



ALERGOSUR

Sociedad Andaluza de Alergología
e Inmunología Clínica

ENCUENTROS EN ALERGOLOGÍA

ALERGOSUR24

24

ENCUENTROS EN **ALERGOLOGÍA**

Número 1

Año 2024

EDITORES:

Junta Directiva 2021-2024

Presidenta: María Cesárea Sánchez Hernández

Vicepresidenta: Carmen Rondón Segovia

Secretaria: María Pilar Lara de la Rosa

Tesorero: Julio Delgado Romero

Vocales:

Isabel Fernández de Alba Porcel

Antonio Letrán Camacho

Julián López Caballero

Teresa Posadas Miranda

Marta Rodríguez Lantarón

Esther Velázquez Amor

Revisores:

María Cesárea Sánchez Hernández, Carmen Rondón Segovia, María Robledo Ávila Castellano, María Pilar Lara de la Rosa, Isabel Fernández de Alba Porcel, Julián López Caballero, Diego Gutiérrez Fernández, Berta Ruiz León, Ignacio García Núñez, Teresa Posadas Miranda

Coordinadores de los capítulos:

Vocal coordinadora de CREA: Isabel Fernández de Alba Porcel

Vocal del comité científico de la Reunión Anual de Alergosur: Teresa Posadas Miranda

DIRECCIÓN:

María Conde Alcañiz

Marta Conde Alcañiz

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

Eva María Repetto Montero



SURVISUAL



ALERGOSUR

Sociedad Andaluza de Alergología
e Inmunología Clínica

Sociedad Andaluza de Alergología e Inmunología Clínica

Av. de la Borbolla, 47.

41013 Sevilla. Sevilla

Tlf: 954 50 66 05 – Ext. 1 / 686 96 31 08

www.alergosur.es

ISBN: 978-84-09-57590-9

PREFACIO

La Sociedad Andaluza de Alergología en Inmunología Clínica, ALERGOSUR, se complace en presentar este primer volumen, de la que esperamos sea una extensa serie, que pretende recoger y difundir los trabajos científicos que han sido expuestos durante nuestras reuniones anuales: el Curso de Residentes de Alergología (Curso CREA) y el Congreso Anual de ALERGOSUR.

Este proyecto, que fue concebido por Junta Directiva de ALERGOSUR 2021-2024 y ha sido culminado por la actual Junta Directiva 2024-2027, nace del compromiso de nuestra Sociedad por fomentar el intercambio de conocimientos, promover la investigación de calidad y fortalecer la colaboración entre los profesionales dedicados al estudio, diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas.

En el contexto actual, donde las enfermedades alérgicas representan un desafío creciente para la salud pública, la formación de jóvenes alergólogos junto al trabajo multidisciplinario y el constante avance científico en investigación resultan esenciales.

Por ello, este libro recoge las contribuciones más destacadas de nuestros eventos, que abordan desde investigaciones básicas hasta estudios en vida real y experiencias clínicas aplicadas, ofreciendo una visión amplia y actualizada de nuestra especialidad.

Cada capítulo aquí incluido es el resultado del esfuerzo y la dedicación de profesionales que, con rigor y pasión, contribuyen al progreso de la Alergología. Este compendio no solo busca reconocer su labor, sino también inspirar a otros a seguir explorando y desarrollando nuevas ideas que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los autores, revisores y organizadores que han hecho posible esta publicación. Su contribución refleja el dinamismo y la excelencia que caracteriza a nuestra comunidad científica. Asimismo, esperamos que este volumen se convierta en una referencia útil y enriquecedora para todos aquellos interesados en la alergología, ya sean investigadores o clínicos.

Con la confianza de que este sea solo el inicio de una serie de publicaciones que consoliden el conocimiento generado en Andalucía, invitamos a todos los lectores a compartir con nosotros la pasión por el aprendizaje y la innovación en nuestra especialidad.

En nombre de ALERGOSUR,
Carmen Rondón Segovia
Presidenta de ALERGOSUR



ASMA BRONQUIAL

- 7 Capítulo 1 - Alergia respiratoria (Curso CREA 2024)
- 20 Capítulo 2 - Valorando la rentabilidad diagnóstica del nuevo criterio de positividad en prueba broncodilatadora de espirometría
- 21 Capítulo 3 - Más allá del asma: ¿por qué no funciona el tratamiento?
- 29 Capítulo 4 - Valoración del ACT en pacientes asmáticos graves tras un año de tratamiento con biológicos.
- 34 Capítulo 5 - Predictores de tratamiento biológico en asma grave. Un estudio ambispectivo del consorcio BIOBADALER
- 40 Capítulo 6 - Inhibición de la Interleucina 5: ¿Una estrategia modificadora de la enfermedad de las vías respiratorias?
- 48 Capítulo 7 - Valoración de la función pulmonar en pacientes con asma grave en tratamiento con Benralizumab.

ALERGIA A FÁRMACOS

- 53 Capítulo 8 - Alergia a fármacos: cualquiera puede ser culpable mientras no se demuestre lo contrario (Curso CREA 2014)
- 57 Capítulo 9 - Desensibilización rápida exitosa a temozolomida en una paciente oncológico
- 62 Capítulo 10 - La desensibilización a lenalidomida como alternativa terapéutica: dos casos de éxito con escalada en 5 días.
- 66 Capítulo 11 - Síndrome de kounis, a propósito de un caso
- 75 Capítulo 12 - Hipersensibilidad tardía a medios de contrastes radiológicos: utilidad del test de activación linfocitaria
- 80 Capítulo 13 - La amenaza de los excipientes: dos casos de anafilaxia por polietilenglicol

ALÉRGENOS

- 86 Capítulo 14 - Inmunoterapia específica con alérgenos (Curso CREA 2024)
- 93 Capítulo 15 - Sensibilización a profilina en pacientes polínicos y valoración del método diagnóstico más útil para detectar dicha sensibilización
- 98 Capítulo 16 - El papel de los determinantes de reactividad cruzada de carbohidratos en la reactividad cruzada a pólenes.

ALERGIA ALIMENTARIA

- 104 Capítulo 17 - Alergia alimentaria (Curso CREA 2024)
- 114 Capítulo 18 - La importancia de la interpretación de las pruebas en alergia a alimentos (Curso CREA 2024).

ALERGIA CUTÁNEA

- 122 Capítulo 19 - Test de repicadura en pacientes con mastocitosis: nuestra experiencia
- 127 Capítulo 20 - Dermatitis alérgica de contacto por proteínas de la harina
- 131 Capítulo 21 - En búsqueda de predictores de respuesta “ultrarrápida” a omalizumab en pacientes con urticaria crónica espontánea.
- 136 Capítulo 22 - Ampliación de la serie true-test® con hema (hidroxietilmetacrilato), linalool y limoneno en pruebas epicutáneas.



ASMA BRONQUIAL

24

ENCUENTROS EN ALERGOLOGÍA

Revista científica creada por

A L E R G O S U R

en Andalucía en torno a la Alergología

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**ALERGIA RESPIRATORIA
(CREA 2024)**

I. M. Domínguez Romero

**UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla**

24

1. DEFINICIÓN

La alergia respiratoria se define como una reacción inmunológica que tiene lugar tras la inhalación o la exposición a alérgenos. Sus manifestaciones clínicas se definen por rinoconjuntivitis y asma. Para conocer un poco más sus orígenes, hay que remontarse unos siglos atrás.

2. HISTORIA

En 1828, John Bostock, un médico inglés, dio comienzo a lo que hoy conocemos como rinitis alérgica y lo llamaría: fiebre del heno. El término se introdujo cuando la clínica de alergia respiratoria afectó a los agricultores que trabajaban en campos de heno. Bostock presentó los síntomas que todavía hoy en día afectan a quienes sufren de rinitis alérgica polínica y algunos de los tratamientos que había intentado para aliviar su agonía.

No fue hasta 1906, cuando el médico austriaco Clemens Peter Freiherr von Pirquet acuñó el término alergia, justificando así su aportación: «Necesitamos un nuevo término más general para describir el cambio experimentado por un organismo tras su contacto con un veneno orgánico, bien sea vivo o inanimado. Para expresar este concepto general de un cambio en el modo de reaccionar, yo sugiero el término alergia. En griego allos significa 'otro', y ergon 'una desviación del estado original'».

En España sería el doctor Jiménez Díaz quien comenzó sus investigaciones sobre la alergia respiratoria mediante la recogida de plantas para examinar el polen al microscopio y la elaboración de extractos, para el diagnóstico y el tratamiento de la rinitis y el asma. En 1929 fundó Jiménez Díaz una Unidad de Alergia en el antiguo Hospital de San Carlos, Madrid.

Gracias a su implicación y liderazgo, contando con la ayuda de otros compañeros de su Unidad (el Dr. Carlos Lahoz Marqués y el Dr. Javier Farrerons Co), consiguieron fundar la Sociedad Española de Alergia en 1948, que un año posterior daría lugar al primer Congreso Nacional de Alergia en Madrid, celebrado en Mayo de 1949.

Pero no fue posible conocer el mecanismo íntimo de las reacciones alérgicas hasta 1967, gracias a dos grupos de investigadores, el matrimonio Ishizaka y otro formado por los doctores Wide, Bennich y Johansson. En 1966, los Ishizaka aislaron una fracción de suero humano de alérgicos que no contenía cantidades detectables de IgA ni de ninguna de las otras clases de inmunoglobulinas conocidas, pero con actividad reagínica, que podía ser eliminada mediante absorción con anticuerpos frente a cadenas ligeras de inmunoglobulina humana. Un año después, Johansson y colaboradores identificaron una proteína que poseía características antigénicas diferentes de las de las 4 clases de inmunoglobulinas conocidas. Poseía capacidad reagínica y era antigénicamente idéntica a la aislada por los Ishizaka. En 1968, la Organización Mundial de la Salud designó oficialmente esa inmunoglobulina como clase E (1).

3. RINITIS

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal causada por una reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E desencadenada por la exposición a alérgenos ambientales a los que el paciente está sensibilizado. En este proceso alérgico participan diferentes células y mediadores. Se caracteriza por al menos uno de los siguientes síntomas: prurito nasal, estornudos en salva, rinorrea acuosa y/u obstrucción o congestión nasal (2).

El prurito nasal y los estornudos son síntomas más específicos de la rinitis alérgica que de otros tipos de rinitis. Sin embargo, la rinitis alérgica no suele presentar anosmia, aunque puede cursar con distorsión olfatoria. Otros síntomas que pueden estar también asociados son el prurito faríngeo u ótico y la tos por goteo postnasal (3).

3.1 CLASIFICACIÓN DE LA RINITIS

En 1999 un grupo de trabajo propuso un cambio en el manejo de la rinitis alérgica a través de un documento de consenso (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA), proponiendo determinar una guía para la clasificación basada en la duración y la frecuencia de los síntomas, diferenciando entre rinitis intermitente y persistente (dependiendo del número de días por semana y el número de semanas consecutivas durante las cuales el paciente tiene síntomas) y entre rinitis leve y moderada-grave (en función de la intensidad de las manifestaciones clínicas y de la repercusión sobre la calidad de vida). De esta forma se consiguen armonizar las clasificaciones de rinitis y asma, facilitando el manejo de las diferentes manifestaciones de una misma enfermedad en dos zonas de la vía respiratoria (2).



Figura 1. Clasificación ARIA.

Los aeroalérgenos más relevantes e implicados en la rinitis son, en orden de prevalencia: pólenes (71%), ácaros del polvo (43%), epitelios (21%), hongos (7%) y ocupacionales (< 1%)². En Europa, la prevalencia de la rinitis alérgica es del 25% en la población general. Constituye la forma de rinitis no infecciosa más frecuente. Es frecuente su asociación con la conjuntivitis alérgica, de la que hablaremos a continuación.

3.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de rinitis en un paciente con síntomas nasales se basa en la realización de una anamnesis detallada, una correcta exploración física y las adecuadas pruebas complementarias.

La anamnesis es fundamental para el diagnóstico de la rinitis alérgica. Una anamnesis detallada y dirigida deberá incluir antecedentes personales y familiares de atopia, características de los síntomas (tipo, duración, intensidad, horario), enfermedades asociadas (fundamentalmente conjuntivitis, dermatitis atópica y asma) y factores desencadenantes (estacionalidad, exposición en domicilio/trabajo, exposición a animales, etc.).

Exploración física: debe incluir la inspección y palpación de la anatomía nasal y senos paranasales seguidas de una rinoscopia anterior. La rinoscopia anterior es una técnica fácil y rápida que permite la visualización directa del tercio anterior de las fosas nasales.

Los elementos evaluables durante la rinoscopia anterior son deformidades anatómicas o estructurales, como

desviaciones del tabique nasal, pólipos nasales, cantidad y cualidades de las secreciones nasales: rinorrea acuosa, mucosa o purulenta; aspecto de los cornetes: color, textura, tamaño y señales de cicatrices o lesiones (la rinitis alérgica suele presentar cornetes edematosos de color azulado).

Exploraciones complementarias: puesto que el mecanismo patogénico de la rinitis alérgica es una reacción de hipersensibilidad inmediata, es imprescindible para establecer su diagnóstico poner en evidencia la presencia de IgE específica, libre o fijada a células, mediante técnicas *in vitro* e *in vivo*.

Pruebas cutáneas: Son el instrumento fundamental para demostrar una reacción alérgica mediada por IgE. La prueba intraepidérmica (*prick*) es el método de referencia por su relativa sencillez técnica, comodidad para el paciente y su alta correlación con los síntomas y las pruebas de provocación. La interpretación adecuada de los resultados de las pruebas cutáneas requiere un conocimiento profundo de la historia clínica, los síntomas y los hallazgos de la exploración física. Una prueba cutánea positiva, por sí sola, únicamente indica la sensibilización frente a un alérgeno y no, necesariamente, relevancia clínica.

Provocación nasal: Están indicadas en la confirmación diagnóstica de la rinitis alérgica, cuando hay discrepancias o dificultades en la valoración de la historia clínica y falta de concordancia en las pruebas cutáneas y/o IgE específica; en pacientes polisensibilizados a la hora de abordar un tratamiento como la inmunoterapia; y en estudios de investigación sobre mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta nasal a alérgenos. También está indicada en el diagnóstico de certeza de las rinitis ocupacionales. Existen diversos métodos para valorar la respuesta al alérgeno, entre todos, se considera que la rinometría acústica y la rinomanometría anterior activa son las técnicas mejor evaluadas y estandarizadas.

IgE sérica total e IgE específica: Su determinación se lleva a cabo por diversos métodos de inmunoanálisis. En resumen, la determinación de IgE sérica específica es un método complementario de las pruebas cutáneas a las que no puede sustituir, y que debe relacionarse siempre con la clínica del paciente. Tiene, asimismo, utilidad cuando no es posible realizar las pruebas cutáneas (necesidad de administración de medicación que interfiere con ellas), su interpretación es dudosa o se plantea un tratamiento dirigido con inmunoterapia, aplicando así medicina de precisión (2).

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No todo lo que evaluamos en nuestra consulta será rinitis alérgica, por ello es necesario conocer otras patologías nasales que cursan con síntomas similares pero cuya etiología difiere de la atopia. Existen múltiples rangos de rinitis, entre los que hay que conocer principalmente diferenciar entre:

- **Rinitis infecciosa:** La rinitis vírica o catarro común es la causa más frecuente de síntomas nasales y afecta a todos los grupos de edad. Es un proceso agudo que, en general, no entraña complicaciones en el diagnóstico diferencial. Las infecciones bacterianas pueden ocurrir de novo pero, en la mayoría de los casos, suelen ser secundarias a las víricas. Cursan, generalmente, con afectación de los senos paranasales, dando lugar a obstrucción nasal, secreción espesa y dolor facial.
- **Rinitis ocupacional:** Se desencadena en respuesta a la inhalación de agentes presentes en el puesto de trabajo. Muchas de ellas pueden incluirse en la categoría de rinitis alérgica puesto que son de mecanismo inmunológico por sensibilización a diversos alérgenos, como animales de laboratorio, harinas de cereales o enzimas, polvo de madera, látex, etc.

- **Rinitis idiopática:** Es la denominación actual de la llamada hasta hace poco rinitis vasomotora o colinérgica. Se caracteriza por una acusada hiperrespuesta nasal frente a irritantes inespecíficos, como los olores intensos, el humo del tabaco, los escapes de coche, el polvo, las luces brillantes y, sobre todo, frente a los cambios de temperatura o humedad. El mecanismo patogénico exacto es aún desconocido (2).

3.4 TRATAMIENTO

El tratamiento, según su finalidad, podemos clasificarlo en:

1. **Sintomático:** antihistamínicos y corticoesteroides tópicos.
2. **Etiológico:** evitación e inmunoterapia específica, que está indicada en rinitis alérgica moderada y grave (3).

Tratamiento farmacológico:

- **Antihistamínicos orales H1 de nueva generación:** mejoran la rinorrea, los estornudos, el picor nasal y los síntomas oculares, aunque son menos efectivos en la obstrucción nasal.
- **Antihistamínicos H1 tópicos:** eficaces en RA y conjuntivitis.
- **Corticoesteroides intranasales:** eficaces sobre todo para combatir la congestión/ obstrucción nasal. Pueden producir sequedad de la mucosa nasal y, en consecuencia, epistaxis. Para prevenirla es conveniente usar algún emoliente intranasal y realizar la técnica de aplicación de forma correcta (figura 2), así como se recomienda realizar en ciclos no prolongados y posterior descanso interciclo para permitir regenerar la mucosa nasal.
- **La combinación de propionato de fluticasona y azelastina** en un mismo dispositivo administrada por vía intranasal ha demostrado una eficacia superior a la administración por separado de cada fármaco, siendo considerada actualmente una de las indicaciones de primera línea en la rinitis alérgica moderada-grave.
- **Glucocorticoides orales:** en pautas de corta duración se pueden utilizar en casos de rinitis graves que no respondan a otros tratamientos, pero nunca serán los elegidos como primera línea.
- **Descongestionantes intranasales:** su uso prolongado (> 5 días) podría desencadenar una rinitis medicamentosa. No se recomienda su uso en niños.
- **Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast):** constituye una segunda línea de tratamiento.
- **Anticolinérgicos tópicos (bromuro de ipratropio):** pueden utilizarse para mejorar la rinorrea refractaria a otros tratamientos en la rinitis perenne.

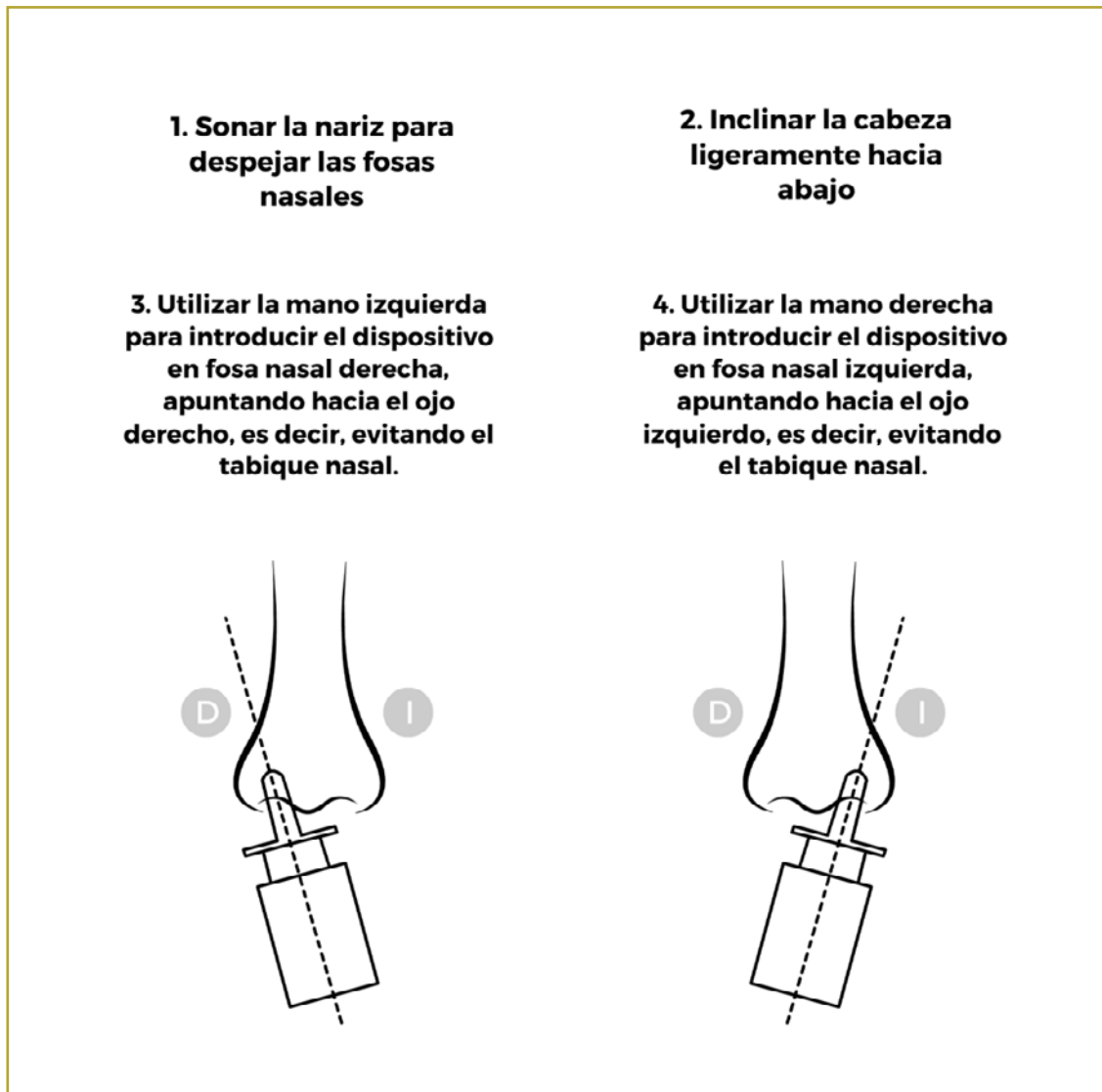


Figura 2. Administración de corticoides intranasal.

