.
62. Workman AD, Brooks SG, Kohanski MA et al. Bitter and sweet taste tests are reflective of disease status in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Oct 17. pii: S2213-2198(17) 30739-0. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.014>.
63. Tizzano M, Gulbransen BD, Vandenbeuch A et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 3210-3215.
64. Saunders CJ, Christensen M, Finger TE, Tizzano M. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 6075-6080.
65. Lee RJ, Cohen NA. Sinonasal solitary chemosensory cells "taste" the upper respiratory environment to regulate innate immunity. *Am J Rhinol Allergy*. 2014; 28: 366-373.
66. Garnett JP, Baker EH, Baines DL. Sweet talk: insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1269-1276.
67. Garnett JP, Braun D, McCarthy AJ et al. Fructose transport-deficient *Staphylococcus aureus* reveals important role of epithelial glucose transporters in limiting sugar-driven bacterial growth in airway surface liquid. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71: 4665-4673.
68. Pezzulo AA, Gutiérrez J, Duschner KS et al. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways. *PLoS One*. 2011; 6: e16166.
69. Baker EH, Clark N, Brennan AL et al. Hyperglycemia and cystic fibrosis alter respiratory fluid glucose concentrations estimated by breath condensate analysis. *J Appl Physiol*. 1985; 2007 (102): 1969-1975.
70. Hatten KM, Palmer JN, Lee RJ, Adappa ND, Kennedy DW, Cohen NA. Corticosteroid use does not alter nasal mucus glucose in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152: 1140-1144.
71. Jiang P, Cui M, Zhao B et al. Lactisole interacts with the transmembrane domains of human T1R3 to inhibit sweet taste. *J Biol Chem*. 2005; 280: 15238-15246.
72. Radkov AD, Moe LA. Bacterial synthesis of D-amino acids. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014; 98: 5363-5374.
73. Bassoli A, Borgonovo G, Caremoli F, Mancuso G. The taste of D- and L-amino acids: *in vitro* binding assays with cloned human bitter (TAS2Rs) and sweet (TAS1R2/TAS1R3) receptors. *Food Chem*. 2014; 150: 27-33.
74. Snelgrove R, Lloyd C. Tasting type 2 inflammation in the airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142: 403-404.
75. An SS, Liggett SB. Taste and smell GPCRs in the lung: evidence for a previously unrecognized widespread chemosensory system. *Cell Signal*. 2018; 41: 82-88.
76. Robinett KS, Koziol-White CJ, Akoluk A, An SS, Panettieri RA, Liggett SB. Bitter taste receptor function in asthmatic and nonasthmatic human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50: 678-683.
77. An SS, Wang WC, Koziol-White CJ et al. TAS2R activation promotes airway smooth muscle relaxation despite b(2)-adrenergic receptor tachyphylaxis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012; 303: L304-L311.
78. Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med*. 2010; 16: 1299-1304.
79. Clark AA, Liggett SB, Munger SD. Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects. *FASEB J*. 2012; 26: 4827-4831.

80. Jaggupilli A, Howard R, Upadhyaya JD, Bhullar RP, Chelikani P. Bitter taste receptors: novel insights into the biochemistry and pharmacology. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016; 77: 184-196.
81. Levit A, Nowak S, Peters M et al. The bitter pill: clinical drugs that activate the human bitter taste receptor TAS2R14. *FASEB J.* 2014; 28: 1181-1197.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Antonio Sacre Hazouri
Avenida 9 Núm. 1808, esq. calle 20,
Col. San José, 94500,
Córdoba, Veracruz, México.
E-mail: sacre_1@hotmail.com

La estabilización del mastocito por la vitamina D

Dr. José Rafael Espinosa Zendejas,* Dr. José Guadalupe Huerta López,**
Dr. José Antonio Ortega-Martell***

RESUMEN

Los estudios del mastocito y la vitamina D tienen una historia en su investigación y conocimiento que a veces se juntan mucho, como ocurrió en 1931, cuando Adolf Windaus logró la cristalización de la vitamina D y también descubrió la histamina. Por mucho tiempo, la vitamina D se reconoció como la vitamina antirraquítica. Fue en los años 1960 que se esclareció el metabolismo de la vitamina D. A partir de los últimos años, con el desarrollo de la inmunología, alergia y biología molecular, y ligados a los estudios del metabolismo de la vitamina D y la función del mastocito, gradualmente se conocen las múltiples funciones de la vitamina D en el organismo, especialmente en el mastocito, produciendo un desarrollo importante en el conocimiento de la inmunología y alergia. La estabilización del mastocito por la vitamina D es un conocimiento que nos otorgan los múltiples estudios recientes.

