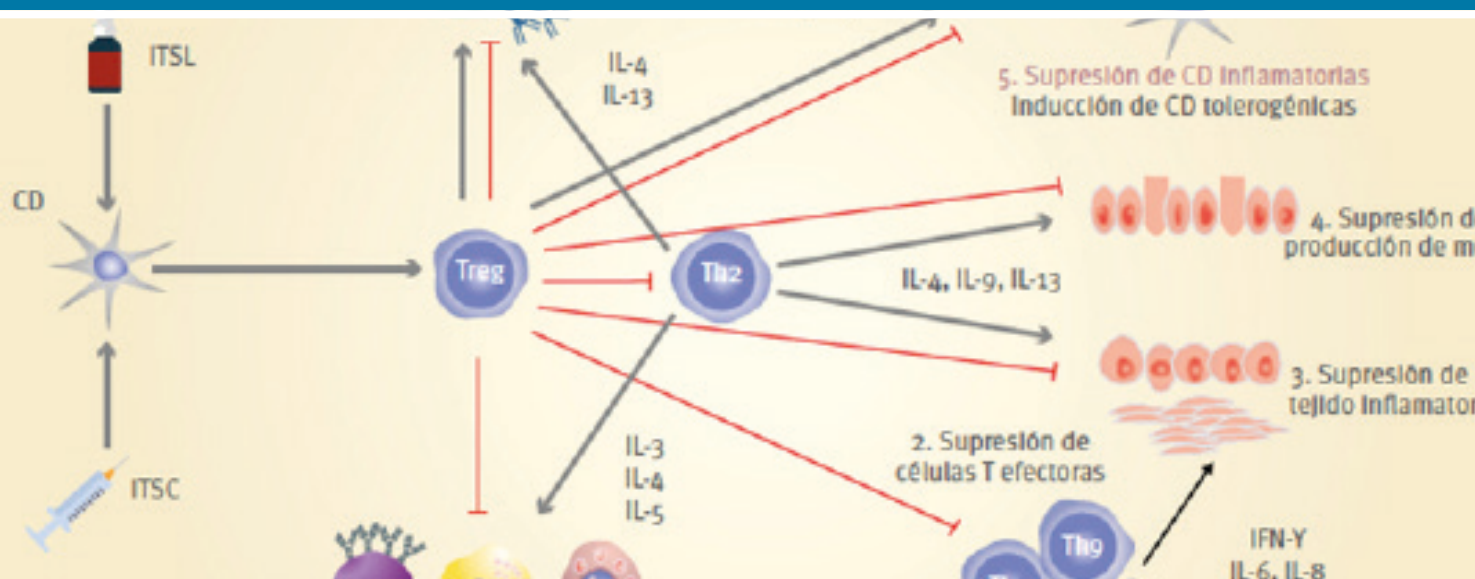


Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 52 - Suplemento I - Año 2021



EDITORIAL

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento de la rinitis alérgica en adultos en Argentina. Documento de actualización

Publicación Oficial de

AAeIC

Asociación Argentina
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Peruana
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



AAIC

Editores

Juan Carlos Muiño, Pablo Moreno

Editores Asociados

Adrián Kahn, Maximiliano Gómez

Secretarios de Redacción

Julio Orellana, Mónica Marocco, Cora Onetti

Comité Consultivo

Ansotegui, Ignacio J. (España)

Ardusso, Ledit R. F. (Rosario)

Báez, José Ricardo (Mendoza)

Beltramo, Dante (Córdoba)

Bottasso, Oscar (Rosario)

Bózzola, Martín (Buenos Aires)

Calvo Gil, Mario (Chile)

Cejas, Arturo Hugo (Córdoba)

Crisci, Carlos D. (Rosario)

Curet, Carlos A. (Córdoba)

Docena, Guillermo H. (La Plata)

Gargiulo, Pascual Ángel (Mendoza)

Isasi, Sadí Cossy (Córdoba)

Juárez, Claudio Patricio (Córdoba)

Juncos, Luis (Córdoba)

Lozano, Alejandro (Córdoba)

Máspero, Jorge F. (Buenos Aires)

Neffen, Hugo E. (Santa Fe)

Parisi, Claudio A. S. (Buenos Aires)

Penissi, Alicia Beatriz (Mendoza)

Saranz, Ricardo J. (Córdoba)

Schuhl, Juan F. (Uruguay)

Serra, Horacio M. (Córdoba)

Esta publicación es propiedad de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

Registro de propiedad intelectual en trámite

Publicación indexada en LILACS, LATINDEX y THOMSON REUTERS

ISSN 1515-9825

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.
Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594°
Afilada a la International Association of Allergy and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (C1091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina
Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680
secretaria@aaaic.org.ar | aaaic@aaaic.org.ar | <http://www.archivos.alergia.org.ar>

La revista Archivos de Alergia e Inmunología Clínica tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente.

Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los respectivos responsables.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.
Piedras 1333 2° C (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina
tel./fax (5411) 4362-1600 | e-mail info@publat.com.ar | <http://www.publat.com.ar>

SUMARIO

Summary

EDITORIAL | EDITORIAL

6

EDITORIAL

Editorial

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

UPDATE ARTICLE

7

TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA EN ADULTOS EN ARGENTINA.

DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN

Treatment of allergic rhinitis in adults in
Argentina. Update document

Daniel Vazquez, Cora Isabel Onetti, Pablo Moreno,
Alejandro Berardi, Fabián Dabove, Juan Carlos
Ivancevich, Ricardo Zwiener, Jorge Álvarez, Anahí Yáñez,
R. Maximiliano Gómez, Ledit Arduoso, Claudio Fantini

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

RULES OF PUBLICATIONS

37

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

EDITORIAL

Alrededor del 20% de la población mundial sufre rinitis alérgica. Esto nos indica que es una enfermedad muy frecuente. Además, impacta en el desarrollo de otras condiciones patológicas tales como asma bronquial o aterosclerosis. Todo esto hace que la producción de la enfermedad y cómo frenar o prevenir su desarrollo permite disminuir o morigerar sus efectos e indirectamente la presentación de enfermedades respiratorias tales como asma, cardiovasculares y trombo-sis del SNC.

Esta enfermedad es, para muchas personas, debilitante y también pobremente comprendida e investigada entre las patologías humanas, por considerar escaso su impacto en la salud y la enfermedad.

Esto hace que se debe tomar en cuenta y en forma seria a esta patología, la rinitis, considerada como una expresión banal de las enfermedades alérgicas. Está establecido que la activación de los macrófagos, eosinófilos, linfocitos, mastocitos y citocinas diversas liberadas producen inflamación activando la liberación de histamina y leucotrienos, y estos son el nexa con la aterosclerosis que se manifiesta en las arterias carótidas y femorales. Estudios de Poeckel et al., han demostrado su importancia en la aterogénesis.

También en la evolución del asma está unida al concepto de unidad del epitelio del aparato respiratorio.

El mayor obstáculo para el avance del conocimiento de la rinitis es la dificultad para obtener muestras de tejidos biológicos en orden de investigar el problema.

El sistema inmunológico desarrolla una importante actividad en esta patología, pero menos investigada que el asma bronquial.

Su expresión clínica es poco apreciada como condición inflamatoria de la mucosa nasal expresada como prurito, estornudos, rinorrea y congestión nasal. Está asociada a IgE específica para alérgenos de dentro o fuera de la casa.

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA EN ADULTOS EN ARGENTINA. DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN

La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad alérgica más frecuente. La prevalencia en adultos es del 20.5% entre los 20 y 40 años en Argentina. Integrantes del Comité Científico de Rinitis y Vía Aérea Superior de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica revisaron evidencia científica para actualizar las normativas terapéuticas de RA en adultos. La clasificación y categorización de RA se encuentra actualmente en revisión en todo el orbe. Es necesario realizar diagnóstico diferencial con otras rinitis no alérgicas, y confirmarlo en base a historia clínica, examen físico, determinación de biomarcadores y/o testificación cutánea. El tratamiento no farmacológico incluye educación y pautas de control ambiental para alérgenos (ácaros, hongos anemófilos, epitelio de animales y pólenes). Se propone tratamiento farmacológico escalonado de acuerdo al control de la enfermedad. Los anti-histamínicos de segunda generación no sedativos son la primera línea de tratamiento. Si los síntomas no ceden se puede asociar a descongestivos orales por corto tiempo. Los corticoides nasales inhalados son la primera elección en formas moderadas y graves. Los antileucotrienos son la segunda opción. La inmunoterapia alérgica está reservada para síntomas moderados-severos, asociados o no a conjuntivitis, provocados por exposición a alérgenos identificados, cuando el control es inadecuado con las medidas de evitación y farmacológicas apropiadas. Los agentes biológicos no están aprobados para el tratamiento de la RA como enfermedad aislada, salvo si está acompañada de otra comorbilidad alérgica. Este documento alerta de la importancia del diagnóstico precoz, el uso racional del tratamiento farmacológico escalonado y la inmunoterapia específica.

Daniel Vazquez, Cora Isabel Onetti, Pablo Moreno, Alejandro Berardi, Fabián Dabove, Juan Carlos Ivancevich, Ricardo Zwiener, Jorge Álvarez, Anahí Yáñez, R. Maximiliano Gómez, Ledit Arduoso, Claudio Fantini

Alrededor del 20% de la población mundial sufre rinitis alérgica. Esto nos indica que es una enfermedad muy frecuente. Además, impacta en el desarrollo de otras condiciones patológicas tales como asma bronquial o aterosclerosis. Todo esto hace que la producción de la enfermedad y cómo frenar o prevenir su desarrollo permite disminuir o morigerar sus efectos e indirectamente la presentación de enfermedades respiratorias tales como asma, cardiovasculares y trombosis del SNC.

Esta enfermedad es, para muchas personas, debilitante y también pobremente comprendida e investigada entre las patologías humanas, por considerar escaso su impacto en la salud y la enfermedad.

Esto hace que se debe tomar en cuenta y en forma seria a esta patología, la rinitis, considerada como una expresión banal de las enfermedades alérgicas. Está establecido que la activación de los macrófagos, eosinófilos, linfocitos, mastocitos y citocinas diversas liberadas producen inflamación activando la liberación de histamina y leucotrienos, y estos son el nexo con la aterosclerosis que se manifiesta en las arterias carótidas y femorales. Estudios de Poeckel et al., han demostrado su importancia en la aterogénesis.

También en la evolución del asma está unida al concepto de unidad del epitelio del aparato respiratorio.

El mayor obstáculo para el avance del conocimiento de la rinitis es la dificultad para obtener muestras de tejidos biológicos en orden de investigar el problema.

El sistema inmunológico desarrolla una importante actividad en esta patología, pero menos investigada que el asma bronquial.

Su expresión clínica es poco apreciada como condición inflamatoria de la mucosa nasal expresada como prurito, estornudos, rinorrea y congestión nasal. Está asociada a IgE específica para alérgenos de dentro o fuera de la casa. Esta inflamación tiene múltiples blancos de acción y exacerba el asma bronquial, aumenta la efusión de la otitis media, se expresa sobre la conjuntiva, está presente en la inducción de rino-sinusitis crónica. También se debe tener en cuenta lo expresado más arriba: su efecto sobre aterosclerosis y lesiones vasculares y efectos serios sobre la salud del paciente.

Las modalidades de tratamiento propuestas en esta revisión van desde los clásicos antihistamínicos, antileucotrienos, corticosteroides locales y a veces sistémicos, al uso adecuado de la inmunoterapia específica.

También se abre un nuevo acápice de los tratamientos, el uso de nuevos medicamentos usados para la inflamación y en especial los biológicos permiten disminuir o anular los efectos adversos de esta inflamación. Su único problema es el costo.

La calidad de vida tiene como impacto una correcta dirección en el tratamiento de la rinitis alérgica y prevención de complicaciones.

Se espera que esta importante puesta al día sirva para estudiar y tratar esta patología y prevenir las complicaciones que ella tiene, por haber sido siempre considerada como una patología secundaria dentro de la patología médica.

Dr. Juan Carlos Muíño

Editor de AAeIC

TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA EN ADULTOS EN ARGENTINA. DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN

Treatment of allergic rhinitis in adults in Argentina. Update document

Daniel Vazquez¹, Cora Isabel Onetti¹, Pablo Moreno², Alejandro Berardi³, Fabián Dabove⁴, Juan Carlos Ivancevich⁵, Ricardo Zwiener⁶, Jorge Álvarez⁷, Anahí Yáñez⁸, R. Maximiliano Gómez⁹, Ledit Ardusso¹⁰, Claudio Fantini¹¹

RESUMEN

La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad alérgica más frecuente. La prevalencia en adultos es del 20.5% entre los 20 y 40 años en Argentina. Integrantes del Comité Científico de Rinitis y Vía Aérea Superior de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica revisaron evidencia científica para actualizar las normativas terapéuticas de RA en adultos. La clasificación y categorización de RA se encuentra actualmente en revisión en todo el orbe. Es necesario realizar diagnóstico diferencial con otras rinitis no alérgicas, y confirmarlo en base a historia clínica, examen físico, determinación de biomarcadores y/o testificación cutánea. El tratamiento no farmacológico incluye educación y pautas de control ambiental para alérgenos (ácaros, hongos anemófilos, epitelio de animales y pólenes). Se propone tratamiento farmacológico escalonado de acuerdo al control de la enfermedad. Los antihistamínicos de segunda generación no sedativos son la primera línea de tratamiento. Si los síntomas no ceden se puede asociar a descongestivos orales por corto tiempo. Los corticoides nasales inhalados son la primera elección en formas moderadas y graves. Los antileucotrienos son la segunda opción. La inmunoterapia alérgica está reservada para síntomas moderados-severos, asociados o no a conjuntivitis, provocados por exposición a alérgenos identificados, cuando el control es inadecuado con las medidas de evitación y farmacológicas apropiadas. Los agentes biológicos no están aprobados para el tratamiento de la RA como enfermedad aislada, salvo si está acompañada de otra comorbilidad alérgica. Este documento alerta de la importancia del diagnóstico precoz, el uso racional del tratamiento farmacológico escalonado y la inmunoterapia específica.

Palabras claves: rinitis alérgica, adultos, inmunoterapia alérgico específica.

ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) is the most common allergic disease. The prevalence in adults in Argentina is 20.5%. Given this situation, members of the scientific committee of Allergic Rhinitis of the Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica reviewed scientific evidence to update the therapeutic patterns of this pathology in adult population. The classification and categorization of the RA is in full review nowadays at the global level. It is necessary to make a differential diagnosis with other nonallergic rhinitis, and confirm the AR based on the clinical history, the physical examination, the determination of biomarkers, skin test and radiology. Non-pharmacological treatment includes education and environmental control guidelines for allergens such as mites, fungi, animal epithelium and pollens. A step-by-step pharmacological treatment is proposed according to the control in the disease. Second-generation anti-histamines are the first line of treatment. The association with oral decongestants is recommended only if symptoms don't improve, by short time. Intra-nasal corticosteroids are the first-choice in moderate and severe forms. Anti-leukotrienes are the second option. Allergic immunotherapy is indicated in moderate to severe AR, associated or not with conjunctivitis, due to exposition of identified allergen, when AR is not controlled with properly evitation and pharmacologic strategies. Biologic agents are not recommended in AR as unique clinical presentation, except is associated with another allergic comorbidity. This document alerts physicians to the importance of early diagnosis, the rational use of stepped pharmacological treatment and specific immunotherapy in adults.

Key words: allergic rhinitis, adults, allergen-specific immunotherapy.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52 Supl 1:7-36

1. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Buenos Aires, Argentina.
2. Administración de Fundales. Buenos Aires, Argentina.
3. Instituto de Asma, Alergia y Enfermedades Respiratorias. Corrientes, Argentina.
4. Centro de investigación CEMLO (Centro de Especialidades Médicas Lobos), Buenos Aires, Argentina.
5. Universidad del Salvador, Facultad de Medicina. Buenos Aires, Argentina.
6. Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.
7. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Villa María. Córdoba, Argentina.
8. Centro de Investigaciones en Enfermedades Alérgicas y Respiratorias-InAER.
9. Fundación Ayre. Salta, Argentina.
10. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.
11. Hospital Alende y Clínica Colón. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Daniel Vazquez. drdovazquez@gmail.com
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.
Recibido: XXX | Aceptado: XXX

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas abarcan un abanico de patologías entre las que se destacan, por su prevalencia, rinitis alérgica (RA), conjuntivitis alérgica, asma, urticaria, ecema atópico, alergia alimentaria, alergia a insectos y alergia a fármacos.

Clásicamente en la enfermedad alérgica se pone en marcha un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad tipo I, donde el individuo atópico genera anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) contra determinadas proteínas denominadas alérgenos. Los individuos atópicos tienen una predisposición genética para producir anticuerpos IgE contra alérgenos ambientales comunes¹.

En este sentido la RA es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal cuyos síntomas característicos son el prurito, los estornudos, la rinorrea y la obstrucción na-

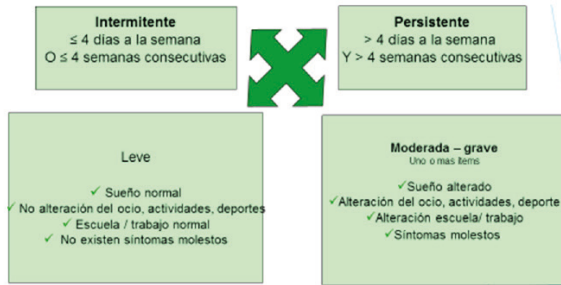


Figura 1. Clasificación ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) de la rinitis alérgica. Adaptado Brozek et al.¹⁰

sal. Es la enfermedad alérgica respiratoria crónica más frecuente en la mayor parte del mundo y se estima que afecta aproximadamente a 600 millones de personas². Es en general una enfermedad subdiagnosticada y subtratada a pesar de que los síntomas nasales pueden resultar invalidantes si son severos y persistentes. La RA produce alteración del sueño, ausentismo escolar o laboral y elevados gastos directos e indirectos en salud.

Se asocia frecuentemente con otras comorbilidades como sinusitis, hipertrofia adenoidea, conjuntivitis, otitis media y especialmente asma, ocasionando deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes². En este documento se realiza una revisión y puesta al día de la bibliografía más relevante, acorde con el criterio de los autores.

PREVALENCIA

Los estudios coinciden en indicar una tendencia al alza de la prevalencia, especialmente en los países en desarrollo, probablemente relacionada con el medio ambiente, los cambios climáticos y la adopción de un estilo de vida occidental urbanizado³. La prevalencia tiene su pico de la segunda a la cuarta década de la vida y luego disminuye gradualmente. La frecuencia de sensibilización a alérgenos inhalados está aumentando y en la actualidad es superior al 40% en numerosas poblaciones de Estados Unidos y Europa⁴. La prevalencia de la RA en Estados Unidos es de aproximadamente 15% con base en el diagnóstico médico y de hasta 30% conforme a la percepción subjetiva de los síntomas nasales⁴. Aunque su prevalencia ha aumentado en todo el mundo, los resultados del *International Study of Asthma and Allergies (ISAAC)* I y III sugieren que el incremento sería aún mayor en América Latina en comparación con el de otras regiones⁵. En Argentina, según el estudio ISAAC fase III, 34,9% de escolares entre 13 y 14 años se encuentran afectados, pudiéndose inferir que hay más de 800.000 adolescentes que sufren RA⁶. La rinitis, incluso en ausencia de atopía, es un poderoso predictor de aparición de asma en adultos⁷.

El Comité Científico de Rinitis y Vía Aérea Superior de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) realizó una encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina (estudio PARA)⁸. Se encuestaron 3200 participantes: 51,8% del sexo femenino, 37,6% tenía entre cinco y 19 años y 62,4% entre 20 y 44 años⁸. La prevalencia global de síntomas de rinitis alérgica fue de 20,5%; los síntomas más frecuentes fueron los estornudos (58,5%) y la congestión nasal (51,4%). En general, el 44,3% de los participantes tenía antecedentes familiares de alergia. La rinitis alérgica fue más frecuente en las mujeres; la prevalencia fue de 22,3% en el grupo de cinco a 19 años y de 19,4% en el de 20 a 44 años ($p=0,0545$); 63,8% de los participantes con síntomas no tenía diagnóstico médico⁸.

Finalmente, el impacto sanitario y económico de las enfermedades alérgicas está aumentando rápidamente y se necesitan cambios en las estrategias para su manejo⁹. Su influencia reduce al menos en un tercio la capacidad de desempeño laboral y escolar⁹. La RA tiene un impacto negativo en la vida social, el sueño y la productividad⁹.

CLASIFICACIÓN

La primera guía basada en evidencias, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*, se implementa en más de 70 países alrededor del mundo¹⁰. Desde su primera publicación en 2001 a la fecha se han realizado numerosas revisiones y actualizaciones¹⁰. Actualmente una nueva revisión acerca de la clasificación y categorización de la RA está en marcha, en la que se están evaluando datos a gran escala y la implementación de tecnologías emergentes para su utilización en medicina individualizada y predictiva.