3.5 CALIDAD DE VIDA

A pesar de que la rinitis alérgica ha sido considerada como un proceso patológico banal, tiene una morbilidad importante, con gran impacto en la calidad de vida y está asociada a enfermedades como conjuntivitis, asma y sinusitis.

Los cuestionarios específicos pueden detectar cambios clínicamente relevantes para el paciente y también detectar de manera más precisa cambios en un aspecto particular de la enfermedad. Actualmente hay disponibles varios cuestionarios de calidad de vida específicos para la rinitis alérgica. En español disponemos del cuestionario EPRINT (ESTudio de la calidad de vida en Pacientes con RINoconjunTivitis) específico para pacientes con rinitis alérgica, con versión corta de 15 ítems (figura 3) y versión larga de 28 ítem. De forma esquemática, podríamos ver en la siguiente figura 4 los parámetros que evalúa:

Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le ha molestado cada uno de los siguientes síntomas?

Síntomas	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. La sensación de tener la nariz tapada o la sensación de obstrucción	0	1	2	3	4	5	6
2. La mucosidad nasal líquida o como agua	0	1	2	3	4	5	6
3. El picor en la nariz o estornudos repetidos	0	1	2	3	4	5	6
4. El picor de ojos o tener que rascarse los ojos	0	1	2	3	4	5	6
5. La dificultad para respirar, la sensación de asfixia o ahogo	0	1	2	3	4	5	6

Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le ha molestado cada una de las siguientes situaciones?

Actividades de la vida diaria	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
6. La incomodidad o dificultad para trabajar, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
7. Los síntomas de la rinitis cuando o tomando algo fuera de casa	0	1	2	3	4	5	6
8. Interrumpir constantemente lo que estaba haciendo, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
Sueño	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
9. Los problemas para dormir o las dificultades para conciliar el sueño, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
10. Levantarse con sequedad en la boca o despertarse por esto, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
11. Dormir mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6

Afectación psicológica	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
12. Tener que estar pendiente de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
13. Estar más irritable o de mal humor, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
14. Pasar mal o sentirse mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6

15. En general, teniendo en cuenta su rinitis y ningún otro trastorno, ¿cómo diría que es su salud?

Excelente
 Muy Buena
 Buena
 Regular
 Mala

Figura 3. Cuestionario ESRPINT-15



Figura 4. Parámetros evaluados en ESRINT.

4. CONJUNTIVITIS

Como antes se mencionó, la rinitis va fuertemente asociada a la conjuntivitis alérgica; siendo conocida como la inflamación de la conjuntiva ocular mediada por IgE, caracterizada por síntomas como: enrojecimiento, lagrimeo, picor y/o escozor ocular (3). La conjuntivitis alérgica se ha clasificado al igual que la rinitis, la según la duración y la gravedad de los síntomas (6), como se muestra en la figura 5.



Figura 5: Clasificación de la conjuntivitis alérgica

5. VÍA RESPIRATORIA ÚNICA: DE LA RINITIS AL ASMA

Está descrita la asociación de la patología de la vía respiratoria superior con la inferior, y por eso podemos hablar de una "vía respiratoria única". Esta vía se inicia a nivel nasal y se extiende hasta el último alveolo pulmonar; por lo tanto, se puede comportar y tratar como una única enfermedad. Por lo tanto el asma bronquial y la rinitis o la rinosinusitis crónica son enfermedades inflamatorias sistémicas que con mucha frecuencia coexisten y pueden considerarse factores de riesgo para el desarrollo del asma. Tal es así que, la rinitis parece configurarse como un factor de riesgo para el desarrollo del asma, tanto en adultos (multiplica por 3 la probabilidad de desarrollar asma) como en niño (multiplica por 5 la posibilidad de asma). Mientras que el 10-40% de los pacientes con rinitis tienen asma, el asma es la única enfermedad asociada cuya incidencia aumenta en correlación con la gravedad de la rinitis (3).

6. ASMA

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. Al ser una enfermedad crónica, incluida en las diferentes estrategias de cronicidad vigentes, el objetivo de su abordaje es alcanzar y mantener el control de la patología y la prevención del riesgo futuro, especialmente de las exacerbaciones, que pueden poner en

riesgo la vida del paciente y generar una carga para la sociedad (4,5).

6.1 TÉRMINOS BÁSICOS EN ASMA

El fenotipo se refiere a las características observables de una enfermedad como el cuadro clínico, la respuesta al tratamiento o la gravedad de la presentación, lo que nos lleva a una cantidad incontable de posibilidades para clasificar cualquier enfermedad sin tener en cuenta el proceso biológico relacionado con la presentación de esas características. El endotipo busca clasificar la enfermedad basándose en la etiología y/o el mecanismo fisiopatológico subyacente. En los últimos años, las investigaciones en asma han llevado a la conclusión de que el asma engloba diferentes variantes según su etiología y/o mecanismo fisiopatológico, relacionándose con diferentes subtipos de asma, cuyo mejor entendimiento podría permitir el manejo personalizado de cada paciente con asma. Una vez identificados los endotipos, estos se intentan relacionar con un fenotipo, puesto que ambos son clínicamente relevantes. Un biomarcador es una característica medible (p. ej., la IgE o los eosinófilos) y que se puede utilizar como indicador del resultado derivado de procesos biológicos normales, procesos fisiopatológicos o la respuesta a un tratamiento farmacológico o intervención terapéutica (4).

6.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del asma es fundamentalmente clínico: una buena anamnesis dirigida nos va a dar los puntos clave: hay que preguntar por sibilancias, dificultad respiratoria, tos y/u opresión torácica, pero estos síntomas de forma aislada no suelen ser predictivos de asma (7). Al ser síntomas que están presentes en otras enfermedades respiratorias, es importante realizar un buen diagnóstico diferencial.

En la exploración física será típico encontrarnos con sibilancias en la auscultación, problemas nasales como obstrucción nasal o síntomas de dermatitis atópica en la piel, aunque una exploración física normal no descarta el diagnóstico de asma.

La espirometría es la prueba de elección ante cualquier sospecha de asma. Se recomienda la realización de controles espirométricos en aquellos pacientes que requieren un tratamiento continuado, como mínimo una vez al año (7). Los parámetros que hay que tener en cuenta para la evaluación de la obstrucción son:

- **Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1):** un valor aislado de FEV1 bajo nos confirma la obstrucción, ayuda a valorar la gravedad y puede ser indicador de un mayor número de exacerbaciones (8).
- **Capacidad vital forzada (FVC),** adecuados a la edad y etnia/raza de cada paciente.
- **Cociente FEV1/FVC:** se considera obstrucción cuando el cociente FEV1/FVC es menor de 0,70.

Para valorar la reversibilidad de la obstrucción característica del asma se realiza la prueba broncodilatadora. Esta consiste en realizar de nuevo una espirometría tras 15 min de la aplicación de 4 inhalaciones de 100 µg de salbutamol. Se considera positiva o broncodilatación significativa a un aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal o $>10\%$ del valor teórico de FEV1 o FVC (5).

En el caso de tener una alta sospecha clínica de asma, pero una función pulmonar medida por espirometría con broncodilatación negativa, es posible realizar una prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina. La positividad de esta prueba diagnóstica se mide con una dosis acumulada de metacolina que disminuye el 20% del FEV1 (PD20) con respecto al valor basal (9).

La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) es una medida no invasiva de inflamación bronquial. El punto de corte recomendado es > 40 ppb en adultos que no estén tomando corticoesteroides. A pesar de tener una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, sobre todo en personas no atópicas (10). Añadir que, también es un parámetro que se eleva si existe inflamación de la mucosa nasal, por lo que, en paciente con rinitis (más aún si cursa con poliposis) puede darnos valores elevados aunque no presente sintomatología asmática.

No olvidar, por supuesto el valor del estudio alergológico basado en pruebas cutáneas ya descritas en apartados anteriores (prick-test) e IgE específica frente a neumológenos que debe realizarse para determinar si existen sensibilizaciones a alérgenos ambientales que junto con la historia clínica nos permitan determinar su relevancia clínica y, por lo tanto, alergia.

6.3 TRATAMIENTO

El tratamiento de mantenimiento del asma son los corticoesteroides inhalados que buscan disminuir la inflamación a nivel bronquial con el fin de controlar la enfermedad.

El mayor avance en la clasificación de pacientes con asma según el fenotipo/endotipo se consiguió en el año 2009 mediante el análisis de biopsias bronquiales de pacientes con asma leve o moderada, identificando a un grupo de pacientes en cuya inflamación bronquial predominaba una sobreexpresión de genes dependientes de la interleucina 13 (IL-13), siendo su principal actor los linfocitos T cooperadores de tipo 2 (Th2, T helper* cell*). En este estudio se observó que los pacientes con expresión elevada de mediadores Th2 (IL-5, IL-13 y/o IL-4) representan a un grupo de asmáticos con predominio de inflamación eosinofílica en tejido pulmonar y clínicamente con mayor hiperreactividad bronquial, mayores niveles de IgE total en sangre y mejor respuesta al tratamiento con corticoesteroides inhalados en comparación con pacientes con baja presencia de marcadores de inflamación Th2 a nivel pulmonar. Desde entonces, la clasificación de pacientes asmáticos según su endotipo en Th2-alto y Th2-bajo es de las más utilizadas.

Los eosinófilos se han medido en esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsias pulmonares, y se observó que basándose en el predominio de la infiltración celular a nivel bronquial podría relacionarse con diferentes fenotipos observados, principalmente la respuesta al tratamiento con corticoesteroides inhalados. Se establecen tres tipos en función del perfil de inflamación celular: a) el eosinofílico con la presencia de más del 3% de eosinófilos (lo normal en esputo es encontrar un máximo del 1-2% de eosinófilos) y es característico en un subgrupo de pacientes con buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides inhalados; b) el neutrofílico, que aunque no hay un punto de corte establecido podría rondar en un recuento de neutrófilos del 40-76%, y estos pacientes muestran una respuesta pobre a corticoesteroides inhalados, predomina en fumadores y obesos, o podría identificar pacientes con una infección bronquial subclínica; c) el patrón paucigranulocítico no presenta una celularidad distinta que los pacientes sin asma. Los eosinófilos en sangre periférica tienen una discreta correlación con la eosinofilia en el tejido bronquial, sin embargo cuando dichos eosinófilos son mayores de 300 células/ μ l y al mismo tiempo presentan eosinofilia bronquial, se identifica a pacientes con asma de control difícil.

Dentro del asma eosinofílica existe un endotipo llamado enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (EREA) compuesto por la presencia de rinosinusitis crónica con pólipos nasales, asma e intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos y que corresponde aproximadamente al 10-15% de los pacientes con asma. A día de hoy no tienen un biomarcador definido para su diagnóstico y dependen de la prueba de provocación (oral, bronquial o nasal) con un AINE para su diagnóstico.

El endotipo T2 bajo (o no T2) se identifica al tener los biomarcadores característicos de la inflamación T2 ausentes o bajos. Los fenotipos clínicos que se asocian con este endotipo son el asma neutrofílica de inicio tardío, asma de inicio muy tardío (después de los 60 años), asma con obesidad y síndrome metabólico, que con frecuencia se asocian con asma grave y cursan la IL-6 elevada en plasma, fumadores asmáticos con inflamación neutrofílica y asma paucigranulocítica.

En conclusión, debemos saber que en todos los escalones terapéuticos (figura 7) se aconseja el uso de corticoides inhalados, ya que no se nos debe olvidar que hablamos de una patología respiratoria inflamatoria.

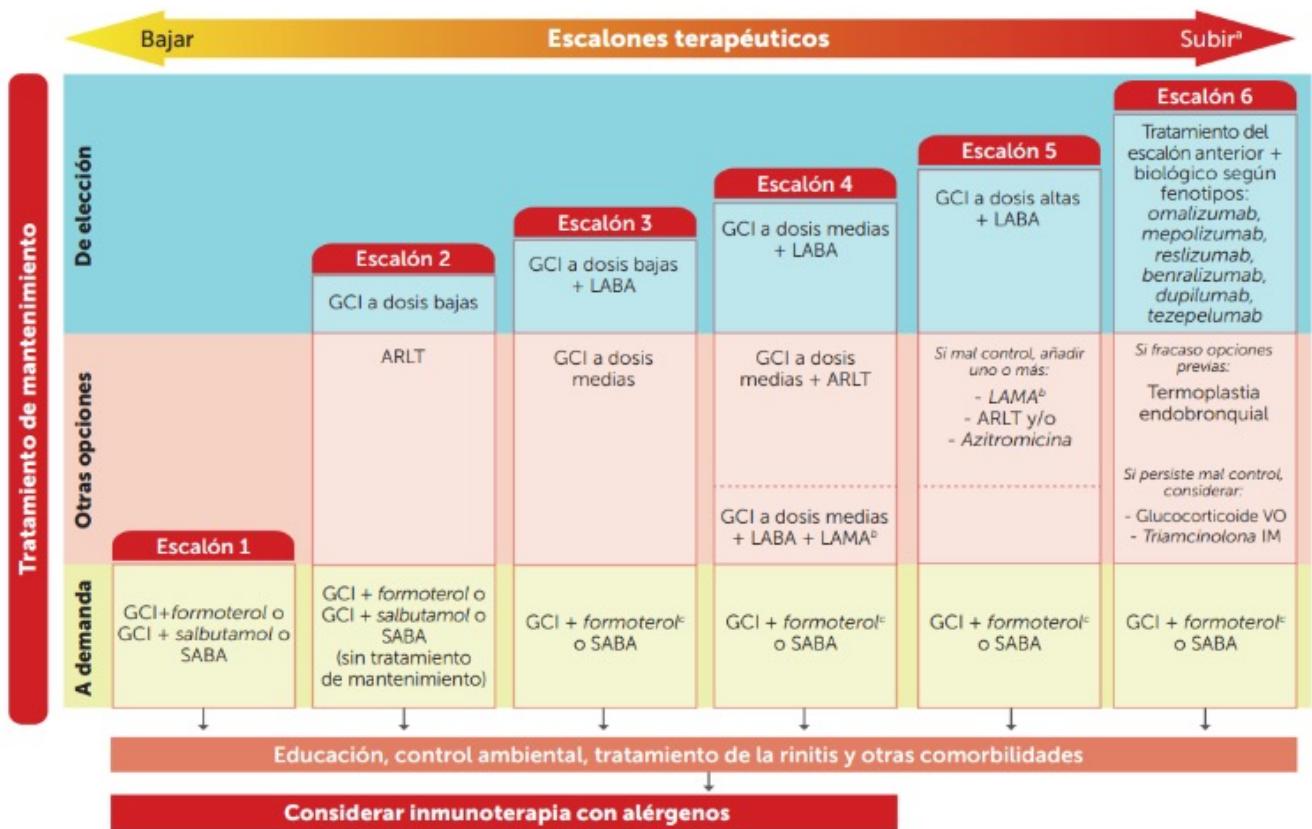


Figura 7. Escalones terapéuticos.

6.4 CONTROL DE LA ACTIVIDAD

Como describimos para la rinitis, también contamos con diferentes cuestionarios de actividad y calidad de vida en el paciente asmático, en el que cabe reseñar el denominado Activity Control Test, que se adjunta en la figura 8. Una puntuación igual o mayor a 20 hablaría de un buen control del asma; diríamos que nuestro paciente está parcialmente controlado si puntúa entre 16 y 19 puntos; definiéndose un mal control de la enfermedad una puntuación menor o igual a 15.

1. En las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo su asma le ha impedido hacer todo lo que quería en el trabajo o en casa?				
Siempre	La mayoría del tiempo	Algo de tiempo	Un poco	Nunca
2. Durante las 4 últimas semanas ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?				
Más de 1 vez al día	1 vez al día	3-6 veces por semana	1-2 veces por semana	Nunca
3. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (pitos, tos, falta de aire o presión en el pecho) le han despertado por la noche o más temprano por la mañana? (Por semana)				
4 noches o más	2-3 noches	1 noche	1-2 noches	Nunca
4. En las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia ha utilizado el inhalador de rescate?				
3 veces o más	1 o 2 veces al día	2 o 3 veces por semana	1 vez o menos por semana	Nunca
5. ¿Cómo diría que ha estado controlada su asma durante las últimas 4 semanas?				
Descontrolada	Mal controlada	Algo controlada	Bien controlada	Controlada
1	2	3	4	5

Figura 8. Activity Control Test.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pelta Fernández R, Igea Aznar JM, Conde Alcañiz EM, Conde Alcañiz A, Bernaola Hortigüela G. Historia de la Alergología en España. Los pioneros. Tratado de Alergología, 2ª edición, 2016;1:3-16.
2. Dordal Culla MT, Vega de la Osada F, González Núñez V, González Gutiérrez ML. Rinitis Alérgica. Tratado de alergología, 2ª edición; 2016;2:489-511.
3. Manual CAJMIR SEAIC. Respiratorio. Rinoconjuntivitis alérgica [Internet]. Disponible en: <https://manualcajmir.com/>.
4. Manual CAJMIR SEAIC. Respiratorio. Fenotipos en asma. [Internet]. Disponible en: <https://manualcajmir.com/>.
5. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.3 [Internet]. Madrid: Luzán 5; 2023. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.
6. Sánchez-Hernández MC, Navarro AM, Colás C, Del Cuwillo A, Sastre J, Mullol J, et al. Validation of the DECA criteria for allergic conjunctivitis severity and control. Clin Transl Allergy. 2020;10:43. doi: 10.1186/s13601-020-00349-4.

7. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.1 [Internet]. Madrid: Luzán 5; 2021. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.
8. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
9. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49(5):1-17.
10. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-27.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**VALORANDO LA RENTABILIDAD
DIAGNOSTICA DEL NUEVO CRITERIO DE
POSITIVIDAD EN PRUEBA
BRONCODILATADORA DE ESPIROMETRÍA**

**L. Domínguez Cereijo
F. Jurado Palma
I. P. Schmolling Arejola
A. Gómez Garrido
C. Moreno López
P. Guardia Martínez**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla**

24

1. INTRODUCCIÓN

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente (1).

La prueba broncodilatadora (PBD) evalúa la reversibilidad de la obstrucción bronquial. Es una de las pruebas más sencillas, baratas y útiles de las que se realizan en la práctica clínica habitual, con utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica (2).

La PBD se encarga de medir la mejoría que se produce en un determinado parámetro funcional más allá de la variabilidad biológica espontánea y de la respuesta biológica existente en sujetos sanos (3).

Aunque puede valorarse el cambio producido en cualquier parámetro espirométrico, el FEV1 (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la FVC (Capacidad Vital Forzada) son los más adecuados por su menor variabilidad y mejor reproducibilidad. Es posible observar una mejoría de un solo parámetro o de los dos a la vez. La FVC puede verse influida por la duración de la espiración y por la repetición de las espirometrías, por lo que el FEV1 es mejor parámetro (3).

Se desaconseja el uso de los mesoflujos (FEF25-75%), puesto que son los que tienen mayor variabilidad, al depender de la FVC (4).