Palabras clave: Mastocito, vitamina D, histamina, alergia.

ABSTRACT

Mast cell and vitamin D studies have a history in their research and knowledge, which sometimes come together as much as it did in 1931 that Adolf Windaus achieves crystallization of vitamin D and also discovers histamine. For a long time vitamin D was recognized as the antirraquitic vitamins. It was in the 1960s that the vitamin D metabolism was elucidated. From the last years with the development of immunology, allergy and molecular biology, and linked to studies of vitamin D metabolism and mast cell function, the multiple roles of vitamin D in the body, especially in the mast cell, are gradually becoming known, producing an important development in the knowledge of immunology and allergy. Stabilization of the mastocyte by vitamin D is a knowledge of the many recent studies.

Key words: Mast cell, vitamin D, histamine, allergy.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas e inmunológicas se conocen desde la Antigüedad y sus mecanismos metabólicos iniciaron sus estudios a mediados del siglo XIX. El término «alergia» lo describió Clemens Von Pirquet. El desa-

rollo industrial provocó el aumento de la fiebre del heno y el interés por descubrir el mecanismo y las causas de los procesos alérgicos, que en la actualidad afectan a un porcentaje de población de hasta el 40%. El mastocito fue descubierto por Paul Ehrlich en 1876. Estas células provienen de la médula ósea (tejido mieloblástico) que,

* Ex Residente de Pediatría.

** Profesor Titular de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica y Jefe del Servicio de Alergia.

*** Profesor de Inmunología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Director de la Mesa Directiva de la WAO.

en forma inmadura, se ubican en los tejidos conectivos, donde maduran, especialmente en pequeños vasos sanguíneos, mucosa respiratoria, digestiva y otros. El contacto inicial del alérgeno en los cuadros alérgicos reacciona con linfocitos B que producen inmunoglobulina E, que se fija al receptor especial de la membrana del mastocito (FcεR1), cumpliendo con la etapa de sensibilizar y, en una segunda exposición del alérgeno específico, causar alergia. La vitamina D, conocida tradicionalmente como vitamina antirraquítica por participar en el metabolismo del calcio y fósforo, ha cambiado mucho su perspectiva en los últimos años, y se ha descubierto su importante papel en alergia y procesos inflamatorios. La investigación médica la ha relacionado con la función del mastocito en las enfermedades alérgicas.

MASTOCITO

Bautizado por Ehrlich como *mastzelle* (células cebadas), desempeñan una función importante en las reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mediadas por la inmunoglobulina E. Los nuevos estudios de inmunología, biología molecular y genética nos han dado información de las funciones que el mastocito tiene.

Los mastocitos son células relativamente grandes, redondas u ovoides, con gránulos circunscritos a su membrana, núcleo esférico con gran cantidad de gránulos secretorios, con un citoplasma que contiene numerosas mitocondrias y un prominente aparato de Golgi, distinguiéndose por su gran cantidad de grandes gránulos secretorios y finas partículas amorfas. Los gránulos

contienen principalmente histamina, mediador de la respuesta alérgica e inflamatoria y heparina de pobre efecto anticoagulante, que enlaza iónicamente a los grupos granulares. La reposición de los mastocitos se da por nuevas células inmigrantes provenientes del torrente sanguíneo que aporta el tejido mieloblástico, ya que no experimenta autorrenovación.

VITAMINA D

Los estudios de inmunología y biología molecular identifican la presencia de vitamina D en una multitud de órganos, sistemas y complejos celulares, que promueven el interés en conocer su participación, describiéndose en la actualidad las fases de los metabolitos de la vitamina D, desde la radiación en la piel por rayos ultravioleta, hidroxilación en hígado y riñón para formar el metabolito 1-25 (dihidroxi) vitamina D3 o D2, para fijarse en el receptor específico (VDR) en el mastocito. La vitamina D es uno de los 24 micronutrientes indispensables del organismo humano y funciona como una hormona (prohormona) esteroide, ya que cuenta en su fórmula con un anillo ciclopentanoperhidrofenantreno que induce respuestas fisiológicas en el mastocito, recibiendo poca vitamina D unida a proteína transportadora (DBP), entrando al mastocito en forma pasiva la vitamina D no unida.

