

INTERNATIONAL

# NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO



ISSN 2038-2553

2025 • Vol. 43 • n. 1

**Il ruolo dei miRNA in allergologia**  
**The role of miRNAs in allergology**  
**El papel de los miRNA en alergología**

**L'allergia al veleno di imenotteri**  
**Allergy to Hymenoptera venom**  
**Alergia al veneno de himenópteros**

**Il polline oltre gli allergeni**  
**Pollen beyond allergens**  
**El polen más allá de los alégenos**

SCOPRI GLI IMENOTTERI: RISCHI E ALLERGIE  
DISCOVER HYMENOPTERA: RISKS AND ALLERGIES  
DESCUBRE HYMENOPTERA: RIESGOS Y ALERGIAS



DIRETTORE RESPONSABILE

EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL  
Gianni Mistrello

REDAZIONE

EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN  
Lorenzo Romagnoli

PROGETTO GRAFICO

GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO  
Maura Fattorini

STAMPA

PRINT • IMPRENTA

Àncora Arti Grafiche  
via Benigno Crespi, 30 - 20159  
Milano, Italia • Milan, Italy



AMMINISTRAZIONE  
ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.  
Viale Cassala 40, 20143  
Milano, Italia • Milan, Italy  
tel. +39 02 581981  
fax +39 02 8322512  
e-mail: [redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)  
[www.lofarma.com](http://www.lofarma.com)

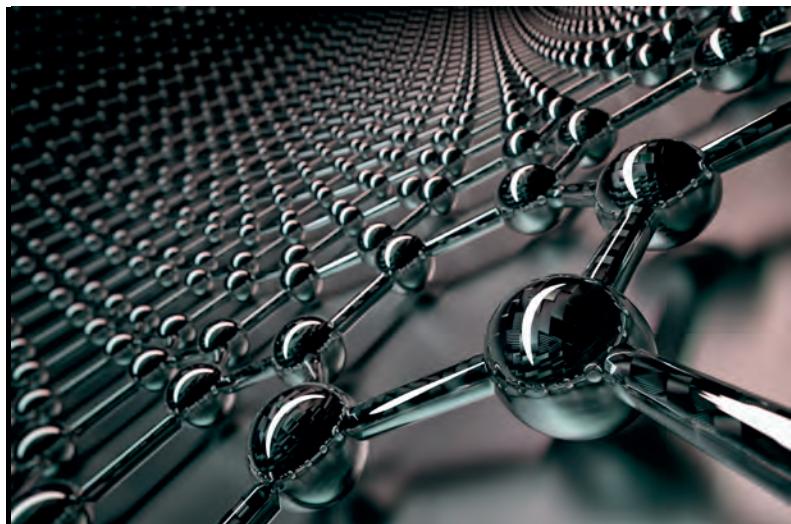
Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell'  
1.8.1980  
Pubblicazione quadrimestrale

Registration with the Court of Milan n. 306 of  
1.8.1980  
Four-monthly publication  
Registro en el Tribunal de Milán n. 306 de 1.8.1980  
Publicación cuatrimestral

Il Notiziario Allergologico è on-line su  
The Notiziario Allergologico is on-line at  
El Notiziario Allergologico está en-línea en

**[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)**

COPERTINA • COVER • PORTADA



Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 138

Discover the story of the cover image on page 139

Descubre la historia de la imagen de portada en la página 140

# ÍNDICE

Notiziario Allergologico, 2025 Vol. 43, n.1

## EDITORIAL

93

*Gianni Mistrello*



## ACTUALIZACIONES

### **El papel de los miRNA en alergología: presente y futuro**

95

*Dr. Richard Borrelli*

### **Alergia al veneno de himenópteros**

105

*Dra. Elisa Boni*

### **El polen más allá de los alérgenos: interacciones ambientales y efectos en el epitelio respiratorio**

115

*Benedetta Biagioni, Lorenzo Cecchi*



## RESEÑAS

### **Anafilaxia tras la aplicación cutánea de aceite de argán**

128

*Las Marinas Alvarez M.D. et al.*

### **Mascarillas faciales caseras: cuidado con los alérgenos ocultos**

130

*Ertugrul A. et al.*

### **Alergias alimentarias: ¿qué papel desempeñan la barrera cutánea y los factores ambientales?**

131

*Cook-Mills, Joan M.*

### **El componente autoinmune de la insuficiencia cardíaca podría allanar el camino a terapias vacunales preventivas**

133

*Martini E. et al.*



## LOFARMA ACADEMY

*Franco Frati*

### **Angioedema hereditario**

136

*Dra. Roberta Gatti*

### **Alergia a los ácaros del polvo**

137

*Dr. D'Onofrio Mario*

# Notiziario Allergologico

VERSION PDF

El **Notiziario Allergologico** es una publicación cuatrimestral de actualización del sector de la Alergología y disciplinas afines. Se distribuye en Italia desde hace más de cuarenta años y ahora se vuelve internacional, con un nuevo diseño gráfico que incluye la traducción de los contenidos a tres idiomas: italiano, inglés y español. El objetivo de la revista sigue siendo el mismo: promover la cultura alergológica ofreciendo a los lectores la oportunidad de obtener información a fondo y al día sobre diversos temas, con un enfoque siempre atento al futuro de este sector. Esto es posible gracias a la competencia y autoridad de los autores de los artículos publicados. El carácter divulgativo de los artículos permite que sean accesibles a un gran número de especialistas, no sólo alergólogos, sino también neumólogos, pediatras y dermatólogos.



ESPAÑOL



## EDITORIAL

editado de Gianni Mistrello

Las células madre no existirían, el cerebro y los músculos no se desarrollarían, las células no se dividirían y mucho más... en otras palabras, el caos, si los miRNA no existieran. Son pequeños RNA (21-25 nucleótidos) que no codifican para proteínas, pero desempeñan un papel clave en la regulación de la expresión génica y, en consecuencia, en el control de un gran número de mecanismos celulares. Su descubrimiento les «valió» a los dos investigadores (Victor Ambros y Gary Ruvkun) el Premio Nobel de Medicina 2024. El siguiente artículo profundiza en el papel de estas moléculas, especialmente en relación con las alergopatías. El autor (Dr. Borrelli, Universidad de Turín) comienza su artículo haciendo una apreciada referencia a las bases de la genética, con especial hincapié en el patrón de producción de los miRNA. A continuación, se centra en los posibles mecanismos subyacentes a la respuesta inflamatoria generada por un alérgeno y en las formas en que los miRNA son capaces de regular tanto la inflamación inicial como su persistencia a lo largo del tiempo. Entre los numerosos miRNA estudiados, algunos emergen como actores clave en la regulación de las respuestas inmunitarias de tipo alérgico, como el asma bronquial, la oclorrrinitis alérgica y la dermatitis atópica. Más recientemente, varios estudios han destacado una correlación entre niveles específicos de expresión de determinados miRNA y el desarrollo y la gravedad de las enfermedades alérgicas. Por este motivo, en un futuro no muy lejano podrían utilizarse no sólo como biomarcadores de diagnóstico, sino también como posibles dianas en el desarrollo de estrategias terapéuticas revolucionarias.

Como veremos más adelante, los pólenes no son la única

causa potencial de alergia. Con la llegada del buen tiempo, las personas tienden a pasar más tiempo al aire libre, por lo que puede que les piquen insectos picadores. En particular, los Apidae (abejas) y Vespidae (avispas, abejorros), conocidos como himenópteros, son los insectos con mayor impacto alergológico. Cabe destacar que, en la mayoría de los casos, las reacciones provocadas por sus picaduras se mantienen localizadas en el punto de la picadura y pueden atribuirse a un efecto tóxico del veneno inyectado a través de sus agujones. Sin embargo, en un cierto porcentaje de casos, estas reacciones pueden adquirir un carácter sistémico y provocar alergias específicas a los componentes presentes en el veneno y, en el caso de las personas sensibilizadas, provocar desenlaces mortales. El artículo de la Dra. Boni (Ospedale Maggiore, Bolonia) presenta una exhaustiva *puesta al día* del problema; la autora comienza su contribución destacando que las manifestaciones clínicas causadas por las picaduras de himenópteros pueden ser de diferentes entidades, por lo que se han clasificado en función de su nivel de gravedad. Tras una serie de profundizaciones en la taxonomía, morfología y entomología de los distintos himenópteros (en particular, las avispas se dividen en dos tipos: *vespula* y *polistes*), la Dra. Boni hace hincapié en la importancia, cuando una persona desarrolla una reacción local extensa y duradera tras una picadura, de someterse a un minucioso examen por parte de un especialista. Una vez que el especialista en alergias ha recabado información de la "víctima" para identificar el insecto picador, procederá a realizar pruebas cutáneas específicas de alergia (*prick tests*), o pruebas de laboratorio (son varias), llegando así a un diagnóstico correcto. Al elaborar el historial clínico, es igualmente importante que el especialista



## EDITORIAL

---

ta evalúe también cualquier factor de riesgo (por ejemplo, personas con mastocitosis sistémica o expuestas al riesgo de numerosas picaduras, como los apicultores). La información resultante es fundamental para el especialista, que puede así evaluar el grado de riesgo y establecer una estrategia terapéutica adecuada basada en el uso de fármacos como antihistamínicos, antiinflamatorios o adrenalina (terapia de urgencia) o vacunas antialérgicas específicas (inmunoterapia específica, AIT), que es la única forma eficaz de prevención capaz de proteger al paciente en caso de que vuelva a sufrir nuevas picaduras. El artículo termina con algunas pistas sobre el mecanismo de la AIT y las orientaciones que deben seguirse en su ejecución.

Los autores del artículo final (Dra. Biagioni y Dr. Cecchi, Ospedale San Giovanni di Dio, Florencia) eligieron un título que ya de por sí es muy atractivo, una especie de invitación a leer su contenido. Efectivamente, el artículo está lleno de reflexiones muy interesantes, algunas de ellas bastante originales (al menos para mí). En general, cuando se habla de pólenes, se hace referencia (como hacen inicialmente los propios autores) a las diferentes especies vegetales que lo producen, a su estructura y tamaño, a la gama de alérgenos presentes en ellos y al papel de estos últimos en sensibilizar

primero y provocar después, en las personas sensibilizadas de esta forma, reacciones inmunológicas específicas asociadas al desarrollo de alergias respiratorias. Además, el aspecto de la importancia de los múltiples factores ambientales que influyen en la concentración atmosférica y la alergenicidad de los pólenes también figura entre los temas tratados en el artículo. Entre estos factores, se mencionan el cambio climático y la contaminación atmosférica, y se analizan las formas en que podrían incrementar tanto el riesgo de aumento de las tasas de sensibilización a las enfermedades alérgicas en la población, como la exacerbación de los síntomas en los pacientes sensibilizados. Especialmente interesante es el estudio en profundidad que hacen los autores de los mecanismos por los que el polen interactúa con el epitelio respiratorio, destacando el papel clave que desempeña el Riopontosome, un complejo proteico que, cuando se activa, induce la apoptosis de las células epiteliales y estimula la secreción de determinados mediadores inmunitarios (alarminas) que amplifican la respuesta alérgica. Estos recientes descubrimientos sobre los efectos del polen en la inmunidad están mejorando los conocimientos sobre las causas que subyacen al desarrollo de las enfermedades alérgicas, allanando el camino para estrategias terapéuticas innovadoras.



# El papel de los miRNA en alergología: presente y futuro

Dr. Richard Borrelli

MD, SCDU Inmunología y Alergología,  
AO Mauriziano, Departamento  
de Ciencias Médicas,  
Università degli Studi de Turín

### 1. Introducción

El DNA, Ácido Desoxirribonucleico, es el elemento fundamental que contiene la información genética y se encuentra condensado en el núcleo de la célula. Se compone de nucleótidos (A-T-C-G), que en secuencia producen tanto porciones codificadoras (es decir, directamente implicadas en la codificación de la transcripción de proteínas) como no codificadoras, con una función reguladora de la transcripción (1). La transcripción del DNA es, de hecho, la primera etapa del proceso que lleva a la síntesis de proteínas; tiene lugar en el núcleo, donde un segmento de DNA, el gen, se copia en una molécula de Ácido Ribonucleico (también conocido como RNA), en un tipo específico llamado mensajero (mRNA) gracias a una enzima llamada RNA polimerasa; este elemento reconoce una secuencia específica, el promotor, e inicia la síntesis de mRNA complementario al filamento molde de DNA; el mRNA formado de esta forma contiene, pues, la información genética necesaria para la síntesis de proteínas (2). De hecho, el mRNA así formado

sale del núcleo para llegar a los ribosomas en el citoplasma, donde se une para la lectura de codones, es decir, secuencias de tres nucleótidos; cada codón codifica para un aminoácido específico, que es transportado al ribosoma por el RNA transportador (tRNA). El tRNA tiene un anticodón complementario al del mRNA (que a su vez era complementario del DNA), lo que garantiza la incorporación del aminoácido correcto a la cadena proteica que se está formando. Los aminoácidos seleccionados de esta manera se unen entre sí mediante enlaces peptídicos, formando una cadena polipeptídica. Este proceso continúa hasta que se alcanza un codón de terminación, que marca el final de la síntesis proteica y la producción del producto final: la proteína (3).

Sin embargo, existen otros numerosos tipos de RNA que, aunque no intervienen directamente en la transcripción, desempeñan un papel fundamental en la regulación de esta actividad; entre ellos se encuentran los miRNA, cuyo papel exploraremos más detalladamente más adelante en este artículo.

Los miRNA (abreviatura de microRNA) son moléculas de RNA monocatenario, largas aproximadamente 22 nucleótidos, que modulan la expresión génica a nivel postranscripcional mediante el emparejamiento con secuencias complementarias de mRNA (4). Se descubrieron en 1993 en un nematodo, un organismo vermiforme llamado *Caenorhabditis elegans* (5), y desde entonces se han investigado a fondo en otros numerosos organismos y especies, incluido el ser humano. Dentro de los organismos eucariotas, los miRNA han demostrado tener numerosas funciones en la regulación de diversos procesos fisiológicos y patológicos, como el desarrollo, el crecimiento, la diferenciación, la respuesta inmunitaria y la adaptación al estrés (6).

El mecanismo de producción y funcionamiento de los miRNA comienza en el núcleo de la célula, donde los genes específicos de los miRNA se transcriben en largas moléculas precursoras denominadas pri-miRNA (Figura 1) (7). Estos precursores, caracterizados por una estructura típica de horquilla, son reco-



## ACTUALIZACIONES

nocidos por un complejo proteico que los corta para producir moléculas más cortas llamadas pre-miRNA, que son transportadas del núcleo al citoplasma (8).

Aquí, los pre-miRNA son sometidos a un nuevo proceso de maduración gracias a una enzima (llamada Dicer), que los corta de nuevo para obtener la forma final: un miRNA maduro de doble filamento. Entonces, uno de los dos filamentos, denominado filamento guía, se incorpora a un complejo multiproteico conocido como RISC, mientras que el otro filamento, considerado no funcional, se elimina; es aquí cuando el complejo RISC, guiado por el miRNA, se vuelve operativo y listo para realizar su tarea reguladora (9).

El miRNA guía identifica los mRNA diana específicos basándose en la complementariedad entre su secuencia y la del mensajero; una vez establecida esta conexión, el miRNA puede dar lugar a dos resultados diferentes. Si la complementariedad entre miRNA y mRNA es casi perfecta, se degrada el RNA mensajero, impidiendo por completo la síntesis de la proteína correspondiente; si, por el contrario, la complementariedad es parcial, no se degrada el mRNA, sino que se bloquea su traducción, dejando al mensajero inactivo en el citoplasma. En ambos casos, sin embargo, el resultado será una reducción de la expresión génica y, por tanto, la inhibición de su diana (8, 9).

Este sistema permite a los miRNA regular la actividad celular de forma precisa y selectiva, influyendo simultáneamente en un gran número de genes; efectivamente, un solo miRNA puede unirse a varios mRNA diferentes, del

### RESUMEN

#### Palabras clave

- miRNA • expresión génica • inflamación • respuesta inmunitaria
- alergia • Th2, biomarcadores

#### Acrónimos

- mRNA RNA mensajero
- tRNA RNA transportador
- miRNA microRNA
- pri-miRNA RNA precursor primario
- pre-miRNA RNA precursor maduro
- RISC RNA-Induced Silencing Complex - Complejo de silenciamiento inducido por RNA
- NF-κB Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- NLRP3 NOD-like receptor family pyrin domain containing 3
- TLR4 Receptor de tipo Toll 4
- TRAF6 Factor 6 asociado al receptor de TNF
- LTB4 Leucotrieno B4
- LTC4 Leucotrieno C4
- LTD4 Leucotrieno D4

Los miRNA son pequeñas moléculas de RNA no codificador que regulan la expresión génica, influyendo profundamente en la respuesta inmunitaria en las reacciones alérgicas; son capaces de modular la diferenciación de los linfocitos T, la producción de citocinas y la activación de células efectoras como los mastocitos y los eosinófilos. Por ejemplo, miR-155 y miR-21, que están aumentados en pacientes con alergias, fomentan la respuesta Th2, favoreciendo de esta forma la inflamación alérgica, mientras que miR-146a y miR-223 desempeñan un papel antiinflamatorio y resulta que están reducidos en los cuadros patológicos. Su expresión alterada en pacientes alérgicos ofrece nuevas oportunidades diagnósticas y allana el camino para terapias dirigidas; estrategias innovadoras como el uso de antagoniR para bloquear miRNA proinflamatorios o imitadores para restaurar los miRNA reguladores, junto con sistemas de administración basados en nanotecnología, están emergiendo de hecho como tratamientos potenciales. Así pues, los miRNA representan una frontera prometedora para el diagnóstico y la terapia personalizados de las alergias.

mismo modo que un mRNA puede ser diana de varios miRNA. Esta red compleja de interacciones permite tener un control muy sofisticado de los procesos celulares.

## 2. Sistema inmunitario y alergias

Para comprender mejor el papel de los miRNA en las alergopatías, primero es



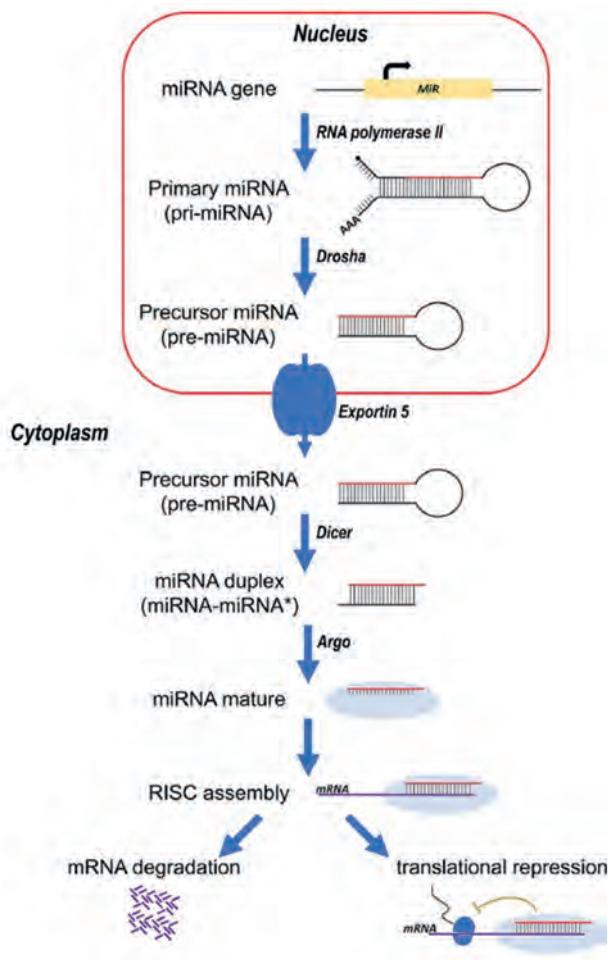
necesario introducir sus posibles mecanismos diana, es decir, todos aquellos procesos que inducen una respuesta inflamatoria originada por un alérgeno, así como los mecanismos producidos por éste.

La definición de alérgeno es la de una sustancia normalmente inofensiva para la mayoría de las personas, pero que en individuos predispuestos es capaz de desencadenar una respuesta excesiva y exacerbada del sistema inmunitario, conocida como reacción alérgica. Los alérgenos pueden ser proteínas, glucoproteínas o, en algunos casos, glúcidos presentes en una amplia gama de materiales ambientales, incluido el polen, los ácaros del polvo, el pelo o las escamas de las mascotas, algunos alimentos, las picaduras de insectos o incluso determinados fármacos (10). Aunque estas sustancias son inofensivas para la mayoría de las personas, en los alérgicos son reconocidas como potencialmente peligrosas por el sistema inmunitario, que las trata erróneamente como agentes patógenos. Este comportamiento provoca una respuesta inmunitaria desproporcionada, que se traduce en los síntomas característicos de las alergias, como picor, hinchazón, estornudos, dificultades respiratorias y, en casos graves, anafilaxia.

La respuesta alérgica es un proceso extremadamente complejo en el que intervienen varias células del sistema inmunitario, moléculas inflamatorias y mediadores químicos. Consiste en una serie de acontecimientos estrechamente coordinados en dos fases principales: la fase de sensibilización y la fase de re-

Figura 1

Esquema de producción de miRNA



(7)

spuesta propiamente dicha (11).

La fase de sensibilización representa el primer encuentro entre el sistema inmunitario y el alérgeno. Esta fase aún no provoca síntomas clínicos evidentes, pero crea las condiciones para el desarrollo de reacciones alérgicas en el futuro.

Se produce cuando una persona predispuesta, ya sea genéticamente o debido a factores ambientales, entra en contacto con un alérgeno a través de la piel, las vías respiratorias o el tracto gastrointestinal; efectivamente los alérgenos son capaces de penetrar en el organismo



## ACTUALIZACIONES

superando las barreras epiteliales, que normalmente deberían actuar como primera línea de defensa frente a sustancias extrañas.

Una vez atravesadas estas barreras, los alérgenos son inmediatamente reconocidos y capturados por un tipo de células altamente especializadas del sistema inmunitario denominadas células dendríticas. Las células dendríticas desempeñan un papel fundamental en la fase inicial de la respuesta inmunitaria, ya que actúan identificando el alérgeno, procesándolo internamente y exponiéndolo así en su superficie mediante un sistema de moléculas denominado "complejo mayor de histocompatibilidad" (CMH-MHC de clase II). Este proceso, conocido como presentación del antígeno, es fundamental para activar las células efectoras del sistema inmunitario; de hecho, una vez procesado el antígeno (en este caso el alérgeno), las células dendríticas migran a los ganglios linfáticos más cercanos, donde se produce la interacción con los linfocitos T naïve, es decir, linfocitos que aún no están especializados; estos linfocitos T naïve, una vez expuestos al alérgeno presentado por las células dendríticas, se diferencian en una subpoblación especializada de linfocitos denominada Th2 (T helper de tipo 2), de la que toma su nombre el tipo de inflamación del mismo nombre, denominada precisamente "inflamación T2" (Figura 2) (12).