Se han propuesto varias fórmulas, aunque lo recomendado es utilizar el incremento absoluto de FEV1 (FEV1 postBD – FEV1 preBD) y el incremento porcentual sobre el FEV1 basal (FEV1 postBD – FEV1 preBD / FEV1 preBD x 100).

FÓRMULA:

$$\frac{\text{FEV1 postBD} - \text{FEV1 preBD}}{\text{FEV1 preBD}} \times 100$$

Las estrategias interpretativas recomendadas desde 2005 para afirmar la positividad en una PBD requerían:

- Un cambio en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) o en la capacidad vital forzada (FVC) $\geq 12\%$ y $\geq 200\text{mL}$ del valor inicial (5).

Recientemente, la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS), han propuesto como criterio de broncodilatación alternativo un aumento de $>10\%$ del valor teórico de referencia de FEV1 o FVC (6).

Este criterio, también ha sido incluido en la nueva edición de la guía GEMA 5.3 (Guía Española para el Manejo del Asma) pero existen pocos estudios sobre la comparación entre los dos criterios aplicados a la práctica clínica (7, 8, 9). Por lo tanto, se decide realizar este análisis de datos que pretende valorar la utilidad de esta modificación en los pacientes de nuestra área. Se valora especialmente si se observa alguna variación en el resultado de pacientes con PBD positiva y qué perfil de pacientes son los afectados con este cambio.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo de los pacientes atendidos en la Unidad de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla desde el 1 de mayo de 2023 hasta el 31 de octubre de 2023.

Los datos se han recogido de todas las pruebas válidas de función respiratoria que incluyesen prueba broncodilatadora. Las pruebas de función respiratoria fueron realizadas por médicos y enfermeros formados de acuerdo con las directrices pertinentes (2). La población estudiada pertenece a un grupo de pacientes con sintomatología bronquial sospechosa de asma alérgica. Se han incluido los datos de las pruebas tanto de mujeres y hombres desde 12 hasta 79 años de edad, acumulando un total de 497 pruebas.

Se ha realizado una comparación en la clasificación de los resultados según los dos criterios de positividad de la PBD ya comentados previamente.

3. RESULTADOS

Se incluyen 497 pruebas de función pulmonar, de las cuales 319 (64,19%) son mujeres y 178 (35,81%) varones. La media de edad es de 39 años comprendida entre 12 y 79 años. Según el criterio convencional de positividad para PBD, se consideran positivos 74 pacientes (14,89%) y según el nuevo criterio propuesto 58 pacientes (11,67%).

Dentro del subgrupo de pacientes con PBD positiva por alguno de los criterios (79 pacientes, 15,90%), el criterio convencional consigue diagnosticar a la mayoría de los pacientes (74 pacientes, 93,67%) y el nuevo criterio a 58 pacientes (73,42%).

Posteriormente se realiza un subanálisis de los pacientes que son solo positivos por alguno de los criterios (tabla 1). De nuestra muestra sólo 5 pacientes son positivos de forma aislada por el nuevo criterio y estos se caracterizan por presentar valores superiores de FVC, FEV1 y de su cociente (diferencia de medias 23,81%, 35,4% y 13,12%) respecto a pacientes solo positivos por el antiguo criterio.

4. CONCLUSIONES

Todos los pacientes con sintomatología respiratoria compatible con asma bronquial (tos, sibilancias, disnea u opresión torácica) deben ser sometidos a estudio funcional respiratorio para llegar a un diagnóstico de certeza.

La prueba broncodilatadora evalúa la reversibilidad de la obstrucción bronquial. Resulta evidente que para considerar una PBD como positiva debe superar la variabilidad espontánea observada en sujetos sanos (10). Además, las pruebas funcionales respiratorias se pueden ver afectadas por existir una variabilidad inter e intraindividual: edad, sexo, talla, etnia, ritmo circadiano, factores ambientales (temperatura y humedad), tabaquismo, experiencia del técnico responsable, fármacos ...

A lo largo de los años se han propuesto varios criterios de positividad dependiendo de la normativa utilizada. El más aceptado por las sociedades científicas es el incremento $\geq 200\text{mL}$ y $\geq 12\%$ del valor inicial de FEV1. Tras una publicación reciente de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) donde se propone un nuevo criterio de broncodilatación alternativo (un aumento de $>10\%$ del valor

teórico de referencia de FEV1 o FVC) decidimos aplicar este criterio a nuestra muestra poblacional y observar los posibles cambios diagnósticos.

Tras el análisis detallado de los resultados, el nuevo criterio propuesto diagnostica a menos pacientes que el diagnóstico convencional (73,42% frente a 93,67% de las pruebas positivas).

Solamente existe un subgrupo de pacientes (5 pacientes) con capacidades pulmonares con valores superiores que se beneficia de esta novedad. Sin embargo, ambos criterios no son excluyentes entre sí si no que se deberían de aplicar conjuntamente para conseguir una mayor rentabilidad diagnóstica.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA4.4). Madrid: Luzán 5; 2019.
2. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Normativa SEPAR sobre la espirometría. Arch Bronconeumol. 2013;49:388–401.
3. Trisán Alonso A. Rev Asma. 2016;1(2):60-7.
4. Noah MS, Kabiraj MM, Abdullah AK, Zaman AU. Measurement of reversibility of airways obstruction: which parameters to use? Respiration. 1985;48:24–8.
5. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26:948–68.
6. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022;60(1):2101499.
7. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA5.3). Madrid: Luzán 5;2023.
8. Lázár, Z., Horváth, A., Kiss-Dala, S., Abonyi-Tóth, Z., Csoma, B., Kontz, K., et al. Assessment of bronchodilator responsiveness to salbutamol or ipratropium using different criteria in treatment-naïve patients with asthma and COPD. European Clinical Respiratory Journal, 2024;11(1):2328434.
9. Li Y, Lin J, Wang Z, Wang Z, Tan L, Liu S, et al. Bronchodilator Responsiveness Defined by the 2005 and 2021 ERS/ATS Criteria in Patients with Asthma as Well as Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:2623-33.
10. Ward H, Cooper BG, Miller MR. Improved criterion for assessing lung function reversibility. Chest. 2015;148(4):877-86.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**MÁS ALLÁ DEL ASMA:
¿POR QUÉ NO FUNCIONA EL TRATAMIENTO?**

**I. M. Domínguez Romero
E. Menéndez Pelayo
L. Rulz-Del Barrio
R. Picos Baliña
R. Cárdenas Contreras**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla**

24

1. INTRODUCCIÓN

La estenosis subglótica idiopática es una condición crónica, recurrente y fibroinflamatoria que causa cicatrización y estrechamiento de la vía respiratoria subglótica en ausencia de cualquier lesión iatrogénica o trauma evidente previo. Generalmente se presenta en mujeres blancas de mediana edad por lo demás sanas, con síntomas de disnea y estridor, que no responden al tratamiento empírico para el asma. La fisiopatología no está clara, aunque se cree que es un fenómeno de mecanismos aberrantes y descontrolados de cicatrización de heridas, con posibles contribuciones de los efectos del estrógeno dado el predominio de pacientes mujeres y/o el trauma mucoso ácido o enzimático secundario al reflujo laríngeo-faríngeo. Esto resulta en lesiones mecánicas, isquemia localizada y reparación anómala de la herida, y finalmente fibrosis (1,2).

Durante mucho tiempo se ha pensado que el estrógeno subyace en la fisiopatología de la estenosis subglótica idiopática, dada la casi ausencia de esta enfermedad en los hombres. El papel del estrógeno en la cicatrización de heridas ha sido previamente establecido, con evidencia de que las mujeres postmenopáusicas con niveles insuficientes de estrógeno sufren de cicatrización de heridas retardada, y de que los tratamientos tópicos y sistémicos de estrógeno pueden aumentar la tasa de cicatrización de heridas agudas al reducir la respuesta inflamatoria y acelerar la reepitelización. También se ha demostrado que las variantes anormales del receptor beta de estrógeno (ER- β) están asociadas con úlceras venosas y una cicatrización deficiente de heridas. Por lo tanto, es razonable proponer que el estrógeno juega un papel importante, aunque poco definido en este momento, en el desarrollo de la estenosis.

Estudios recientes proporcionan un apoyo inicial para la actividad del estrógeno en la subglotis, con una expresión diferencial de receptores en pacientes con estenosis en comparación con controles normales (4).

No obstante, sabemos que la estenosis se caracteriza por la deposición patológica y excesiva de componentes de la matriz extracelular (MEC), particularmente colágeno y fibronectina, en la lámina propia subglótica. Esto puede compararse con una respuesta inflamatoria sostenida que conduce a una activación inapropiada de las fases de proliferación y maduración de la cicatrización de heridas. La deposición de MEC es impulsada por fibroblastos hiperproliferativos mediados por varios factores inflamatorios diferentes que están siendo investigados.

Varias publicaciones recientes han proporcionado datos iniciales sobre marcadores inflamatorios asociados con la estenosis laringotraqueal. En 2016, Gelbard et al. publicaron un estudio que demostró una activación significativa de la vía IL-23/IL-17A en muestras de mucosa traqueal de pacientes con estenosis subglótica idiopática, lo que sugiere un posible papel de esta vía como un impulsor de la inflamación y fibrosis en esta enfermedad. La principal fuente celular de IL-17 en este estudio se encontró que eran células T CD3+ γ TCR, que se sabe que juegan un papel en ambos sistemas inmunitarios adaptativo e innato, y se ha demostrado que juegan un papel crítico en la patogénesis de los trastornos fibrosos (5).

Además, se sabe que la IL-4 juega un papel en la fibrosis, la cicatrización de heridas y la función inmunitaria, y se ha implicado al IFN- γ en la fibrosis en varios sistemas de órganos, lo que los posiciona a ambos como posibles terapias valiosas para esta enfermedad (8).

Además de los mecanismos descritos y como se indicó anteriormente, el microtrauma crónico y repetitivo causado por ácido gástrico y enzimas en el contexto del reflujo laríngeo-faríngeo también ha sido considerado durante mucho tiempo una fuerza impulsora detrás del desarrollo de la estenosis subglótica idiopática, y se ha demostrado que la exposición a pepsina y ácido tiene efectos perjudiciales en la cicatrización de heridas glóticas, con aumento de la inflamación y deposición de colágeno en el contexto de la exposición (4,6).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos el caso de una paciente mujer de 62 años, con antecedentes personales de poliposis nasal y toma de Inhibidores de la bomba de protones por reflujo gastroesofágico, que acude a consulta de Asma Grave de nuestro hospital Virgen del Rocío refiriendo que, paulatinamente y desde hace 2 años, presenta disnea a mínimos esfuerzos con ortopnea de 2 almohadas y tos persistente seca. Niega estacionalidad. No añade síntomas oculonasales. Previamente había sido valorada por Cardiología, quien descarta patología de su especialidad tras un exhaustivo examen con pruebas complementarias (ecocardiografía, prueba de esfuerzo, entre otras). Actualmente se encuentra en triple terapia cerrada (formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida 2 inh/12 horas), sin experimentar cambios positivos.

A la exploración en consulta, se evidencia taquipnea al habla de 25 respiraciones por minuto. A la auscultación cardiopulmonar, se evidencian tonos rítmicos a buena frecuencia y murmullo vesicular conservado, destacando un llamativo estridor inspiratorio, por lo que se deriva a Otorrinolaringología (ORL) para continuar estudio.

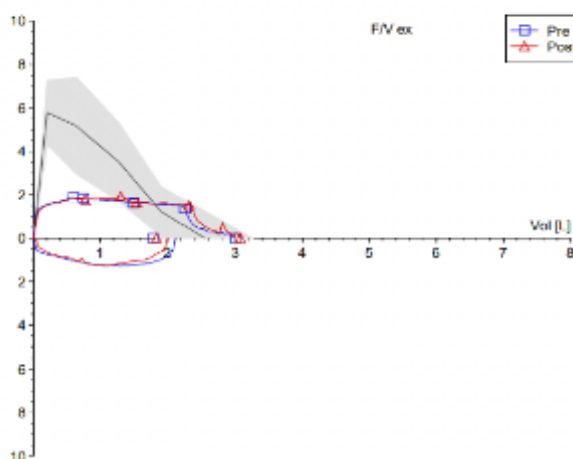
3. RESULTADOS

Se realizan de forma multidisciplinar diferentes pruebas complementarias/terapéuticas:

En nuestro servicio, realizamos pruebas funcionales respiratorias y cuestionario de asma descritos a continuación, donde no se evidencian resultados compatibles con patología asmática:

Espirometría Basal Forzada: FEV1 1.79(84%), FVC 3L (118%), FEV1/FVC 59.55%. Prueba broncodilatadora negativa (Figura 1). Asthma Control Test: 14 puntos.

Espirometría Pre-Post Flujo/Volumen



Pre-Post Flujo/Volumen

	Teór.	Pre	%(Pre/Teór.)	Post	%(Post/Teór.)	%Cam(Post/Pre)
VC MÁX	2.64	3.00	114	3.07	116	3
FVC	2.54	3.00	118	3.07	121	3
FEV1	2.13	1.79	84	1.84	86	3
FEV1%M	77.32	59.55	77	59.70	77	0
IC_F	1.89	1.35	71	1.79	95	33
PEF	5.78	1.88	33	1.90	33	1
MMEF	2.80	1.67	60	1.73	62	3
MEF75	5.17	1.83	35	1.76	34	-4
MEF50	3.51	1.62	46	1.64	47	1
MEF25	1.23	1.36	110	1.50	122	11

Figura 1

Posteriormente, tras derivación a ORL, realizan una nasofibrolaringoscopia donde se explora la subglotis donde se evidencia una estenosis concéntrica de un 75-80% de la luz a nivel de 2º-3º anillo traqueal, levemente lateralizada a la izquierda (Figura 2).

Tras hallazgos descritos, es derivada a Neumología quienes realizan una fibrobroncoscopia, describiéndose cuerdas vocales móviles y simétricas; espacio subglótico normal hasta la zona de la impronta del cartílago cricoides, donde existe una estenosis severa, de aspecto cicatricial, concéntrica pero con mayor componente derecho que produce una oclusión del 80% de la luz de la vía aérea.

Posteriormente, se valora por el servicio de Cirugía Torácica, ejecutándose una cirugía de resección laringotraqueal incluyendo mucosa del sello cricoideo y anastomosis término-terminal; consiguiendo resolución de la disnea y suspendiendo el tratamiento sintomático para el asma (9,10,11).

A los 2 meses de la cirugía, se repite fibrobroncoscopia que revela resolución total de la estenosis: inmediatamente inferior a glotis, a 2cm de cuerdas vocales se objetiva zona de anastomosis con ligero rodete inflamatorio concordante con primer mes de cicatrización, quedando una luz remanente traqueal del 100%.

4. CONCLUSIÓN

La estenosis laringotraqueal idiopática se considera el resultado de mecanismos anormales y desregulados de cicatrización de heridas, lo que lleva a la formación de cicatrices hipertróficas y estrechamiento de la vía respiratoria. Muchas veces comienza con sintomatología sugestiva de asma, lo que hace que su diagnóstico precoz se demore y sea confuso.

Nuestra paciente, con sospecha inicial de asma mal controlada, terminó resolviendo su problema en un acto único quirúrgico: señalamos la importancia de un equipo multidisciplinar en el abordaje del asma, tanto para diagnóstico como para comorbilidades. Por lo tanto, es importante comprender los mecanismos básicos que subyacen en el proceso de curación para identificar e intervenir en el proceso temprano en su desarrollo.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Garini G, Fecci L, Giacosa R, Vaglio A. Adult idiopathic subglottic stenosis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Ann Ital Med Int* 2004; 19:54-7.
2. Gómez M, Rodríguez L, Rojas M, Tapia C. Estenosis subglótica: Reporte de casos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2013; 73:225-30.

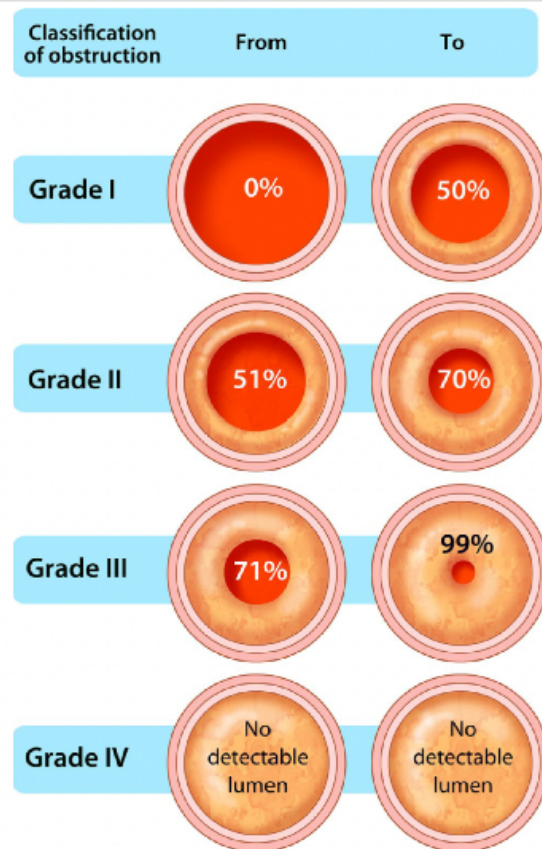


Figura 2

3. Mingarini Terra R, Lopes de Medeiros I, Minamoto H, Nasi A, Pego Fernandes PM, Biscegli Jatene F. Idiopathic Tracheal Stenosis: Successful Outcome With Antigastroesophageal Reflux Disease Therapy. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 438-9.
4. Cano Novillo I, García Vázquez G, Antón Pacheco Sánchez J. Influencia del reflujo gastroesofágico en el desarrollo de enfermedades de la vía aérea superior. *An Pediatr, Monogr* 2003; 1: 1:47-54.
5. Gelbard A, Katsantonis NG, Mizuta M, Newcomb D, Rotsinger J, Rousseau B, et al. Idiopathic subglottic stenosis is associated with activation of the inflammatory IL-17A/IL-23 axis. *Laryngoscope.* 2016; 126:356-61.
6. Walner DL, Stern Y, Gerber ME, Rudolph C, Baldwin CY, Cotton RT. Gastroesophageal Reflux in patients with subglottic stenosis. *Arch Otolary Head Neck Surg.* 1998; 124:551-5.
7. Dumoulin E, Stather DR, Gelfand G, Maranda B, MacEachern P, Tremblay A. Idiopathic Subglottic Stenosis: A Familial Predisposition. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 1084-6.
8. Maldonado F, Loiselle A, DePew Z, Edell ES, Ekbom DC, Malinchoc M, Hagen CE, Alon E, Kasperbauer JL. Idiopathic Subglottic Stenosis: An Evolving Therapeutic Algorithm. *Laryngoscope,* 2014; 124: 498-503.
9. Loutsidisa A, Zisis C, Larioub K, Bellenis I. Surgical management of idiopathic subglottic tracheal stenosis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000; 17:48-91.
10. Sinacori JT, Taliercio SJ, Benson CB, Duong E. Modalities of Treatment for Laryngo-tracheal Stenosis: The EVMS experience. *The Laryngoscope* 2013; 123:3131-6.
11. Hseu AF, Benninger MS, Haffey TM, Lorenz R. Subglottic stenosis: A ten-year review of treatment outcomes. *Laryngoscope.* 2014; 124:736-41.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**VALORACIÓN DEL ACT EN PACIENTES
ASMÁTICOS GRAVES TRAS UN AÑO DE
TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS**

**A. Gómez Garrido
J. Delgado Romero
L. Domínguez Cereijo
M. Sobrino García de Zúñiga
C. Moreno López
P. Guardia Martínez**

**UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.**

24

1. INTRODUCCIÓN

El asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (correspondiéndose con los escalones 5-6 de GEMA [Guía Española para el Manejo del Asma] y 5 de GINA [Guía para el Manejo y Tratamiento del Asma]), incluyendo tanto a pacientes controlados como a no controlados. Se considera asma grave no controlada (AGNC) cuando la enfermedad persiste con mal control a pesar de recibir el tratamiento óptimo, consistente en la combinación de glucocorticoides inhalados, agonistas betaadrenérgicos de acción larga y agonistas muscarínicos de acción larga, todos ellos a dosis altas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses del mismo periodo. El Asma grave no controlada (AGNC) sin respuesta adecuada al tratamiento convencional es la principal indicación para el inicio de tratamiento con fármacos biológicos. Algunos estudios constatan una prevalencia entre el 3 y el 4% del AGNC entre los pacientes asmáticos (1,2)

Es importante descartar los factores externos ajenos a la propia enfermedad y que por sí mismos pueden contribuir a un mal control. Se han descrito diversos factores de riesgo, incluyendo la edad, el nivel educativo e incluso el conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes. Un mejor conocimiento de estos factores podría permitir mejorar el manejo del asma(2) Se pueden agrupar en factores relacionados directamente con el paciente, donde entrarían en juego la adhesión terapéutica y la técnica inhalatoria, siendo responsables de en torno a un 50-80 % de los casos de AGNC (3), o por otro lado ser factores relacionados con comorbilidades y agravantes, como distintas enfermedades o procesos, que cuando coinciden con el asma, pueden contribuir a un control insuficiente de la enfermedad. Se ha constatado que el 92 % de los pacientes con AGNC padece al menos uno de estos factores, siendo más prevalentes que las que presentan los pacientes sin AGNC (4).

