



Introducción

Introduction

Mónica Rodríguez-González*

PANORAMA GENERAL

Las enfermedades alérgicas afectan a millones de personas en el mundo. Desde su descubrimiento en 1967, el papel de la inmunoglobulina E (IgE) como mediador de la inflamación alérgica ha permitido conocer el mecanismo fisiopatológico en este tipo de alergia mediada por IgE. Asimismo, demostrar la sensibilización alérgica (presencia de IgE específica) frente al alérgeno es fundamental para el abordaje diagnóstico e incluso ha orientado el desarrollo de intervenciones terapéuticas que interfieren con dicha inflamación alérgica.

Como parte del abordaje del paciente con alergia mediada por IgE, se busca determinar cuál es la fuente alérgica que desencadena la inflamación alérgica en un paciente atópico. Desde hace más de 100 años se utiliza el extracto alérgico para realizar prueba cutánea de alergia y se mide indirectamente la presencia de IgE específica capaz de activar y desgranular la célula cebada en la dermis de la piel de la espalda o de los antebrazos con la presencia de pápulas, eritema y prurito local. A partir del descubrimiento de la IgE, también se han desarrollado diferentes metodologías para la detección y cuantificación *in vitro* de IgE específica frente al extracto alérgico.

ALERGOLOGÍA MOLECULAR

En el campo de la medicina, los avances en la ciencia y en la tecnología han repercutido de manera importante tanto en los métodos diagnósticos como en las opciones terapéuticas, con lo que se impacta de forma notable en el pronóstico de nuestros pacientes. Desde finales de la década de los 80, se estableció el concepto del “diagnóstico resuelto por componentes” (CRD por sus siglas en inglés),¹ con el que se permite conocer el perfil de sensibilización del paciente con alergia mediada por IgE, más allá del extracto alérgico, demostrando cuáles son los componentes moleculares alérgicos reconocidos puntualmente por la IgE específica del paciente, y es así como surge el concepto de la “alergia o alergología molecular”.

NOMENCLATURA

Tras su descubrimiento y caracterización, los alérgenos son aceptados para su registro por el subcomité de la nomenclatura de alérgenos de la Organización Mundial de la Salud en conjunto con la Unión Internacional de Sociedades en Inmunología <http://www.allergen.org/>. La nomenclatura oficial se basa en la abreviatura del género (las tres o cuatro primeras letras), seguida de la especie (una o dos letras siguientes) de la fuente alérgica y un

* Autor corresponsal.

Citar como: Rodríguez-González M.
Introducción. Alergia Asma Inmunol
Pediatr. 2022; 31 (s1): s13-s17.
<https://dx.doi.org/10.35366/108836>

número arábigo de acuerdo al orden en que fue descubierto. Pueden identificarse con el prefijo “n” en caso de tratarse de componentes naturales o “r” en caso de haber sido sintetizados con tecnología recombinante. Por otra parte, es conocido que las especies pueden evolucionar a partir de la duplicación de genes con mutaciones que incluyen adición o deleción de nucleótidos para producir proteínas alternativas con función similar, lo que genera isoalergenos, isoformas o variantes dentro de un organismo u organismos relacionados entre las mismas especies. La nomenclatura de los isoalergenos incluye la adición de dos o más dígitos después del número arábigo y el punto decimal; secuencias con ~67% de identidad al alergeno original se denominan isoalergenos, mientras que secuencias que difieren < 90% de identidad se denominan isoformas o variantes.

Ejemplo 1:

Fuente alergénica: ácaro de polvo casero: *Dermatophagoides farinae*
Nombre del alergeno registrado OMS/IUIS: Der f 1
nDer f 1.0101

Ejemplo 2:

Fuente alergénica: cacahuete *Arachis hypogaeae*
Nombre del alergeno registrado OMS/IUIS: Ara h 2
rAra h 2.0101