Los linfocitos Th2 son fundamentales en la respuesta alérgica, ya que son responsables de la mayoría de los procesos que llevan a la inflamación asociada a la alergia; esto es porque los Th2 liberan varias interleucinas (IL), moléculas de señal con

actividad inflamatoria (13). Entre las interleucinas producidas por los linfocitos Th2, las más importantes son:

- La interleucina-4 (IL-4) es una citocina clave en la regulación de la respuesta inmunitaria de tipo Th2 y desempeña un papel crucial en la activación de los linfocitos B. En presencia de IL-4, los linfocitos B son inducidos a diferenciarse en células plasmáticas, células efectoras especializadas en la síntesis y secreción de inmunoglobulinas E (IgE). Una vez producida, la IgE se une a los receptores de alta afinidad presentes en la superficie de los mastocitos y los basófilos. Posteriormente, al entrar en contacto con el alérgeno específico, las IgE median la activación de mastocitos y basófilos, desencadenando la degranulación y la liberación de mediadores inflamatorios responsables de los síntomas alérgicos (14).
- La Interleucina-5 (IL-5), que fomenta la maduración y el reclutamiento de eosinófilos, un tipo de célula implicado en la respuesta inflamatoria crónica. Los eosinófilos liberan proteínas tóxicas que tienen la capacidad de amplificar el daño tisular y agravar la inflamación producida (15).
- La Interleucina-13 (IL-13), que actúa en sinergia con la IL-4 para aumentar la producción de IgE y exacerbar la producción de moco en las vías respiratorias (16).

Las figuras 3 y 4 muestran los mecanismos mediados por estas interleucinas

(17, 18).

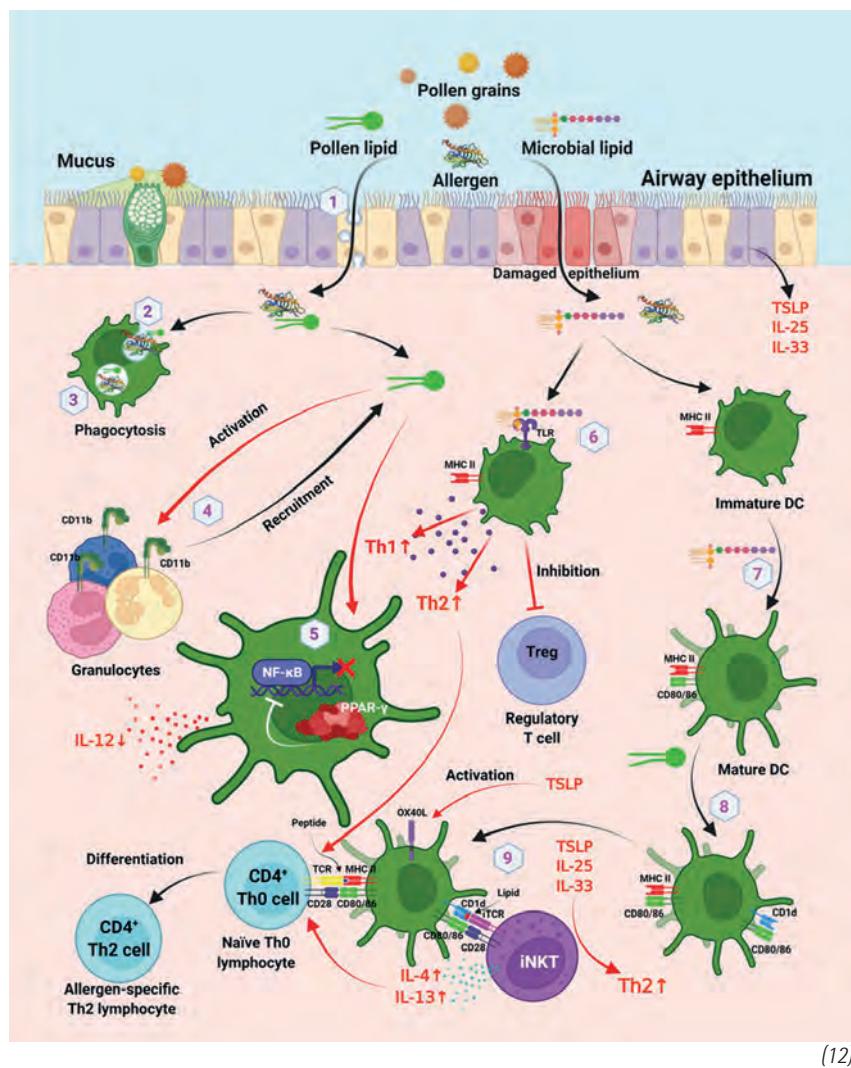
Este enlace entre IgE y Fc $\epsilon$ RI lleva a la estabilización del receptor en la membrana celular, predisponiendo (es decir, "sensibilizando") a los mastocitos y basófilos para que reconozcan rápida y específicamente el alérgeno; los mastocitos y basófilos sensibilizados de esta forma actúan como efectores primarios de la respuesta alérgica inmediata. Estas células contienen gránulos citoplasmáticos ricos en mediadores preformados, como histamina, triptasa, cinasa y otras enzimas proteolíticas; también son capaces de sintetizar *ex novo* mediadores lipídicos, como leucotrienos (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>) y prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>), así como citocinas y quimiocinas proinflamatorias (19).

Durante la fase de sensibilización, el enlace entre las IgE y el receptor Fc $\epsilon$ RI induce una estabilización funcional del complejo receptor-ligando, lo que hace que los mastocitos y los basófilos estén preparados para responder de forma exacerbada y rápida a futuros contactos con el mismo alérgeno. Efectivamente, en el siguiente encuentro el alérgeno se unirá a más IgE ya asociadas al receptor Fc $\epsilon$ RI, y este fenómeno actuará como señal crítica para poner en marcha una cascada de eventos intracelulares que culminarán en la degranulación de mastocitos y basófilos, con la liberación inmediata de mediadores preformados de los gránulos y la síntesis *de novo* de los mediadores lipídicos y de las citocinas. Estos mediadores liberados, como la histamina, provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y contracción de los músculos lisos,



Figura 2

## Mecanismo de reconocimiento del alérgeno y producción de la flogosis T2



que clínicamente se traducen en picor, edema, broncoconstricción y las demás manifestaciones típicas de la respuesta alérgica. Al mismo tiempo, las citocinas

y los leucotrienos atraen a otras células inflamatorias, como los eosinófilos y los neutrófilos, perpetuando la inflamación y agravando los síntomas (20).

### 3. Papel de los miRNA en las enfermedades alérgicas

Para comprender el papel de los miRNA en las alergias, es necesario analizar cómo interactúan con los principales actores de la respuesta inmunitaria asociada a la alergia. Las enfermedades alérgicas, incluida la oculorinitis alérgica, se caracterizan por la respuesta descrita anteriormente, es decir, la respuesta de tipo Th2, así como por la activación de mastocitos, eosinófilos y otras células inflamatorias que llevan tanto a la producción de IgE como a la liberación de mediadores como la histamina.

Los miRNA intervienen en todas las fases de este proceso, regulando tanto la inflamación en su fase inicial como su persistencia a lo largo del tiempo. Recordando lo descrito en la introducción de este artículo sobre el mecanismo de funcionamiento de los miRNA, son posibles tres escenarios diferentes en el contexto patológico de las alergias. En el primer caso puede haber una disminución de los miRNA relacionados con los mecanismos de control; esta condición produce una disminución de la capacidad de bloquear o inhibir la producción de elementos proinflamatorios, lo que lleva a una exacerbación de sus niveles. En el segundo escenario, podemos encontrar un aumento de miRNA relacionados con mecanismos supresores de la respuesta inflamatoria; en este contexto, los mayores valores de microRNA producen una menor capacidad de los sistemas antiinflamatorios para ejercer su función de control sobre la génesis y desarrollo del cuadro inflamatorio, dando lugar a un entorno propenso a la perpetuación



## ACTUALIZACIONES

de la inflamación. Por último, existe el escenario en el que los miRNA menguan los mecanismos de diferenciación; en este contexto, se produce un cambio en la capacidad de las células para diferenciarse en respuestas distintas a T2, fomentando de esta forma el desarrollo de esta vía y fomentando la actividad de sus mecanismos efectores (21).

Los estudios realizados en los últimos años han identificado una serie de miRNA estrechamente relacionados con las enfermedades alérgicas, destacando su papel fundamental tanto en la determinación de la respuesta alérgica como en la provisión de posibles dianas para el diagnóstico y el tratamiento. Los miRNA no son meros reguladores secundarios, sino que participan activamente en todas las fases de la respuesta inmunitaria, influyendo en múltiples aspectos de la patología alérgica. Entre los numerosos miRNA estudiados, algunos emergen como actores clave en la regulación de las respuestas inmunitarias de tipo alérgico.

El miR-155 es uno de los miRNA más estudiados en el contexto de la alergia; regula directamente la diferenciación de los linfocitos T naïve hacia las subpoblaciones Th2. La hiperexpresión de miR-155 se ha asociado con una mayor producción de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que, como se ha indicado anteriormente, están relacionadas con la génesis y el mantenimiento de la respuesta alérgica (22). Estudios en modelos animales han demostrado que la reducción de la expresión de miR-155 lleva a una notable reducción de la capacidad de los linfocitos para diferenciarse hacia las poblaciones Th2, así como para producir

una respuesta alérgica eficaz; esta condición sugiere que el bloqueo de miR-155 puede considerarse una diana terapéutica útil para modular la inflamación T2 (23, 24). Además, varios estudios han demostrado que el tratamiento tópico con corticosteroides administrado por vía nasal no sólo tiene sus ya conocidos efectos antiinflamatorios, sino que también contribuye a una reducción significativa de los niveles de miR-155, lo que confirma empíricamente esta hipótesis (25).

MiR-21 es otro de los miRNA más relevantes en la patogénesis de las enfermedades alérgicas. En efecto, en varios estudios se ha comprobado que miR-21 aumenta en las células dendríticas, los linfocitos T y los mastocitos de pacientes con enfermedades alérgicas. Su papel es doble: por un lado, fomenta el desplazamiento de la respuesta inflamatoria hacia un fenotipo T2, mientras que, por otro, es capaz de inhibir los mecanismos antiinflamatorios, como la diferenciación de los linfocitos hacia un fenotipo regulador (T reguladores, o Treg, 22). También se demostró que en los pacientes en los que se producía anafilaxia los niveles de este miRNA eran mayores, mientras que en estudios de modelos animales con cobayas deficientes en miR-21 se observó una menor probabilidad de desarrollar eosinofilia o reacciones alérgicas (27). Estas funciones hacen de miR-21 un elemento crucial en el mantenimiento y la amplificación de la inflamación asociada a la alergia, así como un posible biomarcador a evaluar en el campo de la investigación de las enfermedades alérgicas.

Al igual que sus predecesores, miR-146a

es un miRNA sumamente implicado en la regulación de la respuesta inflamatoria; desempeña esta acción mediante la inhibición de moléculas con actividad proinflamatoria (como NF-κB y las citocinas proinflamatorias). En estudios en modelos animales se ha observado una reducción de sus niveles, factor que perjudica los mecanismos de control que actúan para reducir la inflamación; además, este mecanismo se ha verificado en humanos tanto en alergopatías mediadas por alérgenos inhalantes (como el polen o los ácaros del polvo) como en pacientes que sufren dermatitis atópica (28).

Por último, debe describirse la importancia del miRNA 223 (miR-223), ya que actúa de forma transversal sobre múltiples dianas celulares, incluidos macrófagos y células epiteliales. Fisiológicamente, actúa como inhibidor de la expresión de genes proinflamatorios, como NLRP3 y NF-κB, atenuando la liberación de citocinas y quimioquinas implicadas en las alergias, como IL-1β, IL-6 e IL-8 (29). Sin embargo, estudios recientes relacionan una reducción de sus niveles con afecciones alérgicas como el asma y la rinitis alérgica, destacando así mismo su papel en la regulación de la hiperreactividad bronquial y la producción de moco (30). Además de estos productos, los bajos niveles de miR-223 también se han correlacionado con el desarrollo de formas más graves de dermatitis atópica (31). Estos resultados sugieren su uso como biomarcador y posible diana terapéutica en las patologías alérgicas, como demuestran varios estudios en curso.



#### 4. Los miRNA como biomarcadores diagnósticos

Uno de los aspectos más prometedores de los miRNA es su uso como biomarcadores diagnósticos. Su estabilidad en los fluidos corporales, como el plasma, el suero y la saliva, los convierte en herramientas ideales para el diagnóstico no invasivo. Varios estudios recientes han relacionado perfiles específicos de expresión de miRNA con el desarrollo y la gravedad de las enfermedades alérgicas:

- **Asma bronquial T2-high y oculorinitis alérgica:**

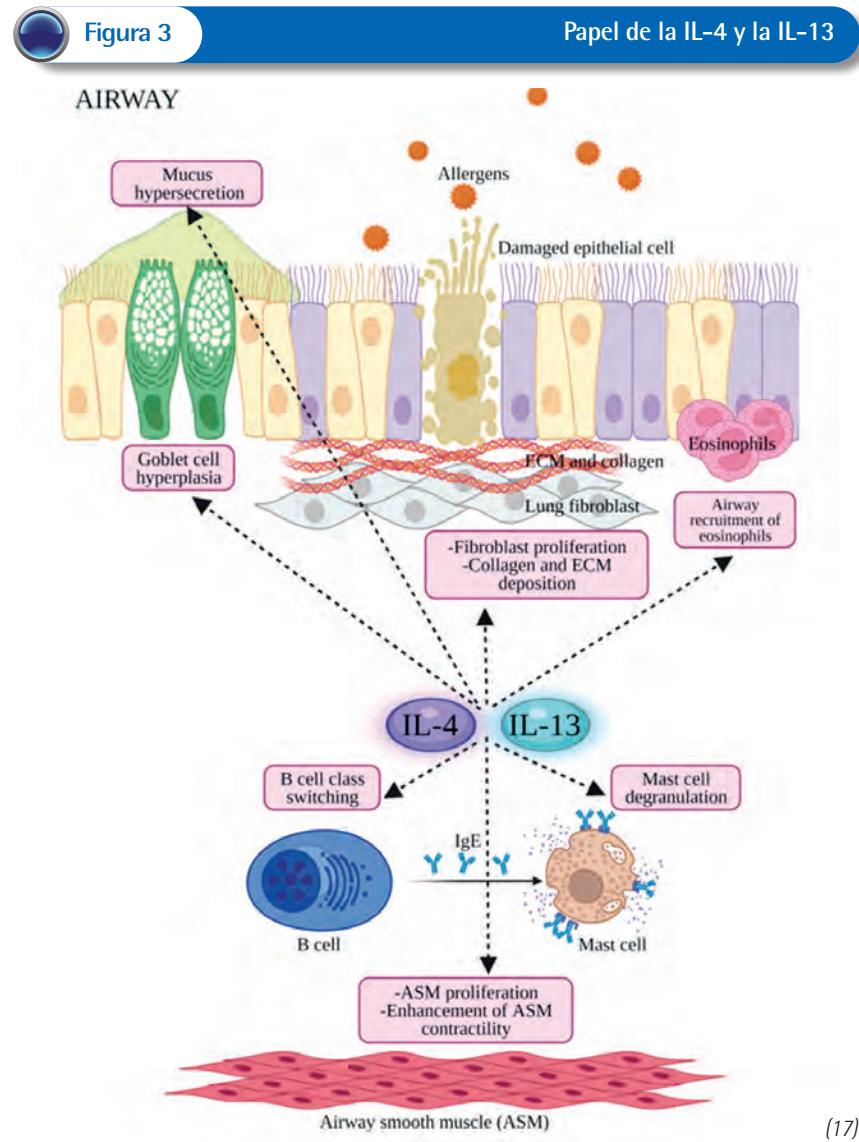
miR-21 y miR-155 se sobreexpresan continuamente en pacientes con oculorinitis alérgica y/o asma bronquial T2-high, condiciones que se caracterizan por una inflamación mediada por la respuesta inmunitaria de tipo 2 (T2). Estos microRNA están estrechamente asociados con la activación de vías inflamatorias vinculadas a citocinas clave como IL-4, IL-5 e IL-13, típicas de las enfermedades alérgicas. Su cuantificación en muestras de sangre podría proporcionar un método no invasivo para evaluar no sólo el nivel de inflamación sistémica, sino también la gravedad de la enfermedad, ofreciendo una herramienta complementaria para la estratificación de los pacientes y el seguimiento de la respuesta terapéutica.

- **Dermatitis atópica:**

miR-223 y miR-146a se han identificado como marcadores de inflamación crónica en pacientes con dermatitis atópica (DA-AD). MiR-223, conocido por su papel en la re-

Figura 3

Papel de la IL-4 y la IL-13



(17)

gulación de la respuesta inmunitaria innata, puede modular la activación de neutrófilos y macrófagos e influir en la expresión de mediadores inflamatorios como NLRP3 y NF-κB,

ambos implicados en la patogénesis de la AD. MiR-146a, por su parte, actúa como modulador negativo de las vías proinflamatorias, suprimiendo las señales mediadas por NF-κB

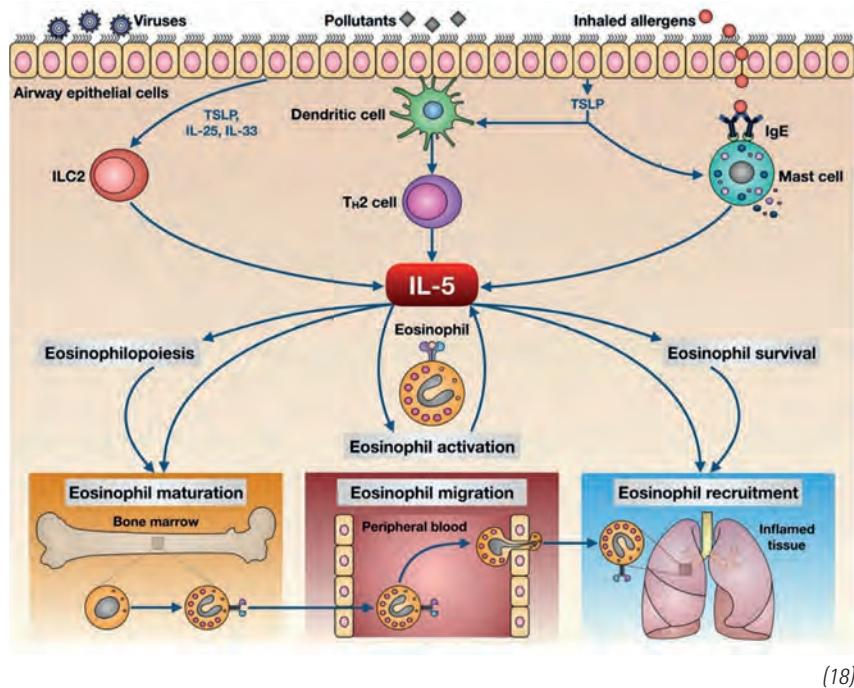


## ACTUALIZACIONES



Figura 4

Papel de la IL-5



y reduciendo la producción de citocinas como IL-6 y TNF- $\alpha$ . La alteración de estos miRNA en pacientes con AD pone de relieve su potencial no sólo como biomarcadores de la enfermedad, sino también como dianas terapéuticas para atenuar la inflamación crónica asociada.

### 5. El potencial terapéutico de los miRNA

Además de su función diagnóstica, los miRNA representan una interesante frontera terapéutica. Entre las estrategias actualmente en desarrollo figuran:

#### • Inhibición de los miRNA (antagomiR)

Los antagomiR son moléculas sintéticas diseñadas para unirse específicamente a un miRNA y bloquear su actividad. Por ejemplo, se ha demostrado que la inhibición de miR-21 en modelos animales de asma reduce notablemente la inflamación de las vías respiratorias y la producción de citocinas Th2 (32). Del mismo modo, se están estudiando antagomiR dirigidos contra miR-155 para el tratamiento de enfermedades alérgicas crónicas (33).

#### • Imitadores de miRNA

Los imitadores de miRNA son moléculas que imitan la función de los miRNA reducidos o ausentes en los pacientes. En el caso de las alergias, el uso de imitadores de miR-146a podría restaurar la tolerancia inmunológica y reducir la inflamación crónica (34).

#### • Administración selectiva mediante nanopartículas

Uno de los principales retos en el uso terapéutico de los miRNA es su administración específica a los tejidos diana. Los recientes avances en nanotecnología han permitido desarrollar nanopartículas (es decir, partículas con un tamaño en el rango de los nanómetros, o  $10^{-9}$  metros) capaces de transportar miRNA o antagomiR directamente a las células inmunitarias implicadas en la respuesta alérgica, reduciendo los efectos secundarios sistémicos (35).

### 6. Conclusiones

Los miRNA representan una frontera emergente y prometedora para comprender, diagnosticar y tratar las enfermedades alérgicas. Como se expone en este artículo, su papel no se limita al de reguladores pasivos, sino que se extiende a la modulación activa de los procesos inflamatorios e inmunológicos subyacentes a las enfermedades alérgicas. Su capacidad para regular la expresión génica de forma específica y versátil las convierte en valiosas herramientas para comprender los mecanismos patogenéticos de afecciones complejas, como el asma bronquial, la oculorinitis alérgica y la dermatitis atópica.



Desde el punto de vista diagnóstico, los miRNA ofrecen notables ventajas respecto a los biomarcadores tradicionales. Su estabilidad en los fluidos corporales, combinada con la posibilidad de medir perfiles de expresión específicos de forma no invasiva, abre el camino a nuevos métodos de estratificación de pacientes y seguimiento de la enfermedad. Por ejemplo, como se ha mencionado en la sección anterior, miR-21 y miR-155 destacan como biomarcadores clave de la inflamación T2, mientras que miR-223 y miR-146a ponen de relieve su potencial diagnóstico en enfermedades caracterizadas por la inflamación crónica, como la dermatitis atópica. Estos perfiles expresivos no sólo permiten detectar la presencia de una enfermedad, sino que también pueden aportar información sobre su gravedad y la eficacia de los tratamientos que se están efectuando.

El aspecto terapéutico de los miRNA representa otro campo de investigación especialmente interesante. Estrategias

como el uso de antagomiR y de imitadores de miRNA demuestran la posibilidad de actuar directamente en los mecanismos patogénicos de las alergias modulando la expresión de genes clave implicados en los procesos inflamatorios. Por ejemplo, la inhibición de miR-21 o miR-155 en modelos preclínicos presentó resultados prometedores en cuanto a la reducción de la inflamación y la modulación de la respuesta inmunitaria de tipo Th2. Al mismo tiempo, restaurar la expresión de miRNA con función reguladora, como miR-146a, podría ayudar a restablecer la tolerancia inmunológica y reducir la inflamación crónica.

Sin embargo, uno de los principales obstáculos sigue siendo la administración selectiva de miRNA a los tejidos diana. Las recientes innovaciones en nanotecnologías, como el uso de nanopartículas, han abierto nuevas posibilidades para superar este reto. Estos avanzados sistemas de administración prometen aumentar la eficacia terapéutica de los miRNA y minimizar los efectos secundarios sistémicos, mejorando así las posibilidades de aplicación clínica de estos enfoques.