Por otro lado es capital destacar los factores relacionados con desencadenantes de exacerbaciones, siendo los principales protagonistas, las infecciones respiratorias, el tabaquismo activo, exposición a alérgenos (hongos, ácaros, pólenes, epitelios...), antiinflamatorios no esteroideo (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)...También se ha descrito un subgrupo en el que existe una falta de respuesta por abuso de SABA (Short-Acting Beta Agonists), debido a una regulación a la baja de los receptores β incrementando así la hiperreactividad bronquial. La falta de reconocimiento, por parte de médicos y pacientes, del nivel de control del asma, ha sido señalada como una de las razones de tratamiento inadecuado, por lo que es fundamental hacer hincapié en este aspecto (5).

Una de las herramientas principales de las que disponemos para evaluar el control de la enfermedad y, en la que nos centraremos principalmente en este capítulo, es el Asthma Control Test (ACT®), (Figura 1)(7) Este cuestionario fue diseñado en 2004 como una herramienta para conocer el control del asma. Se trata de un cuestionario simple, autoadministrado, sobre las últimas 4 semanas, de 5 ítems: 4 parámetros objetivos (síntomas diurnos y nocturnos, uso de medicación de rescate y grado de interferencia de la enfermedad con la actividad diaria) y uno subjetivo sobre la percepción del paciente a cerca del nivel de control de su enfermedad. La puntuación se calcula con la suma de las respuestas de cada ítem en una escala de 1 (peor) a 5 (mejor), habiendo sido validado como punto de corte para un buen nivel de control las puntuaciones ≥ 20 . La diferencia mínima clínicamente relevante se acepta cuando existe un mínimo de 3 puntos (8).

Este cuestionario no recoge datos de función pulmonar pero ha sido validado en diferentes poblaciones a nivel nacional e internacional (9). En Atención Primaria, donde en ocasiones no se cuenta con la posibilidad de realizar un control funcional respiratorio, es una herramienta de fácil aplicación y utilidad en el control del asma (10).

1. En las últimas **4 semanas**, ¿cuánto tiempo le ha impedido su **asma** hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?

Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5
---------	---	-----------------------	---	-----------------	---	--------------------	---	-------	---

2. Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?

Más de una vez al día	1	Una vez por día	2	De 3 a 6 veces por semana	3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5
-----------------------	---	-----------------	---	---------------------------	---	----------------------------	---	-------	---

3. Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia sus síntomas del **asma** (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?

4 o más noches por semana	1	2 ó 3 veces por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5
---------------------------	---	------------------------	---	--------------------	---	-----------------	---	-------	---

4. Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

3 o más veces al día	1	1 ó 2 veces al día	2	2 ó 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5
----------------------	---	--------------------	---	------------------------	---	----------------------------	---	-------	---

5. ¿Cómo evaluaría el control de su **asma** durante las últimas **4 semanas**?

No controlada, en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5
----------------------------	---	----------------	---	-----------------	---	-----------------	---	--------------------------	---

Figura 1. Cuestionario ACT

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogen los resultados del cuestionario ACT® de los pacientes de la Unidad de Asma Grave de la UGC de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena durante el periodo de 2021 a 2023 en tratamiento con fármacos biológicos (Benralizumab o Mepolizumab).

Este cuestionario se ha realizado previo al inicio de estos fármacos y a los 12 meses de tratamiento.

3. RESULTADOS

Analizamos en total una muestra de 24 pacientes, de los cuales 17 estaban en tratamiento con Benralizumab y 7 en tratamiento con Mepolizumab (Tabla 1). De la muestra de pacientes en tratamiento con Benralizumab, un 94% de ellos partía de un mal control de ACT® basal de su patología (ACT® menor de 20 puntos) con la excepción de un paciente que en el que se había realizado un “switch” de Omalizumab que presentó un ACT® > 20 en el momento de la inclusión, pero que había presentado 6 exacerbaciones constatadas en el año previo.

En todos los pacientes se alcanzó un buen control (ACT® mayor de 20 puntos) al año de tratamiento. El paciente que partía de un buen control al inicio también logró un incremento clínicamente relevante del valor de ACT® (incremento mayor de 3 puntos). Se observó un incremento medio del ACT® para Benralizumab de +7.93 puntos. Dentro de las cuestiones analizadas del ACT® se observó la diferencia más relevante dentro del apartado del uso de inhaladores de rescate, presentado una media de cambio de +2.3 puntos a los 12 meses de tratamiento con Benralizumab.

En cuanto a los pacientes en tratamiento con Mepolizumab, la totalidad de ellos partían de un mal control. El 85% logró un buen control de la enfermedad tras el tratamiento, alcanzando un incremento medio del ACT® de +10.57. De la misma manera que sucedía

con los pacientes que recibían Benralizumab, los pacientes en tratamiento con Mepolizumab también experimentaron en el uso de inhaladores de rescate el cambio más relevante, con una diferencia media de +3.1 puntos. Además, en el apartado de la calidad del descanso nocturno se recogió a su vez una diferencia importante de +2.5 puntos respecto al resto de ítems.

4. CONCLUSIONES

Concluimos que, en nuestro estudio, a los 12 meses de tratamiento con Benralizumab y Mepolizumab se ha conseguido una mejoría del control del asma medida por ACT®.

El ítem número 5 del cuestionario ACT (“en qué medida diría que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas”) que tiene un componente subjetivo aumenta, pero no supone la diferencia más llamativa dado que los ítems que más aumentan son los referentes al uso de inhaladores (ítem 4) y al descanso nocturno (ítem 3).

De esta manera, se confirma el mejor control de la enfermedad tanto en los aspectos objetivos como subjetivos.

	ACT inicial (media)	ACT inicial (preguntas)	ACT final (media)	ACT final (preguntas)
BENRALIZUMAB (N=17)	13,08	P1 3,58	21,01	P1 4,52
		P2 2,1		P2 3,92
		P3 3,2		P3 4,62
		P4 2,1		P4 4,42
		P5 2,1		P5 3,53
MEPOLIZUMAB (N= 7)	10,7	P1 2,2	21,27	P1 4
		P2 2,4		P2 3,5
		P3 2,3		P3 4,6
		P4 1,3		P4 4,4
		P5 2,5		P5 4,77

TABLA 1. Resultados de ACT antes y después del tratamiento con biológicos
 * P: Preguntas detalladas

5. BIBLIOGRAFÍA

1. GEMA 5.4. Spanish Guideline for the Management of Asthma 2024
2. Laforest L, El Hasnaoui A, Pribil C, Ritleng C, Schwalm MS, Van Ganse E. Asthma patients' perception of their ability to influence disease control and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:378–84.
3. Instituto de Información Sanitaria. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). El sistema de historia clínica digital del SNS. Capítulo 3. Principios estratégicos. Apartado 3.1. Utilidad para profesionales y ciudadanos.
4. Vázquez ML, Vargasa I, Nuño R, Toro N. Organizaciones sanitarias integradas y otros ejemplos de colaboración entre proveedores. *Informe SESPAS 2012. Gac Sanit.* 2012; 26(S): 94-101.

5. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Heterogeneity of asthma- COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 697-703.
6. Alcázar-Navarrete B, Trigueros JA, Riesco JA, Campuzano A, Pérez J. Geographic variations of the prevalence and distribution of COPD phenotypes in Spain: “the ESPIRAL-ES study”. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 1115-24.
7. Chun E, Jia, Hong Ping Zhang, Yan Lv, Rui Liang, Yun Qiu Jiang, Heather Powell, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013;131(3):695-703.
8. Vennera C, Picado C, Herráez L, Galera J, Casafont J. Factores asociados con el asma grave no controlada y con la percepción del control por parte de médicos y pacientes. *Archivos de Bronconeumología.* 2014; 50:384-391.
9. Zhou X., Ding F., Lin J., Yin K. Validity of asthma control test for asthma control assessment in Chinese primary care settings. *Chest.* 2009;135:904–910
10. Rodrigo G.J., Arcos J.P., Nannini L.J., Neffen H., Broin M.G, et al. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the asthma control test. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:17–22.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**PREDICTORES DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN
ASMA GRAVE. UN ESTUDIO AMBISPECTIVO DEL
CONSORCIO BIOBADALER**

**D. Sánchez Torralvo
B. Moya Seseña
I. Sanchidrián Aguilar
A. Testera Montes
C. Rondón Segovia
I. Eguiluz Gracia**

**UGC Alergología
Hospital Regional Universitario, Málaga**

24

1. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria de la mucosa bronquial que afecta al 5% de la población adulta con una prevalencia en aumento. Para diagnosticar a un paciente de asma se requiere una clínica compatible (tos, disnea, sibilancias y opresión torácica) junto a la demostración de una obstrucción variable al flujo aéreo. La obstrucción del flujo aéreo debe corroborarse mediante técnicas objetivas, según las recomendaciones de Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.4 (Figura 1).

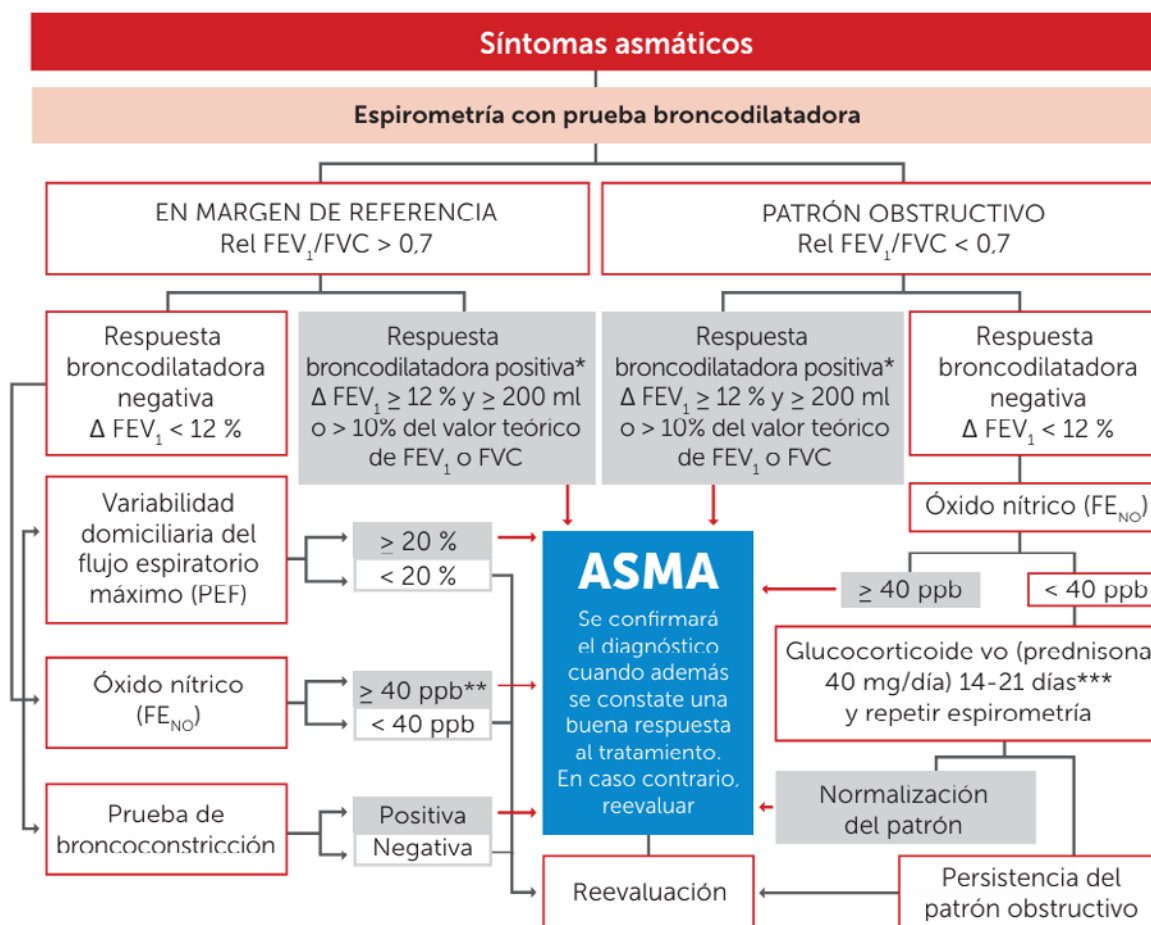


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de asma según GEMA 5.4 (referencia 1)

Podemos clasificar el asma en intermitente o persistente, y a su vez, el asma persistente se clasifica en leve, moderada o grave en función de la intensidad y gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad antes de recibir tratamiento dirigido (1). El principal objetivo terapéutico en los pacientes que padecen asma es alcanzar el control de la enfermedad, ya que no disponemos de terapias que consigan su curación en el momento actual. El control del asma se define como el estado clínico en el que los síntomas de la enfermedad están ausentes o reducidos a su mínima expresión (2).

Definimos asma grave como aquella enfermedad que requiere dosis altas de corticoides inhalados (ICS) junto a otro fármaco controlador de la enfermedad como pueden ser broncodilatadores agonistas beta2 y anticolinérgicos de acción larga (LABA y LAMA, respectivamente) para conseguir el control de la enfermedad, o que permanece no controlada a pesar de los mismos (1). El asma grave representa solo el 10% de los casos de asma confirmados, pero consume el 80% de los recursos destinados a esta patología (3).

Se distinguen 2 endotipos de asma grave, el primero o T2 se define por la presencia de inflamación bronquial de tipo 2 (T2) (infiltración bronquial a expensas de eosinófilos, basófilos, mastocitos, células Th2 y células linfoides innatas de tipo 2). En el asma T2 la enfermedad es mediada por la sensibilización IgE a aeroalérgenos (asma T2 alérgica), o por disregulación de los eosinófilos (asma T2 no alérgica). El segundo endotipo es el asma no T2 donde la inflamación bronquial es a expensas de células hematopoyéticas distintas de las involucradas en las respuestas T2 (neutrófilos) o aparece una inflamación neurogénica (misma reacción, pero sin infiltrado hematopoyético). Por último, existen individuos que presentan puramente una alteración ventilatoria (por ejemplo, el asma asociada a la obesidad) (4).

Existen diferentes factores que pueden promover un mal control del asma grave. Una de las comorbilidades clásicas de vía respiratoria superior en el asma T2 no alérgica, es la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) (5).

La rinosinusitis crónica se define como una inflamación nasal y sinusal según la guía EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020) y a su vez puede tener asociada o no poliposis nasosinusal (RSCcPN y RSCsPN respectivamente)(5). Se ha demostrado inflamación T2 a nivel naso-sinusal en más del 80% de los pacientes caucásicos con RSCcPN y a su vez se ha hallado RSCcPN en el 40% de los pacientes con asma grave eosinofílica. Es por esto que se deduce una relación entre ambas (6).

Otra de las comorbilidades clásicas asociadas al asma T2 es la intolerancia a AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos) no mediada por el sistema inmune adaptativo, o lo que se conoce como enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA). Esta patología consiste en la presencia de síntomas respiratorios (nasales y/o bronquiales) a las 1-2 horas de la administración de AINEs inhibidores potentes de la ciclo-oxigenasa 1 (COX-1) (aspirina, ácidos aril-acéticos, aril-propiónicos, pirazolonas) (7). Es ampliamente conocido el mecanismo de la EREA el cual deriva de una alteración en el metabolismo del ácido araquidónico asociado a estados inflamatorios graves de la inflamación T2. Serán estos pacientes con EREA y RSCcPN los que presenten mayores tasas de recidiva post-cirugía naso-sinusal y mayor riesgo de sufrir crisis fatales de asma. La relación de la alergia con la EREA así como la prevalencia de la EREA en pacientes con rinitis y asma alérgica grave no está bien estudiada.

Es importante fenotipar a los pacientes con asma para implementar estrategias terapéuticas personalizadas como pueden ser la evitación alérgica, la inmunoterapia, la cirugía naso-sinusal, la evitación de AINEs inhibidores potentes de la COX-1 o incluso la desensibilización a Acido Acetil Salicílico según sus comorbilidades (7, 8).

El tratamiento estándar del asma lo constituye fundamentalmente el tratamiento con ICS en dosis ascendentes según aumenta la gravedad de la enfermedad, y fármacos controladores (LABA, LAMA y montelukast). Como rescate las guías actuales recomiendan realizar ICS a dosis bajas asociadas a formoterol (1).

Algunos pacientes con asma grave pueden permanecer no controlados a pesar de tratamiento inhalado a dosis máximas. Estos pacientes podrían ser candidatos a terapia biológica si cumplen los criterios para recibirla (9). Las comorbilidades respiratorias y otras enfermedades sistémicas podrían influir en la necesidad de estos tratamientos. En nuestro trabajo investigamos el impacto de estas enfermedades en la prescripción de tratamientos biológicos en asma grave.

2. MÉTODOS

En nuestro estudio participaron pacientes con asma grave de los centros españoles del consorcio BIOBADALER. El consorcio BIOBADALER está formado por ocho centros de cuatro comunidades autónomas: el Hospital Universitario Vall d'Hebron, el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y el Hospital Clínic de Barcelona, en Cataluña; la Clínica Universidad de Navarra, en Navarra; el Hospital General Universitario de Castellón y el Hospital General Universitario de Alicante, en la Comunidad Valenciana; y, finalmente, el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y el Hospital Regional Universitario de Málaga, en Andalucía. Se definió como asma grave a los pacientes con asma confirmada que necesitaban corticosteroides inhalados a dosis altas junto a otros fármacos para controlar la enfermedad (LABA, LAMA y montelukast) y a aquellos pacientes que no conseguían el control de la enfermedad a pesar de dicho tratamiento.

Se definió EREA como aquellos pacientes con asma grave que hubieran presentado síntomas respiratorios (empeoramiento de la disnea, tos, opresión torácica o congestión nasal) 1-2 horas tras la toma de inhibidores potentes de la COX-1 de con más de 2 grupos farmacológicos distintos (por tanto ≥ 2 reacciones con AINEs), aquellos que hubieran presentado un test de provocación nasal con AAS positivo o aquellos con un test de provocación oral con AAS positivo (10).

Se definió RSCcPN según las características recogidas en la guía EPOS 2020, donde se requiere tener al menos 2 síntomas compatibles: congestión nasal, hiposmia/anosmia, rinorrea espesa, cefalea y/o dolor facial y presentar pólipos nasales en ambos meatos medios en la endoscopia nasal. Fue suficiente una tomografía computerizada de senos paranasales con signos radiológicos compatibles en aquellos que presentaban alguna contraindicación para realizar la endoscopia nasal.

Obtuvimos sus datos clínicos y analíticos de los registros sanitarios de forma ambispectiva y se recogieron en una base de datos RedCap® anonimizada y tras firma del consentimiento informado.

El análisis estadístico se realizó empleando IBM® SPSS® Statistics 28.0.0.0. En nuestro estudio, debido al tamaño muestral independientemente de la normalidad de la distribución aplicamos test no paramétricos. Las comparaciones de las variables cuantitativas se realizaron empleando el test U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo valores $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Se estudiaron 358 pacientes con asma grave de los cuales 246 fueron mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 49 años. Nuestros pacientes tuvieron una mediana de 2 exacerbaciones graves en los 12 meses con una mediana de FEV1 del 74%.

En cuanto a los valores analíticos, la mediana de eosinófilos en suero fue de 240 células/ μL y la de IgE total fue 166 UI/mL.

De los pacientes incluidos, 231 (64.5%) realizaban tratamiento con fármacos biológicos. Si nos centramos en las comorbilidades, en nuestra población la prevalencia de rinosinusitis crónica (RSC) fue 30.3%, de RSC con pólipos nasales (RSCcPN) 17.0%, de enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA) 15.5%, de hábito tabáquico 30.6%, de atopia 75.5%, de alergia alimentaria 10.1%, de dermatitis atópica 6.0%, de

obesidad 29.7%, de síndrome de solapamiento asma-EPOC (ACOS) 4.7%, de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) 10.1%, de síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) 5.3%, de depresión/ansiedad 17.9% y de enfermedad coronaria (EC) fue el 18.5%. Las características clínicas y demográficas, así como la prevalencia de los factores que no obtuvieron relevancia estadística quedan recogidas en la Tabla 1.