ALERGENOS

Hablar de alergenos se ha vuelto sinónimo de hablar de proteínas alergénicas (como son en su mayoría) sin dejar de lado algunas excepciones como la galactosa, alfa-1,3-galactosa (alfa-gal) en alergia a la carne de mamífero no primate o los marcadores de reactividad cruzada de hidratos de carbono (CCD por sus siglas en inglés). Es importante hacer notar este distintivo porque los alergenos forman parte de familias de proteínas alergénicas de acuerdo a la secuencia de aminoácidos y a su similitud estructural. Existe una base de datos de la clasificación de los alergenos de acuerdo a su familia de proteínas alergénicas (<http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>), donde además se detalla su función biológica y la relación con otros alergenos. Los alergenos a los que estamos expuestos derivan de los reinos naturales de las plantas, de los animales y de los hongos; debido a que tienen orígenes comunes a lo largo de su evolución. Distintas fuentes alergénicas comparten alergenos (panalergenos) o están compuestos de alergenos parecidos entre ellos, que podrán ser reconocidos por una misma IgE, ya que existe similitud (homología) entre la secuencia de aminoácidos del epítipo que es la estructura molecular reconocida por las regiones hipervariables de la IgE del paciente. Estudiar los alergenos desde el punto de vista químico es clínicamente relevante, ya que la alergenicidad en algunos casos es modificable, por ejemplo, por efecto del pH, de la temperatura, de la acción enzimática de la digestión y del efecto químico de algunas sustancias con las que el alergeno puede estar en contacto.

Hay alergenos que son termodinámicamente estables, por lo que en un paciente con alergia alimentaria debemos evitarlos en la dieta en cualquier presentación, mientras que si otro es termodinámicamente inestable (o lábil), puede desnaturalizarse e inactivarse como proteína alergénica una vez que es sometido a cocción u horneado y el paciente puede consumir el alimento.

Los alergenos, al ser reconocidos por el sistema inmunológico, ávida y específicamente inducen una serie de señales intracelulares e intercelulares que se traducen en inflamación alérgica, ya sea local o sistémica, ya sea de forma inmediata, episódica o persistente, desde muy leve hasta potencialmente fatal como la forma más grave de

la alergia que es la anafilaxia. Asimismo, conocerlos desde el punto de vista molecular permite saber hasta qué punto su actividad biológica puede tener efecto directo induciendo daño al epitelio del hospedero tras su exposición.

Hay alergenos como Der p 1 (proteasa de cisteína) que es enzimáticamente activa y puede tener efectos locales como la inducción de alarminas por parte de las células epiteliales del tracto respiratorio, además de contribuir a que se instaure una respuesta inmunológica tipo 2 y la subsecuente generación de IgE específica al alergen.

MEDICINA DE PRECISIÓN

El concepto de la medicina de precisión busca la personalización de la práctica médica orientando individualmente las intervenciones terapéuticas. En este campo, el diagnóstico molecular del paciente con alergia permite mirar más allá de los extractos alergénicos para conocer específicamente los componentes alergénicos. Ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad tanto diagnóstica como analítica. Los estudios epidemiológicos transversales y longitudinales en diferentes partes del mundo han permitido establecer cuál es el perfil de sensibilización basado en componentes moleculares alergénicos y con esto, estratificar de acuerdo a fenotipos de gravedad, de progresión de enfermedad, de tolerancia, incluso de mejor respuesta a la inmunoterapia con alergen (ITA). También para identificar patrones de dispersión molecular (de monosensibilización a polisensibilización) a lo largo del tiempo. Las directrices del futuro de los extractos utilizados para la ITA han empezado a enfocarse en componentes moleculares alergénicos, por lo que será imprescindible conocer el perfil individual de cada paciente. En otras partes del mundo, el abordaje molecular del paciente con alergia es ya parte del abordaje rutinario desde hace más de una década.

VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA PRUEBA CUTÁNEA

La prueba cutánea sigue siendo la principal herramienta diagnóstica con que contamos para demostrar la sensibilización al extracto alergénico de nuestros pacientes, ya que es accesible, rápida, segura, sensible y específica; sin embargo, no demuestra el perfil de sensibilización molecular, no distingue la sensibilización especie-específica de la sensibilización a un panalergen, ni alergen de reactividad cruzada. Tampoco permite estratificar a los pacientes de acuerdo a la gravedad.

VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El diagnóstico molecular permite expandir el conocimiento acerca del perfil de sensibilización alérgico en nuestros pacientes con implicaciones clínicas relevantes.² Una de las principales limitantes para nuestra práctica clínica es el costo y la accesibilidad para realizar el abordaje molecular en nuestros pacientes con alergia mediada por IgE. Otra limitante ha sido la falta de educación concretamente en esta área, así como la ausencia de un documento nacional que permita conocer cómo y por qué es factible hacer el abordaje molecular en nuestros pacientes.