A pesar de los importantes avances, quedan muchos asuntos por resolver. Es necesario seguir profundizando en el conocimiento de las complejas interacciones entre los miRNA y sus dianas moleculares, y desarrollar herramientas diagnósticas y terapéuticas más precisas y estandarizadas. Además, el paso de la investigación preclínica a la aplicación clínica exige ensayos clínicos rigurosos para evaluar la seguridad, eficacia y viabilidad económica de estas intervenciones. En conclusión, los miRNA representan un hito en la medicina de precisión y ofrecen un potencial sin precedentes para transformar el panorama del tratamiento de las enfermedades alérgicas. A medida que avance la investigación y se integren las nuevas tecnologías, los miRNA podrían convertirse en herramientas indispensables para el diagnóstico y el tratamiento personalizados, lo que mejoraría notablemente la calidad de vida de los pacientes que sufren alergias y otras afecciones inmunológicas.



## Bibliografía

1. Travers A, Muskhelishvili G. DNA structure and function. *The FEBS Journal*. 2015;282(12):2279-95.
2. Mortimer SA, Kidwell MA, Doudna JA. Insights into RNA structure and function from genome-wide studies. *Nat Rev Genet*. 2014;15(7):469-79.
3. Minchin S, Lodge J. Understanding biochemistry: structure and function of nucleic acids. *Essays in Biochemistry*. 2019;63(4):433-56.
4. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(4):1202-7.
5. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
6. Naeli P, Winter T, Hackett AP, et al. The intricate balance between microRNA induced mRNA decay and translational repression. *The FEBS Journal*. 2023;290(10):2508-24.
7. Venneri M, Passantino A. MiRNA: what clinicians need to know. *European Journal of Internal Medicine*. 2023;113:6-9.
8. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms



## ACTUALIZACIONES



## Bibliografía

- of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol.* 2018;9:402.
- 9.** Zeng Y. Principles of micro-RNA production and maturation. *Oncogene.* 2006;25(46):6156-62.
- 10.** Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(7):1089-94.
- 11.** Boonpiyathad T, Sözener ZC, Sattisuksanap P, et al. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101333.
- 12.** Guryanova SV, Finkina EI, Melnikova DN, et al. How Do Pollen Allergens Sensitize? *Front Mol Biosci.* 2022;9:900533.
- 13.** Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther.* 2023;8(1):138.
- 14.** Perkins C, Wills-Karp M, Finkelman FD. IL-4 induces IL-13-independent allergic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;118(2):410-9.
- 15.** Kuroo T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *International Immunology.* 2009;21(12):1303-9.
- 16.** Wills-Karp M. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001;107(1):9-18.
- 17.** Nur Husna SM, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, et al. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. *PeerJ.* 2022;10:e13444.
- 18.** Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol.* 2019;10:1514.
- 19.** Kanagarathnam C, El Ansari YS, Lewis OL, et al. IgE and IgG Antibodies as Regulators of Mast Cell and Basophil Functions in Food Allergy. *Front Immunol.* 2020;11:603050.
- 20.** Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine Release from Mast Cells and Basophils. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;241:121-39.
- 21.** Weidner J, Bartel S, Kılıç A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma. *Allergy.* 2021;76(6):1661-78.
- 22.** Hammad NM, Nabil F, Elbehey EM, et al. Role of MicroRNA-155 as a Potential Biomarker for Allergic Rhinitis in Children. Giovannetti E, curatore. *Canadian Respiratory Journal.* 2021;2021:1-7.
- 23.** Zhou H, Li J, Gao P, et al. miR-155: A Novel Target in Allergic Asthma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1773.
- 24.** Wang X, Chen Y, Yuan W, et al. MicroRNA-155-5p is a key regulator of allergic inflammation, modulating the epithelial barrier by targeting PK $\alpha$ . *Cell Death Dis.* 2019;10(12):884.
- 25.** Daniel E, Roff A, Hsu MH, et al. Effects of allergic stimulation and glucocorticoids on miR-155 in CD4+ T-cells. *Am J Clin Exp Immunol.* 2018;7(4):57-66.
- 26.** Lu TX, Munitz A, Rothenberg ME. MicroRNA-21 Is Up-Regulated in Allergic Airway Inflammation and Regulates IL-12p35 Expression. *The Journal of Immunology.* 2009;182(8):4994-5002.
- 27.** Lu TX, Fabry V, Lim E, et al. MicroRNA-21 Deficiency Leads to an Attenuated Asthma Response in Mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127(2):AB220-AB220.
- 28.** Yang Y, Yin X, Yi J, et al. MiR-146a overexpression effectively improves experimental allergic conjunctivitis through regulating CD4+CD25+T cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;94:937-43.
- 29.** Shi M, Lu Q, Zhao Y, et al. miR-223: a key regulator of pulmonary inflammation. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1187557.
- 30.** Liao T, Lin C, Chen Y, et al. Reduced MIR 223 increases blood neutrophil extracellular trap and promotes skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy.* 2023;78(12):3252-4.
- 31.** Yasuike R, Tamagawa-Mineoka R, Nakamura N, et al. Plasma miR223 is a possible biomarker for diagnosing patients with severe atopic dermatitis. *Allergology International.* 2021;70(1):153-5.
- 32.** Lee HY, Lee HY, Choi JY, et al. Inhibition of MicroRNA-21 by an antagonist ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Exp Lung Res.* 2017;43(3):109-19.
- 33.** Paoletti A, Ly B, Cailleau C, et al. Liposomal AntagomiR-155-5p Restores Anti-Inflammatory Macrophages and Improves Arthritis in Preclinical Models of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(1):18-31.
- 34.** Wang J, Cui Z, Liu L, et al. MiR-146a mimic attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/TRAFF/NF- $\kappa$ B pathway. *Immunotherapy.* 2019;11(13):1095-105.
- 35.** Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Noferesti L, et al. Nanoparticle-mediated delivery of microRNAs-based therapies for treatment of disorders. *Pathology - Research and Practice.* 2023;248:154667.



# Alergia al veneno de himenópteros

Dra. Elisa Boni

U.O.S. Inmunología Clínica,  
Ospedale Maggiore, Bolonia

### 1. Presentación

La alergia al veneno de himenópteros es una de las principales causas de reacciones alérgicas mortales en la población adulta europea(1).

Las reacciones sistémicas se caracterizan por la aparición inmediata de manifestaciones clínicas que pueden afectar a uno o varios de los siguientes sistemas: mucocutáneo, respiratorio, gastrointestinal y cardiocirculatorio.

En función de la gravedad de las reacciones, éstas se dividen en cuatro grados según la clasificación de Mueller (tabla 1) (2).

También las extensas reacciones locales (LLR) reconocen un mecanismo mediado por IgE con características peculiares de tipo *reacción inflamatoria de fase tardía*, y consisten en un edema eritematoso en el punto de la picadura con un diámetro de más de 10 cm que persiste durante al menos 24 horas (3).

La alergia al veneno de himenópteros cuenta con un arma terapéutica muy eficaz que es la inmunoterapia específica para veneno (VIT), el único tratamiento capaz de prevenir reac-

ciones sistémicas incluso mortales en aquellas personas con antecedentes de reacción generalizada a una picadura con sensibilización mediada por IgE demostrada. Por lo tanto, cabe tomar en consideración una terapia salvavidas que garantizar a cualquier persona con riesgo de reacciones sistémicas potencialmente mortales (4).

La prevalencia de las reacciones sistémicas se sitúa entre el 0,3 y el 8,9%, siendo más elevada entre los apicultores (14-32%). Las LLR afectan al 2,4-26% de la población adulta y al 38% de los apicultores (5, 6).

La incidencia de mortalidad se sitúa entre 0,03 y 0,48 casos por millón de habitantes y año, lo que significa que en Italia se producen aproximadamente 15 muertes al año. Estos datos están infravalorados debido a la dificultad de correlacionar algunas muertes súbitas con las picaduras de himenópteros.

La prevalencia de la sensibilización asintomática al veneno en la población general es del 9,3-40,7% (4, 5). La sensibilización por sí sola, es decir, sin antecedentes clínicos de reacción alérgica

a la picadura, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar LLR, pero no se asocia a un mayor riesgo de reacción sistémica (7). Por este motivo las pruebas diagnósticas sólo deben realizarse en niños o adultos con antecedentes de manifestaciones alérgicas a la picadura.

La historia natural evalúa el riesgo de reacciones locales o sistémicas posteriores a la precedente reacción presentada por el paciente: una persona que, tras una picadura, presenta una LLR tiene un riesgo limitado de presentar una reacción sistémica en la siguiente repicadura. En caso de reacción sistémica, el riesgo de presentar de nuevo una reacción sistémica aumenta con arreglo a la gravedad de la reacción precedente (Tabla 2). En los niños el pronóstico suele ser mejor que en los adultos (8-11).

### 2. Taxonomía, morfología y entomología de los himenópteros de interés alergológico

Los himenópteros aculeados de interés alergológico en Italia se dividen en Apidae y Vespidae.



## ACTUALIZACIONES

### RESUMEN

#### Palabras clave

- alergia al veneno de himenópteros • inmunoterapia específica para venenos
- pruebas de alergia para venenos

#### Acronimos

- VIT inmunoterapia para venenos
- MS mastocitosis sistémica
- LLR extensas reacciones locales
- BAT prueba de activación de basófilos
- CCD determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada
- REMA Red Española de Mastocitosis

*La alergia al veneno de himenópteros es una de las principales causas de reacciones alérgicas mortales en la población adulta europea.*

*La inmunoterapia específica contra venenos es el único tratamiento eficaz y seguro que puede prevenir reacciones sistémicas potencialmente mortales en personas alérgicas. Por lo tanto, es imperativo que todos los adultos y niños con antecedentes de reacción sistémica a una picadura sean remitidos a un centro especializado en alergias y sometidos a pruebas de alergia.*

*Identificado el veneno responsable de la reacción, puede iniciarse la inmunoterapia específica, que para la mayoría de los pacientes debe realizarse durante cinco años según protocolos validados de inducción y mantenimiento.*

*También deben tenerse en cuenta los diversos factores de riesgo, como las enfermedades cardiovasculares y los trastornos clonales de los mastocitos, que influyen en la gravedad de las reacciones a las picaduras, la posibilidad de reacciones adversas a la inmunoterapia específica o el riesgo de fracaso terapéutico del tratamiento de desensibilización si se interrumpe.*

La familia Vespidae comprende las subfamilias Vespinae y Polistinae; se diferencian morfológicamente por el segmento que une el tórax y el abdomen, que es truncado en las Vespinae y cónico en las Polistinae (Figura 1).

Dentro de la subfamilia Polistinae, presente en todo el mundo, en Europa la especie más extendida es *P. dominula*, seguida de *P. gallicus* y *P. nimpha*. El cuerpo ahusado es de color amari-

llo-negro y de 10-17 mm de tamaño, y se caracteriza por unas patas largas que suelen estar extendidas durante el vuelo. Construyen un panal sin envoltura, de menos de 10 cm de diámetro, sujeto mediante un pedúnculo a una superficie, y que no contiene más de un centenar de individuos; suelen encontrarse en espacios cerrados y bien expuestos al sol, por ejemplo debajo de tejas de techos o debajo de chapas metálicas.

Las Vespinae incluyen los géneros *Vespa*, *Vespula* y *Dolichovespula*.

Las especies más importantes en Europa del género *Vespula* son *V. germanica*, *V. vulgaris* y *V. rufa*. Su tamaño oscila entre 11 y 19 mm y son de color amarillo-negro. Los nidos se componen de varios panales superpuestos protegidos por una envoltura. Nidifican en el terreno o en buhardillas. Las colonias pueden alcanzar tamaños de hasta 10.000 individuos.

El género *Vespa* está representado en Italia por dos especies autóctonas, la *Vespa crabro* (abejorro europeo) y la *Vespa orientalis*. Desde hace 20 años, también está presente en Europa la *Vespa velutina* (abejorro asiático), que desde el sudeste asiático ha llegado a Francia y desde allí al noroeste de Italia (Figura 2) (12).

La *Vespa crabro* se caracteriza por un cuerpo robusto y macizo de un típico color amarillo-rojo óxido, que puede llegar a ser largo 35 mm. Nidifica a menudo en árboles huecos o espacios cerrados. Las colonias pueden alcanzar los 1.000 individuos.

La *Vespa orientalis* es una especie que se encuentra en las regiones del sur de Italia, aunque desde hace años se ha documentado su presencia en regiones más septentrionales, como el Lacio e incluso Friul-Venecia Julia. Es similar en forma y tamaño al abejorro europeo, pero su color es casi completamente rojo óxido con una banda amarillo intenso en el extremo del abdomen.

La *Vespa velutina* es parecida a nuestro abejorro, pero es más pequeña, más oscura, tiene una banda amarilla-naranja



hacia el aguijón y una estrecha línea amarilla más clara cerca del pecíolo. Los extremos de las patas son amarillos. En primavera forman pequeños nidos primarios esféricos, agarrados con un pedúnculo y con un agujero en su parte inferior. Posteriormente, vuelven a fundar nidos secundarios de hasta 90 cm de tamaño en forma piriforme con una entrada lateral, incluso a alturas considerables como en las copas de los árboles. Pueden contener entre 6.000 y 12.000 individuos.

Entre los ápidos, la *Apis mellifera* se considera el insecto más útil para el ser humano por sus productos e indispensable para la polinización de numerosas plantas.

Las abejas utilizan su aguijón para defender el panal; al ser dentado, a diferencia del aguijón de los véspidos y abejorros, que es liso, queda clavado en la piel del enemigo, por lo que la abeja se eviscera y muere. El veneno sigue vertiéndose en la piel, bombeado desde el depósito de las glándulas veneniferas. Las picaduras de abejorro son extremadamente raras; de hecho, la sensibilización y la alergia a su veneno pueden considerarse una consecuencia de la exposición ocupacional en los trabajadores de invernaderos, o en quienes trabajan en las granjas de estos polinizadores.

### 3. Diagnosis de la alergia al veneno de himenópteros

Las herramientas de diagnóstico de que disponemos son la historia clínica, las pruebas cutáneas, la dosificación de IgE específicas, el diagnóstico molecu-

Tabla 1

Clasificación del grado de reacción sistémica según Mueller

Grado	Síntomas
I	urticaria, malestar, ansiedad
II	síntomas anteriores más angioedema, náuseas, vómitos, diarrea
III	síntomas anteriores más disnea (edema laríngeo)
IV	síntomas anteriores más hipotensión o shock con pérdida de conciencia

Adaptado de: *J Asthma Res.* 1966;3(4):331-3 (2)

lar, la prueba de activación de basófílos (BAT) y la prueba de inhibición de CAP.

La prueba *Sting Challenge Test* con el insecto supuestamente responsable de la reacción no tiene ninguna indicación en la vía diagnóstica, pero puede ser una herramienta valiosa para comprobar la eficacia de la VIT, una vez que se ha acometido.

La historia clínica aporta datos útiles para definir el tipo de reacción presentada, el número de picaduras y el momento de aparición de los síntomas. Esto también permite distinguir las reacciones mediadas por IgE de las reacciones tóxicas.

La información sobre la situación en la que se recibió la picadura facilita el reconocimiento del insecto: la descripción morfológica si es posible, el vuelo si es nocturno, lo que es característico de la *Vespa crabro*. La ubicación y la descripción del nido dan pistas importantes: pisar el orificio de entrada de un nido subterráneo hace sospechar de *Vespa*; si procede de un nido en un

árbol hueco, lo más probable es que se trate de *V. crabro*; ser picado al comer o beber bebidas azucaradas es típico de *Vespula*; o dentro de una fruta recogida del árbol, habrá una *Vespula* o un abejorro.

La anamnesis también identifica los factores de riesgo representados por la exposición frecuente a las picaduras (ocupación, afición) y las comorbilidades. Entre estas últimas, la mastocitosis sistémica (MS) está estrechamente relacionada con la alergia al veneno de himenópteros: afecta a entre el 1 y el 8% de los pacientes con alergia a venenos, y la picadura de himenópteros es el principal desencadenante de anafilaxia en pacientes con MS (13, 14). Por este motivo, es necesario evaluar la dosis sérica de triptasa basal para cada paciente. Sin embargo, la mastocitosis de la médula ósea, *Bone Marrow Mastocytosis*, que es la forma diagnosticada más a menudo en pacientes con antecedentes de anafilaxia a las picaduras, se caracteriza por valores de triptasa basal en el rango normal y sin afectación cutánea



## ACTUALIZACIONES

**Tabla 2**

La presentación clínica de la reacción a la picadura indica el riesgo de una reacción a la repicadura

Grado	Riesgo de reacción sistémica a la repicadura
Extensa reacción local	5-24%
Sistémica de grado I	10-20%
Sistémica de grado II	20-40%
Sistémica de grado III-IV	40-79%

de mastocitosis. Se caracteriza en cambio por una reacción anafiláctica típica en caso de picadura de himenóptero: sólo afectación del sistema cardiovascular sin síntomas cutáneos (15). Por este motivo, incluso en presencia de triptasa basal en la norma, es necesario evaluar la puntuación REMA (Tabla 3), que, si es mayor o igual a 2, identifica a aquellos pacientes merecedores de evaluación hematológica (16). Algunos datos parecen sugerir que la coexistencia de mastocitosis y alfa-triptasemia hereditaria se asocia a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas graves, pero estudios más recientes no parecen confirmarlo. Por lo tanto, es necesario realizar más estudios al respecto (17).

### 3.1 Pruebas de alergia

El diagnóstico del veneno de himenópteros tiene un doble objetivo: confirmar el mecanismo mediado por IgE subyacente a la reacción e identificar el veneno responsable. Para las pruebas cutáneas y las dosificaciones de IgE específicas, se dispone de venenos de *abejas*, *abejorros*, *Polistes*, *Vespula* y *V. crabro*.

Las pruebas cutáneas consisten en pruebas de punción con veneno acuoso purificado con una concentración de 100 mcg/ml, seguidas de intradermorreacción con una concentración de 0,1 mcg/ml y después con una concentración de 1 mcg/ml (9, 18).

La positividad de las pruebas cutáneas y/o de la dosificación de IgE específicas para múltiples venenos resulta en aproximadamente uno de cada dos pacientes y no siempre refleja una sensibilización genuina, sino que a menudo está causada por componentes de reacción cruzada (19).

La reactividad cruzada entre venenos viene determinada por:

- homología de secuencia entre los alérgenos mayores expresados en los diferentes venenos (por ejemplo, Ves v 5 y Pol d 5 son los alérgenos mayores de *Vespula spp* y *Polistes dominula*, respectivamente, y tienen una homología de secuencia de aproximadamente el 60%; lo mismo puede decirse de Ves v 1 y Pol d 1, con una homología de secuencia del 30-55%) (20-22);

- homología de secuencia entre alérgenos expresados en los diferentes venenos que, por lo general, no son clínicamente relevantes;
- presencia de IgE hacia los CCD responsables de la reactividad cruzada *in vitro*.

Los CCD son componentes de carbohidratos ubiquitarios y son el resultado de la modificación postraduccional de las proteínas (glicosilación). En un estudio de 2013, Ebo describió que el 20% de los pacientes alérgicos al polen y el 20% de los pacientes con auténtica alergia a los venenos, en particular a *A. mellifera*, están sensibilizados para los CCD. En el veneno de abeja, varios alérgenos están glicosilados, mientras que en el veneno de *Vespula* este fenómeno está presente en menor medida y está ausente en el veneno de *Polistes* (23, 24).

El uso de alérgenos libres de CCD específicos de cada especie (como los alérgenos recombinantes expresados en *E. coli*) y la disponibilidad de marcadores CCD (por ejemplo, MUXF) aumentan la precisión de la prueba al permitir distinguir las sensibilizaciones reales de las debidas a moléculas de reactividad cruzada (22), aportando de esta forma ulteriores elementos en vistas de un diagnóstico correcto en caso de positividad a diferentes venenos (Figura 3) (25). También se ha demostrado que en el caso de doble positividad de Ves v 5 y Pol d 5, cuando el valor de uno es el doble que el del otro, se puede considerar al de mayor positividad como el alérgeno responsable de la reacción, lo cual permite seleccionar correctamente el extracto para la VIT (26).



Las moléculas alergénicas de himenópteros de interés alergológico se describen en la Tabla 4 (25).

Entre los pacientes alérgicos al veneno de abeja, los principales alérgenos detectados con mayor frecuencia son la fosfolipasa A2 (Api m 1) y la icarapina (Api m 10).

Los alérgenos mayores de *Vespula vulgaris* y *Polistes dominula* son la fosfolipasa A1 (Ves v 1 y Pol d 1) y el antígeno 5 (Ves v 5 y Pol d 5). Dentro del género *Vespula*, la homología de secuencia entre las fosfolipasas y el antígeno 5 es muy alta, por lo que tanto diagnóstica como terapéuticamente la especie es poco relevante. Por el contrario, en lo que respecta a *Polistes*, la homología de secuencia entre los alérgenos mayores de *Polistes* presentes en Estados Unidos y los de *Polistes* presentes en Europa es bastante escasa. Por lo tanto, es importante utilizar un producto preparado con veneno de *Polistes* europeo tanto para el diagnóstico como para la VIT (27).

Mientras que en el caso del veneno de abeja, el diagnóstico de una alergia específica se ha vuelto bastante sencillo gracias a la disponibilidad de diversos alérgenos en forma recombinante, para el diagnóstico de la alergia a los véspidos la situación es más complicada.

Efectivamente, teniendo en cuenta los numerosos insectos de interés alergológico de la familia Vespidae presentes en Italia (*Polistes spp*, *Vespula spp*, *Vespa crabro*, *Vespa velutina*, *Vespa orientalis*), y la posible reactividad cruzada de los alérgenos presentes en ellos, responsable de la frecuente aparición de positividades múltiples, para el diagnóstico sólo se dispone de las moléculas alergénicas Pol

d 5, Ves v 5 y Ves v 1. La posibilidad de poder dosificar también IgE específicas frente a Pol d 1 aumentaría la precisión diagnóstica en caso de doble positividad *Vespula-Polistes* (28, 29).

Cuando la anamnesis y los diagnósticos tradicional y molecular no son concluyentes, están indicadas otras pruebas como la inhibición de la CAP y posiblemente la BAT, pero estos exámenes sólo se realizan en unos pocos laboratorios. La inhibición de la CAP consiste en determinar la capacidad de un veneno específico de ligar las IgE específicas que el diagnóstico de primer nivel indicó como ligantes de otro veneno. En la práctica, consiste en dosificar las IgE específicas tras incubar el suero con los venenos objeto de estudio. Si las IgE específicas se ligan al veneno, es decir, que son inhibidas, no se ligarán al antígeno de fase sólida de CAP. Con base en la inhibición heteróloga de las IgE específicas por parte de diferentes venenos, es posible distinguir entre

reactividad cruzada y alergia genuina (20). El BAT, por su parte, es un método basado en la demostración citofluorimétrica de un marcador de superficie de la activación de los basófilos tras la incubación del suero con el veneno. Es útil en casos de sensibilizaciones múltiples o para aquellos pacientes en que no se ha podido demostrar el mecanismo mediado por IgE (es decir, cuti- y suero-negativos) a pesar de una anamnesis positiva de reacción sistémica a una picadura (30).