Se compararon las diferentes comorbilidades con la prescripción de fármacos biológicos y obtuvimos ciertos factores que fueron estadísticamente significativos de forma que se podría deducir que son factores predictores de necesidad de biológicos.

Las comorbilidades relacionadas con el uso de fármacos biológicos en asma grave fueron tabaquismo ($p=0.001$), RSC ($p=0.001$), RSCcPN ($p<0.001$), ERGE ($p=0.028$), SAHOS ($p=0.024$), depresión/ansiedad ($p=0.002$) y enfermedad cardiovascular ($p=0.005$). La prevalencia de estas comorbilidades en nuestra población, su prevalencia dentro de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos y su significancia estadística quedan recogidas en la Tabla 2.

El resto de los factores estudiados como fueron atopia, alergia alimentaria, dermatitis atópica, obesidad y ACOS no obtuvieron una relación estadísticamente significativa por lo cual no influyeron en la prescripción de tratamientos biológicos.

Características clínicas y demográficas	
N	358
Mujeres (%)	68,7%
Edad al diagnóstico	49 años
Nº exacerbaciones graves últimos 12 meses	2
FEV1	74%
Eosinófilos en suero	240 cel/uL
IgE total	166 IU/mL
Tratamiento con biológicos	64.5%
Hábito tabáquico	30,6%
Atopia	75,5%
Alergia Alimentaria	10,1%
Obesidad	29,7%
Síndrome de solapamiento asma-EPOC (ACOS)	4,7%

Tabla 1. Características Clínicas y Demográficas

Factores asociados al mal control en asma grave			
Factores	Total	Tratamiento Biológico	p
RSC	30,3%	34,7%	$p=0.01$
RSCcPN	17%	80,6%	$p<0.001$
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES (EREA)	15.5%	19,8%	$p=0.001$
Hábito tabáquico	30,6%	23,6%	$p=0.001$
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	10,1%	12,5%	$p=0.028$
SAHOS	5,3%	7,2%	$p=0,024$
Depresión/ansiedad	17,9%	22,4%	$p=0.002$
Enfermedad coronaria	18,5%	22,6%	$p=0.005$

Tabla 2. Factores asociados al mal control en asma grave

4. CONCLUSIONES

Las comorbilidades respiratorias clásicamente relacionadas con la inflamación T2 (RSCcPN y EREA) aumentan la necesidad de tratamientos biológicos en pacientes con asma grave. Otras condiciones respiratorias (tabaquismo, SAHOS) y extra-respiratorias (ERGE, depresión/ansiedad y enfermedad cardiovascular) no relacionadas con la inflamación T2 son más frecuentes en sujetos con asma grave en tratamiento biológico en comparación con pacientes que no los reciben.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) versión 5.4. <https://www.gemasma.com/> Último acceso: 17/06/2024
2. Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. <https://ginasthma.org/> Último acceso: 17/06/2024
3. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, et al. 'Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)' of the EAACI Interest Group on Epidemiology. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. 2017;72(6):849-56.
4. Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, Escribese MM, Barber D, O'Hehir RE, et al. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018;73(12):2290-305.
5. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):86.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al.. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82-111.
7. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020;75(3):561-75.
8. Eguiluz-Gracia I, Ariza A, Testera-Montes A, Rondón C, Campo P. Allergen Immunotherapy for Local Respiratory Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):23.
9. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021;76(11):3390-407.
10. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**



INHIBICIÓN DE LA INTERLEUCINA 5: ¿UNA ESTRATEGIA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS?

A. Testera Montes

**UGC Alergología
Hospital Regional Universitario de Málaga**



24

1. INTRODUCCIÓN

La modificación de la enfermedad como nuevo objetivo de tratamiento en el asma

En los últimos años, como consecuencia de la aparición de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento del asma, especialmente con la irrupción de los fármacos biológicos, las guías nacionales e internacionales sobre el tratamiento del asma han modificado sus recomendaciones. En este sentido, a diferencia del abordaje terapéutico tradicional, basado en el tratamiento exclusivo de los síntomas, actualmente el objetivo del tratamiento es prevenir los síntomas, mejorar el pronóstico de la enfermedad y evitar los efectos secundarios de algunos fármacos como los corticosteroides orales (1, 2). Este cambio de paradigma en el tratamiento del asma hace necesario establecer unas consideraciones para valorar los estudios de modificación de la enfermedad que, de forma frecuente, se presentan con los diferentes tratamientos biológicos disponibles. A este respecto, se han publicado una serie de criterios que debemos valorar cuando se evalúa o desea realizar un estudio de modificación de asma (Tabla 1) (3). Uno de los criterios de valoración apropiados es la mejora en medidas de la enfermedad como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Diferentes estudios han demostrado que la reducción del FEV1 puede ser un marcador adecuado para evaluar la modificación de la enfermedad en pacientes con asma. En este sentido, un estudio de seguimiento a 15 años sobre la función ventilatoria en adultos con asma demostró que la reducción media del FEV1 en pacientes sin asma se sitúa en los 22 ml/año, mientras que en adultos con asma es de 38 ml/año ($p < 0.001$).

✓ Elegir criterios de valoración apropiados

- Mejoras en las **medidas de la enfermedad y los síntomas** (p. ej. FEV1, FEM, exacerbaciones, control del asma, calidad de vida)
- Reducción de los **biomarcadores específicos de la inflamación** de las vías respiratorias (por ejemplo, eosinófilos en esputo/sangre, FENO, IgE)
- Cambio en las **anomalías estructurales de las vías respiratorias** (grosor de la pared de las vías respiratorias, área ASM)
- Reducción de los **biomarcadores implicados en la remodelación** (por ejemplo, galectina-3, FGF2)

✓ Elegir una duración adecuada del ensayo.

- Considerar **ensayos de ≥ 1 año**
- Considerar estudios de **seguimiento tras el cese del fármaco**

✓ Tener en cuenta consideraciones especiales para los ensayos pediátricos

- Seleccionar criterios de **valoración no invasivos**
- Tener en cuenta las **diferencias fisiológicas** relacionadas con la edad, patología y metabolismo de los fármacos

✓ Considerar la inclusión de pacientes con comorbilidades en los ensayos

Tabla 1. Consideraciones en los estudios de modificación de la enfermedad en asma (traducido de Busse W, European Respiratory Review, 2022) (3).

Además, existe una correlación entre el descenso del FEV1 y la tasa de exacerbaciones graves, siendo mayor la caída de FEV1 en pacientes con dos o más exacerbaciones que en los que no las presentan (4). Sin embargo, existe cierta controversia en la evaluación del FEV1 para valorar la evolución de la enfermedad con los tratamientos biológicos. Algunos autores consideran que parte de los estudios de valoración del FEV1 con tratamientos biológicos se realizan durante un periodo de un año de seguimiento y dos mediciones de FEV1. Sin embargo, se ha observado que, en ocasiones, se produce una caída en este parámetro espirométrico a partir del año de tratamiento biológico. Es por ello por lo que consideran necesario que las evaluaciones a este respecto tengan una duración superior a un año (5).

Por otro lado, la aparición de los fármacos biológicos ha planteado nuevas hipótesis sobre los fenómenos de inflamación y remodelado que se producen en el asma. Tradicionalmente se ha considerado que ciclos repetidos de inflamación en pacientes con asma conducen a la aparición de remodelado, agravando la sintomatología. Sin embargo, recientemente se ha propuesto una hipótesis alternativa en la que la inflamación y el remodelado podrían estar desencadenadas por el mismo problema subyacente, pero progresar de forma independiente (6). Por tanto, de confirmarse esta nueva hipótesis, esto tendría consecuencias en la posición que ocupan los fármacos biológicos en los algoritmos terapéuticos.

2. FISIOPATOLOGÍA

Impacto de la IL-5 y de la inflamación eosinofílica en la función pulmonar

La interleucina 5 (IL-5) es la principal citoquina implicada en la proliferación, maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos, que provocan la inflamación de las vías respiratorias y juega un papel fundamental en la inflamación de tipo 2 en el asma (7). En los últimos años, se ha comprobado que la participación de la IL-5 en el asma tiene repercusión más allá de las implicaciones mencionadas.

La activación de los eosinófilos por la IL-5 puede derivar en la formación de tapones de moco a través de un proceso de muerte celular con trampas extracelulares de los eosinófilos conocido como EETosis. En este sentido, ante determinados estímulos, el núcleo del eosinófilo puede perder su forma bilobular, desintegrándose su envoltura nuclear y rompiéndose la membrana plasmática, lo que produce que el ADN del eosinófilo y los gránulos contenidos en él se derramen, dando lugar a estas trampas de ADN (8). Estas trampas se combinan con los cristales de Charcot-Leyden produciendo un aumento de la viscosidad del moco. Característicamente, estos tapones de moco son pegajosos, lo que dificulta su expulsión y favorece la obstrucción de las vías respiratorias (9-11). Además de incrementar la viscosidad del moco, la inflamación eosinofílica puede contribuir a la obstrucción de las vías aéreas mediante el incremento en la producción del moco. En este sentido, se ha observado que el cambio en el recuento de eosinófilos en sangre se asocia con cambios en la puntuación del moco evaluado mediante TC de tórax multicorte, y este cambio de puntuación tiene repercusión en el FEV1, asociándose con un descenso del mismo (12). Asimismo, la eosinofilia persistente en sangre se ha asociado con una peor función pulmonar, observándose valores de FEV1, FEV1/FVC y FEF25-75 post broncodilatador, significativamente menores en pacientes con eosinofilia persistente o intermitente que pacientes sin eosinofilia (13). Es importante mencionar que estas alteraciones no son exclusivas de pacientes con asma grave. Los niveles de eosinófilos y la IL-5 en esputo también se han asociado con un deterioro acelerado de la función pulmonar en pacientes con asma leve (14).

El tratamiento con mepolizumab (anti IL-5) tiene capacidad de actuar en los mecanismos mencionados y modificar la evolución de la enfermedad. En este aspecto, diferentes estudios han evaluado el impacto de mepolizumab en la evolución y conservación de la función pulmonar. En un análisis longitudinal de pacientes asmáticos graves incluidos en el Registro Belga de Asma Grave con al menos 2 visitas con un mínimo de

12 meses de diferencia, se compararon las características de los pacientes con y sin deterioro del FEV1 post broncodilatación a lo largo del tiempo, observándose que la terapia adicional con anti-IL-5 en el asma eosinofílica grave se asocia con una disminución atenuada del FEV1, siendo este resultado independiente de otras variables como las exacerbaciones, entre otros (15). Por otro lado, como parte del estudio REDES (REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils), se evaluó la conservación de la función pulmonar en pacientes con asma grave agrupados en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de asma. Se establecieron dos grupos estableciendo el punto de corte en 20 años desde el diagnóstico. A nivel basal, se observó que los pacientes en el grupo de <20 años desde el diagnóstico presentaban un mayor FEV1 pre broncodilatador en porcentaje (66,80% vs 73,35%) y en litros (1,98 L vs 1,76 L). El tratamiento con mepolizumab indujo mejoras en el FEV1 en ambos grupos, aunque fueron mayores en los pacientes con menos tiempo de evolución de la enfermedad (240 ml vs 170 ml). Además, el porcentaje de pacientes que alcanzaron un FEV1 en porcentaje sobre el teórico de al menos el 80% también fue mayor en el grupo de <20 años (64,87% vs 44,5%) (16). Estos resultados refuerzan que el tratamiento con mepolizumab puede modificar la historia natural de la enfermedad.

Impacto de la IL-5 y de la inflamación eosinofílica en la remodelación de las vías respiratorias en el asma

El remodelado de las vías respiratorias se caracteriza por una serie de cambios estructurales que acontecen en la vía respiratoria relacionada con diversas enfermedades, entre ellas el asma. Los cambios estructurales producidos en el asma se resumen en la Figura 1.

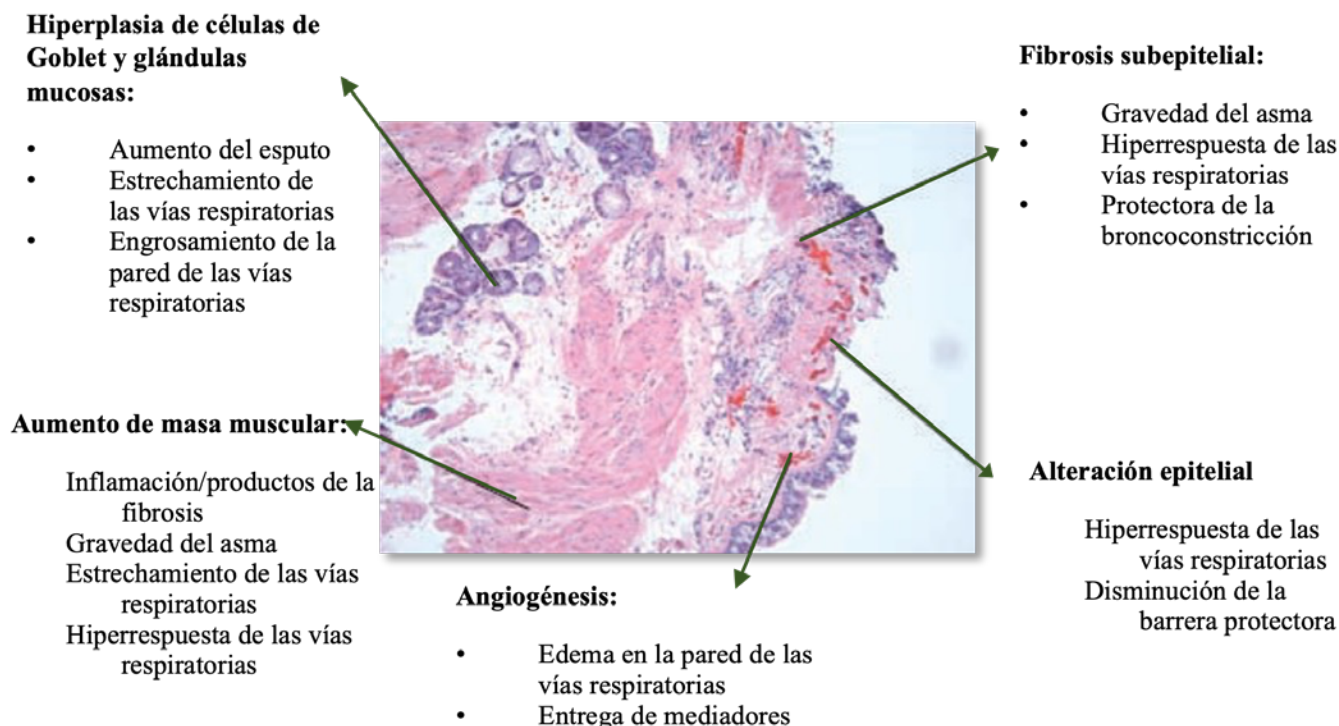


Figura 1. Características del remodelado de la vía respiratoria en asma (modificado de Bergeron C, Can Respir J. 2010) (17).

Estos cambios de remodelación contribuyen al engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias y, consecuentemente, conducen al estrechamiento de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial,

edema de las vías respiratorias e hipersecreción mucosa. La remodelación de las vías respiratorias se asocia con malos resultados clínicos entre los pacientes asmáticos (17). En este sentido, el TGF- β es uno de los principales mediadores que intervienen en la remodelación tisular del pulmón asmático. Esta citocina profibrótica es producida por varias células, entre ellas los eosinófilos, e interviene en los cambios epiteliales, la fibrosis subepitelial, la remodelación del músculo liso de las vías respiratorias y los cambios microvasculares.

Se ha observado que la expresión de células TGF- β 1 ARNm es mayor en pacientes con asma grave que en asma leve y en controles sanos, existiendo mayor fibrosis subepitelial en estos pacientes (18).

El tratamiento con mepolizumab ha demostrado tener efectos positivos sobre el remodelado de las vías respiratorias. A este respecto, la comparación de biopsias bronquiales de pacientes con asma leve antes y tras 10 semanas de tratamiento demostró una reducción de la expresión de células TGF- β ARNm. Asimismo, el tratamiento con mepolizumab redujo la expresión de proteínas de la matriz extracelular implicadas en el remodelado como el procolágeno III, tenascina y lumicano (19). El efecto de mepolizumab a distintos niveles del remodelado objetivado en diferentes estudios se resume en la tabla 2.

Disminución de la extensión del depósito de proteínas de la matriz extracelular (20).
Reducción del área del músculo liso en la vía respiratoria (21)
Mejora de la integridad epitelial (21)
Reducción de los eosinófilos (21)
Disminución de la expresión de TGF- β en la vía respiratoria (19, 22)

Tabla 2. Efecto de mepolizumab en la remodelación de las vías respiratorias en asma

3. CONCLUSIONES

- La IL-5 y la inflamación eosinofílica impactan en la función pulmonar e intervienen en el remodelado de la vía respiratoria a través de diversos mecanismos.
- El tratamiento con mepolizumab puede incluir en la función pulmonar y la remodelación.
- El tratamiento precoz con mepolizumab podría mejorar el pronóstico de los pacientes.

4. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW, Jackson DJ, Nair P, Buhl R, et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet*. 2022;399(10335):1664-1668.
- 2- Levy BD, Noel PJ, Freemer MM, Cloutier MM, Georas SN, Jarjour NN, et al. Future Research Directions in Asthma. An NHLBI Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1366-72
- 3- Busse WW, Melén E, Menzies-Gow AN. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210183.

- 4- Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Tanaka A, Kanai K, Kikuchi T, et al. Progression of Irreversible Airflow Limitation in Asthma: Correlation with Severe Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):759-64.e1.
- 5- Nolasco S, Campisi R, Crimi N, Crimi C. Are we overlooking the lung function in the definition of severe asthma remission? *Pulmonology*. 2023:S2531-0437(23)00202-7.
- 6- Wang KCW, Donovan GM, James AL, Noble PB. Asthma: Pharmacological degradation of the airway smooth muscle layer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020;126:105818.
- 7- Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 7.
- 8- Ueki S, Melo RC, Ghiran I, Spencer LA, Dvorak AM, Weller PF. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*. 2013;121(11):2074-83.
- 9- Howell I, Howell A, Pavord ID. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J Exp Med*. 2023;220(7):e20221212.
- 10- Ueki S, Konno Y, Takeda M, Moritoki Y, Hirokawa M, Matsuwaki Y, et al. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):258-267.
- 11- Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, Gevaert E, Aegerter H, Percier JM, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science*. 2019;364(6442):eaaw4295.
- 12- Tang M, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML, Huang BK, et al. Mucus Plugs Persist in Asthma, and Changes in Mucus Plugs Associate with Changes in Airflow over Time. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):1036-1045.
- 13- Azim A, Newell C, Barber C, Harvey M, Knight D, Freeman A, et al. Clinical evaluation of type 2 disease status in a real-world population of difficult to manage asthma using historic electronic healthcare records of blood eosinophil counts. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):811-820.
- 14- Marc-Malovrh M, Camlek L, Škrjat S, Kern I, Fležar M, Dežman M, et al. Elevated eosinophils, IL5 and IL8 in induced sputum in asthma patients with accelerated FEV1 decline. *Respir Med*. 2020;162:105875.
- 15- Graff S, Brusselle G, Hanon S, Sohy C, Dupont L, Peche R, et al. Anti-Interleukin-5 Therapy Is Associated with Attenuated Lung Function Decline in Severe Eosinophilic Asthma Patients From the Belgian Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):467-477.
- 16- Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, Martínez Moragón E, Banas Conejero D, Sánchez Herrero MG; REDES Study Group. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs*. 2021;81(15):1763-1774. Erratum in: *Drugs*. 2021;81(16):1949-1951.