El resultado positivo de una prueba cutánea o de la IgE sérica al extracto alergénico (por ejemplo, IgE positiva para perro, manzana, ciprés) sigue siendo una herramienta muy útil y accesible para determinar la sensibilización alérgica del paciente. Sin embargo, no logra reconocer cuáles son los alergen (componentes moleculares alergénicos) que puntualmente son reconocidos por la IgE específica del paciente; es decir, un resultado

positivo frente al extracto alergénico no logra distinguir al alergeno mayor de uno menor, un alergeno que sea marcador de sensibilización especie-específica de un panalergeno, ni una sensibilización por alergenos de reactividad cruzada.

ALCANCES Y LIMITACIONES DEL PRESENTE DOCUMENTO

Hoy en día se encuentran comercialmente disponibles diferentes plataformas analíticas para la detección y cuantificación de IgE específica frente al alergeno (componente molecular alergénico) y se ha descubierto la utilidad del diagnóstico molecular en alergia.

El espectro clínico abarca la alergia respiratoria, alergia alimentaria, alergia a veneno de himenópteros, alergia al látex y abordaje del paciente con anafilaxia. La presente guía describe el abordaje molecular enfocado en estos escenarios clínicos.

Quedan fuera del alcance del presente documento:

1. La alergia a medicamentos: componentes moleculares alergénicos de medicamentos.
2. La alergia no mediada por IgE: diagnóstico molecular en alergia no mediada por IgE.
3. Diagnóstico molecular en enfermedades no alérgicas.
4. Los componentes moleculares alergénicos que no se encuentran comercialmente disponibles en nuestro país en el momento de preparación de la presente guía.

NOTA AL LECTOR

A lo largo de la presente Guía, los invitamos a recorrer el camino académico empezando por las bases moleculares y el fundamento químico de los alergenos (Capítulo 1), continuando por el entendimiento de las técnicas de laboratorio hacia el diagnóstico molecular (Capítulo 2) y alcanzando los contextos clínicos de la alergia mediada por IgE orientada por el abordaje molecular: alergia respiratoria (Capítulo 3), alergia alimentaria (Capítulo 4), alergia al veneno de himenópteros (Capítulo 5), alergia al látex (Capítulo 6), anafilaxia (Capítulo 7) y finalmente descubriendo la relación y cruces antigénicos entre diferentes alergenos en el contexto de la reactividad cruzada (Capítulo 8).

El presente documento sugiere recomendaciones basadas en los extractos comercialmente disponibles con que contamos en este momento en nuestro país. Se enfatiza en que no son los únicos; sin embargo, para lograr la practicidad y la relevancia para nuestra consulta diaria consideramos relevante aterrizar tanto el análisis del diagnóstico molecular como las tablas basadas en alergenos (componentes moleculares) y los algoritmos para el abordaje de decisiones clínicas (Capítulos 3 a 6) basados en aquéllos con que contamos en nuestro país. La mayor parte de los estudios clínicos con que contamos actualmente son descriptivos, se estudia el perfil de sensibilización de una población específica, en ocasiones correlacionando con la clínica y otras veces únicamente informando sobre el perfil de sensibilización cuantificable en el estudio *in vitro*. Se ha detectado variabilidad en el perfil de sensibilización molecular en distintas poblaciones de acuerdo a las diferencias geográficas y ambientales así como al tipo de dieta, por lo que no necesariamente son extrapolables a otras poblaciones. Sin embargo, al ser un área de investigación clínica reciente, es la información con la que contamos e invitamos a motivar su uso cotidiano durante el abordaje del paciente con alergia mediada por IgE, así como en el desarrollo de protocolos e investigación clínica regionales.

La presente guía es resultado de un trabajo colaborativo y multidisciplinario entre colegas alergólogos y no alergólogos, profesionistas de la salud para promover el cam-

po de la alergia molecular con énfasis en nuestros pacientes en México, logrando una verdadera medicina de precisión en este campo de la alergia mediada por IgE.

Los autores de esta obra ofrecen, a la comunidad médica y científica una revisión ampliada y sobre todo práctica que ha sido producto de una elevada calidad científica y de la experiencia al aplicar sus conocimientos a este campo de la alergología.

REFERENCIAS

1. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29(7):896-904. Available in: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x>
2. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1442-1460. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x>