Si no fuese posible identificar el veneno responsable de la reacción alérgica, se recomienda que el paciente se someta a inmunoterapia con varios venenos (18).

#### 4. Tratamiento de las reacciones alérgicas al veneno de himenópteros

La terapia prevé medidas para prevenir nuevas reacciones alérgicas, representadas por la inmunoterapia con alérgenos específicos para venenos (VIT) y la terapia

Tabla 3

Puntuación REMA

	Variable	Puntuación
Sexo	Hombre	+1
	Mujer	-1
Síntomas clínicos	Ausencia de urticaria y angioedema	+1
	Urticaria y/o angioedema	-2
Triptasa basal	Presíncope y/o síncope	+3
	<15 ng/ml	-1
	>25 ng/ml	+2

(16) adaptado de: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):275-80



## ACTUALIZACIONES



Tabla 4

### Proteínas alergénicas expresadas en venenos

Insecto	Alérgeno	Nombre bioquímico	P.M. (kDa)	
<i>Apis mellifera</i>	Api m 1	Fosfolipasa A <sub>2</sub>	16	Alérgeno mayor
	Api m 2	Hialuronidasa	39	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
	Api m 3	Fosfatasa ácida	43	Alérgeno mayor
	Api m 4	Melitina	3	Alérgeno mayor
	Api m 5	Dipeptidil peptidasa IV	100	Molécula de reacción cruzada
	Api m 6	Preactivador de inhib. de la proteasa	8	
	Api m 7	CUB proteasa de serina	39	
	Api m 8	Carboxilesterasa	70	
	Api m 9	Carboxipeptidasa de tipo serina	60	
	Api m 10	Icarapina	50-55	Alérgeno mayor
	Api m 11	Proteína importante de la jalea real (MRJP)	50	
	Api m 12	Vitelogenina	200	Molécula de reacción cruzada
<i>Polistes spp.</i>	Pol a 1, Pol d 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	34	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
	Pol d 2	Hialuronidasa	50	Molécula de reacción cruzada
	Pol d 3	Dipeptidil peptidasa IV	100	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
	Pol d 4	Proteasa de serina	33	Alérgeno mayor
	Pol a 5, Pol d 5	Antígeno 5	23	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
<i>Vespula spp.</i>	Ves v 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	35	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
	Ves v 2	Hialuronidasa	45	Molécula de reacción cruzada
	Ves v 3	Dipeptidil peptidasa IV	100	Molécula de reacción cruzada
	Ves v 5, Ves g 5	Antígeno 5	25	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
	Ves v 6	Vitelogenina	200	Molécula de reacción cruzada
<i>Vespa crabro</i>	Vesp c 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	34	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
	Vesp c 2	Hialuronidasa	35	Molécula de reacción cruzada
	Vesp c 5	Antígeno 5	23	Alérgeno mayor
<i>Vespa velutina</i>	Vesp v 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	34	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada
	Vesp v 2	Hialuronidasa	35	Molécula de reacción cruzada
	Vesp v 5	Antígeno 5	23	Alérgeno mayor Molécula de reacción cruzada

Adaptado de: (12, 25) *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34 Suppl 28:e13854 *Allergy.* 2023;78(8):2089-108



farmacológica sintomática de emergencia, incluida la adrenalina autoinyectada. La VIT ofrece un notable nivel de protección en la prevención de nuevas reacciones sistémicas en caso de repicadura de himenópteros; en el caso del veneno de víspidos, la protección es de aproximadamente el 95%, mientras que es ligeramente inferior (85%) en el caso del veneno de abejas (4).

#### 4.1 Mecanismo de acción de la VIT

La eficacia terapéutica de la VIT se correlaciona con una serie de acontecimientos inmunológicos. Entre ellas, los más relevantes son: a) una reducción significativa de la expresión de las interleucinas IL-4 e IL-5 por parte de los linfocitos T CD4+ y, al mismo tiempo, un aumento de la producción de IFN- $\gamma$ ; esto se traduce en un rápido desplazamiento de la respuesta inmunológica de Th2 a Th1 y, por tanto, en la inhibición del desarrollo de la sintomatología alérgica; b) un notable aumento de la producción de interleucina 10 (IL-10) por parte de los linfocitos reguladores FOXP3+, con consiguiente reducción de la activación de basófilos y mastocitos y la inducción de un fenómeno de tolerancia inmunológica; c) un notable aumento de los niveles de anticuerpos IgG1 e IgG4 específicos y una reducción simultánea de la producción de anticuerpos IgE específicos (4, 18).

#### 4.2 Indicaciones para la VIT

Los pacientes candidatos a la VIT son adultos y niños que, tras una picadura, han manifestado (4):

- síntomas respiratorios y cardiovasculares en que se documente sensibilización de tipo IgE al veneno (reacciones de grado II, III y IV según Mueller);
- urticaria, acompañada de factores de riesgo o deterioro de la calidad de vida (reacción de grado I según Mueller);

Con arreglo a las directrices, la inmunoterapia específica no está indicada para las personas que, no obstante la presencia de manifestaciones clínicas, no tengan documentada una sensibilización IgE al veneno, ni para aquellas que hayan presentado reacciones atípicas, por ejemplo de tipo tóxico. La prescripción de la VIT para pacientes con antecedentes de LLR es actualmente tema de debate entre los expertos y hasta la fecha las directrices la excluyen como indicación (31). Sin embargo, las directrices invitan a tomar en consideración la posibilidad de una VIT para pacientes en que se haya comprobado una sensibilización de tipo IgE y que, expuestos a numerosas picaduras a lo largo del año (por ejemplo, los apicultores), muestren reacciones locales extensas. La VIT ha demostrado ser eficaz para reducir la frecuencia y la intensidad de las LLR (32), mejorando la calidad de vida de los pacientes y evitando que tomen fármacos específicos con cierta frecuencia.

Sin embargo, en las personas que sólo presentan reacciones cutáneas tras la picadura de himenópteros, es necesario evaluar de todas maneras el deterioro de la calidad de vida y los factores de riesgo como las comorbilidades (asma bronquial, enfermedades cardiovas-

culares, trastornos de activación de mastocitos) y la exposición a picaduras frecuentes. Con respecto a los tratamientos en curso, un estudio multicéntrico reciente de gran alcance demostró que el uso de betabloqueantes e inhibidores de ACE no era un factor de riesgo para determinar una mayor gravedad de las reacciones a picaduras o reacciones adversas a la VIT. Por lo tanto, no es necesario suspender dichos fármacos (33).

La mastocitosis sistémica (MS) se asocia a un mayor riesgo de reacciones sistémicas graves o mortales tras la picadura, razón por la cual la VIT, cuya eficacia y seguridad han sido ampliamente demostradas también en personas con MS, está absolutamente recomendada. Sin embargo, cabe tener en cuenta que la MS se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas, sobre todo durante la fase de aumento de la VIT, por lo que debe administrarse en centros especializados en alergias. Dado que la MS también se asocia a una falta de protección frente a la repicadura tras la interrupción de la VIT, es prudente continuar con la VIT indefinidamente cuando se trata de pacientes con MS (4).

Si ya está en curso la inmunoterapia no está contraindicada en caso de embarazo, pero es necesario posponer el inicio del tratamiento (4).

#### 4.3 Protocolos y duración de la VIT

Los extractos para VIT se distinguen en purificados o sin purificar, y en formulación acuosa o de acción prolongada.



## ACTUALIZACIONES

da - depot (adsorbidos sobre hidróxido de aluminio o tirosina). Existen varios protocolos de inducción que prevén aumentar gradualmente la dosis (*acumulación*) de veneno en un arco de pocas horas o a intervalos semanales. Mientras que en el pasado la *acumulación* sólo se llevaba a cabo con productos acuosos, desde hace años que en numerosos estudios se han adoptado esquemas de inducción con productos de acción prolongada - depot, que han demostrado su seguridad y eficacia (18, 34, 35, 40-42). El riesgo de reacciones sistémicas a la VIT presenta ligeras diferencias entre los distintos tipos de esquemas de *acumulación*, mientras que se encontraron diferencias más significativas en relación con el tipo de veneno; el riesgo mencionado es ciertamente mayor en el caso del veneno de abeja que en el de los véspidos.

La dosis óptima de mantenimiento que garantiza un alto grado de protección es la correspondiente a 100 µg de veneno, que puede duplicarse para las personas que no estén completamente protegidas. Los intervalos entre las administraciones en la fase de mantenimiento son de cuatro semanas durante el primer año, seis semanas durante el segundo y tercer año, y ocho semanas durante el cuarto y quinto año de tratamiento.

La duración óptima del tratamiento es de cinco años, transcurridos los cuales

se puede tomar en consideración su suspensión. En varios estudios se ha demostrado la eficacia a largo plazo tras la suspensión de la VIT, afirmando que entre los pacientes que habían completado el ciclo de VIT y que posteriormente habían sido picados de nuevo, sólo el 9-14% manifestó reacciones sistémicas (36).

Más recientemente, un estudio realizado por un grupo italiano demostró que el nivel de protección inducido tras un periodo más prolongado de VIT (periodo medio de 10 años), seguidamente interrumpido, era mejor, ya que las reacciones sistémicas a la repicadura después de VIT bajaron al 3,4% (37).

### 5. Conclusiones

La alergia al veneno de himenópteros es una de las causas más frecuentes de anafilaxis en la población adulta.

Es importante que cada adulto o niño con antecedentes de reacción sistémica a la picadura de himenópteros sea evaluado en un centro especializado en alergias para recibir un diagnóstico alergológico preciso, identificar cualquier comorbilidad como la MS e iniciar la VIT, que es el único tratamiento que puede prevenir ulteriores reacciones sistémicas a la repicadura.

La VIT la deben prescribir y administrar alergólogos expertos, con experiencia en la interpretación de las pruebas diagnósticas que no siempre

son fáciles de interpretar, que sean capaces de gestionar la dosificación de la VIT en las fases de incremento y mantenimiento y de intervenir en caso de que se produzcan eventuales reacciones sistémicas a la terapia. La interrupción de la VIT, que se puede tomar en consideración tras 5 años de tratamiento, debe ser cuidadosamente evaluada por el alergólogo, que tiene que descartar factores de riesgo asociados a la *reincidencia*. Los pacientes con alto riesgo de sufrir una reacción sistémica a la repicadura tras interrumpir la VIT son aquellos con antecedentes de reacción muy grave antes de la VIT, de reacción sistémica a la VIT o a la picadura durante la VIT, con alergia al veneno de abeja, expuestos a picaduras frecuentes debido a su actividad, con altos niveles de triptasa basal o que padecen de mastocitosis sistémica, enfermedades cardiovasculares o respiratorias. También aquellos pacientes que, tras suspender la VIT, han presentado una reacción sistémica a la repicadura deberían reanudar el tratamiento y continuarlo *ad vitam* (4, 38). En estos casos, el alergólogo recomendará continuar con la VIT durante un periodo de tiempo prolongado o indefinido con intervalos entre administraciones de hasta 12 semanas, mejorando la conformidad al tratamiento a la vez que se mantiene su eficacia (39).



## Bibliografía

1. Hofer V, Dolle-Bierke S, Francuzik W, et al. Fatal and Near-Fatal Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry and National Health Statistics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(1):96-105 e8.
2. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966;3(4):331-3.
3. Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Cerpé U, et al. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231747.
4. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018;73(4):744-64.
5. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA.* 1989;262(2):240-4.
6. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(2):179-85.
7. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1635-43 e1.
8. Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):670-5.
9. Bilo MB, Rueff F, Mosbech H, et al. Hypersensitivity ElGoIV. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005;60(11):1339-49.
10. Bilo MB, Martini M, Pravettoni V, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy.* 2019;74(10):1969-76.
11. Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, et al. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:21.
12. Sturm GJ, Boni E, Antolin-Amerigo D, et al. Allergy to stings and bites from rare or locally important arthropods: Worldwide distribution, available diagnostics and treatment. *Allergy.* 2023;78(8):2089-108.
13. Gonzalez de Olano D, de la Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37(10):1547-55.
14. Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(4):284-8.
15. Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, et al. Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. *Haematologica.* 2011;96(3):482-4.
16. Alvarez-Twoose I, Gonzalez-de-Olano D, Sanchez-Munoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):275-80.
17. Sordi B, Vanderwert F, Crupi F, et al. Disease correlates and clinical relevance of hereditary alpha-tryptasemia in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(2):485-93 e11.
18. Bilo MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(3):180-205.
19. Straumann F, Bucher C, Wuthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(3):268-74.
20. Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, et al. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy.* 2007;62(5):561-4.
21. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(2):337-43.
22. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to insect venom allergens: role of molecular diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):26.
23. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(1):137-44.
24. Blank S, Neu C, Hasche D, et al. Polistes



## ACTUALIZACIONES



## Bibliografía

- species venom is devoid of carbohydrate-based cross-reactivity and allows interference-free diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1239-42.
- 25.** Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34 Suppl 28:e13854.
- 26.** Savi E, Peveri S, Makri E, et al. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to *Vespa* and *Polistes* species. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:3.
- 27.** Severino MG, Campi P, Macchia D, et al. European *Polistes* venom allergy. *Allergy.* 2006;61(7):860-3.
- 28.** Monsalve RI, Vega A, Marques L, et al. Component-resolved diagnosis of vespidae venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespa* or *Polistes* sensitization. *Allergy.* 2012;67(4):528-36.
- 29.** Bilo MB, Martini M, Bonadonna P, et al. Prevalence of *Pol d 1* Sensitization in *Polistes dominula* Allergy and Its Diagnostic Role in Vespidae Double-Positivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3781-7.
- 30.** Bokanovic D, Arzt-Gradwohl L, Schwarz I, et al. Possible utility of basophil activation test in dual honeybee and vespidae sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):392-4 e5.
- 31.** Bilo MB, Golden DBK, Braschi MC, et al. Should Patients With a Large Local Reaction Be Offered Venom Immunotherapy? A Pro-Con Debate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(1):49-54.
- 32.** Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, et al. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1371-5.
- 33.** Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, et al. beta-blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy.* 2021;76(7):2166-76.
- 34.** Schrautzer C, Arzt-Gradwohl L, Bokanovic D, et al. A safe and efficient 7-week immunotherapy protocol with aluminum hydroxide adsorbed vespidae venom. *Allergy.* 2020;75(3):678-80.
- 35.** Arzt-Gradwohl L, Annik Herzog S, Aberer W, et al. Influencing factors on the safety and effectiveness of venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;0.
- 36.** Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2 Pt 1):385-90.
- 37.** Martini M, Corsi A, Agolini S, et al. High long-term efficacy of venom immunotherapy after discontinuation. *Allergy.* 2020;75(7):1793-6.
- 38.** Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1368-72.
- 39.** Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):902-6.
- 40.** Severino M, Simioni L, Bonadonna P, et al. Efficacy and safety of honeybee and wasp tyrosine-adsorbed venom immunotherapy. *World Allergy Organ J.* 2019 Nov 19;12(12):100086. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100086. PMID: 31768218; PMCID: PMC6872772.
- 41.** Pucci S, Ciccarelli F, De Pasquale T, et al. Depot extracts for rush venom immunotherapy: A new therapeutic opportunity for Hymenoptera sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Sep;121(3):376-377. doi: 10.1016/j.anai.2018.06.003. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908318.
- 42.** Pravettoni V, Mauro M, Rivolta F, et al. Venom immunotherapy: safety and tolerability of the build-up phase with depot versus aqueous preparations. *Clin Exp Allergy.* 2022; 52: 1230-1233. <https://doi.org/10.1111/cea.14209>



# El polen más allá de los alérgenos: interacciones ambientales y efectos en el epitelio respiratorio

### 1. Polen y polinosis

El polen es uno de los alérgenos transportados por el aire más relevantes para la salud humana, siendo uno de los principales responsables de las alergias respiratorias, un conjunto de manifestaciones alérgicas que afectan a millones de personas en todo el mundo. La polinosis engloba síntomas que van desde la rinitis alérgica estacional hasta el asma inducida por el polen, una forma de asma alérgica que aparece o empeora junto con la estación polínica. Los pólenes alergénicos proceden de diversas especies vegetales, incluidas especies arbóreas y arbustivas. Su estacionalidad y sus concentraciones máximas varían en función de la región geográfica considerada y de las condiciones ambientales concomitantes.

Desde el punto de vista epidemiológico, la polinosis está aumentando de forma constante en todo el mundo, con una prevalencia variable en función de la región geográfica. Se calcula que más del 20% de la población mundial padece rinitis alérgica estacional (1), con un aumento alarmante en las zonas urbanas, donde la contaminación atmosférica

puede potenciar el efecto alergénico del polen, alterando su estructura proteica y aumentando su capacidad para inducir una respuesta inflamatoria. El asma inducida por polen también va en aumento y representa una de las principales causas de acceso a los servicios de urgencias durante la estación polínica. La rinitis alérgica es la manifestación inicial más común, pero con el tiempo el proceso inflamatorio puede extenderse a las vías respiratorias inferiores, contribuyendo al desarrollo del asma. La asociación entre rinitis alérgica y asma está bien documentada y se basa en el concepto de "una vía respiratoria, una enfermedad", según el cual la inflamación alérgica afecta simultáneamente a las vías respiratorias superiores e inferiores (1).

El descubrimiento del polen como agente etiológico de las reacciones alérgicas se remonta al siglo XIX, cuando Charles Blackley demostró experimentalmente su capacidad para inducir síntomas respiratorios en las personas sensibilizadas. Desde entonces, la investigación ha avanzado enormemente en la comprensión de los mecanismos inmunológicos subyacentes a la polinosis y su

Benedetta Biagioni, Lorenzo Cecchi

SOSD Alergología Inmunología Clínica  
Florence – Empoli,  
Hospital San Giovanni di Dio, Florencia

impacto en la salud pública.

La exposición al polen no sólo induce la sensibilización alérgica, sino que también desempeña un papel clave en la progresión de las enfermedades respiratorias. En las personas susceptibles, el contacto con el polen desencadena una reacción inmunitaria en la que intervienen tanto la inmunidad innata como la adaptativa, como se describe a continuación. En las personas sensibilizadas, cada nueva exposición estacional al polen refuerza esta respuesta inmunitaria, fomentando la inflamación alérgica crónica. El efecto del polen sobre las enfermedades respiratorias no se limita a la inducción y progresión de la alergia, sino que puede provocar obviamente la exacerbación de afecciones preexistentes. De hecho, en los asmáticos, la exposición a altas concentraciones de polen puede desencadenar crisis de asma más frecuentes y graves, a veces resistentes a la terapia estándar.

Conocer los mecanismos por los que el polen afecta a la inmunidad y determina el desarrollo de la alergia respiratoria es fundamental para mejorar las estrategias de prevención y tratamiento.



## ACTUALIZACIONES

### 2. El polen como fuente de alérgenos

Hasta la fecha, se han descrito oficialmente 1126 alérgenos diferentes, de los cuales 572 son aeroalérgenos y, entre ellos, 252 son de origen vegetal (2).

Los factores que influyen en la concentración de polen en la atmósfera, su alergenidad, su capacidad para penetrar por las vías respiratorias y desencadenar síntomas respiratorios, son múltiples y están entrelazados.

Estos factores actúan a varios niveles a lo largo de la vida del polen, modificando el momento y la duración de la floración de las distintas especies vegetales, influyendo en las características morfoestructurales de los gránulos de polen y modulando la capacidad inmunoestimulante de las proteínas alergénicas, como se representa en la figura 1.

#### 2.1 Factores que influyen en la concentración de polen y en su alergenidad

En las concentraciones de polen pueden influir notablemente múltiples factores, lo que aumenta el riesgo de síntomas respiratorios y exacerbaciones en pacientes sensibilizados.

Teniendo en cuenta el papel importante del polen en los síntomas respiratorios, en los estudios observacionales o clínicos es sumamente importante minimizar el riesgo de factores de confusión o mitigar su efecto en el análisis de la concentración de polen. Entre estos factores se incluyen las diferencias geográficas en las variables medioambientales y meteorológicas, el año de muestreo o los métodos de recogida de datos. Por ejemplo, exis-

#### Palabras clave

- polen • alérgenos • medio ambiente • exposoma • inmunidad innata

#### Acrónimos

- DCs células dendríticas
- GINA Global Initiative for Asthma
- IL interleucina
- ILC2 células linfoides innatas de tipo 2
- MHC Major Histocompatibility Complex - Complejo mayor de histocompatibilidad
- PM materia particulada atmosférica
- PRRs Pattern Recognition Receptors - Receptores de reconocimiento de patrones
- ROS Reactive Oxygen Species - Especies reactivas del oxígeno
- SPP Sub-pollen particles - Partículas subpolínicas
- TA Thunderstorm Asthma - Asma por tormenta eléctrica
- TLRs Toll-like Receptors - Receptores de tipo Toll
- TSLP Thymic Stromal Lymphopoietin - Linfopoyetina del estroma tímico

#### RESUMEN

El polen está reconocido como una de las principales causas de las enfermedades alérgicas respiratorias, ya que contiene una amplia gama de alérgenos que desencadenan reacciones inmunológicas en las personas sensibilizadas. En su concentración atmosférica y su alergenidad influyen múltiples factores medioambientales, entre los que destacan el cambio climático y la contaminación atmosférica.

El papel del polen en la alergia respiratoria no se limita a ser solamente una fuente de alérgenos, ya que las numerosas moléculas bioactivas presentes en la matriz del polen interactúan con el epitelio respiratorio, estimulando tanto la inmunidad innata como la adaptativa.

La polinosis impacta notablemente en el asma alérgica, siendo un factor que participa en su desarrollo, progresión y exacerbación, y el asma inducida por polen es un fenotipo específico que merece un tratamiento específico.

Este artículo explorará la interacción entre los factores ambientales externos, el polen, la inmunidad y los mecanismos patogénicos del asma alérgica, proporcionando una visión integrada de los factores biológicos y ambientales implicados.