La vitamina D es un mensajero químico que induce respuestas rápidas del mastocito, incluso regula la transcripción de los genes. La respuesta rápida está mediada por receptores (VDR) de superficie y se une a las células en los receptores nucleares específicos de la

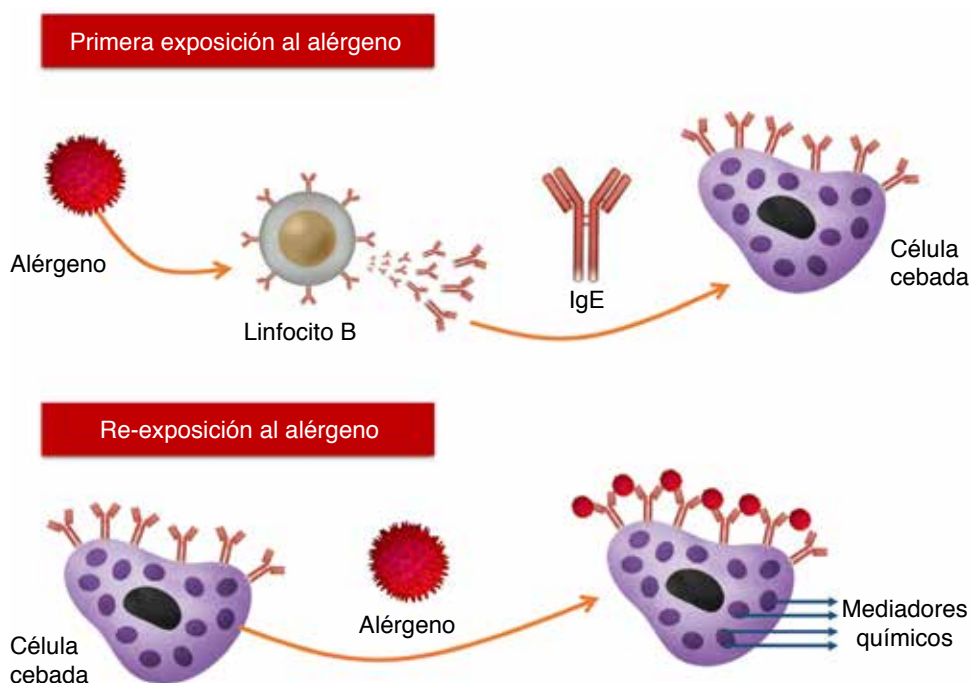


Figura 1.

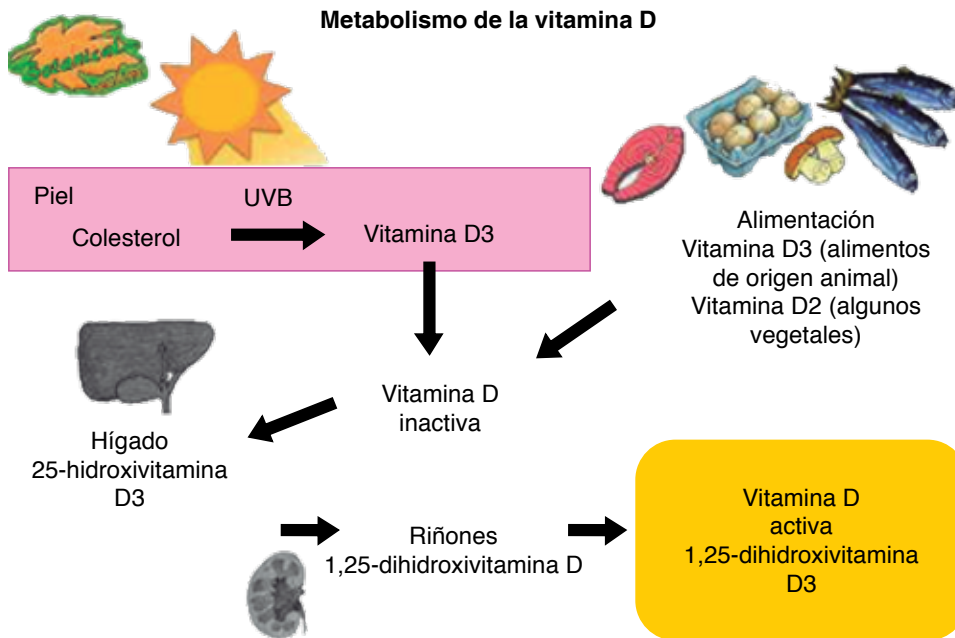


Figura 2.

vitamina D (nVDr). Su activación metabólica es desencadenada por la hormona paratiroidea, uniéndose a los receptores celulares del citoplasma o núcleo, pudiendo producir la activación genética o impedir la duplicación del ADN en la homeostasis de la vitamina D, actuando a la baja, coincidiendo con la supresión de la alfa hidroxilasa del riñón, que regula la cantidad de vitamina circulante. También regula la baja el factor nuclear K β modulador de genes que codifican citoquinas proinflamatorias, al igual que inhibe las células dendríticas y su función de presentación de antígenos; también suprime la proliferación, diferenciación y producción de inmunoglobulinas E en los linfocitos B. Los estados de deficiencia e insuficiencia de la vitamina D, aunque no se expresen clínicamente, implican un riesgo mayor en los resultados a largo plazo.