La guía ARIA, de acuerdo con la duración de los síntomas, clasifica a la RA en intermitente (menos de cuatro días a la semana y menos de cuatro semanas al año) y en persistente (más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas al año). De acuerdo a la gravedad y según el compromiso clínico del paciente se la divide en (**Figura 1**)¹⁰:

- **Leve:** sueño normal, sin impedimento de la actividad diaria (deporte, tiempo libre, escolaridad, trabajo) y sin asociación mórbida.
- **Moderada-grave:** la RA afecta cualquiera de los aspectos anteriores.

En cuanto a las etiologías, además de la RA, existen la rinitis no alérgica (infecciosa, viral, bacteriana), inducida por fármacos, hormonal, rinitis no alérgica con eosinofilia, entre las más frecuentes (**Tabla 1**).

En los últimos años, la RA local (RAL) se describe como un fenotipo de rinitis que se caracteriza por producción de IgE específica y mediadores inflamatorios en la mucosa na-

TABLA I. Clasificación de la rinitis. Adaptado ARIA¹⁰.

Infeciosa
Vírica
Bacteriana
Otros agentes infecciosos
Inducida por fármacos
Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos
Otros medicamentos
Alérgica
Alérgeno responsable: perenne, estacional, laboral
Duración: intermitente, persistente
Gravedad: leve, moderada y grave
Hormonal
Ocupacional
Duración: intermitente, persistente
Gravedad: leve, moderada y grave
Otras causas
NARES (no alérgica con eosinofilia)
Por irritantes
Por alimentos
Emocional
Atrófica
Idiopática

sal, ausencia de IgE específica en el suero, pruebas cutáneas negativas y respuesta positiva a la prueba de provocación de alérgenos nasales^{11,12}.

INMUNOPATOLOGÍA

La RA es una condición relativamente homogénea, definida por una inflamación eosinofílica nasal que surge de la sensibilización de IgE a aeroalérgenos estacionales o perennes¹³.

Los pacientes con RA muestran respuestas positivas para al menos un aeroalérgeno¹⁴. En pacientes con RA, la exposición a alérgenos induce una síntesis de mucosa de IgE a través de la recombinación secuencial de cambio o *switch* de clase de células B de memoria Inmunoglobulina G+ (IgG+) ^{15,16}. La IgE producida localmente se une al receptor de alta afinidad (FcεRI) expresado en las células efectoras residentes (“sensibilización”) y posteriormente alcanza el torrente sanguíneo a través de los vasos linfáticos^{15,17}. En el torrente sanguíneo, la IgE sensibiliza los primeros basófilos circulantes y luego se distribuye por todo el organismo para unirse al FcεRI expresado en las células residentes, incluidos los mastocitos de la piel¹⁸. Después de saturar todo el sistema receptor, se puede encontrar una muestra libre en el suero de individuos con RA. Por lo tanto, la muestra sérica en pacientes con RA deriva principalmente de la mucosa nasal y no del tejido linfoide secundario¹⁹. Luego de la sensibilización, las respuestas alérgicas tipo I se inician mediante la reticulación, *cross-linking* o enlace cruzado, de las moléculas de IgE específica alérgeno, unidas a los receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI), con el alérgeno correspondiente en las células efectoras de super-

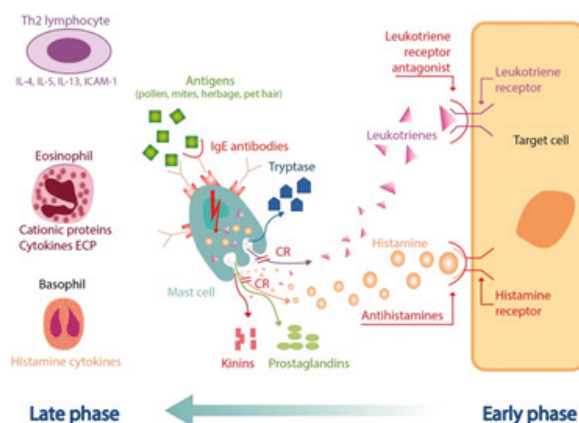


Figura 2. Fases temprana y tardía que muestran los procesos fisiopatológicos y los impulsores de la rinitis alérgica y los sitios potenciales para la intervención farmacológica. ECP: proteína catiónica de eosinófilos. ICAM-1: molécula de adhesión intercelular. IgE: inmunoglobulina E. IL: interleucina. (Acceso permitido por autor; <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)²³.

ficie. Esto inicia una serie de eventos que involucran la degranulación de mastocitos y basófilos. Las moléculas efectoras liberadas como la histamina, las proteasas, las quimiocinas y las citocinas, eventualmente dan lugar a los síntomas asociados con la enfermedad alérgica^{20,21}. Así la IgE desempeña un papel fundamental en los mecanismos reguladores básicos de la inflamación alérgica. La comprensión de las vías inflamatorias subyacentes y los endotipos de la enfermedad están impulsando la innovación hacia nuevas farmacoterapias dirigidas a mediadores críticos implicados en rinosinusopatía crónica (CRS) y RA, que incluyen las interleucinas (IL) IL-4, IL-13, IL-5, IgE e iniciadores epiteliales IL-33 y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) (Figura 2)^{22,23}.

Como se ha dicho, la patogénesis de RA implica la activación y acumulación de muchas células, incluidos los mastocitos, células T y B, basófilos, eosinófilos y células dendríticas. En la fase efectora de la RA, la unión de IgE a alérgenos en los mastocitos (enlace cruzado) conduce a la reticulación seguida de la liberación de mediadores preformados, como la histamina, y otros formados *de novo*. Los cisteinil-leucotrienos y prostaglandina D2 pueden activar específicamente células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) y, por lo tanto, vincular ILC2 con mediadores que se forman rápidamente durante los síntomas de la rinitis alérgica activa^{24,25}.

Las ILC2 se consideran una población nueva de células que inducen respuestas innatas de tipo 2 al producir las citocinas críticas de tipo Th2 IL-5 e IL-13. Se ha probado que las ILC2 desempeñan un rol clave en el desarrollo de la RA²⁶. En apoyo de este concepto, un estudio que utilizó un modelo de desafío de alérgeno nasal, detectó un aumento de

TABLA 2. Descripción general de los fenotipos y endotipos de rinitis. Adaptado de Papadopulos et al.³³

ENDOTIPOS DE RINITIS			
No Tipo 2	Tipo 2	Disfunción neurogénica	Disfunción barrera epitelial
Neutrófilos	Eosinófilos Mastocitos		
IFN- IL-17 TNF	ILC2 IgE espec. IL4-5-13	SP NK Canales TRP	TSLP Disfunción ciliar Remodelamiento
SÍNTOMAS			
			Congestión Rinorrea Picazón Hiposmia NHR
		Rinitis gustatoria	
Resfrío común		Rinitis del anciano	
	Alérgica		Rinitis con NHR
FENOTIPOS DE RINITIS*			

*severidad; duración; patrón de sensibilización; comorbilidades

ILC: célula linfocitoide innata. IR: rinitis. NHR: hiperreactividad nasal. NK: neuroquinina. SP: sustancia P. TRP: potencial receptor transitorio.

ILC2 de la mucosa nasal 6 horas después del desafío junto con un aumento en líquido nasal de IL-5, IL-13, así como quimiocinas CCL26 / eotaxin-3 y CCL17 / TARC²⁷. Estos informes sugieren que los ILC2 se reclutan temprano en la respuesta nasal a los alérgenos en las rinitis alérgicas²⁷. La TSLP es otra citocina epitelial que activa ILC2^{28,29}. Se ha encontrado que TSLP aumenta en muestras nasales de pacientes con RA, lo que sugiere que también puede tener un papel en las respuestas de ILC2 en RA^{30,31}.

Actualmente, hay evidencia de que IL-33 combinado con TSLP puede activar sinérgicamente las ILC2 humanas³². La **Tabla 2** muestra los diferentes endotipos reconocidos, cuyas manifestaciones clínicas advertimos como fenotipos³³. Similar al asma, una respuesta inmune tipo 2 y un endotipo de respuesta inmune no tipo 2 se pueden describir para rinitis. Los endotipos de disfunción de la barrera neurogénica y epitelial son particularmente relevantes para la rinitis. Prácticamente sin dificultades podemos describir el endotipo de respuesta Th2 cuyos biomarcadores resultan accesibles (recuento de eosinófilos e IgE específica para alérgenos).

La rinitis no alérgica (RNA) puede subdividirse en endotipos *inflamatorios, neurológicos e idiopáticos*^{29,33-36}. Se desconoce la prevalencia de los diferentes endotipos de RNA y esta área requerirá investigación en el futuro. El endotipo *inflamatorio* incluye dos subendotipos claros: la rinitis alérgica local (LAR) y el síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES)^{33,36}. Estos dos generalmente tienen un endotipo Th2 que implica un aumento de eosinófilos, IL-5, IL-4, IL-13 y, en el caso de LAR, IgE específica^{29,33}. Este endotipo también puede incluir el fenotipo ambiental (ocupacional, tabaquismo), con sustancias de bajo peso molecular que inician una respuesta Th2 por medio de TSLP, IL-33, etc., el endotipo inflamatorio inducido por fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, aspirina) y la rinitis hormonal que implica la sobreexpresión del receptor H₁ de histamina^{33,34}.

También es importante entender que el mecanismo subyacente de la RNA también puede estar presente en la RA. Cuando hay una sensibilización estacional a los alérgenos acompañada de síntomas perennes, los síntomas fuera de la temporada de polen pueden ser el resultado de una inflamación alérgica continua, mínima y persistente, o el mismo mecanismo subyacente que en el RNA puede ser responsable de los síntomas^{29,37}.

Los estudios para evaluar marcadores celulares o moleculares individuales (o combinaciones de estos marcadores) con el objetivo de definir los endotipos de RA y RNA son escasos^{22,38}. Desafortunadamente es difícil combinar los datos de estos estudios debido a las diferencias en los criterios de inclusión que resultaron en fenotipos poco claros. En términos generales, estos estudios han identificado principalmente diferencias entre RA y RNA que están vinculadas a células y marcadores relacionados con la inflamación de IgE en RA: IgE total y específica, eosinófilos, mastocitos e IL-5³⁹. Sin embargo, algunos de estos estudios mostraron niveles comparables de inflamación alérgica en pacientes con RA y RNA, posiblemente indicando alguna forma de inflamación alérgica local en estos pacientes con RNA^{40,41}. En los casos en que se estudió al paciente con rinitis idiopática, se descubrió que los niveles de células o mediadores inflamatorios eran los mismos que en los controles sanos.

RINITIS ALÉRGICA LOCAL

Hace tiempo que se ha demostrado la producción local de anticuerpos IgE específicos en pacientes con RA con pruebas cutáneas negativas⁴².

La RAL, también llamada rinitis entópica, es un fenotipo distinto caracterizado por la presencia de síntomas nasales de RA en pacientes no atópicos con prueba cutánea negativa, IgE indetectable específica del suero contra alérgenos inhalantes, pero con prueba positiva de provocación de alérgenos nasales. La RAL es una forma de rinitis crónica con

producción localizada de IgE específica de antígeno para aeroalérgenos comunes como el ácaro del polvo doméstico y el polen de hierba. El mecanismo para RAL implica la exposición a alérgenos, la producción de IgE específica en la mucosa nasal y una respuesta inflamatoria Th2 localizada⁴³. Los individuos con RAL muestran una inflamación eosinofílica nasal tras la exposición al alérgeno con un rápido aumento y disminución de la triptasa en las secreciones nasales, mientras que la proteína catiónica eosinofílica (ECP) aumenta progresivamente durante las siguientes 24 horas^{29,44}.

MICROBIOTA Y SU IMPLICANCIA EN LA RINITIS ALÉRGICA

La microbiota humana está constituida por más 300 millones de especies que habitan en perfecta simbiosis con nuestro organismo, y de esta sinergia, mediante efectos inmunomoduladores, permite una adecuada interacción. El microbioma humano consiste en genomas colectivos de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que viven en el cuerpo humano y desempeña un papel clave en la salud y la inmunidad⁴⁵.

Recientemente, han surgido múltiples estudios sobre la microbiota humana y su papel en el desarrollo de la enfermedad. La investigación actual sugiere que la cavidad nasal es un reservorio importante para los patógenos oportunistas, que luego pueden extenderse a otras secciones del tracto respiratorio y participar en el desarrollo de afecciones como rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, asma, neumonía y otitis media. Sin embargo, el conocimiento de cómo los cambios en la microbiota nasal originan afecciones nasofaríngeas y respiratorias aún es incipiente. La investigación actual sugiere que los pacientes con diferentes fenotipos de rinosinusitis crónica poseen distintos perfiles de microbiota nasal que influyen en la respuesta inmune y pueden usarse en el futuro como biomarcadores de la progresión de la enfermedad. La intervención probiótica también puede tener un papel prometedor en la prevención y el tratamiento complementario de las infecciones agudas del tracto respiratorio y la RA, respectivamente. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir el papel de los probióticos en la rinosinusitis crónica⁴⁶.

La cavidad nasal humana alberga bacterias comensales que suprimen la colonización oportunista de patógenos al competir por un espacio y nutrientes limitados e incluso puede producir compuestos tóxicos que inhiben o matan directamente a los microorganismos competidores⁴⁷. Sin embargo, la distinción entre bacterias comensales y patógenas a menudo es ambigua, ya que algunos microorganismos, como *Staphylococcus aureus*, pueden ser tanto patógenos, oportunistas, comensales, como versátiles, causantes de morbilidad significativa e incluso mortalidad⁴⁸.

La microbiota normal es muy difícil de evaluar dado que cada individuo tiene una microbiota con características propias. Sin embargo, la cavidad nasal es una interfaz importante para el entorno externo. Durante la inspiración, las vías aéreas están expuestas a contaminantes, aeroalérgenos, microbios y esporas de hongos. El tracto respiratorio humano es organizado en dos secciones distintas: el tracto respiratorio superior y el tracto respiratorio inferior. El tracto respiratorio superior abarca las narinas, vestíbulo, cornete inferior, cornete medio, cornete superior, senos paranasales, nasofaringe y la sección de la laringe localizada encima de la cuerda vocal. La nariz está habitada por una amplia variedad de bacterias patógenas e inofensivas potenciales⁴⁹. Esta naturaleza diversa puede ser atribuible a factores localizados (temperatura y humedad) y posición en el tracto respiratorio⁴⁹. Se ha observado que en las narinas anteriores han disminuido los niveles de biodiversidad del microbioma en comparación con el meato medio y los recessos esfenoidales⁴⁹. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la biodiversidad entre el meato medio y los recessos esfenoidales, que difieren en la ubicación, pero ambos tienen cilios pseudoestratificados epitelio columnar. En contraste, las narinas anteriores están revestidas con epitelio escamoso queratinizado y glándulas sebáceas que producen sebo y esto puede tener un impacto en la diversidad bacteriana^{49,50}. Sin embargo, un estudio reciente no detectó diferencias significativas en la diversidad bacteriana del meato medio, el cornete inferior y narinas anteriores de individuos sanos.

El microbioma de las narinas anteriores en adultos sanos está dominado por tres filos de bacterias: *Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*⁵⁰. En 2014, Zhou et al. examinaron las narinas anteriores de 236 adultos sanos, usando un hisopo nasal⁵¹. La microbiota de las narinas anteriores se clasifica en cuatro perfiles de género distintos a través de una abundancia de *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* o *Moraxella*⁵¹. El meato medio ha sido examinado por Ramakrishnan et al. en 28 adultos sanos⁵². Estas áreas poseían diversas comunidades bacterianas, siendo los microorganismos más abundantes *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes*⁵². El microbioma nasal del adulto sano se caracteriza mejor que en condiciones de enfermedad⁵³. Las etapas del desarrollo del microbioma nasal requieren más investigación. Anteriormente se creía que los recién nacidos estaban completamente libres de microorganismos en el útero, y que comenzaba el desarrollo de microbioma nasal al salir del útero, pero esto ha sido cuestionado⁵³.

Jiménez et al. demostraron que el tratamiento oral de ratones preñados con bacterias genéticamente marcadas resultó en la bacteriotransferencia al meconio de la descendencia⁵⁴. Esto fue apoyado en humanos por Rautava et al., quienes demostraron que el consumo de probióticos du-

rante el embarazo alteró los genes que codifican el receptor tipo Toll en el meconio de los recién nacidos en comparación con los controles⁵⁵. Los estudios sugieren que la colonización del intestino comienza antes del nacimiento y que factores típicos que pueden afectar el desarrollo del microbioma incluyen modo de nacimiento, lactancia materna, exposición ambiental, antibióticos e inhalación de humo⁵⁶.

El desarrollo del microbioma nasal puede comenzar antes del parto; los microorganismos se pueden detectar en el tejido nasofaríngeo de los recién nacidos sanos minutos después del nacimiento, independientemente del modo de parto⁵⁶.

RINITIS ALÉRGICA Y EL MICROBIOMA DE LA NARIZ

El microbioma nasal podría funcionar potencialmente en un papel importante de protección de barrera RA y regulación inmune de respuestas localizadas. Un estudio evaluó el microbioma nasosinusal durante el cambio de estaciones de polen. Examinaron 20 pacientes con RA estacional (RAE) y 19 individuos no alérgicos con hisopos guiados endoscópicamente del meato medio y el vestíbulo antes y durante la temporada de polen⁵⁷. Los pacientes con RAE habían aumentado la diversidad bacteriana dentro de la temporada de polen y una correlación positiva con el aumento de eosinófilos nasales en el meato medio en comparación con los participantes no alérgicos. Antes de la temporada de polen, los grupos de estudio no mostraron diferencias significativas. Del mismo modo, no se observaron cambios en la biodiversidad dentro de los participantes antes y durante la temporada de polen⁵⁷. Estos resultados son contradictorios porque la mayor diversidad bacteriana es a menudo asociada con un microbioma sano, como lo sugieren las hipótesis de la biodiversidad y la microflora^{58,59}.

Por otro lado, Cope et al. usaron la secuenciación del gen *16S* rRNA para analizar muestras recolectadas durante la cirugía endoscópica de seno en pacientes con CRS y controles sanos, determinándose que los pacientes con CRS se pueden dividir en subgrupos distintos con patrones específicos de colonización bacteriana, vías genéticas enriquecidas de forma única y respuestas inmunitarias del huésped distintas⁶⁰. El subgrupo que contiene predominantemente Streptococcaceae evocó respuestas proinflamatorias Th1 y codificó principalmente una ruta del gen de la biosíntesis de ansamicina⁶⁰. El subgrupo que contenía principalmente Pseudomonadaceae también evocó respuestas proinflamatorias Th1, pero codificó rutas del gen del metabolismo del triptófano⁶⁰. El subgrupo que contiene predominantemente Corynebacteriaceae codificó peroxisoma, vías de señalización del receptor γ activadas por el proliferador, con una expresión mejorada de IL-5 y una incidencia sig-

nificativamente mayor de pólipos nasales. Estos hallazgos respaldan la idea de que el microbioma nasal en pacientes con CRS no sólo puede influir en el fenotipo del CRS sino también modular la respuesta inmune⁶⁰.

Múltiples estudios han definido progresivamente el impacto del microbioma nasal en la inmunidad del huésped y la protección contra patógenos oportunistas como *S. aureus*, rinovirus y virus de la influenza-1^{61,62}. La interacción entre el virus de la influenza y las células epiteliales está mediada por comunidades bacterianas complejas entre otros factores, que regulan la respuesta inmune innata y adaptativa del huésped e influyen en el riesgo de infección⁶¹. A su vez, esta respuesta inmune del huésped contra virus respiratorios puede provocar cambios protectores en el microbioma respiratorio y nasofaríngeo^{63,64}.

También se ha demostrado que la infección por el virus de la influenza A modifica la estructura comunitaria del microbioma, con un aumento de bacterias patógenas⁶¹⁻⁶⁵. Salk y col. realizaron un ensayo experimental en humanos en el que se administró a adultos sanos la vacuna contra la influenza atenuada viva intranasal⁶⁶. Se observó un aumento significativo en la riqueza de taxones, así como una variación en la producción de anticuerpos de inmunoglobulina A (IgA) específica de influenza⁶⁶. De Lastours y col. mostraron que los adultos con infección por el virus de la influenza expresaron un aumento en el transporte nasal de *Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus*⁶⁷. Específicamente se ha demostrado que *S. pneumoniae* establece una relación mutuamente beneficiosa con el virus de la influenza, con estudios que sugieren que la infección por el virus de la influenza A puede mejorar transmisión de *S. pneumoniae*^{68,69}. Wen et al. descubrieron que la microbiota nasofaríngea de pacientes con infección por el virus de la influenza A difiere de los controles sanos, y los pacientes con el virus de la influenza A muestran un predominio de *Streptococcus*, *Phyllobacterium*, *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Dolosigranulum*⁷⁰. A su vez, *S. pneumoniae* puede secretar proteasas que activan la hemaglutinina viral e incluso modulan la respuesta inmune innata del huésped para facilitar la infección por el virus de la influenza A⁶⁸⁻⁷¹.

Otros virus también están asociados con cambios en el microbioma nasal. Fan et al. observaron un aumento en la densidad neumocócica después de la infección por rinovirus⁷². Wolter et al. descubrieron que después de una infección de virus respiratorio por virus de la gripe, adenovirus o rinovirus había una elevación en la densidad de colonización por *S. pneumoniae* y mayor riesgo de neumonía neumocócica invasiva⁷³.