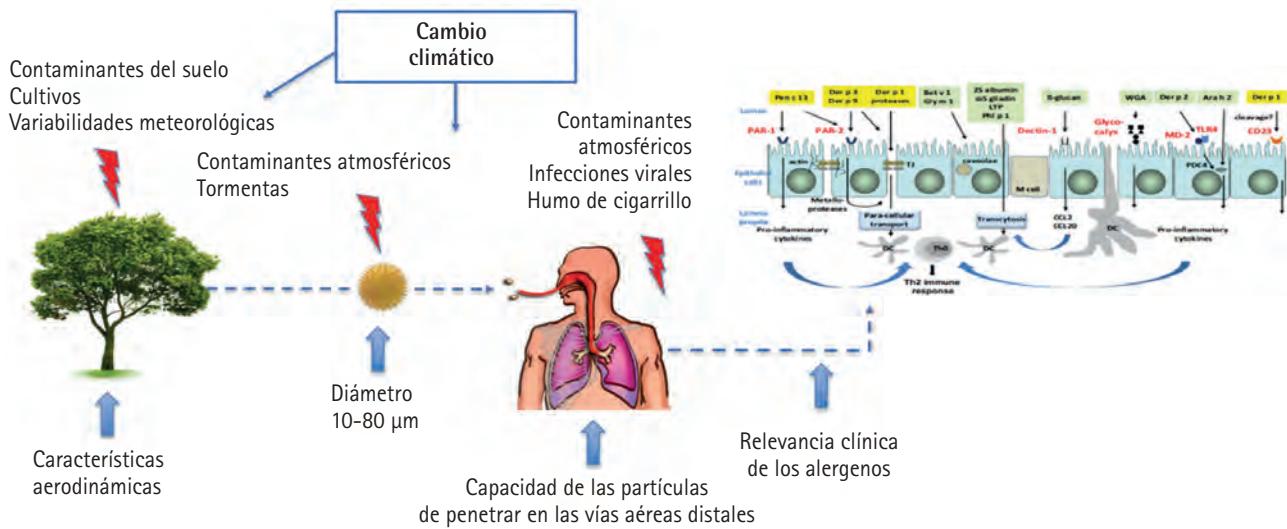
ten pruebas de una considerable heterogeneidad en los niveles de polen a escala urbana, lo que sugiere que el uso de un único lugar de control no es representativo de la exposición al polen en toda una zona urbana y puede dar lugar a errores

de medición significativos en los estudios epidemiológicos. Estos errores podrían reducirse utilizando niveles diarios de polen predictivos, basados en modelos que combinen mapas de vegetación, estimaciones de producción de polen, patrones



Figura 1

## Determinantes de la alergenidad de los pólenes



fenológicos y procesos de dispersión. Los factores que influyen en la concentración de polen son múltiples y difíciles de identificar, cuantificar y predecir en cuanto al tipo de efecto sobre el polen. Según los conocimientos actuales, los factores atmosféricos (contaminación, humedad, temperatura, precipitaciones, radiación UV, velocidad del viento, etc.) y ambientales (contaminación, tipo de plantas, transporte aéreo del polen, uso del suelo, etc.) interactúan para determinar la concentración de polen en el medio ambiente y su alergenicidad, con consecuencias directas e indirectas sobre la salud respiratoria (3).

### 2.1.1 Cambio climático y polen

Uno de los factores ambientales emergentes responsables del aumento de las

tasas de sensibilización y enfermedades alérgicas es el cambio climático. En Estados Unidos, por ejemplo, el aumento de las temperaturas en las últimas décadas se ha asociado a un adelanto de la estación del polen de entre 3 y 22 días para las especies de floración primaveral (por ejemplo, *Betula*, *Quercus* y *Acer*), mientras que las especies de floración tardía (por ejemplo, *Artemesia* y gramíneas) han retrasado el inicio de la estación del polen hasta 27 días. También se han registrado temporadas polínicas prolongadas tanto para especies arbóreas como para malas hierbas, incluyendo *Quercus*, *Cupressaceae*, *Oleaceae*, *Urticaceae* y *Asteraceae* (4).

Las precipitaciones y los niveles de humedad también influyen en las emisiones de polen: mientras que las precipitacio-

nes intensas y de corta duración reducen significativamente la concentración de polen en la atmósfera, las precipitaciones de larga duración pueden tanto favorecer como dificultar el crecimiento de las plantas, alterando así la producción total de polen (5). Además, existen pruebas de que una alta humedad o precipitaciones abundantes pueden provocar la hidratación de los gránulos de polen, lo que a veces lleva a la rotura osmótica de los gránulos y genera así fragmentos de polen submicrónicos (0,5-2,5  $\mu\text{m}$ ), conocidos como partículas subpolínicas (SPP - *sub-pollen particles*, ). Estos fragmentos, que contienen alérgenos, pueden ser transportados por el viento en la atmósfera y alcanzar las vías respiratorias más distales provocando síntomas agudos, como ocurre en el asma por tormenta eléctrica



(TA - *Thunderstorm Asthma*) (6).

Según los escenarios actuales de cambio climático, los episodios de fuertes lluvias, así como las tormentas, ciclones y huracanes, aumentarán en cuanto a intensidad y frecuencia. Los climatólogos también prevén un aumento continuo de las temperaturas, así como de las precipitaciones, variables meteorológicas que influyen directamente en los patrones de emisión de polen. Además, la urbanización seguirá aumentando, lo que modificará la distribución y composición de la vegetación y, en consecuencia, las emisiones de polen.

### 2.1.2 Contaminación atmosférica y polen

En Europa, los niveles de contaminación atmosférica superan los umbrales establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 96% de la población urbana (3) y actualmente se sabe que la contaminación atmosférica puede agravar las alergias respiratorias tanto por sus efectos directos sobre el epitelio bronquial como por el aumento de la alergenicidad del polen. Concretamente, los contaminantes atmosféricos aumentan el contenido alergénico del polen y dañan su superficie, fomentando la liberación de más alérgenos. También alteran la composición química del polen, provocando la liberación de más SPP y aumentando la concentración total de polen en el aire. El ozono ( $O_3$ ) y la materia particulada atmosférica (PM) son los principales contaminantes relacionados con el desencadenamiento de los síntomas asmáticos; en concreto, la PM puede penetrar profundamente

en las vías respiratorias y causar daños directos en el epitelio respiratorio mediante la destrucción de las *uniones intercelulares estrechas* y la reducción de la actividad mucociliar. La emisión de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) debida a la actividad humana y al calentamiento global puede favorecer el crecimiento de la vegetación, aumentando así la capacidad fotosintética de las plantas y alargando la duración de la estación polínica, lo que se traduce en una mayor concentración de polen durante los períodos de máxima actividad (7). Además, se ha demostrado que contaminantes atmosféricos como el dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ) aumentan la alergenicidad del polen de abedul, ambrosía, roble y plátano (7, 8).

Las principales alteraciones causadas por los factores medioambientales en términos de alergenicidad y épocas de floración de las diferentes especies de polen se presentan en la tabla 1.

### 2.2 Umbral de concentración de polen necesario para desencadenar síntomas

En las últimas décadas, las concentraciones atmosféricas de polen han aumentado y la duración de la exposición se ha alargado debido al cambio climático, por lo que conocer la concentración atmosférica de polen alergénico es fundamental para tomar medidas de preventión. Los umbrales de polen utilizados en los sistemas de alerta pública sirven para informar a la población sobre el riesgo de desarrollar síntomas alérgicos; sin embargo, no existe un consenso unánime sobre qué concentraciones de

polen desencadenan síntomas alérgicos. Una reciente revisión sistemática de 22 estudios investigó la relación entre las concentraciones de polen de aliso, fresno, abedul, avellano, artemisa y ambrosía y sus efectos sobre la salud respiratoria, en términos de visitas médicas, consumo de medicamentos y síntomas alérgicos (9). Las pruebas más sólidas se notificaron para el polen de fresno, en que se observó un aumento significativo del número de visitas médicas para concentraciones de 18-28 granos/ $m^3$  en tres estudios, mientras que cinco estudios sobre el polen de abedul mostraron un valor umbral de 45 granos/ $m^3$  para tener un aumento significativo del consumo de medicamentos.

Actualmente, las pruebas de la existencia de un umbral claro son más limitadas en el caso de las demás especies de polen estudiadas, y factores como la edad, el sexo, el contenido de alérgenos polínicos, la sensibilidad individual y la predisposición podrían explicar las diferencias en los resultados observados, por lo que deberían investigarse más a fondo en futuras investigaciones.

### 2.3 Factores que influyen en el depósito de polen en las vías respiratorias

Los modelos experimentales destinados a predecir la relación entre el tamaño de las partículas de aerosol y su penetración en las vías respiratorias muestran que las partículas grandes, con diámetros aerodinámicos superiores a 6  $\mu m$ , se depositan principalmente en la orofaringe, mientras que las partículas más pequeñas penetran en el árbol bronquial hasta el nivel



Tabla 1

## Influencia de los principales factores medioambientales en la alergenicidad y la floración de diferentes especies de polen

	ESPECIE DE POLEN	CO <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	TEMPERATURA
Alergenicidad	Abedul		▲	▲	
	Ambrosia	▲		▲	
	Carpe			▲	
	Roble			▲	
	Plátano			▲	
Floración temprana	Gramíneas	▲			▲
	Abedul				▲
	Roble				▲
	Olivo				▲

(8)

bronquiolar (10). Los gránulos de polen intactos suelen tener un tamaño de entre 22 µm (abedul) y 100 µm (maíz), por lo que son demasiado grandes para alcanzar las vías respiratorias inferiores, donde se desencadenan las reacciones que llevan al ataque asmático. Mientras que la vitalidad del polen está vinculada a su función biológica, la capacidad de desencadenar síntomas está más estrechamente relacionada con la presencia y liberación de proteínas alergénicas, que pueden producirse tanto a partir de gránulos de polen vitales como no vitales.

### 2.3.1 Tamaño del polen

Las diferentes partículas de polen tienen tamaños heterogéneos, que pueden tener diferentes impactos en las vías respiratorias. Por ejemplo, se sabe que los

alérgenos del polen de gramíneas están presentes en la atmósfera en una gama de tamaños que van desde los gránulos de polen enteros (aproximadamente 20-55 µm de diámetro) hasta fracciones inferiores a 2,5 µm. Los pólenes de los árboles pertenecientes a la familia Cupressaceae presenta gránulos de forma esférica, con un tamaño que oscila entre 20 y 38 µm, mientras que se ha señalado que el tamaño del polen de Ambrosia oscila entre 16 y 27 µm de diámetro y el del polen de Parietaria alrededor de 16-18 µm (11). Los gránulos de las especies de Artemisia, una de las causas más frecuentes y graves de polinosis en muchas partes del mundo, son elipsoidales, con una longitud media del eje polar de 20,6 µm y una longitud media del eje ecuatorial de 22,1 µm (12).

Como ya se ha señalado, durante las lluvias intensas o los períodos de alta humedad, los gránulos de polen se hidratan y pueden sufrir una rotura osmótica, liberando SPP que contienen alérgenos y que pueden penetrar más profundamente en los pulmones. Las mayores concentraciones de SPP se producen durante las tormentas convectivas, que se caracterizan por fuertes corrientes descendentes, altas precipitaciones, iones eléctricos y relámpagos (13).

Las propiedades alergénicas de las SPP dependen tanto de su pequeño tamaño, que les permite penetrar más profundamente en las vías respiratorias, como de su contenido alergénico. Los estudios sobre las SPP obtenidas del polen tras un choque osmótico demuestran que estas partículas conservan su alergenicidad (14). Los prin-



cipales alérgenos de *Phleum pratense* Phl p 2 y Phl p 5, por ejemplo, son los alérgenos más concentrados en las SPP de las gramíneas y están estrechamente asociados con los síntomas respiratorios alérgicos y, por lo tanto, posiblemente puedan utilizarse para identificar a los pacientes con mayor riesgo (14).

Debido a la estructura específica de la pared del polen y a la lipofilia de la exina, la porción externa del polen, diversos tipos de contaminantes, incluidos los compuestos gaseosos y las fracciones de PM, pueden adherirse a la superficie del polen, induciendo cambios físicos y químicos, alterando su potencial alergénico y provocando la rotura de sus gránulos, lo que da lugar a la liberación de SPP (15). En general, cada vez hay más pruebas de que una gran parte de aeroalérgenos están asociados a partículas respirables lo suficientemente pequeñas como para depositarse en las vías respiratorias periféricas e inducir síntomas respiratorios en personas predispuestas. Estas partículas pueden ser fragmentos de polen, alérgenos solubles adsorbidos a contaminantes atmosféricos de diversos orígenes, o partes del saco polínico dehiscente (antera), liberadas cuando el polen se dispersa.

### 2.3.2 Morfología del polen

Pocos estudios han investigado el impacto de la morfología del polen en su depósito en las vías respiratorias. Las técnicas de imagen de alta resolución han revelado que los granos de polen pueden ser redondos, elipsoidales, triangulares, en forma de disco o de judía, con una superficie lisa o espinosa. Las plantas polinizadas por el viento producen grandes cantidades de

polen ligero y suave, mientras que el polen de las plantas polinizadas por insectos es más pesado y pegajoso.

Estudios experimentales han demostrado que las partículas de polen presentan mayor resistencia en un medio fluido (aire o agua) y menor densidad de partículas que las esferas aerodinámicamente equivalentes, lo que sugiere que el polen tiene mayor movilidad en su vuelo aerodinámico y mayor potencial para penetrar en la cavidad nasal (16). Aún no se ha demostrado si en la adhesividad y la agregación del polen influye la morfología y si pueden influir en su depósito en las vías respiratorias.

### 2.3.3 Lugar de depósito de las partículas de polen inhaladas en las vías respiratorias

Dado que las SPP son varias veces más pequeñas que los gránulos de polen intactos, pueden eludir la filtración de la nasofaringe y penetrar más profundamente en las vías respiratorias, provocando síntomas respiratorios.

Las pruebas de la asociación entre la exposición al polen de gramíneas y los primeros signos de exacerbación del asma, como los cambios en la función pulmonar y el aumento de la inflamación de las vías respiratorias, son bastante limitadas. Sin embargo, los resultados de los estudios disponibles (17) sugieren que existe una correlación; en particular, en un estudio de cohortes con 936 participantes adultos, el aumento de las concentraciones de polen de gramíneas se correlacionó significativamente con los cambios en el FEF 25-75% y la relación FEV1/FVC, medidos 2-3 días después de la exposición, aunque

no hubo correlación con los cambios en el FEV1. Esto sugiere que el mayor impacto se produce en las vías respiratorias medianas y pequeñas. También se han notificado cambios en los parámetros de la función pulmonar (FEV1 y FVC) tras la exposición al polen en niños y adolescentes infectados por el polen (17).

## 3. Respuesta inmunitaria innata al polen

Las bases moleculares de la alergenidad, es decir, la capacidad de determinadas moléculas para inducir una inflamación de tipo 2 y la producción de anticuerpos IgE específicos, aún no se conocen del todo; sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos y experimentales apoyan la idea de que la sensibilización alérgica depende no sólo de la genética del huésped y de factores ambientales, sino también de las características intrínsecas de la propia fuente alergénica (7). La exposición al polen, influida por desencadenantes externos específicos e inespecíficos (*exposoma polínico*), puede dañar la barrera epitelial de las vías respiratorias mediante interacciones complejas, que subyacen a la aparición, el desarrollo y las exacerbaciones de las enfermedades alérgicas respiratorias.

### 3.1 La matriz polínica

Los alérgenos del polen están inmersos en una matriz compleja y heterogénea, compuesta por diversas moléculas bioactivas, en cuya composición a su vez influyen factores climáticos y contaminantes atmosféricos (18, 19).

Como se muestra en la figura 2, la matriz polínica puede dividirse en dos compar-



timentos:

- Matriz intrínseca, formada por compuestos propios del polen (proteínas, lípidos, hidratos de carbono, metabolitos como PALMS, adenosina y flavonoides);
- Matriz extrínseca, que incluye virus, aerosoles, partículas contaminantes y la microbiota asociada al polen.

Ambos componentes proporcionan un contexto específico al alérgeno y son decisivos en el proceso de sensibilización. El inicio de la sensibilización alérgica a diversos tipos de polen parece producirse a través de mecanismos moleculares distintos, en los que intervienen adyuvantes inmunitarios específicos de cada especie para los distintos pólenes, que pueden contribuir a un microambiente proinflamatorio y fomentar la polarización Th2. Los estudios experimentales han demostrado que varios alérgenos purificados no tienen potencial sensibilizante intrínseco, lo que respalda el papel de otros componentes derivados del polen como actores clave en el inicio de la respuesta alérgica inflamatoria en personas predispostas (18, 19).

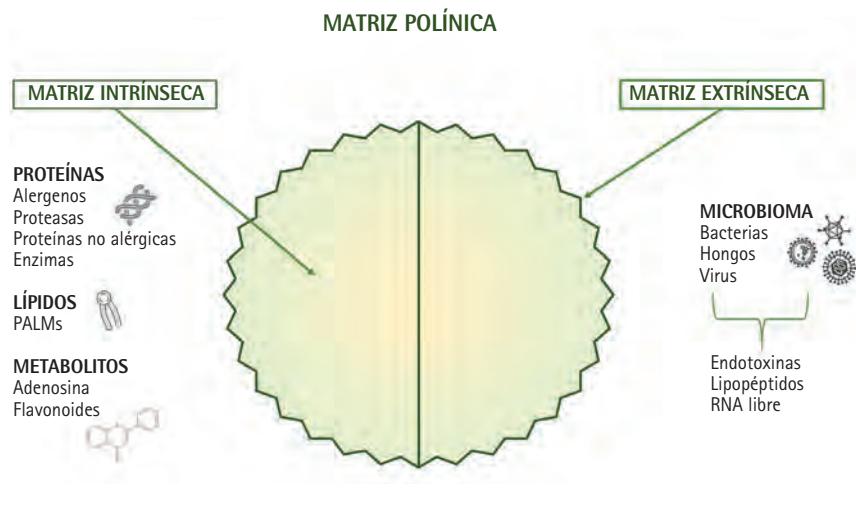
### 3.1.1 Compartimento intrínseco de la matriz polínica

Entre las proteínas no alergénicas de la matriz polínica, las proteasas desempeñan un papel crucial en la determinación de la aparición y la gravedad de las alergias respiratorias.

Al actuar directamente sobre el epitelio respiratorio, las proteasas de la matriz polínica alteran la barrera epitelial, activan la inflamación y favorecen la sensibilización alérgica. Además, el aumento de la contaminación atmosférica y el cambio

Figura 2

Matriz polínica intrínseca y extrínseca y sus principales componentes



climático amplifican el efecto de las proteasas del polen (20-22).

Las proteasas de la matriz polínica dañan la barrera a través de:

- Daños directos en las uniones epiteliales: las proteasas degradan las proteínas que mantienen la integridad de las uniones estrechas entre las células epiteliales, como la ocludina, la claudina y la ZO-1;
  - Aumento de la permeabilidad: la destrucción de las uniones facilita la penetración de alérgenos y patógenos, exponiendo a las células dendríticas y activando el sistema inmunitario;
  - Activación de los *Receptores de reconocimiento de patrones* (PRR - *Pattern Recognition Receptors*): las proteasas interactúan con receptores como el PAR-2 (*Receptor 2 activado por proteasa* - Protease-Activated Receptor 2), que fomenta la inflamación mediante la liberación de alarminas como la IL-25, la IL-33 y la TSLP.
- Los gránulos de polen también son ricos en lípidos que tienen efectos inmunomoduladores. Por ejemplo, se ha demostrado que en las personas sensibilizadas, a diferencia de los controles sanos, los fosfolípidos derivados del polen de ciprés se presentan a los linfocitos T a través de las moléculas MHC de las células dendríticas, provocando la proliferación de las células T y la liberación de mediadores bioactivos como el interferón INF- $\gamma$  y la interleucina IL-4, que son esenciales para activar la sensibilización. Estudios posteriores en humanos con respecto al polen de olivo, e *in vitro* en modelos murinos con respecto al polen de abedul, han demostrado que



los lípidos de estos pólenes activan las células T natural killer invariantes (iNKT) a través de la regulación al alza de CD1d en las células dendríticas.

Además de los lípidos, parece que también los compuestos no proteicos de bajo peso molecular desempeñan un papel en la activación de la inmunidad innata y la activación de una respuesta Th2 (18, 19).

### 3.1.2 Compartimento extrínseco de la matriz polínica

La microbiota del polen, cuya composición varía según las especies de polen, parece influir en la inflamación alérgica, ya que además de los lípidos intrínsecos del polen, los lípidos microbianos también actúan como potentes adyuvantes de la sensibilización. Por otra parte, la influencia de las infecciones víricas de las plantas en el potencial sensibilizante del polen sigue siendo poco conocida y objeto de investigación.

También los contaminantes atmosféricos (gases irritantes, partículas diésel, ozono, CO<sub>2</sub>, óxidos de nitrógeno) pueden modificar la composición de la matriz polínica y la microbiota del polen, facilitando la inflamación alérgica. De hecho, se ha observado una correlación entre la exposición a contaminantes y el contenido de alérgenos y compuestos inmunoestimulantes en el polen (23).

### 3.2 El papel del epitelio respiratorio

El epitelio respiratorio, que antes sólo se consideraba una barrera pasiva contra la penetración de alérgenos, actualmente se reconoce como un elemento activo

de la respuesta inflamatoria. El inicio de la sensibilización alérgica es un proceso complejo en el que intervienen varias células inmunitarias, como las células dendríticas (DC), las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) y los neutrófilos.

El acceso facilitado de los alérgenos a los tejidos subyacentes no es el único resultado del daño epitelial, ya que el propio epitelio desencadena una cascada de efectos tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo. Cuando el polen entra en contacto con el epitelio, se hidrata y libera su contenido, que incluye alérgenos y otras moléculas de matriz bioactiva, que rompen las uniones estrechas del epitelio, permitiendo que los alérgenos y otras moléculas atravesen la membrana (24, 25).

Esto activa los PRR como los *Receptores de tipo Toll* (TLR - *Toll-Like Receptors*) y los *Receptores* activados por la proteasa (PAR - *Protease-Activated Receptors*), que desencadenan la liberación de alarminas (TSLP, IL-25, IL-33) y citoquinas proinflamatorias (IL-8, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), activando las DC y otras células inmunitarias innatas. Como resultado, las DC activadas migran a los ganglios linfáticos, donde presentan los antígenos procesados a los linfocitos T naïve a través del MHC-II, Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, desencadenando la respuesta adaptativa (24, 25).

La linfopoyetina del estroma tímico, TSLP (del inglés *Thymic Stromal Lymphopoietin*, abreviado), es un mediador clave en el desarrollo del asma y la inflamación alérgica. El polen induce la

liberación de TSLP a través de un mecanismo que depende de TLR4 y MyD88, probablemente dependiente a su vez del estrés oxidativo. También se ha demostrado que la activación epitelial por parte de extractos de polen de ambrosía, abedul, gramíneas y cedro provoca un aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS)(26).

Los DAMP (*Damage-Associated Molecular Patterns* - Patrones moleculares asociados a daños) liberados por las células epiteliales de las vías respiratorias, las citocinas epiteliales, las ROS y otros mediadores inflamatorios que actúan como señales de peligro, fomentan el reclutamiento temprano de células inmunitarias innatas como las ILC2, los basófilos, los macrófagos y las células dendríticas, contribuyendo a la polarización Th2 del sistema inmunitario adaptativo. Estas moléculas también son responsables de cambios morfológicos y funcionales en las vías respiratorias, ya que tienen la capacidad de inducir la metaplasia de las células caliciformes y alteraciones en las características de la mucosidad, con efectos negativos sobre las barreras anatómicas (24-26).

Una vez activada la respuesta inmunitaria Th2, se produce un cambio de clase de las células B, que se convierten en células plasmáticas productoras de IgE específicas para el antígeno, lo que lleva a la sensibilización de las personas susceptibles a los alérgenos del polen.