REGULACIÓN DEL MASTOCITO POR LA VITAMINA D

En la actualidad, se tienen firmes conocimientos de los resultados de estabilización que tiene la presencia de la vitamina D en los mastocitos. Debemos recordar todos los capítulos que formaron la misma ciencia de Inmunología y alergia, los cuales se ocupan del estudio de órganos, tejidos y células que tienen como función reconocer elementos ajenos dando una respuesta inmunitaria.

En el año 430 a. de C., Tucídides escribe que en Atenas, debido a la presencia de una plaga, el enfermo que no moría podía cuidar a los enfermos y no volver a enfermarse. En el siglo XV, intentan prevenir la viruela. En

1796, Edward Jenner se da cuenta de que la pústula de viruela en la vaca produce inmunidad en las personas que se dedican a ordeñar. En el siglo XVIII, Luis Pasteur descubre dos tipos de levadura en los vinos, siendo el inicio de la Microbiología. Además, descubrió los parásitos que infectaban el gusano de seda. En Londres, en 1854, John Snow demostró que «no se debía a un desequilibrio de los humores» el brote de cólera, sino a una infección. En 1865, Joseph Lister indica la esterilización del instrumental quirúrgico y el uso de guantes estériles. Pasteur, en 1881, aplica la vacuna contra el carbunco y, en 1885, contra la rabia. Después vino Robert Koch con sus descubrimientos bacteriológicos y postulados. En 1890, Behring y Kitasato demostraron el mecanismo de la inmunidad. En 1930, Elvin Kabat demostró que las inmunoglobulinas neutralizan y precipitan toxinas, a la vez que aglutinan bacterias. Fue en el siglo XIX y XX que la Inmunología y la alergia fue llevada a la teoría científica. En la actualidad, los procesos alérgicos se investigan y describen a nivel molecular, buscando los diferentes compuestos químicos, sus reacciones y sus condiciones físicas y biológicas. En condiciones normales, el mastocito mantiene una estabilidad que es modificada por el fenómeno de alergia que el antígeno provoca. La reacción de hipersensibilidad a la presencia de un antígeno específico provoca la producción de antígenos E por el linfocito B, que las células dendríticas presentan al mastocito y éste lo capta en el receptor de membrana específico, provocando un cambio en su metabolismo para prepararse a la respuesta que dará en la segunda exposición. La activación específica del mastocito se da cuando el antígeno se une a las fracciones variables

de la IgE, la cual está unida por sus fracciones constantes a un receptor de membrana denominado FcεR1. El mastocito puede responder de inmediato y liberar en pocos minutos las sustancias almacenadas en los gránulos, produciendo también una cantidad de sustancias conocidas como las citocinas, como las interleucinas 3, 4, 5, 6, 8, 10, TNF-alfa que regulan las células inflamatorias, además de leucotrienos y eicosanoides. Los mastocitos de las zonas de contacto entre el medio exterior e interno del organismo se activan por antígenos no inmunitarios del ambiente. La estabilización del mastocito por la vitamina D es descubierta en múltiples investigaciones, y está dada por la participación intracelular que tiene la 1,25-dihidroxitamina D en interferir el metabolismo del mastocito al ingresar al citoplasma, unirse al RVD, reclutando otro receptor nuclear (RXR) receptor de ácido retinoico, formando el complejo RVD/RXR/vitamina D que se une al ADN, produciendo la transcripción nuclear, desencadenando la cascada de moléculas que regulan los genes específicos, evitando la reacción del mastocito.

LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La biología molecular es el estudio de la estructura, función y composición de las moléculas biológicamente importantes. Explica los fenómenos de la vida, estudiando las macromoléculas, en particular los ácidos nucleicos como el ADN y las diferentes proteínas. Junto con la

Genética, estudia la estructura, funcionamiento de los genes y la regulación (inducción y represión) de la síntesis celular de enzimas y otras proteínas. Con la **Citología**, revisa las estructuras subcelulares (núcleo, nucleolo, mitocondrias, ribosomas, lisosomas, etc.) y sus funciones en la célula. Con la **Bioquímica**, estudia la composición y cinética de las enzimas, especialmente la catálisis enzimática, activaciones, inhibiciones competitivas o alostéricas, etc. Junto con la **Filogenética**, estudia la evolución celular.