El microbioma nasal también puede influir y modular la infección por otros virus. Rosas Salazar et al. encontraron diferencias significativas en la composición taxonómica y la abundancia entre lactantes infectados con rinovirus hu-

mano y virus sincitial respiratorio⁷⁴. Toivonen et al. descubrieron que la microbiota nasofaríngea influía en la infección por diferentes especies de rinovirus⁷⁵. Los bebés con un perfil predominante de microbiota de *Haemophilus* eran más propensos a tener infección por especies de rinovirus-A, mientras que los bebés con un perfil predominante de microbiota de *Moraxella* eran más propensos a tener infección por rinovirus-C especies⁷⁵. Mansbach et al. encontraron una asociación entre una microbiota nasofaríngea *Haemophilus* predominante y un aclaramiento tardío del virus sincitial respiratorio en bebés hospitalizados por bronquiolitis⁷⁶.

Intervenir en la microbiota nasal con fines terapéuticos reviste distintas formas. Una podría ser a través del uso de probióticos, aunque el papel de la disbiosis en la fisiopatología de la RA es poco conocido. Ha habido avances prometedores en el uso de estos como tratamiento adyuvante. Ishida et al. encontraron que la administración de *Lactobacillus acidophilus* 92 en leche fermentada mejoró significativamente los puntajes de síntomas nasales en participantes con RA perenne (RAP) en comparación con la administración de leche sin bacterias de ácido láctico⁷⁷. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 60 niños con RAP, la mitad fueron tratados con el agente antihistamínico levocetirizina, junto con *Lactobacillus paracasei*, y la otra mitad fueron tratados con levocetirizina con placebo. El grupo tratado con *L. paracasei* informó una mejora en las puntuaciones de calidad de vida de la rinoconjuntivitis pediátrica y una mejora significativa en las puntuaciones de picazón y estornudos nasales en comparación con el placebo⁷⁸.

Jerzynska et al. estudiaron el efecto de *Lactobacillus rhamnosus* GG y la suplementación con vitamina D en la efectividad inmunológica de la inmunoterapia sublingual específica para gramíneas (ITSC) en niños con RA con sensibilización al polen de gramíneas⁷⁹. Descubrieron que hubo una disminución en la puntuación de la medicación sintomática en todos los grupos tratados con 5-grass ITSC, así como un aumento significativo en las células CD4+ CD25+ Fox3+ en los niños que recibieron ITSC con *L. rhamnosus*, en comparación con los niños tratados con ITSC y vitamina D, lo que resulta en una mejor respuesta inmunológica⁷⁹. Estos resultados sugieren que los probióticos tienen un papel importante potencial en el tratamiento complementario de la RAP y en la estacional, sin embargo son necesarios más estudios.

DIAGNÓSTICO

Se requiere concordancia entre una historia clínica detallada, los síntomas en particular a alérgenos externos y las pruebas diagnósticas que se detallan a continuación⁸⁰⁻⁸²:

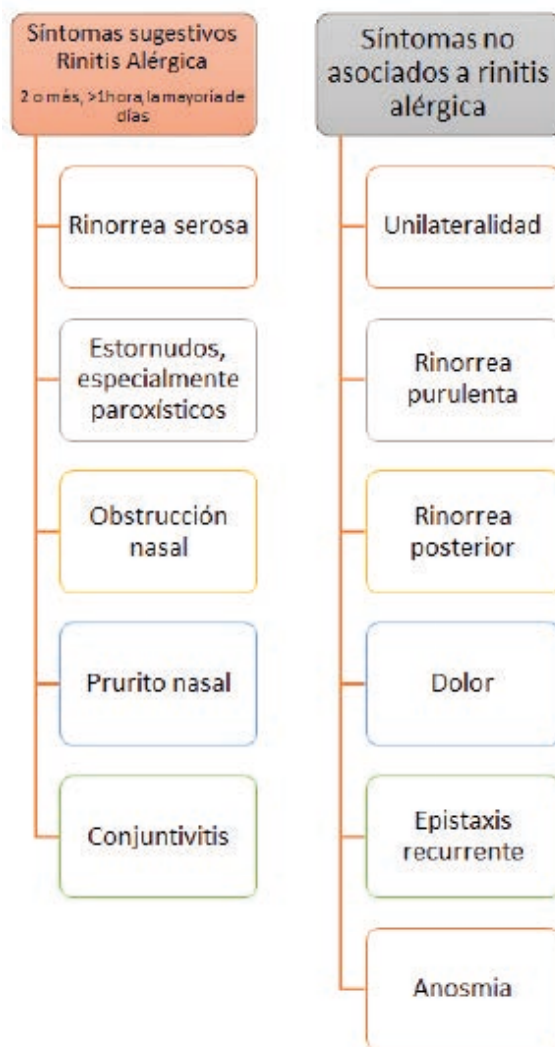


Figura 3. Síntomas sugestivos de rinitis alérgica^{83,86}.

HISTORIA CLÍNICA DETALLADA

Para un adecuado diagnóstico es importante realizar una cuidadosa historia clínica, consistente con una causa alérgica y uno o más de los siguientes síntomas: congestión nasal, secreción nasal, picazón en la nariz o estornudos.

En la anamnesis debemos evaluar la posibilidad de exposición a desencadenantes ambientales, indagando sobre la casa, el trabajo o el ambiente escolar. Un dato no menor serían los medicamentos que utiliza el paciente, de manera crónica u ocasional (por ejemplo: betabloqueantes, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de enzima convertidora, terapia hormonal, etc.) así como consumo de otro tipo de sustancias (la cocaína por su efecto vasoconstrictor puede provocar síntomas de rinitis) (Tabla 1).

Es importante tener en cuenta también, la historia familiar y personal de *enfermedades atópicas, alergias alimenta-*

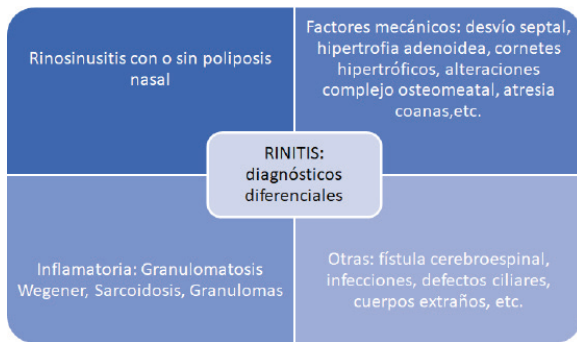


Figura 4. Diagnósticos diferenciales de la rinitis alérgica⁸⁰.

rias, dermatitis atópicas y el impacto en la calidad de vida y conocer comorbilidades como asma, síndrome de apneas obstructivas del sueño, poliposis nasal, etc.^{22,83-85}.

Se deben analizar las características de los síntomas (**Figura 3**), su estacionalidad, la influencia de los cambios ambientales y síntomas nasales persistentes en ausencia de fiebre, pensando en sus posibles diagnósticos diferenciales (**Figura 4**)⁸³⁻⁸⁶.

LINEAMIENTOS CLAVES

La sospecha clínica de sensibilización alérgica se confirma demostrando la presencia de anticuerpos IgE específicos de alérgenos *in vivo* o prueba de puntura (*skin prick test*), o *in vitro*.

La confirmación de la sensibilización a alérgenos y la identificación de alérgenos causales es esencial para optimizar el manejo de las condiciones alérgicas.

Las pruebas *in vitro* que incluyen el diagnóstico molecular de alergia utilizando estrategias de reactivos simples (*single-plex*) y reactivos múltiples (*multi-plex*), y otras pruebas más funcionales como el test de activación de basófilos (TAB), permiten definir mejor el perfil de IgE del paciente.

Una vez establecido el diagnóstico y haber identificado los alérgenos relevantes, los tratamientos específicos, medidas de control ambiental e inmunoterapia específica (ITE) son requeridos para lograr resultados óptimos y a largo plazo. El diagnóstico de alergia, por lo tanto, puede ser clasificado como medicina de precisión.

ESTUDIOS ALERGOLÓGICOS

Se analizarán las principales pruebas que permiten establecer un diagnóstico etiopatogénico adecuado:

- Recuento de eosinófilos en sangre periférica. La presencia aumentada de eosinófilos en sangre es un marcador poco sensible y menos específico de atopia. La RA puede cursar sin eosinofilia^{83,85}.
- Citología nasal. El predominio de eosinófilos sugiere patología alérgica, pero no es un hallazgo patognomónico. La citología nasal constituye una herramienta

útil para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad^{87,88}.

- Determinación de inmunoglobulina E total. Se considera que el nivel de la IgE sérica total es un índice muy pobre para predecir RA, por lo tanto, por sí solo no es útil para el diagnóstico.
- Determinación de IgE específica. Permite el diagnóstico definitivo y etiológico de la RA. Se puede demostrar IgE específica con técnicas *in vivo* e *in vitro*.

Pruebas *in vivo*

- Prueba de puntura intradérmica o *skin prick test* (SPT). Primer nivel de enfoque para diagnóstico de alergia, IgE mediada tipo I. Segura, alta sensibilidad y buena especificidad (una variante es la prueba de alimento fresco -*prick to prick*-) con alérgenos nativos.
- Prueba de intradermorreacción o *intradermal test* (IDT). Evalúa alergia IgE mediada inmediata e hipersensibilidad tardía. Alta sensibilidad y baja especificidad comparada con SPT.
- Prueba del parche o epicutánea (*patch test*). Usada para reacciones de hipersensibilidad mediada por células tipo tardía.

Pruebas *in vitro*

Útiles en enfermedades alérgicas mediadas por IgE para la identificación de alérgenos causales e involucra diferentes procedimientos de laboratorio^{89,90}:

- Determinación de IgE total, que es inespecífica y provee solo información bruta.
- IgE específica en suero por estrategias de reactivos simples (*single-plexed*) y reactivos múltiples (*multi-plexed*). La medición de IgE específica que reconoce los epítopes alérgicos se puede hacer en forma individual a través de reactivos simples (*singleplex*) o con un panel predefinido de un número de moléculas que serán testeadas simultáneamente (*multiplex*).
- TAB. Bastante específica pero difícil de realizar; limitada a situaciones especiales.
- Radioinmunoanálisis y enzoinmunoanálisis (ELISA). La determinación sérica de IgE específica (radioinmunoanálisis o CAP) es otro método para detectar sensibilización alérgica, con resultados equivalentes a los obtenidos mediante pruebas cutáneas. Tienen utilidad cuando, por cualquier motivo, no se pueden realizar pruebas cutáneas (dermatitis atópicas, imposibilidad de supresión terapéutica, etc.) y para la realización de estudios de investigación clínica. Son pruebas seguras, sin riesgos, pero de un costo superior a las pruebas cutáneas. Al igual que en estas, los resultados positivos solo indican sensibilización y no etiología ni enfermedad alérgica.

- Diagnóstico molecular por componentes. Consiste en determinación de IgE específica *ex vivo* a diferentes componentes moleculares presentes en cada alérgeno nativo o completo. El paciente puede estar sensibilizado a componentes específicos del alérgeno (sensibilidad genuina) o a componentes comunes a diversos alérgenos (reactividad cruzada). Mediante esta técnica se pueden identificar dichas reactividades cruzadas de las pruebas cutáneas e IgE específicas.
- *Immuno CAP ISAC* es el resultado de una combinación de una innovadora tecnología biochip donde los componentes alergénicos se inmovilizan en una micromatriz (*microarray*). Esto permite medir los anticuerpos IgE frente a un panel fijo que en sus orígenes fue de 103 componentes, luego surgió el de 112 componentes de distintas fuentes alergénicas. Existen otros métodos como las pruebas FABER (matriz de microesferas de alérgenos amigables [*p-friendly allergen nano bead array*]) y ALEX-Explorador de Alergias (*allergy explorer*), que permiten identificar más de 200 componentes naturales y recombinantes en este último, aunque todavía no están disponibles en Argentina. La información de sensibilidad evidenciada debe correlacionarse con la clínica del paciente, al igual que las pruebas cutáneas.
- Otro grupo de pruebas están representados por los MAST (*multiple allergen simultaneous test*), o prueba simultánea de alérgenos múltiples, basados en técnicas de inmunotransferencia (inmunoblot), y por último se encuentran en desarrollo técnicas de mapeo de epítopos⁹⁰.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS ESPECIALES

Rinoscopia. La forma más práctica y accesible de examinar el interior de las fosas nasales es con la ayuda de un espéculo nasal y luz frontal. Este examen permite visualizar el color de las mucosas, septum nasal, cornetes, aspecto del mucus, presencia de pólipos y áreas de sangrado^{83,86,91}.

Diagnóstico por imágenes.

- Radiología convencional. La toma más significativa es la radiografía mentonasoplaca para valorar principalmente la cavidad de los senos maxilares.
- Tomografía computarizada. El costo y la limitada disponibilidad en todos los centros la ubican como un estudio para cuando se sospechan comorbilidades tales como sinusitis, poliposis nasal, etc.^{83,86}.

Rinomanometría. No es un método diagnóstico que se utilice en la práctica diaria; existen varios tipos: anterior activa, posterior y acústica. Permite estudiar el flujo de aire que pasa a diferentes presiones a través de las fosas nasales durante la inspiración y la espiración y detectar posibles obstrucciones o resistencias a su paso⁸⁷.

Pruebas de provocación nasal. Permiten un diagnóstico etiológico al reproducir los síntomas una vez que el paciente es expuesto al antígeno. Sus principales indicaciones son confirmar relevancia clínica de una RA local, control de la inmunoterapia específica e investigación clínica⁸³.

IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN MEDIOAMBIENTAL EN LA RINITIS ALÉRGICA

Existe una estrecha relación de la contaminación medioambiental y la mortalidad y morbilidad ocasionada por numerosas patologías. La exposición a la contaminación del aire ambiente aumenta la morbilidad y la mortalidad. Es uno de los principales contribuyentes a la carga mundial de enfermedad^{92,93}. El papel de la contaminación del aire en los eventos cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea del sueño y exacerbaciones del asma es claro⁹⁴⁻⁹⁷. En la RA, la contaminación del aire es uno de los factores de riesgo que induce la sensibilización alérgica y deteriora su condición, pero los datos a veces son contradictorios⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Puede ser una coincidencia, pero es un hecho que la primera caracterización de la fiebre del heno comenzó en Inglaterra donde comenzó la industrialización moderna en Europa. El estudio japonés del grupo de Ishizaki et al., en 1987, refiere que la sensibilización a polen de cedro es más frecuente en personas que viven en la proximidad de las vías con alta densidad de tráfico, en relación a quienes residen en zonas expuestas a igual nivel de polen de cedro pero con escaso tráfico¹⁰¹. En 1992 Erika Von Mutius, poco después de la caída del muro de Berlín, estudió la incidencia de enfermedades alérgicas y su relación con los diferentes estilos de vida en ambas Alemanias. Sus resultados muestran que la polinosis era más común en Munich (Alemania Occidental) que en Leipzig (Alemania Oriental); y, por el contrario, la bronquitis crónica era más frecuente en Leipzig¹⁰². Estas diferencias se explicaban fundamentalmente por el tipo de polución, siendo la emitida por vehículos más frecuente en Munich (dióxido de nitrógeno [NO₂]), mientras que en Leipzig predominaba la procedente del carbón como fuente de energía, tanto doméstica como industrial (partículas, dióxido de azufre [SO₂])¹⁰².

No obstante, a pesar de un mejor control de la polución ambiental, los contaminantes siguen implicados en problemas de Salud Pública y, especialmente, en patologías relacionadas con el aparato respiratorio. Así, múltiples estudios epidemiológicos han confirmado el creciente aumento de las enfermedades alérgicas (asma, rinitis, dermatitis atópica), en los últimos 30 años, sobre todo en los países desarrollados. Se estima que hasta un 25% de la población puede tener síntomas de RA y que el asma diagnosticado

por un médico se ha incrementado del 4% al 10%¹⁰³. Esta tendencia al alza de las enfermedades alérgicas se atribuye a los contaminantes ambientales además de otras causas, unificadas bajo el denominado “estilo de vida occidental” (teoría de la higiene, genética o disminución del tamaño de la familia). Pero a pesar de los datos, esta relación de los contaminantes con el aumento de las enfermedades alérgicas resulta a veces difícil de valorar debido al efecto adicional del humo del tabaco, la exposición a alérgenos de interior (ácaros, mascotas, hongos, ocupacionales) o de exterior (pólenes, hongos), factores meteorológicos (presión barométrica, temperatura, humedad, dirección de los vientos) y socioeconómicos diversos^{104,105}.

La contaminación es la introducción de elementos excesivos en el medio ambiente que resultan en efectos perjudiciales para la salud. Puede tomar la forma de sustancias químicas o energía, como ruido, calor o luz. Puede contaminar el aire, el suelo y el agua, y puede originarse a partir de contaminantes naturales o de actividades de ingeniería humana. Se estima que en 2015 la contaminación representó la desaparición de 9 millones de personas en todo el mundo, de las cuales la contaminación del aire en los hogares fue responsable de 2.9 millones de muertes¹⁰⁶.

La contaminación del aire se refiere a sustancias emitidas por encima de los niveles permisibles en el aire ambiente. La contaminación química del aire es generada por emisiones sólidas (partículas), líquidas o gaseosas. Según su fuente y derivación, estos contaminantes se pueden clasificar en contaminantes interiores o exteriores, primarios (si se emiten directamente a la atmósfera) o secundarios (si reaccionan o interactúan en ellos, por ejemplo, ozono [O₃]). La contaminación biológica del aire es causada en parte por aeroalérgenos que pueden contribuir preferentemente a enfermedades atópicas en interiores o exteriores como la RA y el asma.

La contaminación del aire ambiental exterior es un término más amplio usado para describir la contaminación del aire en ambientes al aire libre. La mala calidad del aire ambiental exterior ocurre cuando los contaminantes alcanzan concentraciones lo suficientemente altas como para afectar negativamente la salud humana y/o el medioambiente¹⁰⁷.

Cuando el hombre descubrió el uso del fuego empezó a contaminar el aire. Desde tiempos inmemoriales la contaminación ha sido objeto de preocupación. En el año 61 AC, Séneca, quien padecía asma, relataba cómo al salir de la pestilencia y las chimeneas humeantes de Roma mejoraba su cuadro considerablemente¹⁰⁸.

Hubo de pasar muchos siglos para que se reconociera la importancia de la polución del aire asociado a distintas enfermedades. Fue John Evelyn quien en el siglo XVII se atrevió a asociar a la inhalación del humo proveniente del carbón a enfermedades crónicas respiratorias¹⁰⁹.

La exposición a altos niveles de contaminación del aire puede causar una variedad de resultados adversos a la salud como por ejemplo aumentar el riesgo de infecciones respiratorias, enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares y cáncer de pulmón. Los impactos más severos afectan a las personas que ya están enfermas. Los niños, los ancianos y la gente de bajos recursos son los más susceptibles. La exposición diaria de una persona a la contaminación del aire es la sumatoria de sus exposiciones a varios ambientes a lo largo del tiempo. Estos espacios particulares de exposición se conocen como microambientes y pueden variar a lo largo del día. La exposición en cada microambiente es el producto de la concentración del contaminante en particular por el tiempo que permaneció la persona en cada uno de estos espacios (vivienda, jardín infantil). La exposición no debe ser confundida con dosis que es la cantidad de contaminante absorbido. Mientras más microambientes se estudien, se obtiene una mejor valoración de la exposición diaria. El promedio diario de la concentración ambiental de contaminante es una aproximación a la exposición real de la persona¹¹⁰. Se ha considerado que la contaminación del aire intramuros puede ser cinco veces más alta en países en vías de desarrollo *versus* desarrollados, y también puede ser mayor que la extramuros^{111,112}. Las partículas PM (por sus siglas en inglés, *particulate matter*) se refiere a partículas que se encuentran suspendidas en el aire, como el polvo, el hollín, el humo y el aerosol. Grandes cantidades de partículas son típicamente emitidas por fuentes tales como los vehículos diésel, la quema de residuos y cultivos y las plantas generadoras de energía eléctrica a carbón. Las partículas de menos de 10 micrones de diámetro (PM10) presentan un problema de salud porque pueden inhalarse y acumularse en el sistema respiratorio, mientras que las partículas de menos de 2,5 micrones de diámetro (PM2,5) se denominan partículas “finas” y representan mayores riesgos para la salud. Debido a su pequeño tamaño (aproximadamente 1/30 del ancho promedio de un cabello humano), las partículas finas pueden alojarse profundamente en a lo largo de toda la vía aérea. Los contaminantes más nocivos para la salud estrechamente asociados con la mortalidad prematura excesiva, son partículas PM de 2,5 micrones que penetran profundamente en los conductos pulmonares. Si bien en general, la calidad del aire en los países de altos ingresos ha mejorado en las últimas décadas, los efectos adversos de la contaminación del aire ambiental exterior en la salud por partículas siguen siendo un problema mundial de salud pública, incluso a niveles relativamente bajos.

Los contaminantes del aire se emiten desde un rango de fuentes tanto artificiales como naturales que incluyen transporte, quema de combustibles fósiles en la generación de electricidad, industria y hogares, procesos industriales y uso de solventes, por ejemplo, en las industrias químicas.

cas y mineras, en la agricultura y tratamiento de desechos. En la esfera de fuentes naturales, se incluyen las erupciones volcánicas, el polvo arrastrado por el viento, el rocío de sal marina y las emisiones de compuestos orgánicos volátiles de las plantas.