Entre los mecanismos clave implicados en la respuesta epitelial a los pólenes, recientemente se ha destacado el papel del *Ripoptosome*, un complejo proteínico que modula la respuesta epitelial



a los pólenes y cuya activación puede llevar a dos resultados principales, a saber, la muerte celular regulada, mediante apoptosis o necroptosis, y la activación inflamatoria, con la liberación de mediadores inmunitarios que amplifican la respuesta alérgica de tipo 2 (27). El *Ripoptosome* es un complejo multiproteíntico formado por varias moléculas que regulan la muerte celular y la inflamación, entre ellas las quinasas RIPK1 y RIPK3 (*Receptor-Interacting Protein Kinases*), la proteína FADD (*Fas-Associated Death Domain*), la proteína TRADD (*TNF Receptor-Associated Death Domain*), Caspasa-8 y Caspasa-3/7. La entrada del polen en las vías respiratorias activa varias vías de señalización, incluida la del *Ripoptosome*, que induce la apoptosis de las células epiteliales y estimula la secreción de alarminas (IL-33, IL-25 y TSLP).

En particular, la caspasa-8, activada por el *Ripoptosome*, induce la escisión de pro-IL-33 en su forma madura biológicamente activa (mIL-33). IL-33 interactúa con el receptor ST2, expresado en ILC2, basófilos y mastocitos, estimulando la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13, mediadores de la inflamación eosinofílica. Esta cascada inflamatoria es responsable de la hiperreactividad bronquial y la producción de mucosidad típicas del asma alérgica. La activación del *Ripoptosome* no se limita a la respuesta inflamatoria, sino que también contribuye a la alteración de la barrera epitelial mediante la inducción de apoptosis y necroptosis, con la pérdida de la integridad del epitelio respiratorio y la rotura de las *uniones intercelulares estrechas*, y la consiguiente facilitación de la penetración de otros alérgenos y conta-

minantes atmosféricos, así como un mayor aumento de la producción de citocinas inflamatorias, que perpetúan el daño tisular. Estos mecanismos fomentan la exposición a los alérgenos y el empeoramiento de la enfermedad alérgica con el paso del tiempo.

En la activación del *Ripoptosome* pueden influir factores ambientales como la contaminación atmosférica y el cambio climático. Contaminantes atmosféricos como PM10 y NO<sub>2</sub> aumentan el daño epitelial y amplifican la respuesta inflamatoria, fomentando la activación del *Ripoptosome*. El cambio climático influye en la producción y composición bioquímica de los pólenes, aumentando la concentración de alérgenos y proteasas, con consiguiente incremento de su capacidad para estimular la inflamación (27).

En resumen, los mecanismos implicados en la activación del sistema inmunitario innato y en la polarización Th2 inducida por el polen son complejos y aún no se conocen del todo. Parece que diferentes fuentes de polen alérgénico interactúan con distintos receptores innatos y vías de señalización, influidos por polimorfismos genéticos que regulan el reconocimiento de patrones epiteliales, la función de barrera y la producción de citoquinas. En general, los datos sugieren que la sensibilización alérgica al polen probablemente es el resultado de combinaciones específicas de señales relacionadas con el polen, más que de un determinante común de alergenicidad. En conjunto, los recientes descubrimientos sobre los efectos del polen en la inmunidad innata han abierto nuevas perspectivas para la comprensión del asma alérgica. Estos hallazgos podrían

llevar a estrategias innovadoras para la prevención y el tratamiento del asma inducida por el polen, como terapias dirigidas a modular la inflamación temprana.

#### 4. Asma inducida por polen

El asma es una enfermedad respiratoria crónica heterogénea, caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial y la limitación variable del flujo respiratorio. Según la definición de GINA 2024 (28), afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo y representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre las enfermedades respiratorias crónicas. Entre los distintos fenotipos de asma, el asma alérgica y, en particular, el asma inducida por polen, representan una parte significativa de los casos, con importantes implicaciones en el manejo clínico y la prevención de las reagudizaciones.

El asma alérgica pertenece al grupo T2-high, caracterizado por una respuesta inmunitaria de tipo 2 mediada por eosinófilos, mastocitos y linfocitos Th2. Se calcula que hasta el 80% de los casos de asma infantil y más del 50% de los casos de asma en adultos tienen un componente alérgico. La edad media de aparición del asma alérgica es más temprana que la del asma no alérgica y la rinitis alérgica suele ir asociada, lo que contribuye a empeorar los síntomas y aumentar el riesgo de reagudizaciones. La sensibilización a los aeroalérgenos es un factor importante en el desarrollo y la progresión del asma alérgica. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la sensibilización a alérgenos perennes, como los ácaros del polvo y los epitelios de animales, se aso-



## ACTUALIZACIONES

cia a un mayor riesgo de asma respecto a los alérgenos estacionales. Sin embargo, la sensibilización al polen también es un factor de riesgo importante, especialmente en pacientes con polisensibilización.

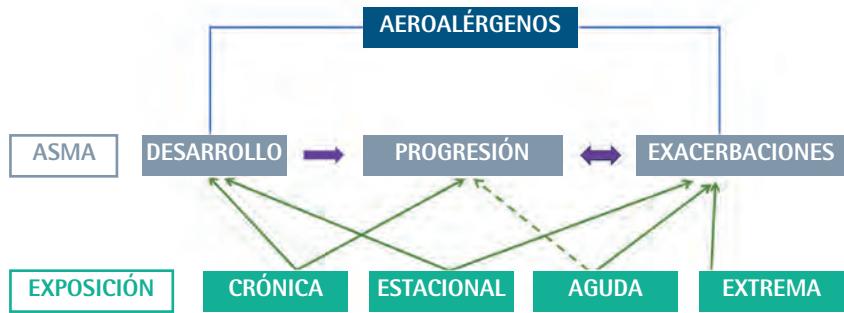
El asma alérgica representa más del 60% de las formas de leves a moderadas, y el asma inducida por polen representa una parte notable de ellas. Los alérgenos del polen contribuyen al desarrollo, la progresión y la exacerbación del asma alérgica. La exposición a estos aeroalérgenos puede ser crónica, estacional o aguda, y entre los episodios de exposición aguda cabe incluir los episodios de exposición extrema, en los que las personas están expuestas repentinamente a cantidades masivas de aeroalérgenos, concentradas en un breve intervalo de tiempo, como ocurre durante los episodios de TA y otros fenómenos meteorológicos excepcionales (Figura 3).

La exposición a los pólenes se relaciona estrechamente con las crisis asmáticas, sobre todo en los pacientes más jóvenes.

Sin embargo, la correlación entre las concentraciones de polen y las exacerbaciones presenta limitaciones debidas a las variaciones geográficas, meteorológicas y metodológicas. Un metaanálisis reciente de 73 estudios destacó una fuerte relación entre altos niveles de polen de gramíneas y crisis asmáticas graves en menores de 18 años, con una asociación significativa, aunque menos precisa, también en adultos (29). También el aumento del polen de malas hierbas se correlacionó con crisis asmáticas graves en menores de 60 años, mientras que las especies arbóreas se asociaron con un aumento de la hospitalización hasta siete días después

Figura 3

Papel de la exposición a alérgenos en el desarrollo, la progresión y las exacerbaciones del asma bronquial



de la exposición, especialmente en los más jóvenes. A pesar de estas pruebas, los datos sobre otros tipos de polen y grupos de edad siguen siendo inciertos e incoherentes, por lo que es necesario seguir investigando para comprender mejor el impacto de la exposición al polen en las crisis asmáticas y mejorar la prevención en las personas de riesgo (29).

Recientemente se demostró una importante asociación entre las concentraciones de alérgenos del polen y las crisis asmáticas graves para el principal alérgeno del polen de gramíneas en un estudio realizado en Londres, que demostró que los niveles de Phl p 5 se asociaban de forma más consistente con los síntomas respiratorios alérgicos y los ingresos hospitalarios por asma que los niveles de polen de gramíneas en total (30). Estos resultados sugieren que la medición de los niveles de alérgenos en el aire podría mejorar la predicción del riesgo y el control de los síntomas en pacientes sensibilizados.

El modelo de asma inducida por po-

len encuentra su máxima expresión en el fenómeno del Asma por tormenta, Thunderstorm asthma (TA). El "asma por tormenta" se caracteriza por crisis asmáticas graves y muertes relacionadas con el asma en pacientes con alergias respiratorias. Descrita por primera vez hace casi 40 años, de TA se han dado casos en Norteamérica, Europa, Oriente Medio y Australia. El episodio más grave ocurrió en 2016 en Melbourne, cuando en el espacio de 30 horas, 10 personas perdieron la vida y alrededor de 3500 requirieron atención médica, poniendo a prueba el sistema sanitario de la ciudad.

Durante estos fenómenos meteorológicos, los síntomas clínicos suelen aparecer en los primeros 20-30 minutos tras el inicio de la tormenta en personas expuestas que son alérgicas al polen y a los mohos. Los eventos de TA son el resultado de una compleja interacción entre los factores ambientales y la susceptibilidad individual. La hipótesis más aceptada para explicar este fenómeno es que durante estos



eventos, los aeroalérgenos se concentran a nivel del suelo y, como resultado de la ruptura osmótica de los gránulos de polen y las esporas de hongos, liberan partículas alergénicas inhalables de menos de 2,5 µm de tamaño, capaces de penetrar a fondo en las vías respiratorias (6).

Los principales factores individuales de susceptibilidad al fenómeno de la TA incluyen:

- Sensibilización preexistente a aeroalérgenos estacionales;
- Antecedentes de rinitis alérgica estacional;
- Tasas bajas de uso de corticosteroides inhalados en pacientes con asma alérgica.

A la vista de estos datos, los pacientes con asma inducida por el polen deben ser evaluados cuidadosamente para un tratamiento de fondo, ya que en condiciones desfavorables pueden ser propensos a reagudizaciones graves e incluso mortales (31).

No obstante estos aspectos importantes, el asma inducida por polen hasta ahora no se ha tratado como un fenotipo distinto en las directrices internacionales, ni se dispone de datos específicos sobre la adhesión a la terapia para los pacientes con asma inducida por polen. Sin embargo, cada vez es más evidente la importancia de un fenotipado cuidadoso del asma de leve a moderada, como ya ocurre con el asma grave.

La anamnesis y el diagnóstico de la alergia, junto con la medición de los parámetros funcionales en el momento oportuno, son fundamentales para la evaluación del asma inducida por polen, con vistas a ajustar el tratamiento en función de la

estacionalidad de la exposición, prevenir las reagudizaciones con medidas de manejo y terapéuticas, e implementar la adherencia en la medida de lo posible, en una población de pacientes que suele ser más joven que la de otros fenotipos de asma, a menudo menos perceptiva de los síntomas y menos proclive a emprender un tratamiento crónico.

## 5. Conclusiones

Los recientes descubrimientos sobre los efectos inmunológicos del polen en la inmunidad innata están revolucionando nuestra comprensión del asma inducida por el polen y abren nuevas perspectivas terapéuticas. De simple desencadenante de reacciones alérgicas, el polen resulta ser un actor mucho más complejo en la modulación del sistema inmunitario, que influye no sólo en las respuestas adaptativas, sino también en las innatas. Esta nueva visión nos permite considerar enfoques terapéuticos innovadores dirigidos no sólo a controlar los síntomas, sino también a modular las respuestas inmunitarias disfuncionales subyacentes a la enfermedad. Las posibles aplicaciones prácticas de estos descubrimientos son múltiples. Por una parte, la posibilidad de desarrollar nuevas terapias basadas en moléculas derivadas del polen capaces de modular la respuesta inmunitaria innata podría revolucionar el tratamiento del asma alérgica. Por otra parte, comprender el papel del polen en la activación de receptores inmunitarios específicos podría llevar a estrategias preventivas más eficaces, como inmunoterapias dirigidas y nuevas estrategias de prevención del asma en individuos de riesgo.

Estos descubrimientos también estimulan nuevos campos de investigación: uno de los más prometedores se refiere a la interacción entre el polen y la microbioma pulmonar, con posibles implicaciones para tratar no sólo el asma, sino también otras enfermedades crónicas. Además, el estudio de los distintos tipos de polen y sus interacciones específicas con el sistema inmunitario podría llevar a una clasificación más detallada de los factores de riesgo del asma alérgica, lo que permitiría establecer estrategias de prevención personalizadas. Por último, el uso de nanotecnologías para la administración selectiva de principios activos derivados del polen podría suponer un gran avance en el tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias.

Un fenotipado preciso del asma de leve a moderada en general, y del asma alérgica en particular, es fundamental para comprender y tratar específicamente el asma inducida por polen. La identificación de los distintos fenotipos y endotipos permite personalizar el tratamiento, con el objetivo de aumentar la adherencia terapéutica, mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios del tratamiento. Este enfoque es fundamental para un tratamiento adecuado de los pacientes que pueden correr el riesgo de sufrir exacerbaciones muy graves, como en los casos de *asma casi fatal* tras una exposición masiva a alérgenos. Una correcta identificación y un manejo adecuado e individualizado del asma inducida por polen, así como la aplicación de estrategias preventivas específicas, son objetivos a perseguir para mejorar notablemente la calidad de vida y minimizar los riesgos para estos pacientes.



## ACTUALIZACIONES



## Bibliografía

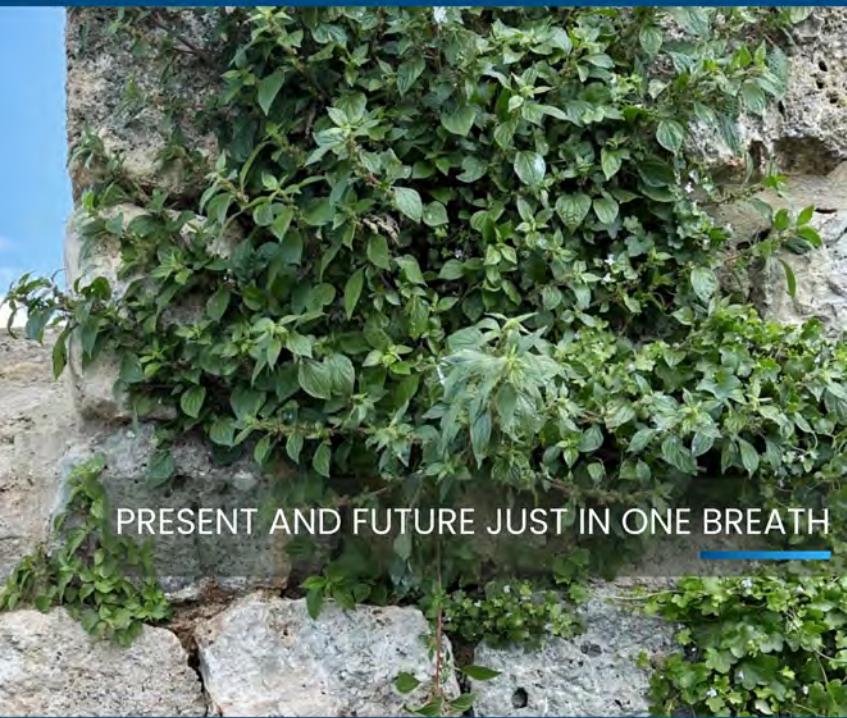
1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision*. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28602936.
2. <https://www.allergen.org>, data di accesso 30 gennaio 2025
3. Agache I, Annesi-Maesano A, Cecchi L, et al. *EAACI Guidelines on Environmental Science for Allergy and Asthma: The impact of short-term exposure to outdoor air pollutants on asthma-related outcomes and recommendations for mitigation measures*. *Allergy* 2024; Apr 2, doi: 10.1111/all.16103. Online ahead of print
4. Zhang Y, Steiner AL. Projected climate-driven changes in pollen emission season length and magnitude over the continental United States. *Nat Commun* 13, 1234 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28764-0>
5. Schramm PJ, Brown CL, Conlon KC, et al. A systematic review of the effects of temperature and precipitation on pollen concentrations and season timing, and implications for human health. *Int J Biometeorol.* 2021;65(10): 1615-1628. doi:10.1007/s00484-021-02128-7
6. D'Amato G, Annesi-Maesano I, Urrutia-Pereira M, et al. Thunderstorm allergy and asthma: state of the art. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2021; 16:806
7. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. Climate change and outdoor aeroallergens related to allergy and asthma: Taking the exposome into account. *Allergy* 2020; Sep;75(9):2361-2363. doi: 10.1111/all.14286.
8. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846-857.
9. Steckling-Muschack N, Mertes H, Mittermeier I. A systematic review of threshold values of pollen concentrations for symptoms of allergy. *Aerobiologia* 2021; 37: 395-424. <https://doi.org/10.1007/s10453-021-09709-4>.
10. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted Drug-Aerosol Delivery in the Human Respiratory System. *Annual Rev Biomed Eng.* 2008; 10:195-220.
11. Ciprandi G, Puccinelli P, Incorvaia C, et al. Parietaria Allergy: An Intriguing Challenge for the Allergist. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Dec 7;54(6):106.
12. Depciuch J, Kasprzyk I, Roga E, et al. Analysis of morphological and molecular composition changes in allergenic *Artemisia vulgaris* L. pollen under traffic pollution using SEM and FTIR spectroscopy. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23(22): 23203-23214
13. Mampage CBA, Hughes DD, Jones LM, et al. Characterization of sub-pollen particles in size-resolved atmospheric aerosol using chemical tracers. *Atmos Environ X* 2022; 15:100177.
14. Cecchi L, Scala E, Caronni S, et al. Allergenicity at component level of sub-pollen particles from different sources obtained by osmolar shock: A molecular approach to thunderstorm-related asthma outbreaks. *Clin Exp Allergy*. 2021 Feb;51(2):253-261. doi: 10.1111/cea.13764. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33070421.
15. Capone P, Lancia A, D'Ovidio MC. Interaction between Air Pollutants and Pollen Grains: Effects on Public and Occupational Health. *Atmosphere* 2023; 14: 1544. <https://doi.org/10.3390/atmos14101544>
16. Saiful Hassan MS, Lau R. Inhalation performance of pollen-shape carrier in dry powder formulation: Effect of size and surface morphology. *Journal of Pharmaceutics* 2021; 413: 93-102.
17. Idrose NS, Lodge CJ, Erbas B, et al. A Review of the Respiratory Health Burden Attributable to Short-Term Exposure to Pollen. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19:7541. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127541>.
18. Pointner L, Bethanis A, Thaler M, et al. Initiating pollen sensitization – complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy* 2020;10:36. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00341-y>
19. Aglas L, Gilles S, Bauer R, et al. Context matters: TH2 polarization resulting from pollen composition and not from protein-intrinsic allergenicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):984-7.e6.<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.004>.
20. McKenna OE, Posselt G, Briza P, et al. Multi-approach analysis for the identification of proteases within birch pollen. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(7):1433. <https://doi.org/10.3390/ijms18071433>.
21. Mabalirajan U. Possible involvement of protease-mediated neutrophil recruitment and epithelial barrier disruption in ragweed pollen sensitization. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(2):271-2. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0148LE>.
22. Hosoki K, Brasier AR, Kurosky A, et al. Reply: protease plays a role in ragweed pollen-induced neutrophil recruitment and epithelial barrier disruption. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(2):272-3. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0281LE>
23. Obersteiner A, Gilles S, Frank U, et al. Pollen-associated microbiome correlates with pollution parameters and the allergenicity of pollen. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0149545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149545>.



## Bibliografía

24. Hosoki K, Aguilera-Aguirre L, Brasier AR, et al. Facilitation of allergic sensitization and allergic airway inflammation by pollen-induced innate neutrophil recruitment. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54(1):81-90. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0044OC>.
25. Li J, Zhang L, Chen X, et al. Pollen/TLR4 innate immunity signalling initiates IL-33/ST2/Th2 pathways in allergic inflammation. *Sci Rep.* 2016;6:36150. <https://doi.org/10.1038/srep36150>.
26. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarms and immunity. *Immunol Rev.* 2017;280(1):41-56. <https://doi.org/10.1111/imr.12577>.
27. Brusilovsky M, Rochman M, Rochman Y, et al. Environmental allergens trigger type 2 inflammation through ripoptosome activation. *Nat Immunol.* 2021. Oct;22(10):1316-1326. doi: 10.1038/s41590-021-01011-2. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34531562; PMCID: PMC8487942.
28. Global Initiative for Asthma Management and Prevention (GINA) – update 2024. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)
29. Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioli B, et al. Is exposure to pollen a risk factor for moderate and severe asthma exacerbations? *Allergy.* 2023 Aug;78(8):2121-2147. doi: 10.1111/all.15724. Epub 2023 Apr 10. PMID: 36961370.
30. Fuertes E, Jarvis D, Lam H, et al. *Phl p 5* levels more strongly associated than grass pollen counts with allergic respiratory health. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Mar;153(3):844-851. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.011. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37995860.
31. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy.* 2020 Sep;75(9):2219-2228. doi: 10.1111/all.14476. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32589303.





PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH

Parietaria officinalis



# Anafilaxia tras la aplicación cutánea de aceite de argán

Anaphylaxis after cutaneous application of argan oil

de Las Marinas Alvarez M.D. et al.

*Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. Vol. 31,4 (2021): 332-334. doi:10.18176/jiaci.0596

El árbol de argán (*Argania spinosa L.*, Figura 1) es una planta endémica del suroeste de Marruecos, bien adaptada a climas áridos y semiáridos. Puede alcanzar los 10 metros de altura y vivir hasta 200 años; sus raíces profundas contribuyen a frenar la erosión del suelo y la desertización. Además del aspecto medioambiental, estos árboles también desempeñan un papel clave a nivel socioeconómico. En particular, de sus semillas se extrae un valioso aceite conocido por sus propiedades nutritivas y beneficiosas para la salud, que tiene muchos usos en la cocina, la medicina y la cosmética. Tradicionalmente, el proceso de extracción del aceite lo llevan a cabo las mujeres (Figura 2). En 1988 la UNESCO designó la amplia zona donde crece el argán como "Reserva de la Biosfera" y reconoció las "prácticas y conocimientos del

árbol de argán" como patrimonio cultural inmaterial de la humanidad en 2014 (1).

El aceite de argán es cada vez más popular en el mercado mundial y se utiliza ampliamente en la industria cosmética. En este artículo, publicado en el *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, se presenta por primera vez un caso de anafilaxia por contacto debida al uso de aceite de argán. Una mujer de 29 años, polisensibilizada, acudió al servicio de alergología del Hospital General de Valencia (España) debido a dos episodios anafilácticos (en 4 años) desencadenados por el uso de productos cosméticos que contenían aceite de argán, en el primer caso un producto para el pelo aplicado en el cuero cabelludo, y en el segundo caso un aceite para el cuerpo utilizado en el brazo. En ambos casos, la mujer manifestó picor difuso, anemia, angioedema e hipotensión, con una aparición más rápida en el segundo episodio, que requirió tratamiento de urgencia con epinefrina, que seguidamente se prescribió a la paciente en forma autoinyectable. La mujer declaró que había utilizado anteriormente productos cosméticos con aceite de argán sin ningún problema y que nunca había ingerido aceite de argán como condimento alimentario.