- 17- Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J*. 2010;17(4):e85-93.
- 18- Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(3):326-33.
- 19- Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, Barnes N, Robinson D, Kay AB. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003;112(7):1029-36.
- 20- Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res*. 2022;8(3):00576-2021.
- 21- Domvri K, et al. Effect of Mepolizumab on airways remodeling in patients with late-onset severe eosinophilic asthma and fixed obstruction (preliminary data of the MESILICO study). *ERS 2023*. Poster #3152
- 22- Balzar S, Chu HW, Silkoff P, Cundall M, Trudeau JB, Strand M, Wenzel S. Increased TGF-beta2 in severe asthma with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):110-7.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR
EN PACIENTES CON ASMA GRAVE
EN TRATAMIENTO CON BENRALIZUMAB**

**A. Muro Noa
I. P. Schmolling Arejola
A. Gómez Garrido
J. Delgado Romero
A. Ramírez Jiménez
P. Guardia Martínez.**

**UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla**

24

1. INTRODUCCIÓN

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

Según las guías diagnósticas más recientes, debe iniciarse el proceso diagnóstico de asma comprobando mediante espirometría con prueba broncodilatadora el patrón obstructivo ($FEV_1/FVC < 0.7$) o normal ($FEV_1/FVC > 0.7$) y/o respuesta broncodilatadora positiva (FEV_1 mayor o igual al 12% del basal y volumen mayor o igual a 200 ml con respecto al basal o aumento del 10% del valor teórico de FEV_1 o FVC). Si no se confirmase el diagnóstico mediante espirometría con prueba broncodilatadora, tenemos varias herramientas para el diagnóstico, como la demostración de inflamación de la vía aérea mediante la determinación de la Fracción exhalada Óxido Nítrico ($FeNO > 40$ ppb), prueba de broncoconstricción, variabilidad del flujo espiratorio máximo $> 20\%$ o normalización del patrón obstructivo tras corticoterapia (1).

Tras establecer el diagnóstico de asma, se estratifica la gravedad y control de la enfermedad, mediante los niveles de FEV_1 , necesidad de tratamiento y Asthma Control Test (ACT). Estableceremos dentro de la gravedad del asma, como asma leve aquellos pacientes que se encuentren en los escalones 1 y 2 de las guías GEMA y GINA, asma moderada en escalones 3 y 4 de las guías Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) y Global Initiative for Asthma (GINA) y asma grave en escalones 5 y 6 de la guía GEMA y 5 de la guía GINA (1,2). Para la valoración del control del asma usaremos el ACT, que se trata de un cuestionario en el cual, a través de 5 preguntas, con respecto a la clínica y percepción del paciente de su enfermedad en las últimas 4 semanas, estableceremos si presenta control de la enfermedad ($ACT > 20$) con clara evidencia de mayor control de su enfermedad y mejor prescripción de tratamiento según escalón terapéutico mediante su uso (3).

Definiríamos como asma grave, es aquella que requiere múltiples fármacos y en altas dosis para mantener el control, o aquella que permanece mal controlada a pesar de estos escalones de tratamiento (1,2).

En pacientes con asma grave, que tras realizar una escalada terapéutica paulatina con LABA (Long Acting Beta Agonist), LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist), corticoides inhalados a altas dosis, tratamientos coadyuvantes como antileucotrienos y no alcanzar el control de la enfermedad, estaría indicado valorar la introducción de tratamientos biológicos, según las guías terapéuticas más recientes (1,2). Es importante previo a plantear esta escalada terapéutica, verificar que el paciente realiza correctamente la técnica inhalada, comprobar la adherencia terapéutica del paciente a través del control de dispensación farmacológica y constatar que todas las comorbilidades posibles se encuentran estabilizadas. Posteriormente habría que individualizar tratamiento según el perfil del paciente y fenotipar su enfermedad para obtener una respuesta clínica adecuada.

Distinguiremos distintos fenotipos dentro del asma grave no controlado, según su etiopatogenia vaya más ligada a una respuesta T2, relacionada con eosinofilia en sangre (mayor o igual a 150 Eosinófilos/microlitro) y esputo ($> 3\%$ Eosinófilos) e inflamación en vía aéreas (determinada por $FeNO > 25$ ppb), y por el contrario el asma no T2, no relacionado con estos biomarcadores. A parte se valora, dentro de la respuesta T2, las posibles sensibilizaciones alérgicas a neumoalérgenos.

En paciente con asma grave alérgica y eosinofilia (>300 cel/microlitro) tenemos un amplio abanico de opciones terapéuticas con respecto a tratamiento con biológicos, contando con Omalizumab (antiIgE), Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab (inhibiendo la vía de señalización IL-5), Dupilumab (inhibe la vía de señalización IL-4 e IL-13) y Tezepelumab (inhibiendo acción de la alarmina TSLP) (4).

Benralizumab se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa directamente uniéndose a la cadena alfa del receptor de IL-5, inhibiendo la proliferación de eosinófilos y basófilos (5).

Según diversos estudios realizados en pacientes con asma grave eosinofílica tras 24 meses de tratamiento con Benralizumab, se obtuvo una disminución del número de eosinófilos, gran ganancia volúmenes, mejoría de la percepción de la enfermedad con el cuestionario ACT, reducción del uso de corticoides orales y número de exacerbaciones (6).

2. OBJETIVO

Valoración de la función pulmonar a través de Espirometría Basal Forzada (EBF) con Prueba Broncodilatadora (PBD) en pacientes con asma grave y tratamiento biológico con Benralizumab, a los 3 años de haber iniciado el tratamiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo que recogió los volúmenes (Capacidad Vital Forzada (FVC), Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)) en EBF con PBD en la consulta previa a la administración de la primera dosis y en consulta de revisión a los 3 años de inicio del tratamiento con Benralizumab. El fin de esta cuantificación fue valorar la diferencia de volúmenes pulmonares tras la administración Benralizumab.

4. RESULTADOS

Se recogió una muestra de 13 pacientes diagnosticados de asma persistente grave eosinofílica, en tratamiento con Benralizumab desde 3 años antes, con una distribución según género de 10 mujeres (77%) y 3 hombres (23%). La ganancia de volúmenes media tras 3 años de tratamiento fue de +170cc en FVC y + 250cc en FEV1. La relación FVC/FEV1 media al iniciar el tratamiento era de 64.91 y final de 68.58. En la prueba broncodilatadora había una disminución de ganancia de volumen de FEV1 de 3.84%, con respecto al inicio de tratamiento.

5. DISCUSIÓN

Normalmente los criterios establecidos para el seguimiento y valorar la respuesta mantenida al tratamiento biológico y remisión de la enfermedad se ha basado en la disminución del número de exacerbaciones, el test ACT o en la respuesta a biomarcadores como eosinófilos. Con la comparación de volúmenes pulmonares siguiendo una línea temporal en el tratamiento del paciente, estamos usando una herramienta más objetiva de la respuesta al tratamiento biológico.

Es conocido que se produce una pérdida fisiológica de FEV1 de unos 20 ml anuales en personas sin enfermedad pulmonar crónica a partir de los 30 años (8) y en pacientes asmáticos se ha llegado a objetivar un descenso de 25,5 ml anuales (9). Además, algunos pacientes asmáticos experimentan un importante

deterioro de su función pulmonar a lo largo del tiempo (10), que se asocia con características de enfermedad grave como disnea persistente, mala calidad de vida, aumento de los costos de atención médica y muerte prematura (10,11). Diversos factores se han asociado con alteración de la función pulmonar en pacientes asmáticos, como factores genéticos o factores ambientales, como el contacto con el humo de tabaco, que pueden jugar un papel en la predicción de la función pulmonar y la velocidad de disminución de la función pulmonar en la edad adulta (12,13).

Sin embargo, parece evidente que el asma no controlada y, particularmente, la presencia de exacerbaciones lo suficientemente grave como para requerir corticosteroides orales (OCS) o que precisen hospitalización son las causas principales y potencialmente modificables del deterioro acelerado de la función pulmonar en el paciente asmático. Las vías causales surgen de los procesos inflamatorios que subyacen en los episodios de exacerbación, que pueden llevar a cambios estructurales permanentes en el tejido pulmonar conocidos como remodelación de las vías respiratorias (14).

Los resultados de nuestro estudio deben valorarse también bajo esta perspectiva: los pacientes asmáticos graves tratados con Benralizumab no solamente no han perdido función pulmonar (medida por FEV1) durante 3 años, sino que se ha producido una ganancia significativa.

6. CONCLUSIONES

El tratamiento con, Benralizumab, específicamente dirigido contra el receptor de IL-5, tiene un efecto positivo reduciendo el nivel de obstrucción a largo plazo de vías aéreas en pacientes con asma persistente grave eosinofílica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *Open Respir Arch.* 2023;5(4):100277.
2. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J.* 2021;59(1):2102730.
3. García-Giralda L, Quiralte Enríquez J, Sánchez Herrero MG, López Peral JC, Aracil J. Impacto de la administración del cuestionario Asthma Control Test en atención primaria sobre la puntuación de control del asma [Impact of administering the Asthma Control Test questionnaire on rating asthma control in primary health care]. *Aten Primaria.* 2013;45(10):522-7.
4. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022 [Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update]. *Open Respir Arch.* 2022;4(3):100192.
5. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Canonica GW, Cazzola M. Benralizumab for the treatment of asthma. *Drugs Today (Barc).* 2017;53(12):633-645

6. Pelaia C, Busceti MT, Crimi C, Carpagnano GE, Lombardo N, Terracciano R, et al. Real-Life effects of benralizumab on exacerbation number and lung hyperinflation in atopic patients with severe eosinophilic asthma. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110444.
7. Ruiz-Peñaloza MA, López-Tiro JJ, Ortiz-Monteón ZE, García-Rosas C. [Control de asma grave predominantemente eosinofílica con el uso de anti IL-5]. *Rev Alerg Mex.* 2023;70(4):199.
8. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, et al. Rate of normal lung function decline in age in adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open* . 2019;9(6):e028150.
9. Soremekun S, Heaney LG, Skinner D, et al. *Thorax* . 2023;78(7):643-52.
10. Sears MR. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;30:411–3.
11. Calhoun WJ, Haselkorn T, Miller DP, et al. Asthma exacerbations and lung function in patients with severe or difficult-to- treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1125–7.
12. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018;6:535–44.
13. Arshad SH, Hodgekiss C, Holloway JW, et al. Association of asthma and smoking with lung function impairment in adolescence and early adulthood: the Isle of Wight birth cohort study. *Eur Respir J* 2020;55:1900477.
14. Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin Sci* 2005;108:463–77.



ALERGIA A FÁRMACOS

24

ENCUENTROS EN ALERGOLOGÍA

Revista científica creada por

A L E R G O S U R

en Andalucía en torno a la Alergología

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**ALERGIA A FÁRMACOS: CUALQUIERA PUEDE
SER CULPABLE MIENTRAS NO SE DEMUESTRE
LO CONTRARIO (CREA 2024)**

**P. Serrano Delgado
B. Ruiz León
G. Vicens Novell
A. Puig Fuentes**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba**

24

1. CASO CLÍNICO

Con el presente caso se quiso ilustrar el tema a tratar:

Varón 49 años con hipotiroidismo que controla con Eutirox como único antecedente personal destacable.

Motivo de consulta:

En junio-22 por lumbalgia nos comenta que recibe tratamiento con Dexketoprofeno y Metamizol inyectable. A los 30 minutos presenta prurito palmoplantar, urticaria generalizada y disnea intensa. Los síntomas mejoran tras adrenalina im, antihistamínicos y corticoides parenterales. Dos semanas antes había tolerado estos fármacos y no los ha vuelto a tomar desde la reacción.

Se redirige la anamnesis y se confirma que no existe ingesta previa de alimentos ni picaduras de insectos. No cofactores asociados (ejercicio, infección, alcohol, estrés).

Se revisa la historia clínica digital del episodio de urgencias donde consta que el paciente recibió tratamiento con Dexketoprofeno, Metamizol y Diazepam.

2. INTRODUCCIÓN

La alergia a fármacos supone para los alergólogos un verdadero reto. A día de hoy no disponemos de una prueba "ideal" que nos facilite la ardua tarea de descifrar cual fue o no el fármaco implicado en una determinada reacción alérgica.

Nuestra mayor arma terapéutica es, y debe serlo siempre (por muy experimentados que creamos ser), una adecuada ANAMNESIS. Esto que, a priori, cualquiera puede realizar, implica tener amplios conocimientos de farmacología, así como de inmunología. Una mala diagnosis derivada de un interrogatorio insuficiente de nuestro paciente puede conducir tanto a un riesgo real para él como a una prescripción no adecuada de otros fármacos (suponiendo ello mayor gasto sanitario).

Cuando nos enfrentamos a un caso de posible alergia a fármacos donde el paciente relaciona el uso de determinados medicamentos con la aparición, de forma inmediata, de síntomas de anafilaxia nuestro primer planteamiento debe ser reorientar la anamnesis en sentido contrario: "tengo un paciente con síntomas de anafilaxia y los fármacos pueden ser la causa de ello". Por ello no debemos de perder de vista todas aquellas causas posibles de anafilaxia, tanto mediadas inmunológicamente (IgE o no IgE) como de mecanismo no inmunológico o incluso idiopático e incluirlas en nuestra anamnesis inicial. Los cofactores (aquellos elementos que actúan amplificando la reacción alérgica) tampoco hay que perderlos de vista en nuestra anamnesis inicial.

Posteriormente disponemos de diversas herramientas diagnósticas que nos ayudan a establecer cuál fue la causa del problema de nuestro paciente. Las utilizaremos en función del mecanismo inmunológico que sospechemos que está implicado en la reacción acontecida. Así disponemos de pruebas cutáneas (prick-test, intradermorreacciones, pruebas epicutáneas), métodos in vitro (determinación de IgE específica, test de activación de basófilos, test de transformación linfoblástica) y las pruebas de exposición controlada como gold standard. Más valiosas que todas ellas tenemos en nuestra mano, y al golpe de click, toda la información clínica de nuestro paciente.

La digitalización de la información médica nos permite disponer de episodios clínicos anteriores, así como la consulta de dispensación de fármacos (tanto ambulatorios como de episodios de hospitalización). En el caso de nuestro paciente, la ausencia de consulta de estos datos clínicos digitalizados hubiera conllevado probablemente a un mal diagnóstico.

3. ALERGIA A BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas son agentes hipnóticos que se utilizan en clínica desde 1960 como sedantes, ansiolíticos o para tratar las convulsiones, los estados de abstinencia o la agitación asociada a drogas.

Son pocos los casos de alergia a estos fármacos publicados. Las primeras reacciones documentadas fueron reacciones cutáneas (urticaria, angioedema, exantema macular, fotoalergia, púrpura, eritema multiforme) causadas por clordiazepóxido, diazepam y flurazepam. La primera anafilaxia causada por diazepam se publicó en el año 1977(1). Años más tarde se publica un nuevo caso de alergia a esta benzodiazepina en el que se mencionaba la positividad a las pruebas cutáneas(2). Martínez-Tadeo y Pérez-Rodríguez informaron de un caso de urticaria tras la ingesta oral de tetrazepam que se confirmó con un test de exposición controlada (previa negatividad de las pruebas cutáneas). En este caso se estudió la reactividad cruzada con otras benzodiazepinas realizando pruebas cutáneas con midazolam y diazepam, con resultados negativos. Los autores sugieren un patrón selectivo de sensibilización(3). Entre los años 1992 y 2015 son varios los casos publicados de alergia a Midazolam. En la mayoría de ellos se informan como positivas las pruebas cutáneas a este fármaco (4-10).

Recientemente Nucera y col. ha publicado una serie de 5 casos de alergia a midazolam diagnosticados tras positividad en las pruebas cutáneas(11). En los últimos años se han publicado varios casos de anafilaxia inducida por remimazolam confirmándose el diagnóstico de alergia a este fármaco en algunos de ellos, bien tras pruebas cutáneas o test de exposición controladas positivas. No queda bien definida, en estos trabajos publicados, la posibilidad de reactividad cruzada con midazolam (benzodiazepina de estructura química similar)(12).

Por tanto, las benzodiazepinas son fármacos que no podemos menospreciar en caso de una reacción medicamentosa como posibles agentes etiológicos de la misma. Una anamnesis detallada y correcta es el punto clave inicial del estudio de estos pacientes mientras que las pruebas cutáneas (prick-test e intradermorreacción) siguen siendo la primera línea en el diagnóstico de hipersensibilidad de tipo inmediato. El test de activación de basófilos debe usarse de forma complementaria a las pruebas cutáneas en pacientes con reacciones anafilácticas, especialmente si se supone que es un mecanismo mediado por IgE y las pruebas cutáneas no son concluyentes.

Dada la baja prevalencia de alergia a estos fármacos no existen estudios que hayan evaluado la reactividad cruzada. Es por ello que si se requiere una benzodiazepina alternativa se recomienda una que previamente haya tolerado el paciente o aquella que confirmemos su tolerancia tras un test de exposición controlado negativo. A día de hoy no existen protocolos de desensibilización a las benzodiazepinas.

4. RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

A nuestro paciente se le planteó realizar estudio de alergia a fármacos que aceptó previa firma del consentimiento informado.

Se determinó triptasa basal con resultado de 4,3 ng/ml.

Se solicitó inicialmente un test de activación de basófilos (TAB) frente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) implicados y frente a diversas Benzodiazepinas. Se obtuvo un resultado negativo para los AINES solicitados (Dexketoprofeno y Metamizol). Respecto a las benzodiazepinas el BAT resultó POSITIVO para Diazepam y Clonazepam y negativo para Bromazepam, Lorazepam y Midazolam.

Se confirmó tolerancia a Dexketoprofeno y Metamizol mediante un test de exposición controlado negativo (previa confirmación de la negatividad en Prick-test e IDR frente a estos fármacos). Respecto a las benzodiazepinas se realizó un test de exposición controlada frente a Lorazepam que resultó negativo.

El paciente se diagnosticó de Alergia a Benzodiazepinas (Diazepam y Clonazepam) permitiéndose el uso de Lorazepam. Se descartó alergia a AINES (Dexketoprofeno y Metamizol).

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Allergy to diazepam. Br Med J 1977 12;1(6058):444.
2. Asero R. Hypersensitivity to diazepam. Allergy 2002;57(12):1209-9995.2002.23893_1.x.
3. Martínez-Tadeo JA PE. Anafilaxia causado por tetrazepam sin reactividad cruzada con otras benzodiazepinas. Ann Alergia Asma Inmunol.2012;108: 284–285.
4. Yakel DLJ, Whittaker SE, Elstad MR. Midazolam-induced angioedema and bronchoconstriction. Crit Care Med 1992;20(2):307-308.
5. Shin JG, Hwang JH, Lee BS, Park HJ, Lee SH, Lee JN, et al. A case of midazolam anaphylaxis. Clin Endosc 2014;47(3):262-265.
6. Fujita Y, Ishikawa H, Yokota K. Anaphylactoid reaction to midazolam. Anesth Analg 1994;79(4):811-812.
7. Shrivastava S. An experience with midazolam anaphylactoid reaction. J Anesth 2012;26(4):642-643.
8. Hwang J, Jeon Y, Na H, Lee J, Choi S, Jung SH. Midazolam hypersensitivity during the transportation to theater -A case report-. Korean J Anesthesiol 2010;59 Suppl (Suppl):1.
9. George C, Williams A. Anaphylaxis with midazolam - Our experience. Indian J Anaesth 2011;55(6):630-631.
10. Ayuse T, Kurata S, Ayuse T. Anaphylactoid-like Reaction to Midazolam During Oral and Maxillofacial Surgery. Anesth Prog 2015;62(2):64-65.
11. Nucera E, Parrinello G, Buonomo A, Aruanno A, Rizzi A. Allergic reactions to midazolam: A case series from an Italian allergy unit. Allergol Immunopathol (Madr) 2021;49(4):167-170.
12. Lee S, Park J, Kim NH, Hong H, Sohn KH, Kang HY, et al. Remimazolam Anaphylaxis during Induction of General Anesthesia Confirmed by Provocation Test-A Case Report and Literature Review. Medicina (Kaunas) 2023;59(11):1915.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA EXITOSA
A TEMOZOLOMIDA EN UNA
PACIENTE ONCOLÓGICA**

**L. Ruiz del Barrio
I. M. Domínguez Romero
E. Menéndez Rivero
R. Picos Baliña
R. Cárdenas Contreras**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.**

24

1. RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad retardadas a medicamentos representan un desafío clínico en el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM) con Temozolomida. Este artículo revisa la estrategia de desensibilización rápida como una opción terapéutica efectiva para pacientes que experimentan estas reacciones. Se discute la implementación y los beneficios de la desensibilización rápida, destacando su capacidad para mantener la continuidad del tratamiento mientras se minimizan los riesgos asociados a reacciones adversas severas (1).

Describimos un caso de pauta de desensibilización a Temozolomida tras reacción exantemática en paciente oncológica llevada a cabo con éxito.

2. INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más agresivo en adultos, caracterizado por su alta tasa de proliferación y resistencia a tratamientos convencionales. El tratamiento estándar incluye la resección quirúrgica cuando es posible, seguido de radioterapia y quimioterapia con Temozolomida, un agente alquilante oral que atraviesa la barrera hematoencefálica y que ha demostrado prolongar la supervivencia en estos pacientes (2).