Los contaminantes del aire pueden ser liberados directamente a la atmósfera (emisiones primarias) o pueden formarse como resultado de la interacción química que involucra sustancias precursoras. Sin embargo, las reducciones de las emisiones de los contaminantes no siempre producen automáticamente recortes similares en las concentraciones.

Existen vínculos complejos entre las emisiones de contaminantes del aire y la calidad del aire. Estos incluyen alturas de emisión, transformaciones químicas, reacciones a la luz solar, contribuciones naturales y hemisféricas, adicionales y el impacto del clima y la topografía. Los recortes significativos en las emisiones son esenciales para mejorar la calidad del aire.

En todo el mundo, 4,2 millones de muertes prematuras fueron atribuibles a la contaminación del aire ambiental exterior en el 2016. Alrededor del 88% de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medios.

Los niveles de contaminación del aire están estrechamente relacionados con el clima y la topografía. Los episodios de contaminación del aire pueden ser particularmente problemáticos si la ciudad afectada está ubicada en un valle rodeado de montañas (como el valle del Mosa en Bélgica o el caso de la Ciudad de México).

También las superficies como las carreteras (grava, tierra, asfalto) pueden generar contaminación del aire por la acción de los automóviles sobre ellas¹¹².

Los contaminantes primarios son los que se emiten directamente a la atmósfera como el SO_2 , que daña directamente la vegetación y es irritante para los pulmones⁹⁹.

Los contaminantes secundarios son aquellos que se forman mediante procesos químicos atmosféricos que actúan sobre los contaminantes primarios o sobre especies no contaminantes en la atmósfera¹⁰⁰. Son importantes contaminantes secundarios el ácido sulfúrico (H_2SO_4), que se forma por la oxidación del SO_2 , el dióxido de nitrógeno (NO_2), que se forma al oxidarse el contaminante primario óxido nítrico (NO) y O_3 , que se forma a partir del oxígeno (O_2).

Ambos contaminantes, primarios y secundarios, pueden depositarse en la superficie de la tierra por precipitación. El nitrometano es un compuesto orgánico de fórmula química CH_3NO_2 . Es el nitrocompuesto o nitroderivado más simple. Similar en muchos aspectos al nitroetano, el nitrometano es un líquido ligeramente viscoso, altamente polar, utilizado comúnmente como disolvente en muchas aplicaciones industriales, como en las extracciones, como medio de reacción y como disolvente de limpieza. Como producto intermedio en

la síntesis orgánica, se utiliza ampliamente en la fabricación de productos farmacéuticos, plaguicidas, explosivos, fibras, y recubrimientos. También se utiliza como combustible en coches de carrera modificados para sufrir grandes aceleraciones (*dragsters*), y en motores de combustión interna usados para coches en miniatura.

Contaminación atmosférica por radio control, deposición seca o húmeda que impactan en receptores como personas, animales, ecosistemas acuáticos, bosques, cosechas otros materiales.

En todos los países existen límites impuestos a determinados contaminantes que pueden incidir sobre la salud de la población y su bienestar.

En ambientes exteriores e interiores, los vapores y contaminantes gaseosos aparecen en diferentes concentraciones. Los contaminantes gaseosos más comunes son el dióxido de carbono, el monóxido de carbono, los hidrocarburos, los óxidos de nitrógeno, de azufre y el ozono. Diferentes fuentes producen estos compuestos químicos pero la principal fuente artificial es la quema de combustible fósil. La contaminación del aire interior es producida por el consumo de tabaco, el uso de ciertos materiales de construcción, productos de limpieza y muebles del hogar. Los contaminantes gaseosos del aire provienen de volcanes de industrias. El más reconocido es la niebla tóxica (*smog*). La niebla tóxica generalmente se refiere a una condición producida por la acción de la luz solar sobre los gases de escape de automotores y fábricas^{110,112}.

GASES CONTAMINANTES DE LA ATMÓSFERA

Clorofluorocarbonos

Desde los años 1960, se ha demostrado que los clorofluorocarbonos (CFC, también llamados freones) tienen efectos potencialmente negativos sobre el medioambiente. Contribuyen de manera muy importante a la destrucción de la capa de O_3 en la estratosfera, así como a incrementar el efecto invernadero. El protocolo de Montreal puso fin a la producción de la gran mayoría de estos productos. Se utilizan en los sistemas de refrigeración y de climatización por su fuerte poder conductor, son liberados a la atmósfera en el momento de la destrucción de los aparatos viejos como propelentes en los aerosoles, una parte se libera en cada utilización. Los aerosoles utilizan de ahora en adelante otros gases sustitutos, como el dióxido de carbono (CO_2)^{110,112}.

Monóxido de carbono

Es uno de los productos de la combustión incompleta. Es peligroso para las personas y los animales puesto que se fija en la hemoglobina de la sangre, impidiendo el transporte de oxígeno en el organismo. Además, es inodoro y a la hora de sentir un ligero dolor de cabeza ya es demasiado tarde. Se diluye muy fácilmente en el aire ambiental, pero en un medio cerra-

do su concentración lo hace muy tóxico, incluso mortal. Cada año aparecen varios casos de intoxicación mortal a causa de aparatos de combustión puestos en funcionamiento en una habitación mal ventilada. Los motores de combustión interna de los automóviles emiten monóxido de carbono a la atmósfera por lo que en las áreas muy urbanizadas tiende a haber una concentración excesiva de este gas hasta llegar a concentraciones de 50-100 partes por millón (ppm), tasas que son peligrosas para la salud de las personas¹¹³.

Dióxido de carbono

La concentración de dióxido de carbono (CO_2) en la atmósfera está aumentando de forma constante debido al uso de carburantes fósiles como fuente de energía y es teóricamente posible demostrar que este hecho es el causante de producir un incremento de la temperatura de la Tierra -efecto invernadero-^{93,108}. La amplitud con que este efecto puede cambiar el clima mundial depende de los datos empleados en un modelo teórico, de manera que hay modelos que predicen cambios rápidos y desastrosos del clima y otros que señalan efectos climáticos limitados¹⁰⁸. La reducción de las emisiones de CO_2 a la atmósfera permitiría que el ciclo total del carbono alcanzara el equilibrio a través de los grandes sumideros de carbono como son el océano profundo y los sedimentos.

También el aumento del CO_2 y otros gases del efecto invernadero, sumado a la elevación de la temperatura y otros cambios climáticos, han modificado la exposición a pólenes debido al menos a los siguientes factores¹¹⁴:

Monóxido de nitrógeno

También llamado óxido de nitrógeno es un gas incoloro y poco soluble en agua que se produce por la quema de combustibles fósiles en el transporte y la industria. Se oxida muy rápidamente convirtiéndose en dióxido de nitrógeno (NO_2), y posteriormente en ácido nítrico (HNO_3), produciendo así lluvia ácida^{110,112}.

Dióxido de azufre

La principal fuente de emisión de dióxido de azufre (SO_2) a la atmósfera es la combustión del carbón que contiene azufre. El SO_2 resultante de la combustión del azufre se oxida con el agua y forma ácido sulfúrico (H_2SO_4), un componente de la llamada "lluvia ácida" que es nocivo para las plantas, provocando manchas allí donde las gotitas del ácido han contactado con las hojas¹¹³. La lluvia ácida se forma cuando la humedad en el aire se combina con el óxido de nitrógeno o el dióxido de azufre emitido por fábricas, centrales eléctricas y automotores que queman carbón o aceite. Esta combinación química de gases con el vapor de agua forma el ácido sulfúrico y los ácidos nítricos, sustancias que caen en el suelo en forma de precipitación o lluvia ácida. Los contaminantes que pueden formar la lluvia ácida pueden recorrer grandes distancias, y los vientos

los trasladan miles de kilómetros antes de precipitarse con el rocío, la llovizna o la lluvia, el granizo, la nieve o la niebla normales del lugar, que se vuelven ácidos al combinarse con dichos gases residuales. El SO_2 también ataca a los materiales de construcción que suelen estar formados por minerales carbonatados, como la piedra caliza o el mármol, formando sustancias solubles en el agua y afectando a la integridad y la vida de los edificios o esculturas.

Metano

El metano (CH_4) es un gas que se forma cuando la materia orgánica se descompone en condiciones en que hay escasez de oxígeno; esto es lo que ocurre en las ciénagas, en los pantanos y en los arrozales de los países húmedos tropicales. También se produce en los procesos de la digestión y defecación de los animales herbívoros. El metano es un gas de efecto invernadero que contribuye al calentamiento global del planeta Tierra, ya que aumenta la capacidad de retención del calor por la atmósfera¹¹³.

Ozono

El ozono (O_3) es un constituyente natural de la atmósfera superior de la Tierra, pero cuando su concentración es superior a la normal se considera como un gas contaminante. Su concentración a nivel del mar puede oscilar alrededor de 0,01 mg/kg. Cuando la contaminación debida a los gases de escape de los automóviles es elevada y la radiación solar es intensa, el nivel de ozono aumenta y puede llegar hasta 0,1 mg/kg. Las plantas pueden ser afectadas en su desarrollo por concentraciones pequeñas de ozono. El hombre también resulta afectado por el ozono a concentraciones de entre 0,05 y 0,1 mg/kg, causándole irritación de las fosas nasales y garganta, así como sequedad de las mucosas de las vías respiratorias superiores¹¹⁵.

La combinación de aire más cálido, luz solar y contaminación crea más O_3 . Este gas tóxico reduce la calidad del aire, lo que hace que sea mucho más difícil respirar, especialmente para las personas que ya tienen asma y otras condiciones pulmonares. La contaminación del aire no solo es un desencadenante de las exacerbaciones asmáticas, sino que se ha reconocido que contribuye al desarrollo de esta condición¹¹⁶.

Generalmente, los contaminantes se elevan o flotan lejos de sus fuentes sin acumularse hasta niveles peligrosos. Los patrones de vientos, las nubes, la lluvia y la temperatura pueden afectar la rapidez con que los contaminantes se alejan de una zona. Los patrones climáticos que atrapan la contaminación atmosférica en valles o la desplacen por la tierra pueden dañar ambientes limpios distantes de las fuentes originales.

La contaminación del aire se produce por toda sustancia no deseada que llega a la atmósfera. Es un problema principal en la sociedad moderna que afecta no

TABLA 3. Antihistamínicos H₁: farmacocinética y farmacodinamia en adultos sanos. Adaptada de Simons et al.¹²²

Antihistamínico H ₁ , oral	Tiempo a la Cmáx (h)	Vida media eliminación renal (h)	Interacción clínica relevante ^a	Inicio de acción (h) ^b	Duración de acción (h) ^b
Primera generación					
Clorfeniramina ^c	2.8±0.8	27.9±8.7	Posible	3	24
Difenhidramina ^c	1.7±1	9.2±2.5	Posible	2	12
Doxepina ^c	2	13	Posible	NA	NA
Hidroxina ^c	2.1±0.4	20±4	Posible	2	24
Segunda generación					
Bilastina	1.2	14.5	Improbable	2	24
Cetirizina	1±0.5	6.5-10	Improbable	0.7	≥24
Desloratadina	1-3	27	Improbable	2-2.6	≥24
Fexofenadina	1-3	11-15	Improbable	1-3	24
Levocetirizina	0.8±0.5	7±1.5	Improbable	0.7	≥24
Loratadina	1.2±0.3	7.8±4.2	Improbable	2	24
Rupatadina	0.75-1	6 (4.3-14.3)#	Improbable	2	24

Cmáx: concentración plasmática máxima luego de única dosis. Todos los valores absolutos están expresados en rango o media ± desvío estándar, excepto # en mediana (intervalo 25-75%). **a:** Las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes son poco probables con la mayoría de los antihistamínicos H₁ de segunda generación. Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes han sido bien estudiadas para la fexofenadina. La naringina, un flavonoide que se encuentra en el jugo de toronja, y la hesperidina, un flavonoide en el jugo de naranja, reducen la biodisponibilidad oral de fexofenadina mediante la inhibición de OATP 1A2. Esta interacción se puede evitar esperando 4 h entre la ingesta de jugo y la dosis de fexofenadina. **b:** El inicio / duración de la acción se basa en estudios de ronchas y erupciones. **c:** Hace seis o siete décadas, cuando se introdujeron muchos de los antihistamínicos H₁ de primera generación, los organismos reguladores no exigieron estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Posteriormente se han realizado para algunos de estos medicamentos; sin embargo, los regímenes de dosificación empírica persisten. Por ejemplo, la dosis de difenhidramina recomendada por los fabricantes para la rinitis alérgica es de 25 a 50 mg cada 4 a 6 h, y la dosis de difenhidramina para el insomnio es de 25 a 50 mg al acostarse.

solo a las ciudades sino también que se extiende a todos los lugares. Estas sustancias incluyen varios gases y partículas minúsculas o materia de partículas que pueden ser perjudiciales para la salud humana y el ambiente. La contaminación puede ser en forma de gases, líquidos o sólidos. Muchos contaminantes se liberan al aire como resultado del comportamiento humano. La contaminación existe a diferentes niveles: personal, nacional y mundial. Como consecuencia, el efecto invernadero evita que una parte del calor recibido desde el sol deje la atmósfera y vuelva al espacio. Esto calienta la superficie de la tierra. Existe una cierta cantidad de gases de efecto de invernadero en la atmósfera que son absolutamente necesarios para calentar la Tierra, pero en la debida proporción. Actividades como la quema de combustibles derivados del carbono aumentan esa proporción y el efecto invernadero aumenta. Muchos científicos consideran que como consecuencia se está produciendo el calentamiento global. Otros gases que contribuyen al problema incluyen los CFC, el metano, los óxidos nitrosos y el O₃.

El daño a la capa de ozono se produce principalmente por el uso de CFC. La capa fina de moléculas de ozono en la atmósfera absorbe algunos de los rayos ultravioletas (UV) antes de que lleguen a la superficie de la tierra, con lo cual se hace posible la vida en la tierra. El agotamiento del ozono produce niveles más altos de radiación UV en la tierra, con lo cual se pone en peligro tanto a plantas como a animales.

La evidencia actual revela que pacientes con RA expuestos a la contaminación y al cambio climático tienen importantes efectos adversos para la salud¹¹⁷. Estudios clíni-

cos y epidemiológicos demuestran el efecto inmunológico resultante que la co-exposición de aeroalérgenos y contaminantes induce respuestas inflamatorias, como el reclutamiento de células inflamatorias, citocinas e interleucinas. Además del mecanismo inmunopatogénico, los síntomas de rinitis pueden ser mediados por un componente neurogénico por exposición a irritantes ambientales. Diversos estudios experimentales en humanos que involucran contaminantes específicos, exposición y desafío de alérgenos sugieren que la contaminación puede exacerbar la enfermedad alérgica de las vías respiratorias y aumentar la capacidad de respuesta del órgano. A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos de inflamación de las vías respiratorias, la evidencia actual es menos clara sobre los beneficios del manejo de RA y contaminación coexistentes¹¹⁸.

TRATAMIENTO

ANTIISTAMÍNICOS ORALES

La histamina es una amina biogénica cuya liberación produce síntomas rinoconjuntivales alérgicos¹¹⁹. Los antihistamínicos del receptor H₁ (AH) son una de las clases de medicamentos más utilizados para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica¹²⁰. El AH de primera generación más conocido, la difenhidramina, ha estado disponible desde 1946. Este medicamento se introdujo antes de los requisitos regulatorios actuales y, por lo tanto, no pasó los rigurosos estándares de seguridad y eficacia requeridos hoy¹¹⁹. Desde su introducción, la asociación entre AH de primera generación y efectos secundarios peligrosos, que incluyen sedación, depresión respiratoria, coma y muerte,

TABLA 4. Efectividad relativa de las clases de tratamiento utilizadas en el tratamiento de la RA: evaluación de la efectividad en el control de los síntomas de la ra. (Adaptada de guías ARIA 133 y Carr et al. 134)

Síntoma	Antagonistas leucotrienos	Antihistamínico oral	Antihistamínico intranasal	Corticoides Intranasal
Congestión nasal	+	±	+	++
Pruritonasal	+	+	+	+
Rinorrea	+	+	+	++
Estornudos	+	+	++	++
Prurito ocular	±	±	++	+
Lagrimeo	±	±	++	+
Enrojecimiento ocular	±	±	++	+

RA: Rinitis alérgica

++: especialmente efectivo, +: efectivo, ±: eficacia mixta

se ha vuelto clara. Sin embargo, debido a su longevidad, reconocimiento de nombre y estado de venta libre, tanto los pacientes como los profesionales continúan seleccionando AH más antiguos y peligrosos de primera generación en lugar de alternativas más nuevas, seguras y asequibles bien estudiadas¹²¹.

El perfil desfavorable de riesgo-beneficio de los AH de primera generación ha llevado a la creación de AH nuevos y menos sedantes, que estuvieron disponibles por primera vez en la década de 1980. Los ensayos clínicos han demostrado que los AH de nueva generación tienen una seguridad superior, un inicio de acción más rápido y una mayor eficacia, duración de acción y potencia^{120,122}. Los AH de nueva generación son el tratamiento de primera línea para la rinoconjuntivitis alérgica leve¹⁰. El costo de los antihistamínicos de nueva generación se ha reducido significativamente y ahora varios están disponibles sin receta.

Es importante resaltar los riesgos conocidos asociados con los AH de primera generación y la evidencia de seguridad superior de los AH de nueva generación (Tabla 3)¹²².

Modo de acción de los antihistamínicos orales en la rinitis alérgica

Anteriormente se pensaba que los AH bloqueaban la histamina en el receptor H₁ y se denominaron, erróneamente, antagonistas del receptor. Sin embargo, la investigación sobre el mecanismo de acción encontró que en realidad son agonistas inversos del receptor H₁ regulando negativamente la actividad del receptor, y algunos pueden estabilizar adicionalmente los mastocitos¹²³. A concentraciones alcanzables *in vivo*, los antihistamínicos orales regulan negativamente la interacción de la histamina con los receptores H₁. A altas concentraciones, también pueden inhibir la liberación de citocinas estimulada por histamina y antagonizar o inhibir otros mediadores de reacciones alérgicas de fase temprana y tardía en varios grados¹²⁴⁻¹²⁹.

Es poco probable que tales altas concentraciones sean alcanzables en la mucosa nasal después de la administración oral de estos fármacos^{130,131}. Sin embargo, es probable que

las concentraciones deseadas para producir estas acciones antialérgicas adicionales se puedan lograr con un antihistamínico inhalatorio¹³².

Si bien los antihistamínicos siguen siendo ampliamente utilizados en la RA, la efectividad relativa de las diferentes clases de tratamientos utilizados en el control de los síntomas, no apoyan tan amplia utilización^{133,134} (Tabla 4).

El lugar que ocupan hoy los AH orales en el tratamiento de la RA, de acuerdo a las recomendaciones de las guías ARIA, está en pacientes con RA estacional o perenne leve combinado con corticoide inhalatorio (CI), aunque el CI solo suele ser igualmente efectivo.

La elección del tratamiento dependerá principalmente de las preferencias del paciente, la disponibilidad local y el costo del tratamiento¹³⁵.

AH ORALES COMBINADOS CON DESCONGESTIVOS

Los descongestivos orales producen vasoconstricción, lo que disminuye la inflamación y la congestión nasal. Son efectivos para proporcionar alivio a corto plazo de la congestión nasal, pero no tienen ningún efecto sobre otros síntomas de RA, como picazón, estornudos o rinorrea¹³⁶. El uso de descongestivos orales está limitado por los efectos adversos, que incluyen insomnio, pérdida de apetito, presión arterial elevada y taquicardia. Debido a los efectos adversos y los problemas de tolerabilidad, deben usarse por un período corto, con precaución en ciertas poblaciones de pacientes, como ancianos y pacientes con hipertensión, hipertiroidismo, retención urinaria o glaucoma de ángulo cerrado; son efectivos para proporcionar alivio a corto plazo de la congestión nasal, pero no tienen ningún efecto sobre otros síntomas de RA, como picazón, estornudos o rinorrea¹³⁷.

AH ORALES COMBINADOS CON CORTICOIDES

Los corticosteroides sistémicos (CS) generalmente se usan cuando los síntomas no se controlan con medidas ambientales o tratamientos tópicos, o en casos más graves con compromiso de las vías respiratorias o morbilidad asociada⁸⁰. En comparación con los corticoides intranasales, la

administración sistémica tiene la ventaja de llegar a todas las partes de la nariz y los senos paranasales, incluso en pacientes con congestión nasal severa y pólipos nasales¹³⁸.

Aunque el uso simultáneo de anti-H₁ y corticosteroides sistémicos oral no es recomendado por las guías ARIA (recomendaciones en RA y su impacto en asma) en el tratamiento de la RA, ha sido ampliamente utilizado. Las auditorías de las ventas (unidades) de productos farmacéuticos muestran que estas asociaciones representan un alto porcentaje de las ventas de productos disponibles en este segmento¹³⁹. Por ello, el uso de antihistamínicos orales asociados a corticoides sistémicos en el tratamiento de la RA no es recomendado¹³³.

ANTILEUCOTRIENOS

Los leucotrienos juegan un papel fisiopatológico muy importante en los procesos inflamatorios de la RA, especialmente en pacientes con rinitis alérgica persistente. Son mediadores inflamatorios potentes, catalizados por la enzima 5-lipooxigenasa de los metabolitos del ácido araquidónico¹⁴⁰.