Una *prueba de punción cutánea* (SPT - Skin Prick Test) realizada con un conjunto estándar de aeroalérgenos y diferentes

Tabla 1

ImmunoCAP		ImmunoCAP ISAC	
	sIgE (kUA/L)		sIgE (ISU)
Mostaza	0,12	Gramíneas (polen)	rPhl p 1 9,9
Cacahuetes	0,34		rPhl p 5 3,0
Melocotón	0,75	Almarjo (polen)	nSal k 1 2,4
		Ácaros del polvo	nDer p 1 1,1
Nogal	0,54	Nueces	nDer f 1 1,3
Pru p 3	0,99	Melocotón	nJug r 3 0,7
		Artemisia	rPru p 3 0,6
			nArt v 3 0,7

ISU Unidades Normalizadas ISAC (ISU), cut-off 0,3 ISU



Figura 1. Árbol de argán (2).

alimentos dio resultados positivos (pápula  $\geq 3$  mm de diámetro) para el polen (gramíneas, almarjo, artemisa), los ácaros del polvo, los cacahuetes, la *proteína de transferencia lipídica* (LTP - Lipid Transfer Protein) del melocotón (Pru p 3), la mostaza, el estragón y el comino. Se determinaron las IgE específicas en el suero (sIgE) mediante ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific) para mostaza, cacahuete, melocotón, nuez y para Pru p 3, y también se realizó la prueba ImmunoCAP ISAC (*Immuno Solid-phase Allergen Chip*; Thermo Fisher Scientific), que permite analizar 112 alérgenos simultáneamente. Los resultados mostraron sensibilización a alérgenos específicos de polen de gramíneas, polen de almarjo y de ácaros del polvo, así como a marcadores de reactividad cruzada (LTP) en nuez, melocotón y artemisa, como se muestra en la Tabla 1.

A continuación, realizaron pruebas cutáneas con extractos proteínicos preparados directamente a partir de bayas recolectadas del árbol de argán en Marruecos, que dieron resultados claramente positivos incluso con una cierta dilución. Dada la gravedad de los síntomas, no se realizaron pruebas de provocación oral.

Posteriormente, los extractos proteínicos, junto con los extractos de melocotón y sésamo, se utilizaron para *inmunoblot* con el suero de la paciente, detectándose varias bandas reactivas a IgE en la fracción hidrosoluble del extracto de argán (10, 14, 18, 20, 32-34 y 48 kDa) y algunas débilmente reac-



Figura 2. Mujeres extrayendo aceite de argán (3).

tivas en la fracción liposoluble, y en los extractos de mostaza (varias bandas entre 10 y 34 kDa) y melocotón (13-15 kDa). Las pruebas de inhibición de *inmunoblot* mediante preincubación con extractos de melocotón o de mostaza revelaron la persistencia de IgE seroespecíficas frente a proteínas de 18 kDa y 20 kDa, que por tanto pueden ser responsables de los síntomas. El Dot Blot con aceite de argán (puro o diluido 1:2) dio resultados positivos, lo que demuestra que las proteínas presentes en las bayas, que provocaron la sensibilización en la paciente, permanecen en el aceite.

Dado el uso cada vez más extendido del aceite de argán, tanto alimentario como cosmético, es previsible que aumenten los casos de alergia a este producto.

## Bibliografía

1. <https://ich.unesco.org/en/RL/argan-practices-and-know-how-concerning-the-argan-tree-00955>
2. Arnaud 25. Arganier et chèvres entre Marrakech et l'Atlas au Maroc. 2013. CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons
3. Arnaud 25. Production artisanale d'huile d'argan entre Marrakech et l'Atlas au Maroc. 2013. CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons



## RESEÑAS

# Mascarillas faciales caseras: cuidado con los alérgenos ocultos

### Nickel allergy in an adolescent mimicking angioedema

Ertugrul A. et al.

Contact Dermatitis, 2021, 84(4):263-265. doi: 10.1111/cod.13720

En todo el mundo el níquel es la causa más frecuente de alergia de contacto (1), con una prevalencia de entre el 8% y el 10% en niños y adolescentes (más frecuente en chicas). Una mayor exposición al níquel y una disfunción de la barrera mucosa son los principales factores de riesgo.

La sensibilización al níquel puede producirse tanto por contacto con la piel, como por vía oral o por inhalación. Al utilizarse ampliamente en una gran variedad de productos (como joyas, relojes, cremalleras, botones, llaves, artículos domésticos, cosméticos), es difícil de evitar su contacto con la piel en la vida diaria. El níquel está presente de forma natural en el suelo y el agua y a menudo contamina los alimentos, especialmente los de origen vegetal, que constituyen una importante vía de exposición sistémica. Los alimentos ricos en níquel son el chocolate, las legumbres, el marisco, los cereales, las nueces y los alimentos enlatados.

En este *caso clínico*, publicado en *Contact Dermatitis*, Ertugrul y sus colegas describen un caso inusual de dermatitis alérgica de contacto (*Allergic Contact Dermatitis*, ACD) causada por níquel. Se trató de una chica de 17 años con un edema facial grave que apareció tras la aplicación repetida y prolongada (todas las noches durante una semana) de una mascarilla facial casera hecha con agua de cocción de garbanzos (Figura 1).

En el examen médico, la paciente presentaba angioedema en los párpados y en el entrecejo (región glabellar), eritema en los párpados y acné en la barbilla, las mejillas y las cejas. No presentaba picor y no había indicios de

dermatitis eccematosa aguda. La chica no padecía ninguna enfermedad oftalmológica y los resultados de las pruebas de laboratorio eran normales. Ya había tenido una reacción similar un año antes tras utilizar una mascarilla de arcilla para tratar su acné, y se le diagnosticó celulitis facial.

Las pruebas de punción *prick test* cutáneas con aeroalérgenos comunes y alimentos como garbanzos, lentejas, alubias, nueces y cacahuetes dieron resultado negativo. Las pruebas del parche patch test con los garbanzos utilizados por la chica para preparar la mascarilla y con la serie estándar TRUE test (*Thin-layer Rapid Use Epicutaneous test* - Prueba epicutánea con parche lista para usar), con lecturas al segundo y tercer día, no habían mostrado ninguna reacción a los garbanzos, pero habían dado una reacción positiva al cobalto y especialmente al níquel (con eritema intenso e infiltración al tercer día). Se formularon preguntas a la paciente para evaluar la exposición a sustancias que contienen níquel en su vida diaria. La chica rara vez llevaba puestos relojes o joyas; consumía sin problemas todas las legumbres, incluidos los garbanzos.

Se realizó una prueba de aplicación abierta repetida



Figura 1. Preparación de la mascarilla facial con agua de cocción de garbanzos



(ROAT, Repeated Open Application Test) con el agua de los garbanzos hervidos en un cazo para café de metal, como hacia la paciente, y luego se aplicó localmente en la cara de la chica. Se observó angioedema en la cara de la paciente el séptimo día. Se examinó el cazo de metal utilizado por la chica con la prueba de la dimetilgioxima (DMG), que confirmó la liberación de níquel (mostreada en la Figura 2 del trabajo original). También se observó un angioedema moderado mediante una ROAT con el agua de los garbanzos cocidos en un recipiente de vidrio. Los autores creen que la aplicación repetida y prolongada en la cara de sustancias que contienen altos niveles de níquel, como la arcilla y el agua de los garbanzos, indujo la sensibilización y la alergia al níquel en la paciente; además, el uso de una vasija metálica que liberaba níquel puede haber llevado a la penetración de altas dosis de níquel.

En conclusión, los autores destacan la posibilidad de que aumente el riesgo de reacciones alérgicas al níquel presente en los alimentos, no sólo por exposición sistémica, sino también por contacto con la piel, dada la tendencia a utilizar mascarillas faciales caseras preparadas con productos vegetales. Además, los médicos deben ser conscientes de que la ACD puede presentarse en formas similares al angioedema. Aquí se presenta el primer caso relacionado con el níquel, pero en literatura se han descrito casos de ACD parecida a angioedema causados por henna negra, aceite de ricino y p-fenilendiamina. Por lo tanto, para un diagnóstico correcto es necesario un historial detallado combinado con una prueba del parche.



## Bibliografía

1. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):227-241. doi:10.1111/cod.13327

## Alergias alimentarias: ¿qué papel desempeñan la barrera cutánea y los factores ambientales?

Epithelial barrier regulation, antigen sampling, and food allergy

Cook-Mills, Joan M.  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*,  
Volume 150, Issue 3, 493 – 502, 2022

**E**n este artículo, investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana analizan la relación entre el desarrollo de alergias alimentarias y las alteraciones de la barrera cutánea. Las alergias alimentarias pueden aparecer dentro de los 2 años de edad y a menudo en niños con dermatitis atópica (*Atopic Dermatitis*, AD, o ecema). La AD es una afección inflamatoria de la piel de curso crónico-recurrente, caracterizada por una disfunción de la barrera cutánea con aumento de la pérdida transepitelial de agua (TEWL, *Transepidermal Water Loss*) y se manifiesta con picor, enrojecimiento, hinchazón y lesiones cutáneas. La AD se asocia a mutaciones en genes, expresados por los queratinocitos, con papeles clave en el mantenimiento y la funcionalidad de la barrera cutánea, como las mutaciones de *loss-of-function* (con pérdida de función) en el gen *FLG* que codifica la filagrina (proteína agregadora de filamentos - *Filament Aggregating Protein*), o las mutaciones en los genes *SPINK5* (inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 5) y *TMEM79* (proteína transmembrana 79 - Transmembrane Protein 79 o matrina). También se observa una reducción de la expresión de filagrina en los queratinocitos durante la inflamación alérgica mediada por las citocinas IL-4 e IL-13.

En los niños, se observó una asociación entre ecema, piel seca y alta TEWL a la edad de 3 meses y una mayor sensibilización a alérgenos alimentarios o inhalantes a los 6 meses. Además, el 35% de los niños con AD mode-



## RESEÑAS

rada-grave presentan reactividad mediada por IgE a los alérgenos alimentarios, lo que sugiere una relación entre las alteraciones de la barrera cutánea y la sensibilización a los alérgenos alimentarios.

A su vez, una disfunción de la barrera cutánea puede desencadenar la inflamación a través de la liberación de linfopoyetina del estroma tímico (TSLP, *Thymic Stromal Lymphopoietin*) y otras citocinas, como la IL-25 y la IL-33, activando una respuesta inflamatoria de tipo 2. Así que, la alteración de la barrera cutánea desempeña un papel fundamental en la AD y las alergias alimentarias, y también puede estar relacionada con factores ambientales como la exposición a contaminantes atmosféricos y sustancias tóxicas, microplásticos y detergentes (que también pueden contener enzimas, como proteasas, lipasas y amilasas) y cambios en el microbioma cutáneo (con una menor diversidad y/o un enriquecimiento de componentes microbianos proinflamatorios) (1, 2). En concreto, la bacteria *Staphylococcus aureus* produce toxinas capaces de alterar la barrera cutánea y su presencia en la piel se ha asociado a la producción de TSLP, y de IL-4 e IL-33, a la gravedad del eccema y a una mayor probabilidad de desarrollar alergias alimentarias.

La AD y las alergias alimentarias también se han asociado a la exposición ambiental a alérgenos. Por ejemplo, se detectaron cantidades significativas de varios alérgenos en el polvo doméstico, desde los alérgenos más comunes de los ácaros del polvo (*House Dust Mite*, HDM) y hongos como *Alternaria alternata*, hasta alérgenos de origen alimentario como los alérgenos del cacahuete (Figura 1). Esto puede contribuir a la exposición de los niños durante las primeras etapas de crecimiento, cuando empiezan a gatear. La exposición ambiental a los cacahuetes en los primeros años de vida parece estar asociada a un mayor riesgo de sensibilización y alergia a los cacahuetes en niños con la mutación *FLG*. La piel de los niños también puede estar expuesta a alérgenos alimentarios a través de productos de uso tópico, como detergentes, cremas y otros productos cosméticos. Por ejemplo, se ha asociado el uso de jabones, que contienen proteínas de trigo hidrolizadas, con el desarrollo de alergia al trigo, y la aplicación de lo-



Figura 1. Un gramo de polvo doméstico puede contener de 5 µg a 2,2 mg de cacahuetes y de 0,1 a 100 µg de *A. alternata*. También se estimó un valor aproximado de 12 µg de alérgenos HDM (Der p 1/Der p 2) por gramo de polvo.

ciones que contienen aceite de cacahuete sobre la piel inflamada de los niños multiplicó por 7 el riesgo de alergia al cacahuete, lo que respalda la idea de que la piel es una vía potencial de sensibilización a los alérgenos alimentarios. Éstos, en contacto con la barrera cutánea alterada, pueden ser captados por células presentadoras de antígenos como las células de Langerhans.

Para estudiar la sensibilización alimentaria a través de la exposición dérmica a alérgenos alimentarios en presencia de alérgenos ambientales, se suelen utilizar modelos murinos, a los que se dedica una sección del artículo. Los autores destacan especialmente los modelos para la exposición cutánea *tape-stripping* (eliminación de las capas más superficiales de la piel mediante tiras adhesivas) y los modelos Flaky Tail (FT), con mutaciones *FLG* y *TMEM79*. En los ratones recién nacidos heterocigotos FT<sup>+/−</sup>, la exposición de la piel tanto a alérgenos alimentarios como a alérgenos del polvo doméstico provocó una intensa inflamación cutánea y la inducción de IgE alergeno-específicas (mientras que en los ratones homocigotos sólo fue suficiente la exposición a alérgenos alimentarios). Dado que la sensibilización a los alimentos en los ratones FT<sup>+/−</sup> se



produce en las primeras semanas de vida y mucho antes del desarrollo de lesiones cutáneas (que en estos modelos aparecen a los varios meses de edad), los autores plantean la hipótesis de que la sensibilización cutánea con antígenos alimentarios puede producirse antes de los signos clínicos de AD, incluso en lactantes con defectos de la barrera cutánea, especialmente en el caso de quienes también están expuestos a alérgenos ambientales ubicuarios. Sin embargo, también pueden intervenir otros factores. Por ejemplo, se ha observado que los hijos de madres alérgicas tienen un mayor riesgo de desarrollar alergias alimentarias, al igual que los ratones recién nacidos de madres con alergias, a pesar de que los alérgenos que desencadenan las reacciones alérgicas en madres y crías pueden ser diferentes.

Por el contrario, la introducción precoz de alimentos por vía oral puede inducir tolerancia a los alérgenos alimentarios (por ejemplo, leche de vaca, huevos, cacahuetes), como se ha demostrado en varios estudios clínicos y preclínicos. En este sentido, el estudio prospectivo estadounidense LEAP (*Learning Early about Peanut Allergy*) y el posterior LEAP-On demostraron que la introducción de cacahuetes en la dieta de los niños entre los 4 y los 11 meses de edad puede reducir el riesgo de desarrollar alergia al cacahuete a la edad de 5 años, y que la tolerancia inducida de esta forma persiste incluso después de dejar de ingerir cacahuetes durante un año. Sin embargo, otros estudios sobre niños con eczema han demostrado que introducir los cacahuetes más tarde puede aumentar el riesgo de desarrollar una alergia a estos alimentos. Además, la protección contra la alergia al cacahuete mediante la ingestión de cacahuetes fue menos pronunciada en los pacientes con colonización por *S. aureus*. En ratones FT+/- recién nacidos, la inducción de la tolerancia mediante la administración oral de extractos de cacahuete fue bloqueada por la exposición cutánea simultánea a *A. alternata*.

Los autores consideran que son necesarios más estudios para investigar los mecanismos de inducción de la alergia alimentaria mediante la exposición conjunta de la piel a alérgenos alimentarios, aeroalérgenos y otros factores ambientales. Además, en futuros ensayos clínicos sobre aler-

gia alimentaria en lactantes, se deberían estratificar los pacientes según la pérdida de la función de barrera cutánea antes del desarrollo de la AD.

## Bibliografía

1. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, et al. *Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease*. Allergy. 2022 May;77(5):1418-1449.
2. Akdis CA. *Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?* Nat Rev Immunol. 2021 Nov;21(11):739-751.

## El componente autoinmune de la insuficiencia cardiaca podría allanar el camino a terapias vacunales preventivas

Autoimmune-Like Mechanism in Heart Failure Enables Preventive Vaccine Therapy

Martini E et al.

Circ Res. 2025 Jan 3;136(1):4-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324999.

**L**a insuficiencia cardíaca (*Heart Failure*, HF), enfermedad en la que el corazón tiene dificultades para bombear sangre de manera eficaz, puede deberse a varias causas, entre ellas, infarto de miocardio, hipertensión, valvulopatía o cardiopatía dilatada. La HF afecta a más de 64 millones de personas en todo el mundo y representa un importante problema clínico. Datos recientes demuestran que existe una estrecha relación entre la HF y la inflamación; también se ha observado que las células T desempeñan un papel en la progresión de la HF inducida por sobrecarga de presión (PO; *Pressure Overload-Induced Heart Failure*, PO-HF).



## RESEÑAS

En este interesante trabajo, un equipo de investigadores del Istituto Clinico Humanitas (Rozzano, Milán) plantea la hipótesis de la existencia de mecanismos autoinmunes subyacentes a la insuficiencia cardiaca PO-HF. Deben cumplirse criterios experimentales específicos para definir una enfermedad como autoinmune: *i.* presencia de células T específicas de antígeno, *ii.* suero (que contenga anticuerpos) capaz de mediar la enfermedad, *iii.* presencia de autoantígenos específicos de tejido capaces de desencadenar la enfermedad en modelos animales, y *iv.* células T específicas de antígeno y anticuerpos identificables en los pacientes.

El estudio se realizó en modelos animales de PO-HF (ratones sometidos a cirugía de constrictión aórtica transversal) y en él también participaron pacientes con HF.

Los autores demostraron que la transferencia de células T tanto extraídas de los ganglios linfáticos que drenan el corazón, como del suero de ratones con PO-HF a ratones sanos es suficiente para inducir una notable reducción de la función sistólica en los animales receptores. A continuación, evaluaron la presencia de posibles autoantígenos cardíacos mediante un proceso de cribado innovador. En el caso de PO, se puede inducir una respuesta inmunitaria de tipo Th1 y la reactividad antigenica de los anticuerpos IgG puede reflejar la actividad de las células T CD4+, que son cruciales para la progresión de la PO-HF. A continuación, utilizaron una *micromatriz* que contenía 29240 oligopeptídos (derivados de autoantígenos conocidos y péptidos de secuencia aleatoria) para detectar los antígenos reconocidos por las IgG en los sueros de ratones sometidos a TAC o a cirugía simulada (*sham-operated*; controles *sham*). Mediante un cuidadoso proceso de selección secuencial, llegaron a identificar 12 péptidos de 8 proteínas diferentes (Tabla 1), incluidos 3 péptidos del receptor  $\beta$ -adrenérgico (Adrb1), ya identificado como autoantígeno en la miocarditis autoinmune.

Seguidamente, los investigadores evaluaron si los péptidos identificados eran capaces de inducir la enfermedad *in vivo*. Para ello, inyectaron mezclas de tres péptidos cardíacos (dos dosis, la segunda a los 21 días) por vía subcutánea en ratones sanos y monitorizaron a los animales mediante ecocardiograma a las 2, 5 y 9 semanas de la primera dosis. Los resultados mostraron una reducción significativa

Tabla 1

Proteína	Péptido	Grupo
Actc1	DLTDYLMKILTERGY	1
H2-Ab1	LSGIGGCVLGVIFLGLGL	
Hnrnpa2b1	LSFETTEESLRNYYEQWGKLTDCV	
Hspd1	IIEGMKFDRGYISPY	2
	TSKGQKCEFQDAYVL	
	LLKGKGDKAHIEKRI	
Adrb1	SAPLSQQWTAGMGLLLALIVLL	3
	KALKTLGIIMGVFTLCWL	
	HRDLPDRLFVFFNWL	
Ywhaz	LGLALNFSVFFYEIL	4
Snrpd1	EPVQLETLSIRGNINRYFILPDSLP	
Atp5o	LTANLMNILLAENGRL	

de la función sistólica en los ratones que habían recibido los péptidos del grupo 3 (péptidos Adrb1) y del grupo 4 (YWHAZ, SNRPD1, ATP5O). La presencia de altos niveles de IgG específicas para los péptidos de los grupos 3 y 4 en el suero de los ratones se confirmó mediante exámenes ELISA de enzimoinmunoanálisis de adsorción. Los animales también mostraron infiltración de células T en el miocardio e infiltración/expansión de células T en los ganglios linfáticos que drenan el corazón. En los ratones con signos de función cardíaca reducida, sólo se observó un aumento moderado de la expresión de los marcadores de estrés cardíaco, lo que sugiere que el estrés cardíaco inducido fue menor que el de la PO-HF. Realizaron otros exámenes, incubando células T purificadas de los ganglios linfáticos de ratones inmunizados con células dendríticas expuestas a antígenos del grupo 3 o 4. Solamente las células T de ratones inmunizados con el grupo 4 fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria significativa contra los antígenos inmunizantes.

A continuación, los investigadores analizaron la reactividad de las células T y de los anticuerpos frente a nuevos au-



toantígenos cardíacos en pacientes con HF (N = 35; 69,2% varones; 41-87 años). Se incluyeron como controles a pacientes ortopédicos sin signos de patologías cardíacas (N = 29; 27,5% varones; 31-82 años). El análisis ELISA mostró niveles similares de IgG frente a los péptidos de los grupos 3 y 4 en ambos grupos de pacientes, pero el análisis de los resultados en función de la edad de los pacientes mostró un aumento notable con la edad sólo en los controles sanos, lo que sugiere que los pacientes con HF podrían desarrollar autoanticuerpos cardíacos antes que los controles sanos de la misma edad. También evaluaron si los pacientes con HF tenían células T CD4+ ya activadas por los antígenos cardíacos y, por tanto, potencialmente implicadas de forma activa en la patogénesis de la cardiopatía en curso. Para ello, utilizaron un protocolo altamente sensible de análisis FACS (*Fluorescence-Activated Cell Sorting* - clasificación celular activada por fluorescencia) de células mononucleadas de sangre periférica aisladas de pacientes con HF y estimuladas *in vitro* durante 16 horas con antígenos del grupo 3 o 4 para detectar células T CD4+ que produjeran IFN- $\gamma$  (interferón gamma) y fuesen positivas para un marcador de superficie concreto (4-1BB). El uso combinado de los dos marcadores de activación permite detectar de forma fiable incluso pequeñas poblaciones de células T CD4+ con memoria. Se detectaron dichas células tras la incubación con péptidos de los grupos 3 y 4 en un subgrupo de pacientes con HF (2/13), lo que indica que en estos pacientes los antígenos identificados se pueden considerar mediadores de respuestas de células T con memoria.