El uso de Temozolomida puede verse restringido por la aparición de diversas reacciones adversas, que van desde reacciones cutáneas simples como exantemas hasta manifestaciones más severas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, aunque estas últimas son menos frecuentes (3).

Entre los efectos secundarios más comunes se destacan náuseas y vómitos, junto con mielosupresión severa caracterizada por trombocitopenia y neutropenia. Además, se han documentado reacciones adversas como urticaria (4), erupción cutánea descamativa (5), anafilaxia (6) y pneumonitis (7).

3. CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 72 años diagnosticada de Glioblastoma multiforme grado 4. Intervenida el 25 de agosto de 2023, posteriormente inició tratamiento radioterápico de 30 sesiones diarias junto con Temozolomida 100 mg/día. A las dos semanas tras pauta de 21 días seguidos con descanso posterior de 7 días y reinicio del ciclo comenzó con cuadro exantemático pruriginoso en abdomen que cedió tras corticoterapia en un lapso de 3 días por lo que se suspendió el tratamiento.

Un mes más tarde inició nuevo ciclo de Temozolomida 200mg/día. Al cuarto día presentó exantema pruriginoso en zona abdominal, sin descamación ni ampollas por lo que se decide nuevamente suspender el tratamiento.

Realizamos pruebas epicutáneas, prick e intradermorreacción con lectura tardía con Temozolomida y los resultados fueron los siguientes:

- Pruebas epicutáneas: Negativas
- Pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción con lectura tardía: Negativos
- Hasta ahora se han realizado dos pautas de desensibilización de 12 pasos en dos ciclos diferentes con buena tolerancia.

- La pauta de desensibilización de dosis crecientes de Temozolamida que se estableció en el protocolo fue 0,035 mg, 0,07 mg y 0,15 mg a concentración de 0,025 mg/ml seguido de 0,3 mg, 0,75 mg, 1,25 mg y 2,5 mg a concentración de 0,25 mg/ml y finalmente dosis de 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 30 mg y 100 mg a concentración de 5 mg/ml en intervalos de 30 minutos cada uno. Durante todo el proceso no se observaron signos de hipersensibilidad, siendo bien tolerado el tratamiento.

4. DISCUSIÓN

La desensibilización rápida emerge como una estrategia efectiva en el manejo de reacciones de hipersensibilidad retardadas a medicamentos, particularmente destacada en el caso de Temozolomida para el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM). En el contexto clínico presentado, la paciente experimentó un exantema pruriginoso durante dos ciclos de tratamiento con Temozolomida, lo cual inicialmente resultó en la suspensión del fármaco debido al riesgo de reacciones adversas severas.

Las pruebas cutáneas convencionales fueron negativas, lo cual refleja los desafíos diagnósticos asociados con las hipersensibilidades retardadas. Ante la necesidad de continuar con el tratamiento de Temozolomida para el manejo del GBM, se optó por implementar una desensibilización rápida. Este enfoque implica la reintroducción gradual y controlada del medicamento mediante la administración de dosis crecientes en intervalos cortos, bajo supervisión clínica (8).

La efectividad de la desensibilización rápida radica en su capacidad para prevenir reacciones adversas graves mientras se permite la administración continua del tratamiento esencial(9).

A diferencia de los protocolos tradicionales que pueden extenderse a varias semanas, la desensibilización rápida acelera el proceso de adaptación del sistema inmunitario del paciente al fármaco, minimizando así el riesgo de reacciones inmediatas y tardías (10).

Este enfoque no solo asegura la seguridad del paciente durante la reintroducción del fármaco, sino que también optimiza la eficacia terapéutica al mantener la continuidad del tratamiento sin comprometer resultados clínicos (11).

Es crucial destacar que la personalización del protocolo de desensibilización rápida según la respuesta individual del paciente y la capacidad de respuesta rápida a cualquier signo de reacción adversa son elementos fundamentales a tener en cuenta en este caso (12).

La desensibilización rápida ofrece una serie de beneficios significativos en el manejo de pacientes con reacciones alérgicas retardadas a medicamentos. Permite la continuación ininterrumpida de tratamientos cruciales, evitando la interrupción que podría comprometer su eficacia. Además, acorta el tiempo necesario para alcanzar dosis terapéuticas seguras, lo cual es especialmente ventajoso en situaciones urgentes o críticas. Aunque acelerada, esta técnica se lleva a cabo bajo supervisión médica para minimizar riesgos de reacciones adversas graves, garantizando así un entorno seguro para el paciente.

Mantener una terapia efectiva con menor impacto en la vida diaria del paciente mejora su calidad de vida y bienestar general. Asimismo, la desensibilización rápida puede resultar en eficiencias en costos al reducir gastos asociados con hospitalizaciones prolongadas o tratamientos alternativos menos efectivos

5. CONCLUSIÓN

La desensibilización en reacciones farmacológicas retardadas representa un desafío en la práctica clínica, frecuentemente abordado mediante protocolos prolongados que se extienden a lo largo de varias semanas. En este contexto, presentamos un caso de desensibilización rápida con Temozolomida, una estrategia que ha demostrado ser eficaz y segura en nuestro paciente. Esta modalidad de tratamiento condensa el proceso en un período reducido de tiempo, posibilitando la reintroducción exitosa del medicamento. Este enfoque no solo optimiza la gestión de las reacciones adversas tardías, sino que también minimiza la interrupción del tratamiento antineoplásico vital para pacientes con glioblastoma multiforme.

La experiencia destaca la importancia de explorar la desensibilización rápida para mantener la continuidad del tratamiento, mejorando así los resultados terapéuticos y la calidad de vida del paciente.

Pas o	Dosis (mg)	Concentración (mg/ml)	Intervalo de Administración
1	0,035	0,025	30 minutos
2	0.07	0,025	30 minutos
3	0.15	0,025	30 minutos
4	0.3	0,25	30 minutos
5	0.75	0,25	30 minutos
6	1.25	0,25	30 minutos
7	2.5	0,25	30 minutos
8	5	5	30 minutos
9	12.5	5	30 minutos
10	25	5	30 minutos
11	50	5	30 minutos
12	100	5	30 minutos

Tabla 1. Pauta de desensibilización a Temozolamida en dosis crecientes de 12 pasos

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. N Engl J Med. 2021;384(8):776-783.
2. Stupp, R, Mason, W. P, Van den Bent, M.J, Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. New England Journal of Medicine, 2005;352(10):987-996.
3. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med. 2003;139(8):683-93.
4. Pothiawala S, Hsu MY, Yang C, Kesari S, Ibrahim OA. Urticarial hypersensitivity reaction caused by temozolomide. J Drugs Dermatol. 2010;9(9):1142-4.
5. Pick AM, Neff WJ, Nystrom KK. Temozolomide-induced desquamative skin rash in a patient with metastatic melanoma. Pharmacotherapy. 2008;28(3):406-9.

6. Monica RG, De las Heras Gozalo M, de la Barrera EH, Dominguez JS. Successful desensitization with temozolomide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(6):541-2.
7. Koschel D, Handzhiev S, Leucht V, Holotiuk O, Fisseler-Eckhoff A, Höffken G. Hypersensitivity pneumonitis associated with the use of temozolomide. *Eur Respir J.* 2009;33(4):931-4.
8. Phillips EJ, Mallal SA. Successful translation of severe delayed-type hypersensitivity reactions to practical diagnostic testing. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(7):735-743.
9. Gorski L, Wallace M, Deeter R, et al. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(6):1463-1470.
10. Macy E, Shu YH. Desensitization and oral tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):525-538.
11. Delluc A, Lavaud F, Desroys du Roure F, et al. Rapid drug desensitization with biologics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(1):78-90.
12. Mozzicato P, Dunkle L, Stark P, et al. Rapid desensitization in the management of chemotherapy hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):455-462.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**LA DESENSIBILIZACIÓN A LENALIDOMIDA
COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA: DOS
CASOS DE ÉXITO CON ESCALADA EN 5 DÍAS**

**I. M. Domínguez Romero
E. Menéndez Rivero
L. Ruiz-del Barrio
R. Picos Baliña
R. Ávila Castellano
M. J. Prados Castaño**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla**

24

1. INTRODUCCIÓN

El fármaco oral inmunomodulador lenalidomida es un derivado sintético de la talidomida que se utiliza en combinación con el corticoide dexametasona para tratar a pacientes con mieloma múltiple (1). Actúa induciendo la apoptosis de las células tumorales y estimulando la respuesta inmune del huésped a través de la activación de linfocitos T citotóxicos y células natural killers (2,3). Se administra vía oral en dosis de 25 mg durante 21 días consecutivos (ciclos de 28 días). La lenalidomida forma parte del grupo de los nuevos fármacos que han cambiado el paradigma del tratamiento del mieloma, mejorando su pronóstico de forma significativa en los últimos años. Los resultados en primera línea y en terapias de mantenimiento a bajas dosis han sido muy favorables. Aunque las reacciones adversas más graves asociadas son el tromboembolismo venoso y la neutropenia, se han descrito también los efectos adversos cutáneos, siendo una complicación conocida de la lenalidomida, con una prevalencia que varía del 6% al 43% (4).

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos no inmediatas están mediadas por células T. Las presentaciones clínicas más comunes son el exantema maculopapular y la urticaria retardada. Cuando no hay un agente alternativo disponible y el uso del medicamento responsable es necesario, la desensibilización al fármaco se convierte en la única opción para el manejo (5). Sin embargo, en la actualidad hay poca experiencia con reacciones cutáneas retardadas que involucren agentes quimioterapéuticos (6).

La desensibilización consiste en inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco antigénico mediante la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica deseada (7). Es por ello, que la desensibilización a lenalidomida constituye una importante alternativa segura y eficaz en los pacientes que presenten reacciones cutáneas y que deben continuar el tratamiento porque no se dispone de más alternativas terapéuticas o bien sólo de aquellas en las que se prefiera reservar para futuras líneas de tratamiento.

Se han publicado pocos datos sobre la desensibilización con lenalidomida. Los protocolos propuestos suelen ser largos (de entre 16 días y 7 meses), complicados y, a veces, clínicamente inaplicables (8-10). Una serie de casos en Japón informó de 5 pacientes que completaron con éxito su protocolo de desensibilización. Todos ellos toleraron la dosis objetivo sin reacciones adversas. El protocolo comenzó con una dosis de 2.5 mg administrada un día a la semana y luego aumentó lentamente la dosis en cada ciclo, alcanzando la dosis completa de 10 mg en aproximadamente 4 meses y 25 mg en 7 meses (9). En Turquía, se llevaron a cabo un protocolo de desensibilización de 16 días en 10 pacientes que habían experimentado reacciones de hipersensibilidad no inmediatas. El protocolo se realizó con una dosis inicial de 1/100 de la dosis objetivo, administrando 2 dosis diferentes cada día, a las 09:00 horas y a las 15:00 horas (11). Nosotros mostramos dos casos de desensibilización a la lenalidomida basado en un protocolo más corto con eficacia demostrada.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos dos pacientes que han sido sometidos a un proceso de desensibilización a lenalidomida en nuestra Unidad de Alergología del Hospital Virgen del Rocío, en Sevilla. La primera paciente, una mujer de 76 años con mieloma múltiple que, en 2021, tras comenzar tratamiento con lenalidomida experimenta exantema periauricular pruriginoso a los 7 días de inicio. Su hematólogo trató con antihistamínicos de segunda generación y corticoterapia oral, revolviéndose a los días. Se decidió cambiar línea de tratamiento hasta que en 2023, reintroducen pomalidomida, estructura química prácticamente igual a lenalidomida, presentando tras la toma de 2º comprimido la misma clínica: prurito en cuero cabelludo y eritema auricular.

Deciden continuar con premedicación (antihistamínicos), empeorando la clínica al siguiente comprimido: exantema parcheado en cabeza, frente y muslos.

Nuestro paciente 2, un varón de 55 años, con diagnóstico de mieloma múltiple en tratamiento activo con primer ciclo de lenalidomida, presenta al cabo de los 5 días de inicio, exantema pruriginoso de distribución universal, evidenciándose en análisis sanguíneo una eosinofilia (1000 células) no presente con anterioridad. Retiran el fármaco, pautan corticosteroides y antihistamínicos, remitiendo las lesiones en una semana y volviendo a valores en rango de normalidad los eosinófilos.

Ambos pacientes fueron sometidos a pruebas cutáneas con lenalidomida y pomalidomida en paciente 1, y posterior consenso de establecer pauta de desensibilización.

3. RESULTADOS

Realizamos a ambos pacientes prick-test e intradermorreacción (ID) con lenalidomida a diferentes concentraciones (0,025 mg/mL, 0,25 mg/ml, 2,5 mg/mL), con lectura inmediata y tardía, obteniéndose en todo resultado negativo. En el paciente 1 también se testaron prick-test e ID con pomalidomida. Además, en el caso del paciente 2 se realizaron pruebas epicutáneas con el fármaco, repitiéndose el mismo patrón: resultados negativos. Por tanto, pacientes 1 y 2 fueron sometidos a un proceso de desensibilización añadiendo premedicación con bilastina 20mg/12 horas y manteniendo el antihistamínico durante todo el proceso (Tablas 1 y 2). Durante la desensibilización se monitorizó tensión arterial y frecuencia cardíaca para asegurar la seguridad del procedimiento. El resultado fue satisfactorio, sin signos de reacción adversa, por lo que ambos pacientes pudieron completar los protocolos propuestos de lenalidomida sin aparición de signos de hipersensibilidad inmediata ni tardía.

Los dos pacientes toleraron su dosis objetivo (15mg). Actualmente reciben lenalidomida en ciclos de 21 días, con un intervalo libre de 1 semana entre ciclos, recibiendo las dosis en domicilio y sin necesidad de reanudar protocolo de desensibilización en cada ciclo; tan solo deben continuar con bilastina 20 mg diarios de forma concomitante y diaria.

4. CONCLUSIÓN

La desensibilización a lenalidomida parece ser una opción segura y una alternativa terapéutica en pacientes con una forma leve de hipersensibilidad cutánea no solo en reacciones IgE mediada sino también en reacciones tardías tipo exantema o urticaria retardada . Este protocolo simple, corto y efectivo que hemos llevado a cabo en los dos casos presentados nos ha permitido alcanzar la dosis terapéutica más rápidamente, con riesgos muy bajos y un impacto positivo en la calidad de vida y el pronóstico. De esta manera, se puede lograr la tolerancia a la lenalidomida, permitiendo la continuación del tratamiento sin tener que pasar a terapias de segunda línea, menos efectivas y más costosas.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Lazzarato I, Gonzalez-Muñoz M, Heredia R, Castellar FR, López de la Guía A, Cabañas R, et al. Successful desensitization procedure to lenalidomide in a patient with delayed hypersensitivity confirmed with a positive LTT. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2020;52:235-7.

2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk, stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91:719-34.
3. Anderson KC. Lenalidomide and thalidomide: Mechanisms of action-similarities and differences. *Semin Hematol.* 2005; 42:3-8.
4. Patrizi A, Venturi M, Dika E, Maibach H, Tacchetti P, Brandi G. Cutaneous adverse reactions linked to targeted anticancer therapies bortezomib and lenalidomide for multiple myeloma: new drugs, old side effects. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:1-6.
5. Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, Silvestri E, Dies L, Vivarelli E, et al. Drug-specific Treg cells are induced during desensitization procedure for rituximab and tocilizumab in patients with anaphylaxis. *Sci Rep.* 2021;11:12558.
6. Vega A, Peña MI, Torrado I. Use of Rapid Drug Desensitization in Delayed Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *Front Allergy.* 2022;2:786863.
7. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
8. Shamriz O, Parnasa E, Rubin L, Talmon A, Ribak Y, Lebel E, et al. Desensitization protocol to lenalidomide: An effective and safe treatment modality for delayed hypersensitivity-induced rash in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2023;110:407-13.
9. Sugi T, Mita M, Yasu T, Ohara S, Uchida T, Inoue M, et al. Simple desensitization protocol for multiple myeloma patients with lenalidomide-induced skin rash: Case series. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46:1792-5.
10. Yau P, Jimenez-Zepeda VH, Bailey K, Duggan P, Tay J, Bahlis N, et al. Slow lenalidomide desensitization protocol for patients with multiple myeloma: case series from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2019;60:3199-203.
11. Demir S, Gelincik A, Coskun R, Ozkan G, Demir N, Paksoy N, et al. A practical 16-day desensitization protocol in lenalidomide induced non-immediate hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:394-7.

**SÍNDROME DE KOUNIS,
A PROPÓSITO DE UN CASO**

**S. Rodríguez Cano
B. Sáez Salas
G. Vicens Novell
A. Puig Fuentes,
P. Serrano Delgado
B. Ruiz León**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
Instituto Maimonides de Investigación Biomédica (IMIBIC),
Universidad de Córdoba, España**

La Alergia a Fármacos supone un desafío para los alergólogos. Una correcta anamnesis junto con diversas herramientas diagnósticas nos ayuda a establecer, en la gran mayoría de casos, cuál es la causa del problema de nuestro paciente.

1. CASO CLÍNICO

Varón de 63 años que se deriva a la consulta de alergología desde atención primaria por haber presentado, de forma inmediata a la administración de gentamicina para tratar una úlcera varicosa sobreinfectada, prurito generalizado seguido de dolor precordial con irradiación a ambos brazos sin cortejo vegetativo. En urgencias se realiza un electrocardiograma (EKG) que mostró ritmo sinusal, eje izquierdo, QRS límite y lenta progresión de R en precordiales. Se evidenció elevación de troponinas en analítica solicitada. Se realiza cateterismo cardiaco urgente en el que no se aprecian estenosis significativas y se comprueba viabilidad de stents previos (el paciente tenía antecedentes de cardiopatía isquémica con revascularización de la arteria circunfleja hacía 10 años). El paciente es diagnosticado de Síndrome de Kounis tipo II.

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kounis, fue descrito por primera vez en 1991 por Kounis y Zavras, quienes introdujeron los términos “angina alérgica” e “infarto alérgico de miocardio” (1).

Se cree que este síndrome es el resultado de la activación de mastocitos y basófilos durante las reacciones alérgicas. Estas células activadas liberan mediadores inflamatorios, como histamina, triptasa, leucotrienos y citocinas, que pueden provocar vasoespasmo coronario, disfunción endotelial y activación plaquetaria (2). De este modo, la aparición concomitante de dolor torácico y síntomas sugestivos de reacción alérgica acompañada de hallazgos clínicos y de laboratorio de la angina de pecho clásica parece constituir el síndrome de la angina alérgica (3).

3. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del síndrome de Kounis es difícil de evaluar. Se estima que entre todos los pacientes que presentan infarto agudo de miocardio, entre el 1 y el 15% no tienen enfermedad coronaria obstructiva. En este grupo, se cree que el 30-40% están asociados con vasoespasmo de las arterias coronarias (4).

4. FISIOPATOLOGÍA

La disfunción endotelial, la hipercontractilidad de las células lisas vasculares y el predominio de metabolitos vasoconstrictores caracterizan su compleja patogenia (5). Se produce la degranulación de los mastocitos, con la liberación de mediadores inflamatorios, que pueden producir un espasmo coronario tanto en la vasculatura angiográficamente normal como en las arterias ateroscleróticas (5). Los mecanismos implicados incluyen el espasmo coronario prolongado que conduce a la oclusión del vaso y la posterior isquemia miocárdica, la progresión de la placa coronaria y la rotura de la placa vulnerable y la formación aguda de trombos en algunos casos (Fig 1) (6).

5. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

El síndrome de Kounis es una enfermedad multisistémica compleja que clásicamente puede incluir síntomas como el dolor torácico o la disnea, así como lesiones cutáneas como la urticaria y angioedema. El 25% de los pacientes con síndrome de Kounis tienen antecedentes conocidos de alergia (7), pero también puede presentarse en individuos sin sensibilización previa (8).