Durante la respuesta de fase temprana a los antígenos, se liberan leucotrienos por mastocitos y basófilos, mientras en la fase tardía son sintetizados por eosinófilos y macrófagos. Los leucotrienos causan contracción de los músculos lisos bronquiales, producción mucosa, edema y aumento de la permeabilidad vascular¹⁴¹.

Los medicamentos antileucotrienos se clasifican en dos grupos basados en su mecanismo de acción: los antagonistas de los receptores como inhibidor competitivo (montelukast, que es el único aprobado en nuestro país, zafirlukast y pranlukast) y los inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton)¹⁴¹.

Seguridad y efectos adversos

El montelukast ha demostrado ser un fármaco con un perfil de alta seguridad y se recomienda para el tratamiento del asma y la rinitis por consenso y guías mundiales^{142,143}. La incidencia global de eventos adversos se considera baja, describiéndose trastornos de la conducta y del sueño. La Fundación Cochrane calificó el medicamento como más seguro que los agonistas beta-2 de acción prolongada¹⁴⁴. La FDA recientemente requirió una advertencia en recuadro para montelukast debido al riesgo de eventos neuropsiquiátricos asociados con el medicamento para asegurarse de que los médicos sean conscientes del riesgo de efectos secundarios graves para la salud mental, tales como sueños malos o vívidos, depresión, desorientación o confusión, ansiedad, alucinaciones, irritabilidad, inquietud, tartamudeo y movimientos musculares incontrolados pensamientos o acciones suicidas¹⁴⁵. La advertencia aconseja a los médicos que eviten recetar el medicamento a pacientes con síntomas leves de asma y alergia¹⁴⁵.

Dosis

El montelukast se administra en una dosis diaria. Entre los seis meses y los cinco años, la dosis es de 4 mg (sobres granulados o comprimidos masticables); de seis a 12 años, de 5 mg (comprimidos masticables) y para mayores de 12 años, de 10 mg (comprimidos)⁸¹.

Eficacia

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis concluyen que los antileucotrienos son más eficaces que el placebo para mejorar los síntomas de RA persistente y la calidad de vida de los pacientes^{140,146-149}. Presentan una potencia ligeramente inferior a la de los antihistamínicos H₁ orales. En combinación con un antihistamínico H₁ oral, los antagonistas del receptor de leucotrienos son más efectivos que los antihistamínicos H₁ orales solos, razón por la cual los medicamentos pueden usarse combinados^{140,150}.

Son efectivos tanto en el asma como en la RA, lo que significa que los pacientes con comorbilidades se benefician de él. Sin embargo, debido a la eficacia superior de los corticoides intranasales, los leucotrienos son solo la segunda opción en el tratamiento de la RA¹⁴⁰.

En la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se observa mayor expresión de enzimas que intervienen en la síntesis de los cisteinil-leucotrienos. La administración de inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa se asocia con mayor producción de leucotrienos. Sus efectos proinflamatorios y profibróticos intervienen en la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal⁸.

ANTILEUCOTRIENOS ASOCIADOS CON ANTIHISTAMÍNICOS

Se ha lanzado una asociación de antihistamínicos y antileucotrienos, cuyo objetivo es mejorar el efecto clínico de los fármacos, ya sea por asociación o potenciación del efecto, además de mejorar la adherencia al tratamiento¹⁵¹. Algunos estudios, principalmente dirigidos a la rinitis, han demostrado que montelukast se ha asociado con una variedad de antihistamínicos de segunda generación, como loratadina, fexofenadina, desloratadina y levocetirizina¹⁵¹⁻¹⁵⁵. La combinación de antihistamínicos más antileucotrienos podría resultar de beneficio adicional en RA persistente moderada-severa, tanto en el tratamiento inmediato de síntomas como en tratamiento continuo⁸.

Los resultados de los estudios que evaluaron la combinación de levocetirizina y montelukast han sido prometedores, superiores a las asociaciones con otros antihistamínicos, con un efecto aditivo beneficioso en el tratamiento de la RA persistente¹⁵¹. Diversos estudios han demostrado que dicha combinación brinda beneficios para prevenir los síntomas en pacientes con una mala respuesta a la monoterapia y para controlar los síntomas, especialmente los nocturnos^{152,154,156}.

CORTICOIDES INTRANASALES

Los corticoides intranasales (CI) han demostrado ser una terapia que ha mejorado de manera sustancial el manejo farmacológico de la RA, tanto es así que diferentes consensos internacionales han aceptado definitivamente su uso para el control de los síntomas^{10,80,81,157}.

Los CI son la primera línea de tratamiento de la rinitis alérgica, siendo de elección en rinitis intermitente o persistente moderada-severa^{10,80,81,157}. Controlan la inflamación y proporcionan alivio sintomático. Los CI disponibles tienen una eficacia similar entre sí en el control de síntomas en RA, pero varían en el inicio de acción (3 a 5 hasta 36 horas) y duración del efecto.

La baja frecuencia de efectos secundarios sugiere que a dosis recomendadas son fármacos seguros. Sin embargo, persiste la preocupación de efectos sistémicos a largo plazo¹⁵⁸. Los síntomas, en muchas ocasiones, muy molestos para el paciente, y la alteración en la calidad de vida generalmente ceden con los CI, de manera más gradual, pero con menos efectos colaterales, evolución favorable y más prolongada que la conseguida con otros fármacos tópicos. Es importante resaltar que las complicaciones de la RA pueden ser prevenidas por CI. Numerosos trabajos clínicos controlados con placebo demostraron eficacia de los CI en el alivio de los síntomas: estornudos, prurito, rinorrea y congestión nasal, tanto en adultos como en niños⁸¹. Los CI alivian la calidad del sueño con alto nivel de evidencia, disminuyen el ronquido, mejorando notablemente la calidad de vida^{159,160}.

Estudios controlados y aleatorios muestran predominio de los beneficios sobre los riesgos, respecto de otros fármacos, siendo superiores en eficacia con buen perfil de seguridad¹⁵⁹. También mostraron mayor eficacia que los antihistamínicos orales y que los antagonistas de los receptores de leucotrienos^{160,161}. Los CI también mejoran los síntomas oculares alérgicos (prurito, lagrimeo, congestión y edema)⁸⁰. Presentan un grado de evidencia A tanto en la rinitis estacional como en la perenne⁸¹. Hay evidencias de que un curso corto de budesonida intranasal nebulizada mejora los síntomas de los pacientes con RA y pólipos, siendo más segura que un ciclo de corticoides orales respecto a la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal^{162,163}. Además, los CI producen mejorías en asma bronquial si el paciente presenta ambas patologías^{164,165}. El tratamiento de rinitis con CI, reduce la severidad, comorbilidades y los cuidados de salud con menos consultas en salas de emergencias de los pacientes con asma^{166,167}. La administración profiláctica de CI desde unos días antes del inicio de la estación polínica es útil para prevenir los síntomas en la RA estacional¹⁶⁸.

Mecanismo de acción

Los corticoides atraviesan la membrana plasmática, se unen a un receptor específico y así traspasan la membra-

na nuclear. En el núcleo se unen a receptores esteroideos en el ácido desoxirribonucleico (ADN), suprimiendo la transcripción de genes, induciendo o reprimiendo la síntesis proteica. Debido a su mecanismo de acción, la eficacia se presenta a las 7-8 hs. (en algunos pacientes en las primeras dos horas) de la dosis, pero la máxima eficacia puede presentarse hasta en 2 semanas^{169,170}. Algunos CI mejoran los síntomas de RA estacional usados a demanda^{171,172}. Ejercen fuertes efectos antiinflamatorios modificando los mecanismos fisiopatogénicos de la RA. Los CI reducen la liberación de mediadores y citocinas e inhiben el reclutamiento nasal de basófilos, eosinófilos, neutrófilos y monocitos en respuesta a provocación con alérgenos, con disminución de la proteína catiónica del eosinófilo, IL-5, menor expresión de la matriz de metaloproteinasas 3 y 9, aumento de Th1 reguladores, IL-10, menor concentración de IL-1, 2, 4 y TNF alfa y podrían disminuir la IL-25^{171,172}. Así, los CI inhiben las respuestas inmediata y tardía de la inflamación alérgica con menor síntesis de IgE^{173,174}.

Efectos adversos locales

El objetivo del tratamiento de la RA es prevenir y aliviar los síntomas en forma efectiva, así como evitar posibles complicaciones asociadas con la enfermedad.

Los riesgos locales de corticoideoterapia tópica en general son de fácil manejo, describiéndose irritación local, candidiasis, disfonía, alteración en el olfato. La sequedad local, sensación de ardor y epistaxis son los efectos adversos más frecuentes asociados con el uso de CI. La técnica apropiada de aplicación del CI reduce el riesgo de epistaxis¹⁷⁵.

La irritación local también puede presentarse con sequedad de mucosa, prurito nasal y sensación de quemazón. La epistaxis, probablemente el efecto más preocupante para el paciente, suele asociarse a una aplicación inadecuada o al uso crónico y es más frecuente si se utiliza a dosis máximas¹⁷⁶.

Eventos adversos sistémicos

La vía nasal es de gran importancia debido al rápido *clearance* naso-ciliar pasando rápidamente al tubo digestivo con gran biodisponibilidad sistémica¹⁷⁷. La absorción hacia la circulación sistémica a través de la mucosa nasal es baja. Sin embargo, este pasaje se asocia con los efectos sistémicos siendo estos escasos y variando de acuerdo a la afinidad al receptor. También hay absorción intestinal (deglutida) que se metaboliza¹⁷⁸.

La inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal evaluada con cortisol matutino, pruebas de estímulo y cortisol libre en orina de 24 horas no suele estar presente; es más frecuente su asociación con otros corticoides inhalados (bronquiales) o con corticoides orales, así como osteoporosis, cataratas subcapsulares, glaucoma o aumento de la

TABLA 5. Dosis y formulaciones de los corticoides inhalados disponibles en Argentina para adultos. Adaptado de Seth et al. y Sastre)^{176,182}.

Tipo de CI (Dosis)	Régimen de administración	Eventos adversos comunes	Biodisponibilidad
Mometasona furoato 50 mcg/spray	2 puff/ por fosa/día	Cefalea, epistaxis	0,1%
Fluticasona propionato (50 mcg/spray)	2 puff/por fosa/día	Cefalea, epistaxis, odinofagia	0,5-2%
Triamcinolona acetónide (55 mcg/spray)*	2 puff/por fosa/día	Epistaxis, sequedad faríngea	23-46%
Budesonide (100 mcg/spray)*	2 puff/por fosa dos veces/día	Epistaxis, sequedad faríngea	20%
Beclometasona dipropionato (50 mcg/spray)	2 puff/ por fosa dos veces/día	Cefalea, estornudos, sequedad de nariz y faringe	44%
Fluticasona furoato (27,5 mcg/spray)*	2 puff/por fosa/día	Cefalea, epistaxis, odinofagia	0,5%
Fluticasona (50 mcg/spray) y Azelaestina (137 mcg/spray)	2 puff/por fosa/día	Cefalea, epistaxis, sequedad faríngea	0,2%

CI: corticoides Inhalados; BD: biodisponibilidad ⁹⁴

*Aprobados por la Food and Drugs Administration para venta libre, (Adaptado de <https://www.fda.gov/about/fda/centers/offices>) ^{22,30}
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

presión intraocular. La osteoporosis debe ser evaluada periódicamente en tratamientos crónicos y con altas dosis de CI^{179,180}.

Para disminuir el riesgo de efectos adversos sistémicos se sugiere utilizar CI a la mañana, una vez al día y evaluar periódicamente reduciendo las dosis si los síntomas han sido controlados¹⁸¹.

En la **Tabla 5** se describen los CI y su perfil de seguridad^{176,182}. Hay diferencias en la seguridad entre las moléculas; así, las de baja biodisponibilidad son las que mejor se toleran¹⁸³.

Se recomienda los CI (Evidencia A)^{10,80,81,157}:

- Utilizar preferentemente en las mañanas y una vez al día.
- Mejoran significativamente el control sintomático.
- Adecuarlos a cada paciente para evitar efectos colaterales indeseables.
- Reducir las dosis si los síntomas han sido controlados, utilizándose la dosis efectiva mínima.
- Son agentes seguros y eficaces en manos de profesionales entrenados para su uso. La absorción sistémica ocurre, puede ser detectada y los efectos sistémicos son menores que con glucocorticoides orales.

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN RA Y SUS COMORBILIDADES

En la actualidad, si bien no hay agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la RA como entidad clínica aislada, cuando está acompañada de otra comorbilidad alérgica la indicación de biológicos tiene evidencia científica. Sin embargo, hay algunos estudios clínicos que han estudiado los biológicos para el tratamiento de pacientes con RA.

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para evaluar la eficacia y seguridad del omalizumab en la rinitis alérgica mal controlada que incluyó once estudios y

2870 pacientes concluyó que el omalizumab se asocia significativamente con el alivio de los síntomas, la disminución del uso de medicamentos de rescate y la mejora de calidad de vida¹⁸⁴. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal (mab) anti-IgE humanizado que se une a la IgE libre, evitando la unión a los receptores de mastocitos y basófilos que a su vez también puede disminuir los receptores de IgE en las células efectoras.

Asimismo, el abordaje terapéutico con mab es propuesto como una nueva terapia en pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC c/PN). La RSC afecta aproximadamente a 4,3% a 12,5% de la población mundial^{185,186}. El impacto que tiene en la calidad de vida puede ser significativo. Se caracteriza por inflamación en el seno paranasal que persiste durante más de 3 meses y puede estar asociado con pólipos nasales (RSC c/PN) o sin pólipos (RSC)¹⁸⁷.

Recientes metaanálisis analizaron el uso de mab en este grupo de pacientes¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Revisaron un estudio con omalizumab, tres estudios con la terapia anti-IL-5 (uno reslizumab, dos mepolizumab) y con anti-IL-4 y anti-IL-13 (dupilumab). Estos estudios demostraron que la terapia biológica es efectiva para reducir el puntaje total de pólipos endoscópicos nasales, además de presentar mejoras en la opacificación que presentan estos pacientes en las tomografías computarizadas como también mejorías en los cuestionarios de calidad de vida, valoración del olfato y el flujo de aire nasal¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Anti-IgE omalizumab

La terapia anti-IgE se ha propuesto como una terapia biológica prometedora para la RSC. Dos ECA que evaluaron el anticuerpo monoclonal anti-IgE no mostraron impacto en la calidad de vida específica de la enfermedad, pero un estudio sí mostró un efecto sobre el dominio físico de cuestionario de calidad de vida SF-36 y AQLQ (*asthma*

quality of life questionnaire)¹⁸⁹⁻¹⁹⁰. El tratamiento con omalizumab condujo a una reducción significativa de la escala endoscópica de los pólipos nasales en uno de estos estudios, pero no en el otro. Un estudio demostró puntajes de síntomas más bajos (cambio desde el inicio en el grupo anti-IgE) para congestión nasal, rinorrea anterior, pérdida del sentido del olfato, sibilancias y disnea, una reducción significativa de la escala de pólipos nasales en el examen endoscópico y puntajes de Lund-MacKay en imágenes radiológicas. Todos los pacientes en ambos estudios tenían asma pero el estudio de Pinto et al. incluyó pacientes con RSC c/PN y sin pólipos nasales¹⁹⁰. Debido a la pequeña población incluida se necesitan más estudios con tamaños de población más grandes y por eso están en curso. Los datos disponibles son insuficientes para aconsejar sobre el uso de anti-IgE en RSC c/PN en la actualidad.

Anti-IL-5 mepolizumab

Tres estudios informaron sobre el uso de anti-IL-5¹⁹¹⁻¹⁹³. Un estudio suficientemente potente con mepolizumab mostró una reducción significativa en la necesidad de cirugía de los pacientes y una mejora en los síntomas. El porcentaje de mejora en el *score* de endoscopia nasal para mepolizumab fue mayor que para rama con placebo: 60% vs. 10% (OR=13,5)¹⁹¹. Además, se mostró una reducción en el número de eosinófilos en sangre.

A diferencia de la RSC, existe una experiencia significativa con anti-IL-5 en otro tipo de enfermedades Th2 como el asma, donde muestran un perfil de seguridad favorable. El grupo directivo EPOS2020 recomienda el uso de mepolizumab en pacientes con RSC c/PN que cumplan los criterios para el tratamiento con anticuerpos monoclonales (una vez que se encuentre aprobado)¹⁹⁴.

Anti IL-4/IL-13 (receptor α de IL-4) dupilumab

Por el momento, dupilumab es el único anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de RSC c/PN. Muy recientemente, el complemento de dupilumab a los CI dio como resultado mejoras clínicamente significativas en los resultados endoscópicos, radiológicos, clínicos, sino-nasales y asma informados por los pacientes en pacientes con RSC c/PN¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Al evaluar todos los ensayos con dupilumab, el fármaco parece inducir conjuntivitis en ensayos en pacientes con dermatitis atópica pero no en ensayos con asma y RSC c/PN. Ningún otro evento adverso ha sido reportado en la literatura hasta ahora¹⁹⁵. El grupo directivo de EPOS aconseja utilizar dupilumab en pacientes con RSC c/PN que cumplan los criterios para el tratamiento con anticuerpos monoclonales¹⁹⁴.

En conclusión, hay evidencia disponible que respalda el uso de productos biológicos en RSC c/PN. Las terapias biológicas son bien toleradas sin efectos adversos graves. La comprensión de los procesos biológicos aún debe continuar mejorando, y es necesaria una mayor categorización de los en-

dotipos para enfocar adecuadamente el uso de anticuerpos monoclonales. Asimismo, son necesarios más estudios comparativos sobre biológicos *versus* cirugía, así como la valoración del control de la enfermedad a largo plazo.

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALÉRGENOS

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITEA) como método de tratamiento de las enfermedades alérgicas, sobre todo respiratorias como rinitis y asma, data de 1911, cuando Leonard Noon realizó una comunicación en *Lancet* de sus ensayos clínicos iniciados un año antes con una serie de inyecciones subcutáneas de extractos alérgicos de *Pbleum pratense* para tratar la fiebre del heno¹⁹⁸. Actualmente es considerada el único tratamiento etiológico capaz de alterar el curso natural de la enfermedad alérgica mediada por IgE, con potencial para inducir una mejoría clínica progresiva y a largo plazo, aun luego de suspender el tratamiento, de prevenir nuevas sensibilizaciones y de reducir el riesgo de la progresión de rinitis a asma bronquial¹⁹⁹⁻²⁰⁸.

La ITEA consiste en la administración de un extracto del alérgeno responsable de afecciones mediadas por la IgE, administrado habitualmente a dosis progresivamente crecientes y a intervalos regulares de tiempo, con la finalidad de inducir la tolerancia necesaria para controlar la respuesta alérgica proveyendo una protección de los síntomas y de las reacciones inflamatorias asociadas con la exposición natural a dichos alérgenos.

Justificación

La respuesta IgE específica frente a alérgenos ambientales constituye el principal factor inductor del proceso inflamatorio asociado a los síntomas característicos de la rinitis alérgica²⁰⁹.

En nuestro país, más del 80 % de los niños, adolescentes y adultos jóvenes con rinitis y/o asma presentan sensibilidad a aeroalérgenos, particularmente a ácaros del polvo doméstico, y en menor medida a pólenes, hongos, cucarachas y epitelios animales^{210,211}.

El mayor argumento para realizar un diagnóstico etiológico de las enfermedades alérgicas es la posibilidad de instituir un tratamiento específico, tal el control de la exposición alérgica y la ITEA. Mientras que la capacidad del tratamiento farmacológico controla los síntomas independientemente de su etiología, solo la ITEA ha demostrado poder modificar la historia natural de la enfermedad¹⁹⁹⁻²⁰⁸.

Mecanismo de acción

La ITEA neutraliza los procesos inmunes Th2 característicos de la enfermedad alérgica por varios mecanismos, los cuales se simplifican en la **Figura 5**²¹². Estos incluyen:

- La inducción de desensibilización temprana de mastocitos, macrófagos y basófilos²¹³⁻²¹⁵.

- Generación de células dendríticas reguladoras y de respuestas reguladoras específicas de células T y B con producción de IL-10 y CCL1²¹⁶⁻²¹⁹.
- Regulación negativa de la síntesis de IgE específica para alérgenos, y generación de anticuerpos neutralizantes de alérgenos de tipo IgG4 e IgA²²⁰⁻²²⁴.
- Disminución en el número y actividad de las células efectoras en la mucosa de los órganos diana, incluidos los mastocitos, basófilos, eosinófilos y las células linfoides innatas de tipo 2^{213,214,225}.

En un breve resumen de la dinámica de cambios que provoca la ITE, en un inicio se evidencia que bajas dosis de alérgenos inhiben la degranulación de mastocitos por agregación e inmovilización de los FcεRI²²⁶. En el esquema de progresión, dosis mayores de alérgeno inducen producción de IL-12 por las células presentadoras de antígeno, generando inmunodesviación por expansión de clones Th1 ante la presencia en el medio de IFNγ. También se estimulan linfocitos reguladores (Treg), los que principalmente a través de IL-10 y TGFβ frenan la respuesta Th1 y principalmente Th2²²⁶.