Por último, Martini y sus colegas utilizaron los 3 péptidos del grupo 4 en un protocolo de tolerancia oral para proteger preventivamente a los ratones frente a la PO-HF inducida posteriormente. Los ratones recibieron una mezcla de los tres péptidos (YWHAZ, SNRPD1, ATP50; 8 mg/día) o solución de control (PBS) por administración oral forzada (*oral gavage* - sonda oral) durante 4 días consecutivos antes de la TAC o de la operación simulada (controles *sham*), 1 semana después de la primera administración. En todos los animales sometidos a TAC, la función cardiaca a las 12 semanas de la operación estaba reducida en comparación con los controles *sham*. Sin embargo, las alteracio-

nes funcionales y estructurales del corazón y la expresión de marcadores de estrés cardíaco fueron menos graves en los ratones que habían recibido los péptidos con respecto a las observadas en los animales tratados sólo con solución salina, lo que indica que la inducción de tolerancia preventiva a los péptidos autoantígenos es capaz de reducir la gravedad de la PO-HF inducida posteriormente. A continuación, los investigadores llevaron a cabo nuevos análisis para investigar los mecanismos subyacentes a este efecto protector con métodos basados en la secuenciación del RNA unicelular de las células T del corazón, de los ganglios linfáticos que drenan el corazón y del bazo de los ratones tratados, acoplado con la secuenciación del TCR (receptor de las células T). Los resultados mostraron que la inducción de la tolerancia a los antígenos cardíacos en ratones TAC lleva a una reducción de la frecuencia y de la expansión clonal de las células T proinflamatorias en los ganglios linfáticos que drenan el corazón y a una expansión clonal de células T reguladoras con un fenotipo sumamente inmunosupresor en el corazón. En conclusión, los autores destacan que la HF inducida por PO tiene algunas características de una enfermedad autoinmune. El desencadenamiento de la autoinmunidad se produce supuestamente como efecto secundario del estrés cardíaco que libera autoantígenos de las poblaciones celulares presentes en el corazón. Estos antígenos se pueden utilizar para reducir la gravedad de una futura enfermedad mediante tolerancia oral, actuando efectivamente como una vacuna protectora. Estos resultados podrían allanar el camino para el desarrollo de nuevas soluciones terapéuticas para la insuficiencia cardiaca.



### Proporcionar información, crear una profesión



Editado de **Franco Frati**

Especialista en Pediatría, Alergología e Inmunología Clínica  
Director de la Lofarma Academy

## Angioedema hereditario

**Dra. Roberta Gatti**

Especialista en Alergología e Inmunología Clínica

Durante mi especialización en la escuela Federico II dirigida por el Prof. Amato de Paulis, tuve la suerte de estudiar a fondo algunas patologías raras; en particular, junto con la Dra. Angelica Petraroli, me ocupé de pacientes diagnosticados de angioedema hereditario, gracias al centro de referencia dirigido por el Prof. Giuseppe Spadaro en la red ITACA (*Red Italiana de Angioedema Hereditario y Adquirido*).

El angioedema hereditario se caracteriza por episodios recurrentes de edema localizado de la piel, el abdomen o las primeras vías respiratorias debido a la acumulación de bradicinina. La enfermedad tiene transmisión autosómica dominante y puede estar causada por mutaciones en varios genes (SERPING1, FXII, PLG, KNG, MYOF, etc.).

Esta enfermedad tiene un fuerte impacto en la calidad de vida de los pacientes, que a menudo sufren retrasos muy largos en el diagnóstico, no reciben terapias adecuadas (los antihistamínicos o los corticosteroides habituales son ineficaces) o, en ocasiones, pueden ser sometidos a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Por lo tanto, es fundamental sospechar precozmente la enfermedad y remitir al paciente a los centros pertinentes. Dada la imprevisibilidad de los ataques, los pacientes viven a menudo con ansiedad y siempre deben tener terapias para *cuando se requiera*, como el icatibant (un antagonista de los receptores de la bradicinina) administrado por vía subcutánea, que desgraciadamente no siempre es eficaz, y el C1-INH derivado del plasma, que, sin embargo, sólo es eficaz en forma intravenosa para los ataques agudos. En este sentido, es importante enseñar la autoadministración de estos fármacos, ya que a menudo los pacientes, debido a la falta de conocimientos sobre esta enfermedad poco frecuente, tienen grandes dificultades cuando acuden a los servicios de urgencias. A menudo he oído experiencias de pacientes que descuidaron el tratamiento de ataques "menos graves" (principalmente periféricos) precisamente por la dificultad de administración del fármaco; o que pospusieron procedimientos dentales o cirugías electivas porque eran posibles desencadenantes de ataques a pesar de la disponibilidad de profilaxis a corto plazo; o pacientes que limitaron sus viajes por la dificultad de encontrar los fármacos en otros países. Por lo tanto, es indispensable ofrecer a todos los pacientes una profilaxis compartida a largo plazo que pueda librarlos de los ataques y mejorar su calidad de vida: actualmente se dispone tanto de fármacos de administración subcutánea como el lanadelumab (anticuerpo monoclonal anticalicreína) o C1-INH derivado del plasma, como también de fármacos de uso oral como el berotralstat, que actúan sobre diversos mediadores de la cascada del complemento.



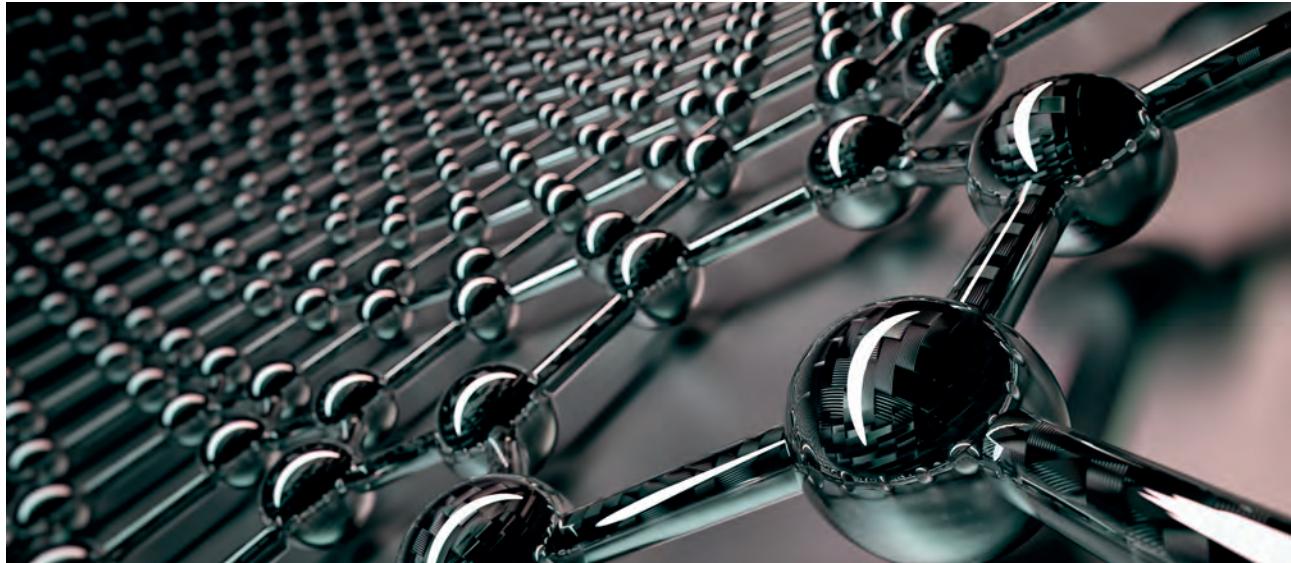
## Alergia a los ácaros del polvo

Dr. D'Onofrio Mario

Especialista en Alergología e Inmunología Clínica

Y a a principios de la década de 1950, numerosas pruebas demostraban que el polvo doméstico contenía una miscelánea de alérgenos y, ya en la década de 1960, se descubrió que la mayoría de ellos eran ácaros. Entre los años 1970 y 80, se demostró que la parte alergénica del ácaro reside en una proteína fecal (proteasa de cisteína) denominada "Der p 1", capaz de hidrolizar la queratina y el colágeno de las células epiteliales humanas (incluido el epitelio bronquial). Hoy sabemos que los alérgenos son producidos por la familia "Dermatophagoides spp", cuyos principales exponentes son *D. farinae* y *D. pteronyssinus*, y cuya reactividad cruzada está ahora bien demostrada. Estos alérgenos se dividen en: proteínas transportadas por partículas de materia fecal del ácaro (por ejemplo, Der p 1 y Der p 23), restos celulares de su tejido muscular (por ejemplo, Der p 10 - tropomiosina) u otras implicadas en procesos intracelulares (por ejemplo, Der p 13, 14, 16 y 17). La alergenidad de estas proteínas depende principalmente de la duración de la exposición ambiental (hogar, escuela, trabajo) y de su tamaño. Los alérgenos de naturaleza fecal se transportan en forma de partículas y entran en contacto con nuestro organismo a través de las vías respiratorias,

mientras que aún están por demostrar otras vías de contacto para partículas más pequeñas (< 15-20  $\mu\text{m}$ ) que podrían atravesar otro tipo de barreras de nuestro organismo como la epidermis. Los pacientes con pruebas de punción cutánea positivas para los ácaros del polvo más comunes (mencionados anteriormente), y altos niveles de IgE totales y específicas frente a *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, tienen un mayor riesgo de desarrollar rinitis alérgica, asma bronquial, eccema atópico y urticaria. En mi experiencia, los pacientes pediátricos (6-18 años) evaluables con SPT para inhalantes/alimentos, que dan positivo para ácaros del polvo, casi siempre presentan rinitis alérgica con hipertrofia significativa de los cornetes, asma bronquial con tos productiva (especialmente al despertar) y una forma de urticaria (localizada principalmente en el tronco) que se manifiesta tras el contacto con sábanas y/o mantas sobre las que se duerme durante varias horas. Los adultos presentan un cortejo sintomatológico parecido, pero más moderado. Además, en algunos casos, puede haber una reactividad cruzada con los crustáceos, que tienen como proteína/alérgeno principal la tropomiosina, que también está presente en los ácaros (Der p 10), de modo que se puede desarrollar una alergia a los crustáceos/ácaros con síntomas tanto gastroenterológicos como respiratorios. Por último, la dosificación de IgE específicas para Der p 23 (proteína fecal asociada al desarrollo de asma) puede ser útil para predecir la eficacia de la AIT (inmunoterapia con alérgenos específicos): un alto valor de suero puede, efectivamente, anticipar una escasa eficacia terapéutica en pacientes sometidos a una AIT utilizada para tratar la alergia respiratoria a los ácaros del polvo.

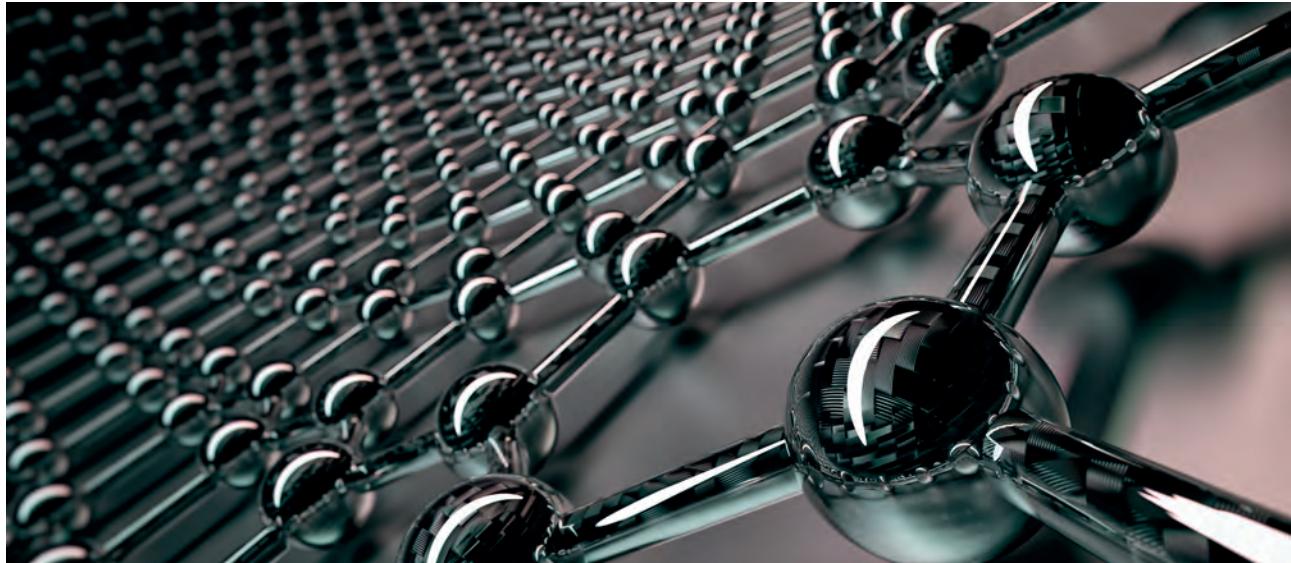


I grafene è un materiale che si sviluppa su un piano, formato da un singolo strato di atomi di carbonio disposti su una griglia esagonale. Esso è costituito da un foglio sottilissimo che si estrae dalla grafite (il materiale che si utilizza per la mina delle matite), e in virtù della singolare combinazione di proprietà rappresenta un materiale estremamente innovativo. Il grafene, infatti, presenta un'elevata conducibilità elettrica e termica, ma anche un'elevata resistenza meccanica, superiore per esempio a quella dell'acciaio e, al contempo, è un materiale estremamente sottile, leggero e più elastico della gomma. In aggiunta, è dotato di un'elevata trasparenza alla luce (ne assorbe solo poco più del 2%). È evidente che la sua versatilità ha suscitato l'interesse di molti scienziati, aprendo la strada a una svariata gamma di applicazioni:

- a. nel campo dell'elettronica e dell'energia, rappresentando il candidato numero uno per sostituire il silicio nella produzione di materiali elettronici di nuova generazione; inoltre, può essere utile per migliorare la sicurezza delle batterie al litio aumentandone la capacità di carica, nonché la durata;
- b. grazie alla trasparenza, potrebbe essere utilizzato per la produzione di pannelli solari innovativi da usare in sostituzione ai vetri delle finestre;
- c. in virtù della sua leggerezza potrebbe essere usato per rinforzare materiali compositi senza aumentarne il peso, ed essere quindi particolarmente utile in settori come l'aeronautica e l'aerospaziale;
- d. in campo biomedico, il grafene potrebbe essere utilizzato nella progettazione

di sensori ultrasensibili (nasi elettronici) capaci di rilevare quantità minime di sostanze chimiche o biomolecole, rendendoli per esempio utili per analizzare il respiro esalato dai pazienti e diagnosticare la presenza di una patologia respiratoria. Inoltre, questo materiale si potrebbe rilevare particolarmente interessante nella progettazione di dispositivi per impianti neurali per rilevare, trattare e monitorare (mediante stimolazione elettrica) una serie di malattie del sistema nervoso centrale e periferico.

Queste sono solo alcune delle possibili applicazioni del grafene, e la collaborazione continuata tra Accademia e Industria sarà cruciale per indirizzare gli sforzi della ricerca verso le applicazioni più promettenti.



**G**raphene is a material that develops in a plane, formed from a single layer of carbon atoms arranged on a hexagonal grid. It consists of a very thin sheet that is extracted from graphite (the material used for pencil leads), and by virtue of its unique combination of properties, is an extremely innovative material. In fact, graphene has high electrical and thermal conductivity, but also high mechanical strength, higher than, for example, that of steel. At the same time, it is extremely thin, light and more elastic than rubber. In addition, it has a high transparency to light (it absorbs only slightly more than 2%). Clearly, its versatility has attracted the interest of many scientists, opening the way to a wide range of applications:

- a.** in the field of electronics and energy, representing the number one candidate to replace silicon in the production of next-generation electronic materials; moreover, it may be useful to improve the safety of lithium batteries by increasing their charging capacity as well as their lifetime;
- b.** thanks to its transparency, it could be used for the production of innovative solar panels or to replace windowpanes;
- c.** by virtue of its lightness, it could be used to reinforce composite materials without increasing their weight, and thus be particularly useful in sectors such as aerospace;
- d.** in the biomedical field graphene could be used in the design of ultra-sensitive sensors (electronic

noses) capable of detecting minute quantities of chemicals or biomolecules, making them useful, for example, for analysing the breath exhaled by patients and diagnosing the presence of a respiratory disease. Furthermore, this material could be of particular interest in the design of neural implant devices to detect, treat and monitor (by means of electrical stimulation) a range of diseases of the central and peripheral nervous system.

These are just some of the possible applications of graphene and uninterrupted collaboration between academia and industry will be crucial to direct research efforts towards the most promising applications.



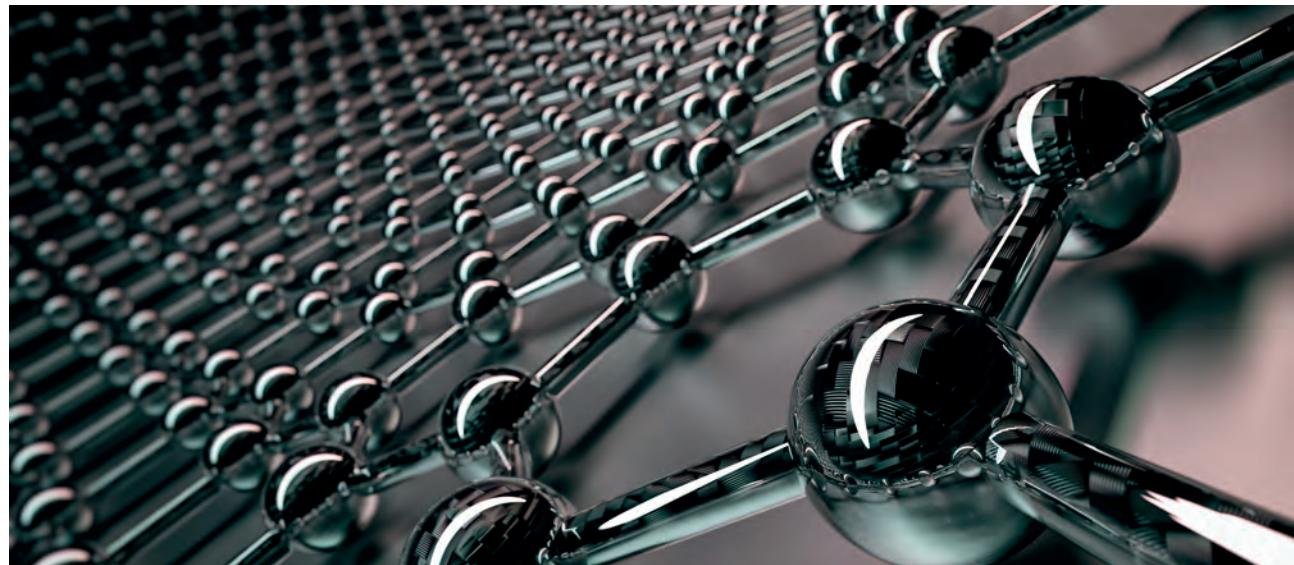
**E**l grafeno es un material que se despliega en un plano, formado por una sola capa de átomos de carbono ordenados en una rejilla hexagonal. Consiste en una lámina sumamente fina que se extrae del grafito (el material utilizado para la mina de los lápices), y en virtud de su combinación única de propiedades es un material extremadamente innovador. Efectivamente, el grafeno tiene una gran conductividad eléctrica y térmica, pero también una gran resistencia mecánica, superior, por ejemplo, a la del acero, y, al mismo tiempo, es un material extremadamente fino, ligero y más elástico que el caucho. Además, tiene una gran transparencia a la luz (sólo absorbe algo más del 2% de ésta). Es evidente que su versatilidad ha suscitado el interés de muchos científicos, abriendo el camino a una am-

plia gama de aplicaciones:

- a.** en el sector de la electrónica y la energía, pues representa el mejor candidato para sustituir al silicio en la producción de materiales electrónicos de nueva generación; además, puede ser útil para mejorar la seguridad de las baterías de litio aumentando su capacidad de carga, así como su vida útil;
- b.** gracias a su transparencia, se podría utilizar para fabricar paneles solares innovadores que sustituyan a los cristales de las ventanas;
- c.** por su ligereza, se podría utilizar para reforzar materiales compuestos sin aumentar su peso, por lo que sería especialmente útil en sectores como el aeronáutico y el aeroespacial;
- d.** en el sector biomédico, el grafeno se podría utilizar en el diseño de sensores

ultrasensibles (narices electrónicas) capaces de detectar cantidades ínfimas de sustancias químicas o biomoléculas, que serían útiles, por ejemplo, para analizar el aliento exhalado por los pacientes y diagnosticar la presencia de una enfermedad respiratoria. Además, este material podría interesar especialmente para el diseño de dispositivos de implante neural para detectar, tratar y monitorear (mediante estimulación eléctrica) una serie de enfermedades del sistema nervioso central y periférico.

Estas son sólo algunas de las posibles aplicaciones del grafeno, y la colaboración continua entre el mundo académico y la industria será fundamental para dirigir los esfuerzos de la investigación hacia las aplicaciones más prometedoras.





## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il Notiziario Allergologico è una pubblicazione quadriennale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline a essa correlate, rivolta ai Medici e ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati con il Direttore responsabile e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Direttore responsabile o della Redazione.

- I manoscritti per la pubblicazione devono essere inviati tramite posta elettronica a:  
[redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.
- Il testo dovrà essere in formato Word o analogo, senza usare programmi di impaginazione specifici.
- Le illustrazioni, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in file separati (formati JPG, TIFF, PDF).

Notiziario Allergologico is a quarterly publication for updates in the field of Allergology and related disciplines, aimed at Physicians and Researchers. Notiziario Allergologico does not publish experimental articles, but updates and reviews agreed upon with the Editor in Chief and Authors, both in content and length. The statements and opinions expressed in the articles are those of the Authors and do not necessarily express the views of the Editor in Chief or the Editorial Staff.

- Manuscripts for publication should be sent by e-mail to:  
[redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
In manuscripts, in addition to the Authors' full name, the Authors' affiliation and the mailing address of the Author to whom the drafts will be sent must be indicated.
- The text should be in Word or similar format, without using specific layout programs.
- Illustrations, photographs and tables should be saved and sent in separate files (JPG, TIFF, PDF formats).

El Notiziario Allergologico es una publicación cuatrimestral de actualización en el sector de la Alergología y disciplinas afines, dirigida a Médicos e Investigadores. El Notiziario Allergologico no publica artículos experimentales, sino actualizaciones y revisiones concertadas con el Director editorial y los Autores, tanto en contenido como en extensión. Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos son las de los Autores y no reflejan necesariamente la opinión del Director editorial o de la Redacción.

- Los manuscritos para la publicación deben enviarse por correo electrónico a:  
[redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
En los manuscritos, además del nombre completo del Autor o Autores, deberá figurar su afiliación y la dirección postal del Autor a la que se enviarán los borradores.
- El texto debe estar en formato Word o similar, sin utilizar programas específicos de maquetación.
- Las ilustraciones, las fotografías y las tablas deben guardarse y enviarse en archivos separados (formatos JPG, TIFF, PDF).

Scarica, tramite QR code,  
le istruzioni per gli autori  
in formato PDF.



ITALIANO

Download, via QR code,  
instructions for authors  
in PDF format.



ENGLISH

Descarga, mediante código QR,  
instrucciones para autores  
en formato PDF.



ESPAÑOL

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



**Lofarma**  
1945

Viale Cassala, 40 - 20143 Milan, Italy