La biología molecular se diferencia de las otras ciencias en los métodos y objetivos, fijándose preferentemente en el comportamiento biológico de las macromoléculas dentro de las células, para explicar las funciones biológicas a nivel molecular. También aprovecha en sus métodos de investigación el uso de la microscopía electrónica, la difracción de rayos X, la ultracentrifugación diferencial, la cromatografía de gases, la espectrografía infrarroja, la química de isótopos trazadores, etc. Un ejemplo de investigación junto con la genética es: información genética del ADN nuclear, ARN mensajero, activación de los aminoácidos por el ARN transportador y ordenación de aminoácidos activados sobre el ribosoma (la pauta la fija el ARN mensajero para la obtención de la enzima). La biología molecular nos permite en la actualidad bosquejar fenómenos moleculares en los procesos biológicos, entre los cuales se encuentran la inmunología, alergia, el mastocito, la histamina y la vitamina D.

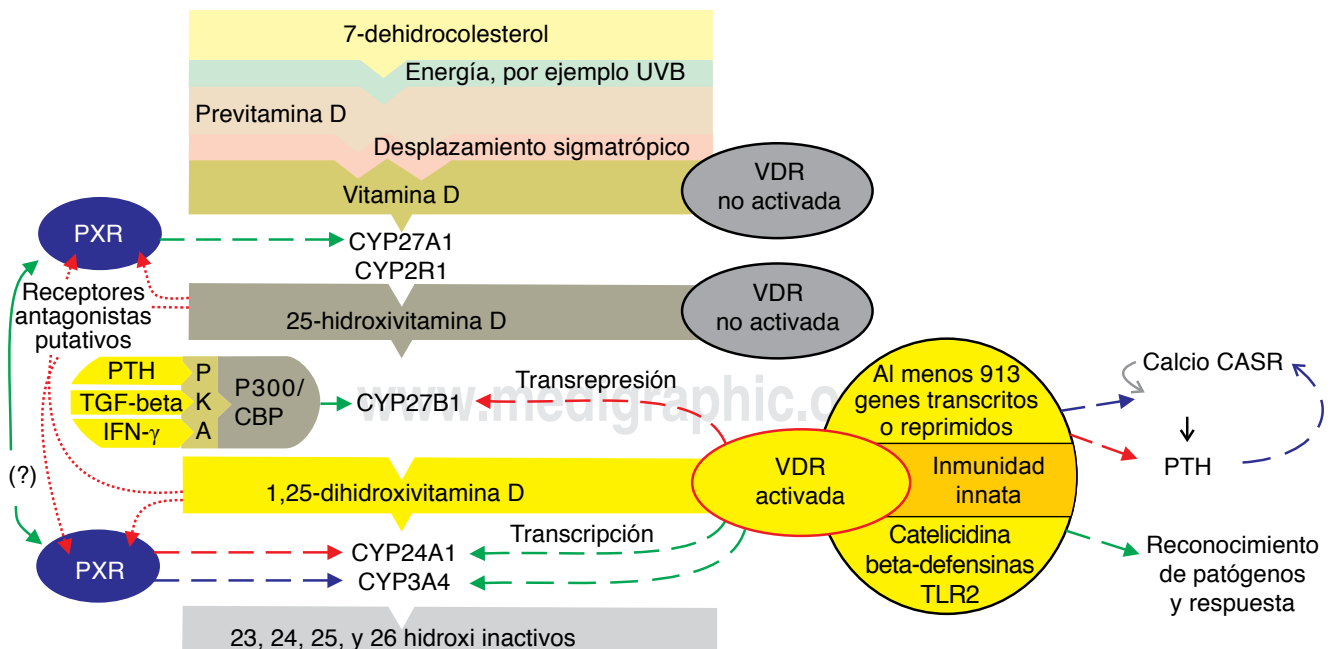


Figura 3.

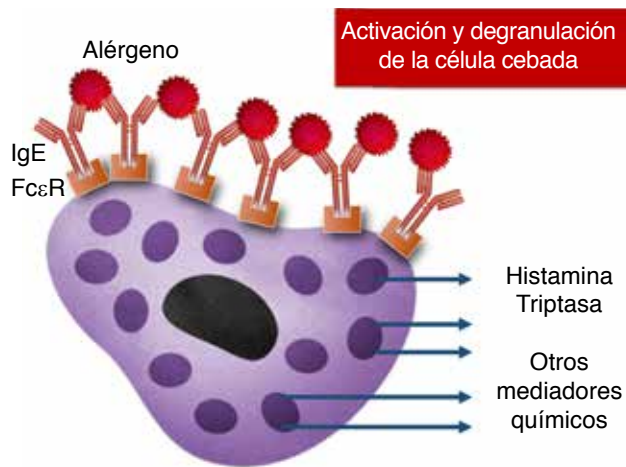


Figura 4.