Finalmente, niveles supra-óptimos de péptidos alérgenic procesados y presentados vía MHC-II producen anergia clonal de Th2. Además, las células B se diferencian hacia la producción de anticuerpos bloqueantes IgG1 e IgG4 contra otros epítopes del alérgeno, inhibiendo su unión a la IgE o impidiendo el entrecruzamiento de receptores. El resultado final implica la tolerancia a la exposición natural frente a los alérgenos en cuestión.

Eficacia y seguridad

En una revisión sistemática y metaanálisis de alta calidad publicado en 2017 como guía en ITEA, un panel de expertos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) encuentra un leve a moderado pero favorable efecto a favor de la ITEA (desvío estándar medio: -0,49; intervalo de confianza del 95%: -0,69 a -0,30) en el análisis combinado de *score* de síntomas y consumo de medicamentos²²⁷. Si bien reportan un potencial sesgo de los estudios aquí incluidos, los mismos se publicaron entre 1981 y 2014, por lo cual se esperaban por estudios más recientes y mejor diseñados.

En 2018, una nueva guía de ITEA en RA enfatiza en el concepto de la eficacia no sólo con estudios metodológicamente válidos sino asociado a productos estandarizados, independiente de las vías de administración, pero indicando también otros factores que afectan la eficacia, tal como los antígenos seleccionados y sus combinaciones, y otros factores dependientes del paciente tales como la polisensibilidad, comorbilidades y adherencia al tratamiento²²⁸.

En general, la evolución natural de la enfermedad alérgica es hacia el empeoramiento. Los pacientes que tienen rini-

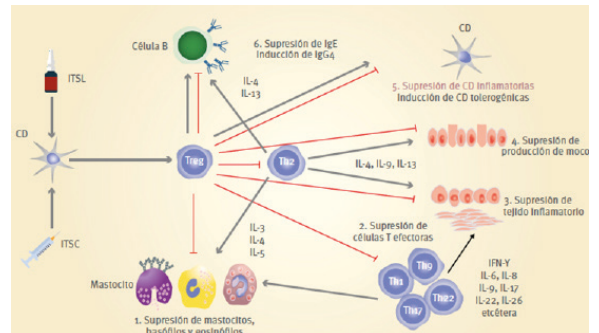


Figura 5. Mecanismos de la inmunoterapia específica contra alérgenos y papel de las células T reguladoras en las enfermedades alérgicas. Un alérgeno es captado por células dendríticas regionales, lo que lleva a inducción de células T reguladoras. Estas células suprimen las respuestas alérgicas directa e indirectamente por los siguientes mecanismos. 1. Supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos. 2. Supresión de células T efectoras. 3. Supresión de la migración de células inflamatorias a los tejidos y de la inflamación tisular. 4. Supresión de la producción de moco. 5. Supresión de células dendríticas inflamatorias e inducción de células dendríticas tolerogénicas. 6. Supresión de IgE específica para alérgenos e inducción de IgG4 a partir de las células B. ITSL: inmunoterapia sublingual. ITSC: inmunoterapia subcutánea. IL: interleucina. Adaptado de Fujita et al.²¹²

tis tienen mayor riesgo de agregar asma bronquial, mientras que no es habitual que un paciente asmático pase a tener sólo rinitis. Por otro lado, lo habitual es que los pacientes mono-sensibilizados, con el tiempo agreguen otras sensibilizaciones, mientras que lo contrario no es frecuente²²⁹. Por otro lado, tanto con la inmunoterapia subcutánea (ITSC) como con la inmunoterapia sublingual (ITSL) se ha encontrado que reducen el riesgo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles en relación a sujetos que sólo recibieron placebo^{230,231}.

El estudio PAT ha demostrado que la ITEA es capaz de reducir el riesgo de padecer asma bronquial en aquellos niños con rinitis alérgica monosensibles a polen que recibieron ITSC durante 3 años en comparación con aquellos que recibieron placebo. Esto fue demostrado al finalizar el período de tratamiento y a los dos y siete años de seguimiento postratamiento²³²⁻²³⁴. Lo mismo se ha demostrado con inmunoterapia sublingual²³⁵.

Ambos efectos, el de prevenir manifestaciones clínicas más severas (pasar de rinitis a asma) y el de prevenir nuevas sensibilizaciones (pasar de mono- a polisensibilizado) se deben a las profundas modificaciones que induce la ITEA en la respuesta inmune.

La ITEA resulta efectiva en reducir síntomas en pacientes con rinitis alérgica y/o asma bronquial frente a la exposición natural de alérgenos y esto ha sido demostrado tanto para ITSC como para ITSL^{236,237}.

Así, se ha establecido la eficacia de la ITEA en el control de la RA no sólo en el corto plazo, lo cual le otorga ventajas respecto del tratamiento farmacológico^{207,208,238,239}.

TABLA 6. Principales tomas de posición y guías sobre inmunoterapia específica con alérgenos publicadas en las últimas dos décadas.

Año	Fuente	Publicación	Aporte
1996	AAAAI & ACAAI	JACI ²⁴⁹	Parámetros prácticos en ITEA
1998	WAO	WHO Position Paper Bousquet J et al. JACI ²⁵⁰	Patologías a tratar y alérgenos a utilizar, contenido de alérgeno mayor para la eficacia de la IT, necesidad de contar con extractos estandarizados
2003	AAAAI & ACAAI	Ann Allergy ²⁵¹	Parámetros prácticos en ITEA Primera actualización
2003 2007	Cochrane	Abramson MJ, et al. CSR 2003 ²⁵² ; Calderon MA, et al. ²⁵³ ; Wilson DR, et al. Allergy 2005 ²⁵⁴	Meta análisis como herramienta para demostrar eficacia clínica de la IT
2007	WAO	Canonica GW, et al. Allergy ²⁵⁵	Guía para la elaboración de ensayos clínicos para IT
2007	AAAAI & ACAAI	Cox L, et al. JACI ²⁵⁶	Parámetros prácticos en ITEA Segunda actualización
2010	WAO	Brozek JL, et al. JACI ¹³³	Recomendaciones sobre la utilización de la sistemática GRADE, para la evaluación y desarrollo de la IT
2009 2011	GA ² LEN	Bousquet PJ, et al. Allergy 2009 ²⁵⁷ ; JACI 2011 ²⁵⁸	Guías para la forma adecuada de reportar los resultados obtenidos en trabajos que investigan IT (CONSORT- Consolidated Standards of Reporting Trials)
2011	AAAAI & ACAAI	Cox L, et al. JACI 2011 ²⁵⁹	Parámetros prácticos en ITEA Tercera actualización
2013	AAAAI & ACAAI & EAACI	Burks AW, et al. JACI 2013 ²⁶⁰ ; Calderon MA, et al. Allergy 2013 ²⁶¹	PRACTALL Consensus Report. Mecanismos de la ITE y su uso en la práctica clínica
2018	EAACI	Muraro A, et al. Allergy 2018 ²⁶²	EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Executive Statement

Este beneficio incluye adicionalmente un resultado favorable al momento de realizar análisis de costo-efectividad, de vital importancia en países con limitados recursos sanitarios^{240,241}.

Y si bien los estudios clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo en muestras representativas de pacientes son el paradigma de la medicina basada en la evidencia para evaluar eficacia y seguridad, es necesario que dichos resultados puedan objetivarse en la vida real y generalizarse. Aquí también la ITEA en el tratamiento de la RA ha demostrado sus beneficios en estudios de la vida real, confirmando no sólo su potencial control a largo plazo de la RA sino también la potencial prevención de desarrollo de asma o el beneficio adicional de su mejoría^{242,243}.

A pesar de las evidencias descriptas en los mecanismos de acción de la ITEA, lamentablemente no se cuenta en la actualidad con marcadores biológicos contundentes que nos permitan anticipar o identificar potenciales pacientes respondedores, siendo una necesidad no satisfecha en esta opción terapéutica^{244,245}.

La seguridad de la ITEA ha sido evaluada exhaustivamente y con resultados favorables en las clásicas modalidades ITSC e ITSL (las nuevas modalidades de aplicación están en evaluación continua), con un perfil de seguridad levemente más favorable a la modalidad ITSL. Las reacciones adversas asociadas a ITEA se relacionan más con el asma bronquial que con RA. Aun así, las reacciones sistémicas descriptas, tales como la anafilaxia, evidenciaron una frecuencia menor a 1 cada 150.000 dosis aplicadas. No se han detectado infecciones locales ni sistémicas en más de 20 millones de dosis aplicadas²⁴⁶⁻²⁴⁸.

Aspectos prácticos en la práctica de la ITEA

Para que la ITEA resulte eficaz clínicamente, el especialista que la vaya a indicar debe tener un conocimiento acabado del mecanismo de acción, de cuáles son las indicaciones establecidas para su utilización, de la eficacia para cada patología, vía de administración y de los alérgenos a utilizar, deberá realizar una correcta selección de pacientes y de extractos y, finalmente, conocer las contraindicaciones y posibles efectos adversos.

En las últimas dos décadas ha sido publicada una serie de tomas de posición y guías en relación a la ITEA (**Tabla 6**), de las cuales en este sitio solo podemos hacer un breve resumen^{133,249-262}.

Los test cutáneos de lectura inmediata son una herramienta esencial en la práctica alergológica. A partir de ellos se puede confirmar que determinada signosintomatología tiene una fisiopatología mediada por IgE. Asimismo, contribuye a reconocer el o los factores “gatillos” específicos de dicha patología y el grado de sensibilidad a los mismos, y a partir de ese conocimiento permite delinear estrategias para implementar medidas de evitación alérgica e indicar la administración de ITEA cuando el cuadro clínico así lo requiera.

En este sentido, resulta claro que la eficacia de la inmunoterapia dependerá de una correcta correlación entre el o los alérgenos que dan origen a los síntomas del paciente alérgico y la composición del extracto usado para tratarlo²²⁸.

El especialista no solo debe tener la habilidad necesaria para realizar e interpretar el resultado de los test cutáneos, correlacionándolo con la historia clínica del paciente, sino que además deberá tener conocimientos claros acerca de la

fuelle de provisión de los extractos alérgicos así como de los aeroalérgenos más relevantes a los que está expuesto su paciente y de la existencia de posibles reacciones cruzadas entre alérgenos biológicamente relacionados. De manera tal que la elección de los alérgenos a utilizar rutinariamente en el consultorio de cada especialista deberá estar basada en la calidad de los extractos y en la realidad regional.

Elección de los alérgenos basada en su calidad^{263,264}

1. Normativas e identificación

Se debe asegurar que los extractos provengan de empresas debidamente registradas en las instituciones que regulan los medicamentos en cada país (p. ej.: la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT] en Argentina). Ellos son quienes ejercen la fiscalización y control de productos asegurando que el fabricante sea capaz de garantizar la homogeneidad de lotes y que los procesos de fabricación y control de extractos estén debidamente validados.

2. Estandarización de los productos alérgicos

Los extractos alérgicos constituyen una mezcla compleja de proteínas obtenidas mediante la extracción de los componentes activos de sustancias animales o vegetales en un medio adecuado, cuya composición puede variar considerablemente de acuerdo al momento y al lugar donde se recolecta. En consecuencia, el objetivo de la estandarización es garantizar que la producción y suministro de extractos posean una composición cualitativa constante, expresada en unidades que reflejen verazmente su actividad.

Las ventajas de la utilización de preparados adecuadamente estandarizados son un aumento de la precisión en el diagnóstico de enfermedades mediadas por IgE y en la especificidad e intensidad de esa reacción, resultando todo ello en una mayor reproducibilidad del método y un menor número de falsos positivos.

3. Estabilidad de los extractos

Aunque es importante disponer de extractos adecuadamente caracterizados, de alta potencia y consistentes entre lotes, es también importante mantener dicha potencia teniendo en cuenta que existen diversos factores que determinan la estabilidad del extracto, tales como tiempo y temperatura de almacenamiento, diluciones, diluyentes y tipo de alérgenos que estamos manejando.

Elección de los alérgenos basada en el paciente

La historia natural de las enfermedades alérgicas respiratorias se caracteriza frecuentemente por un empeoramiento de los síntomas, la frecuente asociación de rinitis y asma y la polisensibilización a aeroalérgenos. Esta última comienza en la infancia y es poco frecuente encontrar pacientes



Figura 6. Escenarios posibles a la hora de decidir realizar ITEA.

adultos mono-sensibilizados. Esto lleva a la pregunta de qué y cuántos alérgenos mezclar al realizar ITEA en pacientes polisensibilizados.

Si tenemos en cuenta que la efectividad depende de la calidad del extracto y la administración de los mismos, tanto en la concentración (eficacia clínica) como en la duración (beneficio prolongado), para la mezcla de alérgenos se debe tener en cuenta: 1) la dosis adecuada de cada alérgeno para lograr una respuesta óptima; 2) la reactividad cruzada entre los alérgenos; 3) la degradación enzimática que pudiese ocurrir con determinados alérgenos; y 4) los estabilizantes y diluyentes empleados. Cada uno de esos puntos ameritaría una revisión aparte^{263,264}.

Existen pocos estudios prospectivos doble ciego controlados con placebo que investiguen la eficacia de la ITSC con múltiples alérgenos.

Estos estudios han mostrado resultados dispares, ya que algunos evidenciaron mejoramiento clínico significativo respecto al placebo, pero en otros no se hallaron diferencias sobre el tratamiento farmacológico adecuado y las medidas de control ambiental. Por esto es importante tratar al paciente solo con alérgenos relevantes²⁶⁵.

Podríamos resumir diciendo que en general, en la práctica diaria alergológica se presentan distintos escenarios (Figura 6), donde el “arte” del alergólogo deberá decidir qué decisión tomar.

Guías de buenas prácticas en test cutáneos e inmunoterapia

Las enfermedades alérgicas tienen una elevada prevalencia y parecen estar en constante crecimiento. Además, el número de alergólogos en Latinoamérica es importante pero su nivel de formación y sus prácticas son muy heterogéneas²⁶⁶. A pesar de ello, la calidad de la atención ha mejorado notoriamente en los últimos 20 años, probablemente debido en parte a las diversas iniciativas de educación médica continua por vía virtual o presencial de las principales sociedades científicas de la región, a la adopción del paradigma de la medicina basada en la evidencia y a la difusión

de guías internacionales. En la actualidad existen numerosas guías que normatizan la realización tanto de los test cutáneos como de la inmunoterapia (**Tabla 6**).

Se deberán extremar los esfuerzos y encarar acciones comunes entre sociedades científicas nacionales (AAAeIC, Asociación de Alergia e Inmunología de Buenos Aires, etc.) e internacionales de Latinoamérica (Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología Clínica [SLAAI]) tendientes a lograr una mayor educación y concientización en el correcto uso de las dos prácticas que son patrimonio de la especialidad.

Vías de administración y adyuvantes

El concepto de adyuvantes implica una sustancia capaz de amplificar el mecanismo inmune generado por la administración de un alérgeno en la búsqueda de potenciar el efecto de la ITEA. En consecuencia, estas sustancias coadministradas con el alérgeno al cual se busca inducir la tolerancia del paciente, logra estimular las células comprendidas en dicho mecanismo inmune.

Un clásico adyuvante con cierta historia en ITEA ITSC es el hidróxido de aluminio, que actualmente se puede llevar de micro- a nanopartículas, estimulando la fagocitosis y activando inflamomas en las células dendríticas con producción de IL-1 e IL-18 que inducen una mayor producción de anticuerpos^{244,267}. Los compuestos citosina fosfato guanina (regiones génicas, metiladas o no) agregados a estas nanopartículas mejorarían su fagocitosis. Otros adyuvantes como saponinas inducen un aumento de la respuesta celular de tipo inmunidad tardía^{267,268}. Los lípidos monofosforilados y los antígenos del receptor tipo Toll inducen una estimulación incrementada de las células dendríticas, sus moléculas coestimuladoras y citocinas proinflamatorias^{267,269}. Otros como tirosina microcristalina y fosfato cálcico aumentan la lista de las opciones de adyuvantes en ITEA.

Las vías de aplicación clásicas son la subcutánea y sublingual, consideradas en la mayoría de la información reportada previamente. A la par de los adyuvantes, se están investigando nuevas formas de aplicación, como epicutáneas, intralinfáticas y mucosas (oral o intranasal), que continúan sus necesarias evaluaciones para la generalización de sus favorables perfiles de seguridad y eficacia^{244,270-272}.

Medicina de precisión e ITEA

La ITEA cumple con todas las características para ser considerada el paradigma de la medicina de precisión (MP) en la inmunología. Revisemos los cuatro componentes de la MP en el contexto de la ITEA²⁷³:

- *Tratamiento personalizado* a partir de la exacta identificación de sensibilidad a alérgenos (inclusive de componentes moleculares) para la selección precisa de ITEA^{43,274,275}.

- *Activa participación del paciente* no solo en cuanto a adherencia al tratamiento sino al rol activo de toma de decisiones y seguimiento^{207,243}.
- *Prevención* de nuevas sensibilizaciones y de progresión de RA al desarrollo de asma^{203-208,243}.
- *Predicción de éxito del tratamiento* demostrado con la selección de componentes moleculares para la indicación precisa de ITEA^{273,275,276}.

Este último punto fue mencionado previamente como una necesidad insatisfecha en la actualidad. No obstante, se encuentra en estudio diversos marcadores de linfocitos Treg, IgG4 o proporción IgG4/IgE específica entre otros^{244,245}.

Conclusión

La sensibilidad a los alérgenos ambientales es clave en la inmunopatología de la RA y la evitación de los mismos suele ser imposible o insuficiente para controlar este proceso. La terapia farmacológica ha demostrado ser segura y efectiva en general. No obstante, en los pacientes con síntomas moderados-severos también puede ser insuficiente. La ITEA es la única terapia capaz de modificar la historia natural de la enfermedad en la actualidad. Su implementación de manera apropiada constituye una herramienta de excepcional valor para el alergólogo y el paciente.

Recomendaciones

Se sugiere tomar en consideración absolutamente todos los parámetros a continuación para la selección y prescripción / administración de ITEA a un paciente con RA:

- Síntomas moderados-severos de RA, asociados o no a conjuntivitis, provocados por la exposición a alérgenos identificados fehacientemente (IgE específica *in vivo* o *in vitro*).
- Control de la RA inadecuado a pesar de medidas de evitación y terapia farmacológica apropiada.
- Evaluar riesgos/beneficios de la farmacoterapia y decidir en conjunto con el paciente (adherencia).
- Discutir con el paciente las opciones de ITEA en cuanto a su eficacia y seguridad, disponibilidad en el medio, adherencia, costos directos e indirectos.

CONCLUSIONES

La RA es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes en el mundo y a pesar de ello sigue siendo subdiagnosticada y subtratada. El estudio PARA (Prevalencia de Rinitis Alérgica en Argentina) demostró que un alto porcentaje de la población entre 5 y 44 años que tenía puntaje para RA no había sido diagnosticada⁸.

El principal objetivo de esta actualización es alertar a la comunidad médica sobre la importancia del diagnóstico pre-

coz y el tratamiento adecuado para ayudar a reducir la carga de la enfermedad en los pacientes que la padecen, así como tratar de evitar las comorbilidades a las que generalmente se asocia.

Dejar de considerar a la RA una enfermedad banal es el primer paso para comprender el gran impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes. El reconocimiento de los síntomas, el correcto uso de las herramientas diagnósticas y un tratamiento basado en guías, consensos y recomendaciones son esenciales para disminuir la morbilidad asociada.

Las aplicaciones móviles publicadas por ARIA pueden ser una herramienta útil para valorar la evolución de la enfermedad y la adherencia al tratamiento²⁷⁷.

La amplia gama terapéutica actualizada y basada en evidencia científica desarrollada en este documento permitirá decidir la opción más apropiada para el tratamiento personalizado e individualizado en cada paciente.

Los CI así como los antihistamínicos de segunda generación son los medicamentos de mayor eficacia demostrada y con un muy buen perfil de seguridad. Los antileucotrienos, solos o combinados con antihistamínicos H₁, brindan opciones y permiten lograr un excelente control de los síntomas en situaciones particulares.

En una de las comorbilidades más frecuentes como lo es la RSCc/PN, hay hoy evidencia disponible que respalda el uso de productos biológicos. La selección del paciente por endotipo es la base fundamental para enfocar adecuadamente el uso de anticuerpos monoclonales.

Dada la implicancia que la microbiota nasal tendría en la RA, diferentes formas de intervención en la misma con fines terapéuticos constituyen una herramienta promisoriosa en plena investigación.

Ante la relación estrecha que se observa entre contaminación ambiental, cambio climático y agravamiento de muchas patologías, se desarrolló un capítulo sobre el impacto que tienen en la RA.