SUPLEMENTARIO DE LA VITAMINA D

La vitamina D es una sustancia indispensable en la homeostasis del cuerpo humano. La estabilización que causa en el mastocito consolida la necesidad que se tiene de mantener niveles adecuados de vitamina D y por lo cual tiene varios factores que modifican la homeostasis de la misma y se mencionan a continuación: 1. La situación geográfica varía la intensidad de la radiación ultravioleta, al igual que los cambios de estación. 2. Según el estudio de 2,000 mujeres del Medio Oriente, el 96% tuvo menos de 20 ng/mL y 60% menos de 12 ng/mL por la cubierta del vestido. 3. El uso de bloqueador solar reduce el 90% de radiación. 4. Infantes amamantados no reciben la luz solar, los cuales requieren 400 UI/día. 5. La pigmentación de la piel entre más oscura capta menos radiación. Los valores normales en suero de 25-hidroxivitamina D son de 20 a 50 ng/mL (50 a 125 nmol/L). La estabilización del mastocito es básica y nos orienta a un aspecto simple y fundamental, que es indispensable tener niveles normales de vitamina D, ya que se ha subestimado su deficiencia y la cantidad de riesgos en que se asocia. Son pocos los alimentos que la contienen, como el salmón, sardina, atún, huevos de gallina alimentada con vitamina D, leche, jugos y cereales fortificados con vitamina D. Como medicamento, se indican 50 ng/día de vitamina D.

REGULACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA VITAMINA D

El mastocito es estable en la mayoría de veces que ingresa una sustancia inerte, común, que no produce patología alguna. En la enfermedad alérgica, el mastocito es el principal participante, que, al reaccionar, produce una serie de síntomas causados por la gran cantidad

de histamina que segrega, y de heparina y otras sustancias, que promueven la participación de otras células con mas sustancias para producir la inflamación de órganos y tejidos correspondientes. La ruta clásica de la alergia de células presentadoras de antígeno que lo procesan en su interior (linfocito T) —linfocito B para la producción de IgE— se une al mastocito que sensibiliza en la segunda exposición el cuadro alérgico. Esta secuencia resume una forma esquemática de la alergia tipo reacción inmediata. La vitamina D, a través del receptor RVD, es un potente modulador del sistema inmune, que inhibe la reacción del mastocito. Las diversas investigaciones con líneas de mastocitos humanos reconocidos por la Organización Mundial de la Salud y con mastocitos de ratón han sido estudiadas en diversas partes del mundo, buscando la información de la respuesta que tienen los mastocitos con la presencia o ausencia de la vitamina D, como factor de estabilidad. Los resultados son muy claros en las investigaciones que se han realizado, mencionando que las líneas de mastocitos que se exponen a vitamina D muestran total estabilidad y los mastocitos que participan sin vitamina D no frenan su reactividad; por lo cual, la información aceptada en general es el reconocimiento de la importancia que tiene la vitamina D en una gran cantidad de fenómenos que afectan a la humanidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14 (7): 478-494.
2. Lieberman P, Garvey LH. Mast cells and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (3): 20.
3. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (6): 1674-1680.
4. Afrin LB. Mast cell activation disease and the modern epidemic of chronic inflammatory disease. *Transl Res.* 2016; 174: 33-59.
5. Veatch SL, Chiang EN, Sengupta P, Holowka DA, Baird BA. Quantitative nanoscale analysis of IgE-FcεRI clustering and coupling to early signaling proteins. *J Phys Chem B.* 2012; 116 (23): 6923-6935.
6. Lin S, Cicala C, Scharenberg AM, Kinet JP. The Fc(epsilon)RIbeta subunit functions as an amplifier of Fc(epsilon)RIgamma-mediated cell activation signals. *Cell.* 1996; 85 (7): 985-995.
7. Sibilano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: a complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur J Immunol.* 2014; 44 (9): 2558-2566.
8. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77 (1): 47-57.
9. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0141770.

10. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016; 53 (2): 132-145.
11. Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*. 2015; 7 (10): 8251-8260.
12. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2014; 14 (3): 275-283.
13. Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, Hauschild N, Taing H, Biggs L et al. Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5): 1356-1364, 1364.e1-14.
14. Feng BS, Zheng PY, Chen X, Liao XQ, Yang PC. Investigation of the role of cholera toxin in assisting the initiation of the antigen-specific Th2 response. *Immunol Invest*. 2008; 37 (8): 782-797.
15. Jung HS, Kim MH, Gwak NG, Im YS, Lee KY, Sohn Y et al. Antiallergic effects of *Scutellaria baicalensis* on inflammation *in vivo* and *in vitro*. *J Ethnopharmacol*. 2012; 141 (1): 345-349.
16. Consiglio M, Destefanis M, Morena D, Foglizzo V, Forneris M, Pescarmona G et al. The vitamin D receptor inhibits the respiratory chain, contributing to the metabolic switch that is essential for cancer cell proliferation. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e115816.
17. Ban T, Sato GR, Nishiyama A, Akiyama A, Takasuna M, Umehara M et al. Lyn kinase suppresses the transcriptional activity of IRF5 in the TLR-MyD88 pathway to restrain the development of autoimmunity. *Immunity*. 2016; 45 (2): 319-332.
18. van Heel DA, Udalova IA, De Silva AP, McGovern DP, Kinouchi Y, Hull J et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(-kappa)B transcription factors. *Hum Mol Genet*. 2002; 11 (11): 1281-1289.
19. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol*. 2013; 170 (1): 23-37.
20. Jeong YI, Kim YJ, Ju JW, Hong SH, Lee MR, Cho SH et al. Identification of anti-allergic effect of *Clonorchis sinensis*-derived protein venom allergen-like proteins (CsVAL). *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 445 (3): 549-555.
21. Amir-Moazami O, Alexia C, Charles N, Launay P, Monteiro RC, Benhamou M. Phospholipid scramblase 1 modulates a selected set of IgE receptor-mediated mast cell responses through LAT-dependent pathway. *J Biol Chem*. 2008; 283 (37): 25514-25523.
22. Meckel K, Li YC, Lim J, Kocherginsky M, Weber C, Almoghrabi A et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104 (1): 113-120.
23. Silwal P, Shin K, Choi S, Kang SW, Park JB, Lee HJ et al. Adenine suppresses IgE-mediated mast cell activation. *Mol Immunol*. 2015; 65 (2): 242-249.
24. Silvagno F, Consiglio M, Foglizzo V, Destefanis M, Pescarmona G. Mitochondrial translocation of vitamin D receptor is mediated by the permeability transition pore in human keratinocyte cell line. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e54716.
25. Sequeira VB, Rybchyn MS, Tongkao-On W, Gordon-Thomson C, Malloy PJ, Nemere I et al. The role of the vitamin D receptor and ERp57 in photoprotection by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol*. 2012; 26 (4): 574-582.
26. Rawlings DJ, Schwartz MA, Jackson SW, Meyer-Bahlburg A. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12 (4): 282-294.
27. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol*. 2010; 37 (3): 491-495.
28. 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.
29. Calton EK, Keane KN, Soares MJ. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18 (4): 367-373.
30. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77 (1): 26-35.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Rafael Espinosa Zendejas
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur. 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco,
Alcaldía Coyoacán, 04530, Ciudad de México.

La revista **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas** publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos relacionados con la alergia, asma e inmunología y otras áreas de interés en el conocimiento de la pediatría. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos y quirúrgicos, ensayos, novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos. La versión oficial más reciente puede ser consultada en: www.icmje.org Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, No aceptado.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)
- Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)
- Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

II. Caso clínico o quirúrgico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- Resumen:** Con palabras clave y abstract con *keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión y ensayos:

- Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- Introducción y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- Número de cuartillas:** 6 máximo. .

IV. Comunicaciones breves: Informes originales cuyo propósito sea dar a conocer una observación relevante y de aplicación inmediata a la neumología o la cirugía de tórax. Deberá seguir el formato de los artículos originales y su extensión no será mayor de cuatro páginas.

V. Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor: Estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

VI. Artículo de historia: Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los trabajos deberán enviarse al Editor de la revista

Dr. José G Huerta López

Correo electrónico: alergia@medigraphic.com

Sociedad Mexicana de Alergia

e Inmunología Pediátrica, A.C.

Mérida 170 desp. 423-425,

Col. Roma, 06700, Ciudad de México, México.

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-instr.pdf> (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

LISTA DE VERIFICACIÓN

ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse a través del editor en línea disponible en: <http://ntc.medigraphic.com>
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada región (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- En el editor en línea, el material debe insertarse en el formato correspondiente al tipo de artículo: investigación, revisión, caso clínico, etcétera. **Una vez seleccionado el tipo de artículo, deberá copiar y pegar el texto del trabajo de acuerdo a las secciones que le sean indicadas.**

Título, autores y correspondencia

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,
 - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto,
 - 3) Créditos de cada uno de los autores,
 - 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo.
 - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de

medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.

- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- El manuscrito no debe exceder de 10 cuartillas (18,000 caracteres). Separado en secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen. En el caso de las abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano no se requiere especificar su significado.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico; la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.

Referencias

- Incluir de 10 a 20. Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine (NLM)*: disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 2/Ago/2019). Se debe contar con información

completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Torres-Rodríguez ST, Herrera-Cruz D, López-Yepes L, Lainfiesta-Moncada E. Biopsia pulmonar por minitoracotomía. ¿Es necesario el drenaje pleural? *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 133-138.

Siete o más autores:

Flores-Ramírez R, Argüello-Bolaños J, González-Perales K, Gallardo-Soberanis JR, Medina-Viramontes ME, Pozos-Cortés KP et al. Neumonitis lúpica: manejo con oxigenoterapia de alto flujo y posición prono. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 146-151.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE Jr., Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS (eds). *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016.

Capítulos de libros:

Gutierrez CJ, Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF Jr. Radiologic imaging of thoracic abnormalities. In: Sellke FW, Del Nido PJ, Swanson SJ. *Sabiston & Spencer surgery of the chest*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p 25-37.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html (accesado 2/Ago/2019).

Tablas

- La información que contengan no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de páginas del texto.
- Estarán encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada tabla por sí solo explicará su contenido y permitirá correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- Se considerarán como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de páginas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.

- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones serán concisos y explícitos.

Fotografías

- Serán de excelente calidad, en color o blanco y negro. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 dpi (ppp). Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- Señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les correspondan.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en las leyes del país donde se realicen [en México: Ley General de Salud (Título Quinto): <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-quinto/capitulo-unico/>], así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectúen.
- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realicen.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Conflicto de intereses

Los autores deben declarar si existe o no conflicto de intereses:

- | No | Sí | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Conflicto de intereses de los autores. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Fuentes de apoyo para el trabajo. En caso de existir apoyo, deberán incluirse los nombres de los patrocinadores junto con explicaciones del papel de esas fuentes, si las hubiera, en el diseño del estudio; la recolección, análisis e interpretación de los datos; la redacción del informe; la decisión de presentar el informe para su publicación. |

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**
ÉTICA FARMACEÚTICA DESDE 1937

www.liomont.com

BIBLIOGRAFÍA: 1. Bozas, Javier A., Ma Elena García Armenta, and Patricia García. "Eficacia clínica de la combinación salbutamol-ambroxol-bonitadina en el tratamiento de hiperactividad bronquial en pacientes pediátricos. Estudio prospectivo, abierto." *Actas de Pediatr. 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). 228-233. *Rev. Nuev. 521M2003 S84*. W. No. de registro SSA: 16330020C03856

Antibiótico con efecto post antibiótico^{1,2}

MACROZIT[®]

azitromicina

Espectro antibacteriano extendido¹

⊙ **Alta penetración en los tejidos infectados.⁶**

Sinusitis⁵
94%

Otitis⁴
91%

1
Toma al día³

Faringoamigdalitis⁴
93%



LIOMONT
FARMACÉUTICA S.A.
www.liomont.com

Referencia 1: Debbaj SA, Makni C, Pajda P, Sato OC. Post-antibiotic effect of azithromycin on respiratory tract pathogens. *Drug Exp Clin Res*. 1992;16(12):615-8. 2: Wang MC, Chang YC, Hsu JM, Zhang L, Hsueh YC. Postantibiotic effect of various antimicrobials on flu-like viruses. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22(5):504-9. 3: MacroZIT[®] (azitromicina). Información para prescribir. Laboratorios Liomont SA de CV. Reg. Núm. 115M2001, 12M2002 y 015M2001. SSA N.A. México. 4: Jansen M, Vachon S, Aguilera L, Pardo J et al. Efectos de farmacocinética de azitromicina (500 mg) en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones de vías respiratorias. *Revista Española de Otorrinolaringología*. 2006; 1:27-5. 5: Saez-Lucas J, Saez-Hernandez J, de Lopez-Gomez A, Ferraz-Tapia MG. Efectos sobre eficacia y seguridad de azitromicina en sinusitis e infección crónica en el tratamiento de otitis media con eflujo. *Acta Otorrinolaringol*. 2011;32(1):149-174. 6: Hahn-Hardt R, Bruns U, Godebski A. *Antibiotik: Manual de farmacología y terapéutica*. Segunda edición. 2010:886-91. Ed. Elsevier. ISBN:9788420320427.

Reg. Núm. 015M2001 SSA IV