Finalmente, es importante resaltar que la inmunoterapia específica es el único tratamiento que puede cambiar la historia natural de la enfermedad alérgica. El conocimiento y manejo de esta herramienta terapéutica realizada por médicos especialistas en alergia e inmunología es fundamental para lograr el óptimo control de la enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Este documento se pudo concretar gracias a la colaboración irrestricta de laboratorios Sanofi a la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kakli HA, Riley TD. Allergic Rhinitis. Primary Care: Clinics in Office Practice 2016;43:465-75.
2. Baena-Cagnani CE, Solé D, González-Díaz SN, Zernotti ME, Sisul JC, Sánchez BM, et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. Rev Alerg Mex 2009;56:56-63.
3. Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Zaky-Helal M, Maximiliano-Gómez R, Compalati E, et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). World Allergy Organ J 2015;8:10.
4. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic Rhinitis. N Engl J Med 2015;372:456-563.
5. Neffen H, Mello JF Jr, Wingertzahn M, Solé D, Naspitz CK, Doderio AE, et al. Nasal allergies in the Latin American population: results from the Allergies in Latin America Survey. Allergy Asthma Proc 2010;31(Suppl 1):9-27.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. Lancet 2006;368:733-43.
7. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet 2018;372:1049-57.
8. Vazquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, Gattolin G, Parisi C. Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA. Rev Alerg Mex 2019;66:55-64.
9. Ivancevich JC, Cardona V, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Neffen H, Zernotti M, et al. Executive Summary of ARIA 2019: Integrated care pathways for allergic rhinitis in Argentina, Spain and Mexico. Rev Alerg Mex 2019;66:409-25.
10. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950-8.
11. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local allergic rhinitis. Immunol Allergy Clin North Am 2016;36:321-32.
12. Altıntoprak N, Kar M, Bayar Muluk N, Oktemer T, İpci K, Birdane L, et al. Update on local allergic rhinitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016;87:105-9.
13. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroli G, Scadding GK. Lancet 2011;378:2112-22.
14. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. Allergy 2018;73:1597-608.
15. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. J Immunol 2005;174:5024-32.
16. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. J Immunol 2003;171:5602-10.
17. Gould HJ, Takhar P, Harries HE, Durham SR, Corrigan CJ. Germinal-centre reactions in allergic inflammation. Trends Immunol 2006;27:446-52.
18. Levin M, King JJ, Glanville J, et al. Persistence and evolution of allergen-specific IgE repertoires during subcutaneous specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1535-44.

19. Eckl-Dorna J, Pree I, Reisinger J, et al. The majority of allergen-specific IgE in the blood of allergic patients does not originate from blood-derived B cells or plasma cells. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1347-55.
20. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Ann Rev Immunol* 2003;21:579-628.
21. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008;8:205-17.
22. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1437-58.
23. Bjerrmer L, Westman M, Holmström M, Wickman MC. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:24.
24. Wheatley LM, Togiias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
25. Chang JE, Doherty TA, Baum R, Broide D. Prostaglandin D2 regulates human type 2 innate lymphoid cell chemotaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:899-901. e3.
26. Da-Chuan F, Xiang-Dong W, Cheng-Shuo W, Yang W, Fei-Fei C, Luo Z. Suppression of Immunotherapy on group 2 innate lymphoid cells in allergic rhinitis. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:2824-8.
27. Dhariwal J, Cameron A, Trujillo-Torralbo MB, Del Rosario A, Bakhsoliani E, Paulsen M, et al. Mucosal Type 2 Innate Lymphoid Cells Are a Key Component of the Allergic Response to Aeroallergens. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1586-96.
28. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest* 2017;151:1338-44.
29. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Castañez E, Torres M, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:899-905.
30. Mou Z, Xia J, Tan Y, Wang X, Zhang Y, Li H et al. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2009;129:297-301.
31. Tyurin YA, Lissovskaya SA, Fassahov RS, Mustafin IG, Shamsutdinov AF, Shilova MA, et al. Cytokine Profile of Patients with Allergic Rhinitis Caused by Pollen, Mite, and Microbial Allergen Sensitization. *J Immunol Res* 2017;(2017):3054217.
32. Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, te Velde AA, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012;37:649-59.
33. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015;70:474-94.
34. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017;7:22.
35. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72:1657-65.
36. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:321-32.
37. Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:54-7.
38. Bachert C, Gevaert E. Advances in rhinitis and rhinosinusitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1277-83.
39. Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, Klein JA, Holm AF, Vroom TM, et al. Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis. An immunohistochemical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252(Suppl 1):S33-9.
40. Çomoğlu Ş, Keles N, Değer K. Inflammatory cell patterns in the nasal mucosa of patients with idiopathic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:e55-62.
41. Klimek L, von Bernus L, Pfaar O. Local (exclusive) IgE production in the nasal mucosa. Evidence for local allergic rhinitis. *HNO* 2013;61:217-23.
42. Huggins KG, Brostoff J. Local IgE antibodies in allergic rhinitis. *Lancet* 1975;2(7935):618.
43. Crisci CD, Arduso LRF. A Precision Medicine Approach to Rhinitis Evaluation and Management. *Curr Treat Options Allergy* 2020;7:93-109.
44. López S, Rondón C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermaphagoideis pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1007-14.
45. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity* 2012;37:158-70.
46. Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe?. *Allergy Rhinol (Providence)* 2020;11:2152656720911605.
47. Hardy BL, Dickey SW, Plaut RD, Riggins DP, Stibitz S, Otto M, et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. *mBio* 2019;10:e02491-18.
48. Otto M. Basis of Virulence in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Rev Microbiol* 2010;64:143-62.
49. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, Hwang PH, Cho DY, Holmes S, et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe* 2013;14:631-40.
50. Bassis CM, Tang AL, Young VB, Pynnonen MA. The nasal cavity microbiota of healthy adults. *Microbiome* 2014;2:27.
51. Zhou Y, Mihindukulasuriya KA, Gao H, La Rosa PS, Wylie KM, Martin JC, et al. Exploration of bacterial community classes in major human habitats. *Genome Biol* 2014;15:R66.
52. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Gitomer Ir D SA, Robertson CE, Frank DN. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One* 2013;8:e85507.
53. Biswas K, Hoggard M, Jain R, Taylor MW, Douglas RG. The nasal microbiota in health and disease: Variation within and between subjects. *Front Microbiol* 2015;9:134.
54. Jimenez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile. *Res Microbiol* 2008;159:187-93.
55. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012;102:178-84.
56. Rawls M, Ellis AK. The microbiome of the nose. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:17-24.
57. Choi CH, Poroyko V, Watanabe S, Jiang D, Lane J, deTineo M, et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasal microbiota. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:281-6.
58. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009;39:518-26.
59. Noverr MC, Huffnagle GB. The "microflora hypothesis" of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1511-20.
60. Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD, Lynch SV. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and clinically divergent consequences. *Microbiome* 2017;5:53.
61. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:5354-9.
62. Lee KH, Gordon A, Shedden K, et al. The respiratory micro-

- biome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS One* 2019;14:e0207898.
63. Lynch SV. Viruses and microbiome alterations. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(Suppl 1):S57-S60.
 64. Lee KH, Gordon A, Foxman B. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia: An ecological perspective. *Evol Med Public Health*. 2016;2016:95-109.
 65. Cauley LS, Vella AT. Why is coinfection with influenza virus and bacteria so difficult to control? *Discov Med* 2015;19:33-40.
 66. Salk HM, Simon WL, Lambert ND, Kennedy RB, Grill DE, Kabat BF, et al. Taxa of the nasal microbiome are associated with influenza-specific IgA response to live attenuated influenza vaccine. *PLoS One* 2016;11:e0162803.
 67. De Lastours V, Malosh R, Ramadugu K, Srinivasan U, Dawid S, Ohmit S, et al. Co-colonization by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in the throat during acute respiratory illnesses. *Epidemiol Infect* 2016;144: 3507-19.
 68. Short KR, Habets MN, Hermans PW, Diavatopoulos DA. Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus: a mutually beneficial relationship? *Future Microbiol* 2012;7:609-24.
 69. Borges L, Giongo A, Pereira LM, Trindade FJ, Schäfer Gregianini T, Souza Campos F, et al. Comparison of the nasopharynx microbiome between influenza and non-influenza cases of severe acute respiratory infections: A pilot study. *Health Sci Rep* 2018;1:e47.
 70. Wen Z, Xie G, Zhou Q, et al. Distinct nasopharyngeal and oropharyngeal microbiota of children with influenza A virus compared with healthy children. *BioMed Res Int* 2018; 2018:6362716.
 71. McCullers JA, McAuley JL, Browall S, Iverson AR, Boyd KL, Henriques Normark B. Influenza enhances susceptibility to natural acquisition of and disease due to *Streptococcus pneumoniae* in ferrets. *J Infect Dis* 2010;202:1287-95.
 72. Fan RR, Howard LM, Griffin MR, Edwards, KM, Zhu Y, Williams JV, et al. Nasopharyngeal pneumococcal density and evolution of acute respiratory illnesses in young children, Peru, 2009-2011. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1996-9.
 73. Wolter N, Tempia S, Cohen C, Madhi SA, Venter M, Moyes J, et al. High nasopharyngeal pneumococcal density, increased by viral coinfection, is associated with invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2014;210:1649-57.
 74. Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A, Schobel S, Chappell JD, Larkin EK, et al. Differences in the nasopharyngeal microbiome during acute respiratory tract infection with human rhinovirus and respiratory syncytial virus in infancy. *J Infect Dis* 2016;214:1924-8.
 75. Toivonen L, Camargo CA, Jr, Gern JE, et al. Association between rhinovirus species and nasopharyngeal microbiota in infants with severe bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1925-8.
 76. Mansbach JM, Hasegawa K, Piedra PA, Avadhanula V, Petrosino JF, Spinola JA, et al. Haemophilus-dominant nasopharyngeal microbiota is associated with delayed clearance of respiratory syncytial virus in infants hospitalized for bronchiolitis. *J Infect Dis* 2019;219:1804-8.
 77. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, et al. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2005;88:527-33.
 78. Lin WY, Fu LS, Lin HK, Shen CY, Chen YJ. Evaluation of the effect of *Lactobacillus paracasei* (HF. A00232) in children (6-13 years old) with perennial allergic rhinitis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Neonatol* 2014;55:181-8.
 79. Jerzynska J, Stelmach W, Balcerak J, Woicka-Kolejwa K, Rychlik B, Blauz A, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:324-34.
 80. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
 81. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2):197-206.
 82. Small P, Keith PK, Kim H. Allergy Rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):51
 83. Garde JM, García-Avilés B, Marco N, Montahud C, Perona J. Rinokonjuntivitis alérgica. *Protoc Diagn Pediatr* 2013;1:157-75.
 84. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 1):S1-S8.
 85. Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, et al. Rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol* 2007;36(Suppl 1):S5-S27.
 86. Keil T, Bockelbrink A, Reich A, et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:962-9.
 87. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease, classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83.
 88. Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Nasal cytology in the diagnosis of allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:165-70.
 89. Ansotegui IJ, Melioli G, Caconica GW, Gomez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organization Journal* 2020; 13:100091.
 90. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, Passalacqua G. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy* 2016;46:785-92.
 91. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S103-115.
 92. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
 93. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017;389:1907-18.
 94. Gorr MW, Falvo MJ, Wold LE. Air Pollution and other environmental modulators of cardiac function. *Compr Physiol* 2017;7:1479-95.
 95. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3079-91.
 96. Weinreich G, Wessendorf TE, Pundt N, Weinmayr G, Henning F, Moebus S, et al. Association of short-term ozone and temperature with sleep disordered breathing. *Eur Respir J* 2015;46:1361-9.
 97. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0174050.
 98. Cingi C, Gevaert P, Mosges R, Rondon C, Hox V, Rudenki M, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy* 2017;7:17.
 99. Behrendt H, Alessandrini F, Butters J, Kramer U, Koren H, Ring J. Environmental pollution and allergy: historical aspects. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:268-77.
 100. Konishi S, Ng CF, Stickley A, Nishihata S, Shinsugi C, Ueda K, et al. Particulate matter modifies the association between airborne pollen and daily medical consultations for pollinosis in Tokyo. *Sci Total Environ* 2014;499:125-32.
 101. Ishizaki T, Koimuzi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987;58: 265-70.
 102. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Röhl G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany. *BMJ* 1992;305:1395-9.

103. Burr ML. Grass pollen: trend and predictions. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 735-738.
104. Díaz-Sánchez D. Pollution and the immune response: atopic diseases - are too dirty or too clean? *Immunology* 2000; 101: 11-8.
105. Garty BZ, Kosman E, Gannor E, et al. Emergency room visit of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:563-70.
106. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Basu NN, Baldé AB, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 2018;391:462-512.
107. Contaminación del aire ambiental exterior y en la vivienda: Preguntas frecuentes. Organización Mundial de la Salud 2018. Acceso en www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14454:ambient-and-household-air-pollution-and-health-frequently-asked-questions&Itemid=72243&lang=es.
108. Séneca. Epístolas Morales a Lucilio, LIV. (Francisco Navarro y Calvo, traducción). Madrid: Luis Navarro, Editor. 1884. Acceso el 23 de Julio de 2020 en www.bne.es/es/Catalogos/BibliotecaDigitalHispanica/Inicio.
109. Evelyn J. Fumifugium: or the Inconveniencie of the Aer and Smoak of London Dissipated (1661). Acceso el 23 de Julio de 2020 en <https://archive.org/details/fumifugium00eveluoft>.
110. Ballester F, Saez M, Daponte A, Ordoñez JM, Taracido M, Cambra K, et al. El proyecto Emecas: protocolo del estudio multicéntrico en España de los efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la salud. *Rev Esp SalPúbl* 2005; 79:229-42.
111. Mantzouranis EC. Taking your child's breath away--the extension of asthma's global reach. *New Eng J Med* 2008;358:1211-3.
112. Miller DeMond S, Yelin J. Environmental Health. Acceso el 23 de Julio de 2020 en www.britannica.com/eb/article?tocId=9327200.
113. Manahan SE. Introducción a la química ambiental. Traducido por Ivette Mora Leyva. Editor Reverte, Barcelona, España, pp 402. 2006.
114. D'Amato G, Pawankar R, Vitale C, Lanza M, Molino A, Stanzola A, et al. Climate Change and Air Pollution: Effects on Respiratory Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:391-5.
115. Spedding J. Contaminación atmosférica. Editorial Reverte. Barcelona España. pp. 33. 1981.
116. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:933-42.
117. Diouf A, Garcon G, Diop Y, Ndiaye B, Thiaw C, Fall M, et al. Environmental lead exposure and its relationship to traffic density among Senegalese children: a cross-sectional study. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:637-44.
118. Naclerio R, Ansotegui JJ, Bousquet J, Canonica GW, D'Amato G, Rosario N, et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organization Journal* 2020;13:100106.
119. Howarth P. Antihistamines in rhinoconjunctivitis. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:179-220.
120. Simons FE, Simons KJ, et al. Histamine and H1 antihistamines. En: Adkinson JN, et al. (Ed. (Middleton's allergy principles and practice. Elsevier Saunders; Philadelphia; 2014. pp. 1503-33.
121. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:381-7.
122. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.
123. Leurs R, Church MK, Tagliabue M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-98.
124. Weimer LK, Gamache DA, Yanni JM. Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: inhibition by the histamine H1 antagonist emedastine. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:288-93.
125. Dobashi K, Iizuka K, Houjou S, et al. Effect of cetirizine on antigen-induced tracheal contraction of passively sensitized guinea pigs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:310-8.
126. Anthes JC, Gilchrist H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol* 2002;449:229-37.
127. Kanei A, Asano K, Kanai K, Furuta A, Sasaki K, Suzuki H. Inhibitory action of levocetirizine on the production of eosinophil chemoattractants RANTES and eotaxin in vitro and in vivo. *In Vivo* 2014;28:657-66.
128. Küsters S, Schuligoi R, Huttenbrink KB, Rudert J, Wachs A, Szelenyi I, et al. Effects of antihistamines on leukotriene and cytokine release from dispersed nasal polyp cells. *Arzneimittelforschung* 2002;52:97-102.
129. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and anti-allergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J* 2011;4:47-53.
130. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:399-411.
131. Urien S, Tillement JP, Ganem B, Kuch MD. A pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effects of cetirizine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:499-502.
132. Horak F, Ziegler UP. Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:659-69.
133. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
134. Carr WW, Ratner P, Munzel U, Murray R, Price D, Canonica GW, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:450-58.
135. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4: Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol* 2018;143:864-79.
136. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:S1-S84.
137. Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:S35-S40.
138. Brooks CD, Titus CR, Heissler CT. Vasoconstrictor and corticosteroid responsive component of allergic nasal mucosal swelling. *Ann Allergy* 1988;6:151-6.
139. Global Pharmaceuticals Marketing Channel Reference Report. Acceso en Junio 2015 en <http://www.imshealth.com/en/solution-areas/market-insights>
140. Klimek L, Sperl A, Becker S, Mösger R, Tomazic PV. Current therapeutic strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:83-9.
141. Cingi C, Muluk NB, Kagan I, Şahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Current Allergy Asthma Rep* 2015;15:64.
142. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;1:5-34.
143. Ravasi S, Capra V, Panigalli T, Rovati GE, Nicosia S. Pharmacological differences among CysLT1 receptor antagonists with respect to LTC4 and LTD4 in human lung parenchyma. *Biochem Pharmacol* 2002;63:1537-46.
144. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst*

- Rev 2012;5:CD002314.
145. Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA Steps Up Warning for Montelukast for Risk of Mental Health Side Effects. 4 de Marzo de 2020. Acceso el 1 de Agosto de 2020 en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-requiere-una-advertencia-mas-fuerte-sobre-los-riesgos-de-eventos-neuropsiquiatricos-asociados>
 146. Baños-Zamora M, Somonte-Zamora DE, Morales-Pérez V. Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en la evidencia. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2015;62:157-62.
 147. Li AM, Abdullah VJ, Tsen CS, et al. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of childhood allergic rhinitis—a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1085-92.
 148. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:367-74.
 149. De Corso E, Anzivino R, Galli J, et al. Antileucotrienes improve nasocular symptoms and biomarkers in patients with NARES and asthma. *Laryngoscope* 2019;129:551-7.
 150. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:779-86.
 151. Mion OG, Mello JF, Dutra DL, Andrade NA, Almeida WI, Anselmo-Lima WT, et al. Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileucotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017;83:215-27.
 152. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2010;120:1718-23.
 153. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1020-8.
 154. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:592-600.
 155. Wilson AM, Orr LC, Coutie WJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:126-32.
 156. Mahatme MS, Dakhale GN, Tadke K, Hiware SK, Dudhgaonkar SD, Wankhede S. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: a randomized, double-blind clinical trial. *Indian J Pharmacol* 2016;48:649-53.
 157. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005;353:1934-44.
 158. Ratner PH, Stoloff S, Meltzer EO, Hadley JA. Intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;Suppl 1:S25-32.
 159. Seidman M, Gurgel R, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head and Neck Surgery* 2006;152(1S):S1-S43.
 160. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
 161. Seth D, Kamat D. Intranasal steroid therapy for allergic rhinitis. *Pediatr Ann* 2019;48:e43-e48.
 162. Hulcrantz E, Harder L, Harder H, Zetterlund EL, Roberg K. To treat snoring with nasal steroids - effects on more than one level? *Acta Otolaryngol* 2010;130:124-31.
 163. Zhabg Y, Lou H, Wang Y, Li Y, Zhang L, Wang C. Comparison of Corticosteroids by 3 Approaches to the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:482-97.
 164. Taramarcaz P, Gibson P. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Data-*

base Syst Rev 2003;4:CD003570.
 165. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-81.
 166. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visit. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
 167. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
 168. Naclerio RM, Adkinson NF Jr, Creticos PS. Intranasal steroids inhibit seasonal increases in ragweed specific immunoglobulin E antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:717-21.
 169. Selner JC, Weber RW, Richmond GW, Stricker WE, Norton JD. Onset of action of aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:1099-109.
 170. Meltzer EO, Rickard KA, Westlund RE, Cook CK. Onset of therapeutic effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:286-91.
 171. Jen A, Baroody F, de Tineo M, Haney L, Blair C, Naclerio R. As-needed use of fluticasone propionate nasal spray reduces symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:732-38.
 172. Dykewicz MS, Kaiser HB, Nathan RA, Goode-Sellers S, Cook CK, Witham LA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:44-8.
 173. Moustafa HS, Qotb M, Hussein MA, Avasd E, Fawzy T. Topical corticosteroids decrease IL25 expression by immunohistochemistry. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019;81:274-80.
 174. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy* 1997;52(Suppl 36):29-32.
 175. Ganesh V, Banigo A, McMurrin AEL, Shakeel M, Ram B. Does intranasal steroid spray technique affect side effects and compliance? Results of a patient survey. *J Laryngol Otol* 2017;131:991-6.
 176. Seth D, Kamat D. Intranasal Steroid Therapy for Allergic Rhinitis. *Pediatric Annals* 2019;48:e43-e48.
 177. Lipworth BJ, Seckl RJ. Measures for detecting systemic bioactivity with inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax* 1997;52:476-82.
 178. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2008;29:403-13.
 179. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, et al. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:598-604.
 180. Rachelefsky GS, Chervinsky P, Meltzer EO, et al. An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray (Vancenase AQ [VNS]) on long term growth in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(Suppl):S236.
 181. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(Suppl 4):S179-S190.
 182. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:1-12.
 183. Scadding GK. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis is one better than another? *J Laryngol Otol* 2004;118:395-96.
 184. Tsaouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:332-40.
 185. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1431-40.
 186. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:693-707.
 187. Tsetos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhino-

- sinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology* 2018;56:11-21.
188. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;126:739-47.
 189. Iqbal IZ, Kao SS, Ooi EH. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10:165-74.
 190. Pinto J, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody F, Naclerio R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-24.
 191. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyk N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.
 192. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1133-41.
 193. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024-31.
 194. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
 195. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.
 196. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet* 2019; 394:1638-50.
 197. Bachert C, Mannent L, Naclerio R, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:469-79.
 198. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;177:1572-3.
 199. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks W, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
 200. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186.
 201. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD011293.
 202. Elliott J, Kelly SE, Johnston A, Skidmore B, Gomes T, Wells GA. Allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma: an umbrella review. *CMAJ Open* 2017;5:E373-E385.
 203. Rudman Spergel AK, Minnicozzi M, Wheatley LM, Togias A. Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:47.
 204. Incorvaia C. Preventive capacity of allergen immunotherapy on the natural history of allergy. *J Prev Med Hyg* 2013;54:71-4.
 205. Tsilochristou OA, Douladiris N, Makris M, Papadopoulos NG. Pediatric allergic rhinitis and asthma: can the march be halted? *Paediatr Drugs* 2013;15:431-40.
 206. Van Mason J, Portnoy JM. Immunologic Strategies for Prevention of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:834-7.
 207. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG, et al; ARIA Working Group. 2019 ARIA Carepathways for allergen immunotherapy. *Allergy* 2019;74:2087-102.
 208. Halcken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:728-45.
 209. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:357-61.
 210. Arduzzo LRF, Crisci CD, Arduzzo DD, et al. Prevalencia de sensibilización a *Blomia tropicalis* en Rosario. Estudio multicéntrico I. *Arch Arg Alerg e Inmunol Clin* 1996; 27:265-70.
 211. Gómez M. Epidemiología del asma en Argentina. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2006; 37: 63-70.
 212. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2:2.
 213. Globinska A, Boonpiyathad T, Satist S, Cuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:306-12.
 214. Novak N, Mete N, Busmann C, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1153-8.
 215. Bianchini R, Roth-Walter F, Ohradanova-Repic A, Flicker S, Hufnagl K, Fischer MB, et al. IgG4 drives M2a macrophages to a regulatory M2b-like phenotype: potential implication in immune tolerance. *Allergy* 2019;74:483-94.
 216. Gueguen C, Luce S, Lombardi V, Baron-Bodo V, Moingeon P, Mascarell L. IL-10 mRNA levels in whole blood cells correlate with house dust mite allergen immunotherapy efficacy. *Allergy* 2019;74:2223-6.
 217. Gueguen C, Bouley J, Moussu H, Luce S, Duchateau M, Chamorroo J, et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:545-58.
 218. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1204-12.
 219. Palomares O, Akdis M, Martin-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017;278:219-36.
 220. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:615-25.
 221. Renand A, Archila LD, McGinty J, Wambre E, Robinson D, Hales B, et al. Chronic cat allergen exposure induces a TH2 cell-dependent IgG4 response related to low sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1627-35.
 222. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol* 2017;178:4658-66.
 223. James LK, Till SJ. Potential Mechanisms for IgG4 Inhibition of Immediate Hypersensitivity Reactions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:23.
 224. Jensen-Jarolim E, Turner MC, Karagiannis SN. Allergo Oncology: IgE- and IgG4-mediated immune mechanisms linking allergy with cancer and their translational implications. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:982-4.
 225. Mitthamsiri W, Pradubpongsa P, Sangasapaviliya A, Boonpiyathad T. Decreased CCR2 Expression and Response to Allergen Re-stimulation on Innate Lymphoid Cells in Patients with Allergen-Specific Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:662-74.
 226. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-91.
 227. Dhama S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597-631.
 228. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-98.
 229. Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chioldini E, Canonica W, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy* 2006;61:1209-15.
 230. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunothera-

- py reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-56.
231. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, et al. Five-year follow up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855-59.
 232. Des-Roches A, Paradis L, Ménardo JL, Bouges S, Daurès J-P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
 233. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-10.
 234. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, et al. C. Møller (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
 235. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
 236. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1).
 237. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, Canonica GW. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
 238. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson Dr, Wachholz PA, Francis Jn, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:509-16.
 239. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy* 2018;5:275-90.
 240. Cox LS, Murphey A, Hankin C. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40:69-85.
 241. Asaria M, Dhami S, van Ree R, Gerth van Wijk R, Muraro A, Roberts G, Sheikh A. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy* 2018;73:269-83.
 242. Jutel M, Brüggjenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2020;75:2050-8.
 243. Devillier P, Demoly P, Molimard M. Allergen immunotherapy: what is the added value of real-world evidence from retrospective claims database studies? *Expert Rev Respir Med* 2020;14:445-52.
 244. Jensen-Jarolim E, Bachmann M, Bonini S, Jacobsen L, Jutel M, Klimek L, et al. State-of-the-art in marketed adjuvants and formulations in Allergen Immunotherapy: a position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2020;75:746-60.
 245. van Zelm MC, McKenzie CI, Varese N, Rolland JM, O'Hehir RE. Recent developments and highlights in immune monitoring of allergen immunotherapy. *Allergy* 2019;74:2342-54.
 246. Bernstein DI, Epstein TEG. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008-2017: Lessons learned from the ACAAI/AAAAI National Surveillance Study of adverse reactions to allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2020;41:108-11.
 247. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:55-9.
 248. Di Bona D, Magista S, Masciopinto L, Lovecchio A, Loiodice R, Bilancia M, et al. AIT Study Group. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: A 30-year retrospective study. *Respir Med* 2020;161:105843.
 249. Joint Task Force on Practice Parameters for Allergen Immunotherapy. Practice parameters for allergen immunotherapy. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1001-11.
 250. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
 251. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(1 Suppl 1):1-40.
 252. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
 253. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001936.
 254. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
 255. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
 256. Cox L, Li J, Lockey R, Nelson H. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(suppl):S25-85.
 257. Bousquet PJ, Brozek J, Bachert C, Bieber T, Bonini S, Burney P, et al. The CONSORT statement checklist in allergen-specific immunotherapy: a GA2LEN paper. *Allergy* 2009;64:1737-45.
 258. Bousquet PJ, Calderón MA, Demoly P, Larenas D, Passalacqua G, Bachert C, et al. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: A Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) article. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:49-56.
 259. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-S55.
 260. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.
 261. Calderón MA, Casale T, Cox L, Akdis CA, Burks AW, Nelson HS, et al. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 2013;68:825-8.
 262. Muraro A, Roberts G, Halcken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018;73:739-43.
 263. Larsen JN, Dreborg S. Standardization of Allergen Extracts. *Methods Mol Biol* 2019;2020:63-76.
 264. Bonertz A, Mahler V, Vieths S. Manufacturing and quality assessment of allergenic extracts for immunotherapy: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:640-5.
 265. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: Looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929-34.
 266. Baena-Cagnani CE, Larenas Linnemann D, Gómez M, Díaz SG, Solé D, Borges MS, et al. SLAAI Immunotherapy Working Group. Allergy training and immunotherapy in Latin America: results of a

- regional overview. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:415-9.
267. Ho NI, Huis In 't Veld LGM, Raaijmakers TK, Adema GJ. Adjuvants Enhancing Cross-Presentation by Dendritic Cells: The Key to More Effective Vaccines? *Front Immunol* 2018;9:2874.
268. Cibulski SP, Rivera-Patron M, Mourglia-Ettlin G, Casaravilla C, Yendo ACA, Ferr-Neto AG, et al. Quillaja brasiliensis saponin-based nanoparticulate adjuvants are capable of triggering early immune responses. *Sci Rep* 2018;8:13582.
269. Steinhagen F, Kinjo T, Bode C, Klinman DM. TLR-based immune adjuvants. *Vaccine* 2011;29:3341-55.
270. Klimek L, Pfaar O, Bousquet J, Senti G, Kündig T. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: current use and future trends. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:897-906.
271. Pfaar O, Lou H, Zhang Y, Klimek L, Zhang L. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy. *Allergy* 2018;73:2274-89.
272. El-Quotob D, Reche P, Subiza JL, Fernández-Caldas E. Peptide-based allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic disorders. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2015;9:16-22.
273. Gómez RM, Ansotegui I, Canonica GW. Will precision medicine be available for all patients in the near future? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:75-80.
274. Huang Y, Wang C, Lin X, Lou H, Cao F, Li W, Zhang Y, Zhang L. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Clin Transl Allergy* 2019;19:9:64.
275. Pechsrichuang P, Jacquet A. Molecular approaches to allergen-specific immunotherapy: Are we so far from clinical implementation? *Clin Exp Allergy* 2020;50:543-57.
276. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al., WAO-ARIA-GA2LEN Task Force. A WAO - ARIA - GA2 LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6:1-17.
277. Bousquet J, Bedbrook A, Czarlewski W, Onorato GL, Arnavielhe S, Laune D, et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. *Clin Transl Allergy* 2019;9:16.

PUNTOS CLAVE

- La RA es la enfermedad alérgica crónica más frecuente, afectando a uno de cada 5 argentinos.
- Es una enfermedad subdiagnosticada y se la considera en general como una enfermedad trivial, por lo que el tratamiento suele ser anárquico entre la auto-medicación y la falta de un manejo basado en evidencias y guías.
- La confirmación de su diagnóstico comprende la clínica del paciente más la identificación de sensibilidad a aeroalérgenos relacionados.
- Este documento revisó exhaustivamente la evidencia más reciente acerca de las posibilidades terapéuticas en RA, poniendo a disposición del médico una actualización de consulta para optimizar el manejo del paciente con RA en la República Argentina.

REGLAMENTO Y NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAIC) publica artículos sobre Alergología, Inmunología Clínica o relacionados con ellas en su más amplio sentido. El pedido de publicación deberá dirigirse a secretaria@aaaic.org.ar.

El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a AAIC para su publicación será sometido a la evaluación por la Secretaría de Redacción y de dos o más jueces que serán designados por el Editor, juntamente con el Consejo Editorial, que serán idóneos en el tema del artículo. Los árbitros se expedirán en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo. La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

AAIC considerará los manuscritos basándose en los "Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" Rev Panam Salud Pública 1998; 3:188-196.

A. Normativa común a todos los tipos de manuscritos

Formato. El único formato aceptado será electrónico en archivos tipo Word 6.0 o posterior con páginas diseñadas en tamaño carta o A4, con márgenes superior e inferior a 25 mm, e izquierdo y derecho a 30 mm. Preferentemente a doble espacio. Cada página debe estar numerada en forma consecutiva. Cada nueva sección del manuscrito deberá comenzar en una nueva página. El cuerpo del texto debe estar escrito enteramente en idioma español, a excepción de los campos especiales. Se debe cuidar la ortografía y el estilo del idioma. Se recomienda aprovechar las herramientas de los procesadores de texto para la revisión del manuscrito.

El archivo correspondiente debe ser remitido al mail: secretaria@aaaic.org.ar.

El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Su inclusión en el sistema implica que los autores declaran la originalidad del manuscrito, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación, y que no ha sido previamente publicado.

Referencias. Se numeran consecutivamente según su orden de aparición en el texto. En el texto deben figurar como números arábigos entre paréntesis. El formato debe respetarse según la National Library of Medicine de Washington. Las abreviaturas de las publicaciones deberán realizarse según las utilizadas por el Index Medicus. La lista puede hallarse en <http://www.nlm.nih.gov/>

No se aceptará como referencia las comunicaciones personales (pueden aclararse en el texto), ni citas a resúmenes que no figuren en actas de la respectiva actividad científica.

Ejemplos. Los autores deben expresarse con su apellido seguido por las iniciales de los nombres. Para la lista de autores que superen el número de seis, se debe listar los primeros tres y agregar et al. *Obsérvense los signos de puntuación.*

- *Formato para artículos:* Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Título completo del artículo. Revista año; volumen: página de inicio-página de fin.
- *Formato para libros:* Ringsven MD, Bond D. Título del libro, edición, ciudad de edición; editorial; año.
- *Formato para capítulos:* Phillips SJ, Wishnant JP. Título del capítulo. En: Título del Libro subrayado, editores del libro en formato similar a los autores, edición, ciudad de edición: editorial; año: página de inicio-página de fin.
- *Formato para páginas Web:* Autores si los hubiere. Título o nombre de la página. Dirección completa de acceso al navegador precedida por <http://...>, mes y año de revisión.

Tablas. Formato permitido: tablas tipo Word. Las tablas deben completar y no duplicar el texto. Deben estar presentadas en páginas separadas, una tabla por página. Deben entenderse fácilmente. Se numerarán en números arábigos según el orden de mención. Se le colocará un epígrafe breve a cada tabla y se aclararán todas las abreviaturas en forma de pie de página, al final de la tabla. No serán aceptadas fotografías de tablas ni reducciones. Tendrán que estar en idioma español.

Gráficos. Los gráficos (barras o tortas) en blanco y negro deben ser legibles y claros, deberán estar realizados en formato Excel, independientemente de que se agreguen al texto del manuscrito. Las etiquetas de valores y las leyendas deben ser fácilmente legibles. Preferentemente se deben utilizar fuentes tipo Times New Roman o Arial (12 pts o más). Se prefieren etiquetas directamente en la gráfica más que en la leyenda. La primera letra debe ir en mayúsculas y el resto en minúsculas, no se aceptará todo en mayúsculas. El relleno de los gráficos de barra o de torta debe ser distintivo, evitando los sombreados. Los gráficos en tres dimensiones solo estarán reservados para cuando el gráfico presente tres coordenadas (x, y, z). Si se utili-

zan más de dos barras en un mismo gráfico, utilizar rellenos con líneas para un contraste adecuado. Si no se cuenta con originales generados por computadora, se puede enviar un juego de fotografías digitales.

Figuras. Un número razonable de figuras en blanco y negro serán publicadas libre de costo para el autor. Se deberán hacer arreglos especiales con el editor para figuras en color o tablas elaboradas. Las fotografías se deberán enviar en formato digital de 5 megapíxeles mínimo con nombre de archivo “figura” seguido del número correlativo de aparición en el texto, con extensión JPG (p. ej.: figura1.jpg) Se prefiere formato TIFF, independientemente que se agreguen al texto del manuscrito. Las figuras escaneadas deben ser realizadas con una definición de 300 dpi. Las figuras deben citarse en el texto y se numerarán en números arábigos según el orden de mención. El epígrafe deberá figurar en el cuerpo del texto al final del texto o de las tablas.

Las tablas, gráficos y figuras que se envíen en archivo aparte deberán tener como nombre de archivo la palabra “tabla”, “gráfico” o “figura” según corresponda.

B. Artículos originales

Deben describir totalmente, pero lo más concisamente posible los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que sea original. Todos los autores deben haber contribuido en grado suficiente para responsabilizarse públicamente del artículo. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera:

Página del Título. El título debe ser conciso pero informativo. A continuación debe figurar el título en idioma inglés. Debe figurar el nombre y apellido de cada autor como así también el nombre de departamento e institución y los grados académicos. Debe constar la declaración de descargo de responsabilidad si las hubiere. Se debe explicitar el nombre, dirección, teléfono, fax y e-mail del autor que se encargará de la correspondencia y las separatas. Procedencia del apoyo recibido (becas, equipos, medicamentos, etc.). En la última línea de la página debe figurar un titulillo que no debe superar los 40 caracteres.

Página de Resumen (Abstract) y Palabras clave (Keywords). Tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se evitarán las abreviaturas a menos que sean de uso extendido en la especialidad (p. ej.: ICAM-1, IgE). Dada la importancia que tienen los resúmenes de los trabajos para su difusión nacional e internacional, los mismos se presentarán de manera estructurada que contendrá:

Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective), define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting), delimita el entorno de realización. El diseño (en in-

glés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el estudio. Los resultados (en inglés, results), deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion), deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas.

En atención a la brevedad del resumen, se escribirá en forma puntual más que narrada.

A continuación deben figurar de 3 a 10 palabras clave o frases cortas clave con el fin de facilitar la inclusión del artículo en el repertorio nacional o internacional de bibliografía médica. Se pueden utilizar los términos de la lista MeSH (Medical Subject Headings) disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>. En hoja aparte se deberá adjuntar un resumen en idioma inglés (abstract) siguiendo los mismos lineamientos que para el realizado en español. Se sugiere un apoyo especial para aquellos que no dominen adecuadamente este idioma para no incurrir en errores gramaticales.

Abreviaturas y símbolos. Serán aclaradas la primera vez que se expresen en el texto. Los símbolos se anotarán, preferentemente, según las recomendaciones del Sistema Internacional. Cuando se escriban números enteros no se debe utilizar puntuación para indicar los millares, sino un espacio entre ellos. La puntuación se utilizará exclusivamente para la expresión de decimales.

Texto.

Introducción. Se debe expresar el propósito del estudio (objetivos) y el resumen del fundamento lógico. No se deben incluir datos ni conclusiones.

Métodos. Se debe describir claramente la selección de los sujetos y sus características epidemiológicas. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante) y procedimientos que permitan reproducir los resultados. Proporcionar referencias de métodos acreditados incluidos los estadísticos. Describir brevemente los métodos no bien conocidos o aquellos que han sido modificados.

Se debe nombrar la autorización del comité de ética institucional que aplique y la concordancia con la Declaración de Helsinki en su última adaptación.

En el caso de ensayos con medicamentos, se debe aclarar la aplicación del ICH (International Conference in Harmony) y de la resolución ANMAT vigente a la fecha de realizado el estudio. Si se trata de animales, nombrar si se cumplieron normas institucionales, de consejos nacionales o de leyes nacionales que regulen el cuidado y uso de animales de laboratorio. Describir los métodos estadísticos para verificar los datos presentados. Describir todos los procedimientos: aleatorización, abandono de protocolos, software (ej.: epi info).

Resultados. Se cuantificarán y presentarán con indicado-

res apropiados de error (ej.: intervalos de confianza). No depender sólo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias. Solo destacar o resumir las observaciones importantes. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos (ej.: muestra, azar, normal, significativo, etc.).

Discusión. Hacer hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos o pertinentes para la investigación futura. No repetir lo expresado en otras secciones. Establecer nexos entre objetivos y resultados. Relacionar con los resultados de otros trabajos si se considera necesario. Explicitar las debilidades del trabajo.

Agradecimientos. Se incluirán aquellas instituciones o personas que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses.

C. Comunicaciones rápidas

El Consejo Editor considerará artículos de no más de 5 hojas y dos tablas o figuras resumiendo resultados experimentales de excepcional importancia o urgencia, que requieran una rápida publicación. Los autores deberán identificar y justificar estos artículos en la carta de pedido de evaluación. El formato y características serán idénticos a los artículos originales. Si son aceptados, serán publicados a la brevedad. Los editores pueden elegir (luego de notificarlo) considerar estos artículos para su publicación regular.

D. Comunicaciones breves y reportes de casos

Casos interesantes por su rareza o comunicaciones científicas breves serán considerados para esta sección. Estos artículos deben contar con un título corto en español e inglés, no exceder las tres páginas y una tabla o figura. No deberán contar con más de 10 referencias que sean relevantes. No requiere resumen o abstract.

E. Cartas al Editor

Cartas cortas referidas a artículos publicados recientemente en AAIC y otros aspectos de particular interés para la especialidad, serán evaluados por el Consejo Editorial. Tendrá un pequeño título en español e inglés. Será precedida por el encabezado "Sr. Editor:" y deben contar con menos de 500 palabras, incluyendo datos breves en formato de tabla. Contará con un máximo de 5 referencias bibliográficas.

Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/u opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

F. Artículos de revisión

Se aceptarán los artículos de revisión de temas concernientes a Alergia e Inmunología o a cualquier tema relacionado con la especialidad. Estos serán solicitados por el Consejo Editorial a autores específicos. Se otorgará prioridad a las revisiones relacionadas con aspectos controvertidos o relacionados con programas de Educación Médica Continua. Deben contar con menos de 20 carillas y con el número de referencias adecuadas para la importancia del tema. Se debe aclarar la metodología para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos.

El formato será similar a la de los artículos originales, excepto que no contará con Material y Métodos ni Resultados. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica.

G. Artículos de opinión

Los artículos de Opinión serán solicitados exclusivamente por el Consejo Editorial a autores específicos sobre temas de particular interés y/o debate.

H. Cesión de derechos

Modelo de Transferencia de derechos de autor

El/los autor/es transfieren la propiedad intelectual del artículo a *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* en el caso de que el manuscrito sea publicado. El/los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación y que no ha sido previamente publicado. El/los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo.

I. Lista de control

- Carta de solicitud de presentación con la transferencia de los derechos
- Carta en caso de existir Conflicto de Intereses
- Manuscrito en formato Word
- Números de página en extremo superior derecho
- Doble espacio
- Nombre completo de los autores y sus grados académicos
- Afiliaciones institucionales y recursos de fondos (sponsorización)
- Dirección del Autor encargado de la Correspondencia (incluyendo e-mail)
- Titulillo (frase de menos de 40 caracteres que resume al título)
- Resumen y Abstract (no más de 250 palabras)
- Lista de palabras clave y de Keywords
- Lista de abreviaturas y acrónimos
- Secciones iniciadas en páginas separadas

- Referencias a doble espacio en página separada, respetando formato
- Epígrafes a doble espacio en páginas separadas
- Figuras y fotos en formato digital compatible
- Tablas a doble espacio
- Nota de copyright

J. Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.