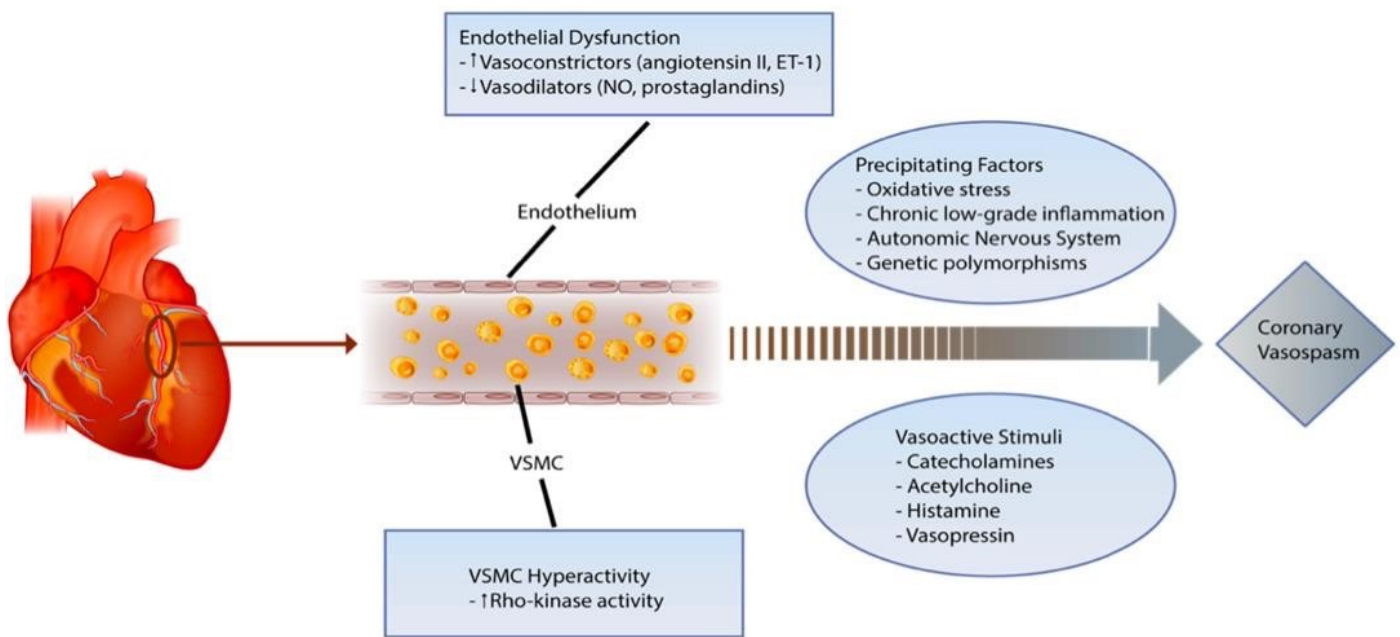


Figura 1. Adaptada de Rehan R. et al (6)

En la literatura se han descrito tres tipos de síndrome de Kounis que se subdividen en función de si existe una lesión coronaria subyacente o un stent (9).

- Tipo I: representa el mecanismo más frecuente (72,6%). Se produce por disfunción endotelial y/o angina microvascular y se caracteriza por un espasmo coronario que produce cambios electrocardiográficos secundarios a isquemia en pacientes sin enfermedad coronaria subyacente. Las enzimas cardíacas pueden ser normales o reflejar la progresión a un infarto agudo de miocardio.
- Tipo II: representa alrededor del 22,3%. Ocurre en pacientes con una enfermedad aterosclerótica preexistente en los que la liberación aguda de mediadores inflamatorios puede causar un vasoespasmo coronario aislado o la rotura/erosión de la placa que conduce a un infarto agudo de miocardio.
- Tipo III: pacientes con un stent arterial coronario previo que experimenta trombosis del stent secundario a una reacción alérgica. Es la variante menos frecuente. Esta variante se subdividió a su vez en trombosis del stent (subtipo a) y reestenosis del stent (subtipo b) que se producen debido a una inflamación alérgica (8,10).

Ambos subtipos se han diagnosticado en pacientes con implantación de stent que fallecieron súbitamente. El examen histológico post mortem del trombo aspirado, teñido con hematoxilina-eosina y Giemsa, ha demostrado la presencia de eosinófilos y mastocitos, respectivamente (11).

6. CAUSAS

Según la literatura, son múltiples las causas que pueden originar un Sdr. De Kounis (Tabla 1).

Table 1 Known causes of Kounis syndrome		
Drugs	Foods	Environmental Exposures
Analgesics (aspirin, dipyrrone, tramadol)	Canned food	Bee stings
Anesthetics (etomidate, isoflurane, midazolam, propofol, remifentanyl, rocuronium bromide, succinylcholine, suxamethonium, trimethaphan)	Fish	Black widow spider bite
Antibiotics (penicillins, cephalosporins, amikacin, cinoxacin, ciprofloxacin, clindamycin, lincomycin, metronidazole trimethoprim sulfamethoxazole, vancomycin)	Kiwi	Dialysate
Antifungals (fluconazole)	Mushrooms (<i>Coprinopsis atramentaria</i>)	Grass
Anticoagulants (heparin, lepirudin)	Shellfish	Hymenoptera stings
Antineoplastics (5-fluorouracil, capecitabine, carboplatin, denileukin, interferons, paclitaxel, vinca alkaloids)	Tomato	Jellyfish stings
Antivirals (brivudine, oseltamivir)	Vegetables	Latex
Contrast media (iohexol, ioxaglate, meglumine diatrizoate, sodium indigotindisulfonate)		Scorpion stings
Glucocorticoids (betamethasone, hydrocortisone)		
Nonsteroidal antiinflammatory drugs (alclufenac, diclofenac, naproxen)		Wasp stings
Proton pump inhibitors (lansoprazole)		
Skin disinfectants (chlorhexidine, povidone iodine)		
Thrombolytics (streptokinase, tissue plasminogen activator, urokinase)		
Others (allopurinol, bupropion, clopidogrel, dextran, enalapril, esmolol, fructose, gelofusine, insulin, iodine, iron, losartan, protamine, tetanus antitoxin, glafenine, mesalamine)		

Tabla 1 adaptada de Alblaihed L et al. (7)

7. DIAGNÓSTICO

El síndrome de Kounis es una patología que, a pesar de ser potencialmente mortal, suele infradiagnosticarse, ya que actualmente no existe una prueba específica para su diagnóstico sino que, más bien, es un diagnóstico clínico basado en la identificación de los signos y síntomas de una reacción alérgica junto con los signos y síntomas del síndrome coronario agudo (2).

Las herramientas que tenemos en la actualidad para sospechar este síndrome son: una historia clínica detallada, cambios en el EKG (elevación o depresión del segmento ST), la elevación de los biomarcadores cardíacos y la angiografía coronaria que puede revelar arterias coronarias normales, un vasoespasmo coronario u oclusiones trombóticas. Investigadores recientes han establecido una correlación directa entre la gravedad de la anafilaxia y el aumento de los marcadores de lesión cardíaca. Esto puede ser consistente con la gravedad de la reacción alérgica, el grado de vasoconstricción y el daño miocárdico (3).

La mayoría de los pacientes con síndrome de Kounis presentan síntomas cutáneos, broncoespasmo o anafilaxia (12). Se debe realizar medición seriada de los niveles de triptasa, ya que se ha demostrado que los niveles aumentan rápidamente durante los primeros 90 minutos, siendo ideal la medicación de este parámetro dentro de las 4 horas posteriores al inicio de los síntomas. Es fundamental la medición de los niveles basales que puede realizarse pasadas 24 horas tras la aparición de los síntomas (1).

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para llevar a cabo un diagnóstico lo más precoz posible, sin poner en riesgo la vida del paciente, es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial que incluya patologías como el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), la disección espontánea de la arteria coronaria, el síndrome de Takotsubo (uno de los principales diagnósticos a tener en cuenta desde el punto de vista alergológico), la angina de Prinzmetal, la pericarditis, la miocarditis, la angina microvascular, el espasmo esofágico, el tromboembolismo pulmonar o isquemia por bajo gasto relacionada con una enfermedad sistémica (2,7).

9. TRATAMIENTO

El síndrome de Kounis es una emergencia médica potencialmente mortal que cursa con una reacción anafiláctica y un síndrome coronario agudo, por lo que el tratamiento consiste en controlar la reacción alérgica subyacente y las consecuencias cardiovasculares (2). Actualmente, no existen guías clínicas para el tratamiento del síndrome de Kounis, ya que el número de casos es muy reducido para ofrecer unas recomendaciones definitivas sobre el manejo (13).

Según los casos publicados, se recomienda realizar una valoración de los síntomas predominantes para decidir si la adrenalina no debe demorarse, en el caso, de síntomas respiratorios y cutáneos, junto con antihistamínicos y corticoides, o por el contrario, si predominan síntomas sugerentes de síndrome coronario agudo, priorizar los antagonistas del calcio, junto con una valoración de un cateterismo urgente para revascularización percutánea y colocación de stent, en caso de afectación coronaria confirmada (2,13).

Es importante señalar que en pacientes en tratamiento con betabloqueantes se debe administrar glucagón, ya que los betabloqueantes pueden causar resistencia a la adrenalina. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de las reacciones anafilácticas responden al tratamiento inicial con una dosis única de adrenalina, aunque aproximadamente el 10% requieren dos dosis y el 2% más de dos. El glucagón actúa aumentando el monofosfato de adenosina cíclico en el miocardio, revirtiendo la hipotensión y el broncoespasmo asociados a la anafilaxia (10).

Los bloqueadores de los receptores H1 y H2 controlan el prurito, la urticaria y el angioedema, pero son tratamientos de apoyo y de segunda línea tras la administración de adrenalina intramuscular en la anafilaxia. Deben administrarse lentamente para evitar hipotensión. Lin et al. informaron que combinar antagonistas H2 y H1 es más efectivo que usar solo H1 en reacciones alérgicas. Los bloqueadores H2 también previenen hemorragias gastrointestinales en pacientes con síndromes coronarios agudos que reciben antiagregantes. Sugerimos usar antihistamínicos H1 y H2 en pacientes con síndrome de Kounis. El uso de corticosteroides en este síndrome requiere más investigación, pero se considera seguro (14).

Los fármacos y las moléculas naturales que estabilizan la membrana de los mastocitos y los anticuerpos monoclonales que protegen la superficie de los mastocitos podrían surgir como nuevas modalidades terapéuticas capaces de prevenir los episodios coronarios y cerebrovasculares agudos (9).

Existen una serie de fármacos que se recomienda evitar (7):

- Los b-bloqueantes no selectivos pueden exacerbar el vasoespasmo.
- Los opiáceos (p. ej., morfina, codeína y meperidina) pueden inducir una degranulación masiva de los mastocitos y agravar la reacción alérgica. El fentanilo y sus derivados son desencadenantes débiles de mastocitos y, por lo tanto, son preferibles.
- El paracetamol (especialmente por vía intravenosa) se ha asociado al desarrollo de hipotensión grave debido a una reducción del gasto cardíaco .
- Dosis altas de aspirina porque inhibe la producción de prostaciclina.
- El sumatriptán oral puede causar vasoespasmo coronario e infarto de miocardio.

- Se ha descrito que el 5-fluorouracilo induce espasmo arterial coronario. En la Tabla 2 se muestran los efectos beneficiosos y perjudiciales de los fármacos en la anafilaxia y el síndrome coronario agudo.

ANAPHYLAXIS	DRUG	ACS
Improves pruritus, rash, urticaria and angioedema	H1 ANTIHISTAMINES	Hypotension and compromised coronary flow when administered very fast
Improves asthma associated with anaphylaxis	CORTICOSTEROIDS	Slow and impair healing causing thinning of the myocardial wall Decrease mortality in acute myocardial infarction
Peripheral vasoconstriction Decreases mucosal edema Positive inotropic and chronotropic effect Increases bronchodilation Decreases the release of mast cell and basophil mediators	ADRENALIN	Aggravates ischemia Prolongs QT interval Induces coronary vasospasm and arrhythmias
Reverses hypovolemia and hemoconcentration	INTRAVASCULAR VOLUME REPLACEMENT	Left ventricular dysfunction causing acute pulmonary edema and respiratory failure
Anaphylactoid events by inhibiting cyclooxygenase Aggravate pre-existing anaphylaxis by converting arachidonic acid to leukotrienes	ACETYLSALICYLIC ACID	Antiplatelet effect
Hypotension and tachycardia	NITRATES	Increases myocardial oxygen release Dilates coronary and peripheral vessels Decreases preload
Resistance to adrenalin	BETA BLOCKERS	Antihypertensive, antianginal and antiarrhythmic effect
	CALCIUM CHANNELS ANTAGONISTS	Vasodilation
Inotropic and chronotropic action	GLUCAGON	
Slightly reduce the bronchial inflammatory load	P2Y12 INHIBITORS	Antiplatelet effect
Nonspecific degranulation of mast cells	OPIOIDS	Analgesic and anxiolytic

Non-shaded, beneficial effect
Shaded, detrimental effect

Tabla 2. Adaptada de Olló-Morales P et al. (10).

10. PRONÓSTICO

Los pacientes sin enfermedad arterial coronaria obstructiva ni secuelas de alto riesgo, como arritmias graves o infarto de miocardio, el pronóstico y la supervivencia a largo plazo son favorables, y generalmente no necesitan un seguimiento prolongado. Sin embargo, aquellos con un diagnóstico tardío, una reacción alérgica grave, enfermedad coronaria subyacente o secuelas de alto riesgo pueden tener un pronóstico más desfavorable y son candidatos a terapia guiada para reducir el riesgo de futuros eventos (14,15). En general, las complicaciones graves del Sdr. Kounis son raras (el shock cardiogénico ocurre en el 2,3%, el paro cardíaco ocurre en el 6,3% y la mortalidad es del 2,9%) (7).

11. RESOLUCIÓN DE CASO CLÍNICO

Cuando se realiza valoración alérgica del paciente se revisa su historia clínica digital donde queda registrado en el episodio de urgencias que tras presentar prurito generalizado el paciente recibe metilprednisolona 60 mg im. A los 30 minutos comienza a notar dolor precordial con irradiación a ambos brazos sin cortejo vegetativo, motivo por el cual se realiza derivación a las urgencias hospitalarias.

Como prueba complementaria se solicitó inicialmente un test de activación de basófilos (TAB) con los fármacos implicados (gentamicina y metilprednisolona) con resultado positivo a Metilprednisolona (5,9% CD63) y negativo a Gentamicina. El paciente ha tolerado Gentamicina en un test de exposición controlada.

El test de activación de basófilos (TAB) es una herramienta complementaria, útil y segura para el diagnóstico de la hipersensibilidad a medicamentos (16). Se trata de un ensayo funcional que cuantifica los cambios en la expresión de marcadores de activación en la superficie de los basófilos sanguíneos y mide el grado de desgranulación tras la estimulación con alérgenos específicos o controles mediante citometría de flujo. Se correlaciona directamente con la liberación de histamina (17). Evita la exposición de los pacientes al alérgeno investigado, lo que hace que el proceso de diagnóstico sea más seguro aunque tiene una serie de inconvenientes entre los que destacan la falta de estandarización de la prueba entre los distintos laboratorios, lo que puede causar variabilidad de los resultados y dificultad para la reproducibilidad en los hallazgos, así como un alto coste y una difícil accesibilidad (18).

El primer caso de reacción anafiláctica e hipersensibilidad de contacto inducida por corticoides se describió en la década de 1950. Se han notificado reacciones alérgicas tras la administración intramuscular, intraarticular, periarticular, intralesional, oral, inhalatoria e intravenosa de corticosteroides. Se deben considerar principalmente dos tipos de reacciones de hipersensibilidad a la administración sistémica de esteroides: reacciones inmediatas (mediadas por IgE) y retardadas (mediadas por células T) (19). Los corticosteroides que con más frecuencia causan reacciones anafilácticas son la hidrocortisona, la prednisona y la metilprednisolona (20).

12. CONCLUSIÓN

El síndrome coronario agudo en el contexto de una reacción alérgica se conoce como Síndrome de Kounis. Es una entidad subdiagnosticada e infraconocida, por lo que reconocer los desencadenantes alérgicos en eventos coronarios agudos es crucial para un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz.

En el contexto de una reacción alérgica no debemos obviar ningún medicamento que pudiera haber sido administrado, es por ello que una anamnesis detallada y precisa es la mayor arma diagnóstica que posee un alergólogo. Un interrogatorio incompleto puede conducir a un riesgo real para nuestros pacientes, así como a una prescripción inadecuada de otros fármacos. La digitalización de la información médica pone en nuestra mano información de gran valor. El TAB es una herramienta diagnóstica que puede ayudar en caso de patologías graves.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. van Klei WA, Szabo MD, Hesterberg PE. Case 22-2023: A 59-Year-Old Woman with Hypotension and Electrocardiographic Changes. *N Engl J Med*. 2023;389(3):263–72.
2. Helberg J, Acosta E. Kounis Syndrome as a Cause of Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. *Kansas J Med*. 2024;17:34–5.
3. Marchesini D, Esperide A, Tilli P, Santarelli L, Covino M, Carbone L, et al. Allergic acute coronary syndrome: A case report with a concise review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(22):11768–72.

4. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7).
5. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm-Clinical features, pathogenesis and treatment-. *Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019;95(2):53–66.
6. Rehan R, Weaver J, Yong A. Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Life.* 2022;12(8):1–16.
7. Alblaihed L, Huis in 't Veld MA. Allergic Acute Coronary Syndrome—Kounis Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(3):503–12.
8. Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Tzani G, Hahalis G. Kounis syndrome-not a single-organ arterial disorder but a multisystem and multidisciplinary disease. *Balkan Med J.* 2019;36(4):212–21.
9. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013;35(5):563–71.
10. Olló-Morales P, Gutierrez-Niso M, De-la-Viuda-Camino E, Ruiz-de-Galarreta Beristain M, Osaba-Ruiz-de-Alegria I, Martel-Martin C. Drug-Induced Kounis Syndrome: Latest Novelties. *Curr Treat Options Allergy.* 2023;10(3):301–18.
11. Kounis NG. Kounis syndrome: a monster for the atopic patient. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013;3(1):1–4.
12. Li J, Zheng J, Zhou Y, Liu X, Peng W. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): A case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):1–12.
13. Barrionuevo Sánchez MI, Corbí Pascual MJ, Córdoba Soriano JG, Ramírez Guijarro C, Calero Nuñez S GS. Síndrome de Kounis o infarto alérgico : una entidad desconocida Kounis syndrome or allergic infarction : a relatively unknown entity. 2018;506–9.
14. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):223–6.
15. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J.* 1996;17(7):1015–21.
16. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(11):1393–405.
17. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(8):2420–32.

18. Steiner M, Harrer A, Himly M. Basophil reactivity as biomarker in immediate drug hypersensitivity reactions-potential and limitations. *Front Pharmacol.* 2016;7(JUN).
19. Porcaro F, Paglietti MG, Diamanti A, Petreschi F, Schiavino A, Negro V, et al. Authors' reply - Anaphylactic shock with methylprednisolone, Kounis syndrome and Hypersitivity to corticosteroids: A clinical paradox. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):4–5.
20. Kounis NG, Giannopoulos S, Soufras GD, Kounis GN, Goudevenos J. Foods, drugs and environmental factors: Novel kounis syndrome offenders. *Intern Med.* 2015;54(13):1577–82.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA A MEDIOS DE CONTRASTES RADIOLÓGICOS: UTILIDAD DEL TEST DE ACTIVACIÓN LINFOCITARIA

**R. Picos Baliña
I. M .Domínguez Romero
E. Menéndez Rivero
L. Ruiz del Barrio
M. Prados Castaño**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla,**

24

1. RESUMEN

La alergia a Medios de Contrastes Radiológicos (MCR) se ha convertido en una preocupación en el campo de la radiología y alergología, sin embargo, es relativamente infrecuente. Su diagnóstico en ocasiones puede resultar desafiante debido a la variedad de síntomas que presentan los pacientes y la falta de pruebas específicas.

En nuestro hospital disponemos del Test de Activación Linfocitaria (TAL), el cuál evalúa la respuesta inmunitaria celular tardía mediante la exposición de una muestra sanguínea del paciente a un alérgeno, como pueden ser por ejemplo los MCR.

Describimos un caso clínico de exantema y fracaso renal agudo en relación al uso de MCR con TAL positivo a iomeprol con test de exposición controlada a iobitridol y adecuada tolerancia.

2. INTRODUCCIÓN

Los fármacos de uso diagnóstico más frecuentemente asociados a reacciones de hipersensibilidad son los MCR, muy utilizados en el radiodiagnóstico con el objetivo de mejorar la visualización de estructuras anatómicas y diferenciar alteraciones patológicas. (1)

En las exploraciones mediante rayos X se utilizan contrastes de yodo o bario, mientras que en las exploraciones mediante campos electromagnéticos suelen utilizarse los quelatos de gadolinio. (2)

Los contrastes yodados son soluciones concentradas de derivados triyodobencénicos con tres cadenas laterales. En función de sus propiedades físico-químicas se clasifican en cuatro clases, según sean monómeros (un anillo bencénico) o dímeros (dos anillos bencénicos); e iónicos o no iónicos. A su vez estos últimos, se clasifican en función de su osmolalidad (mOsm/kg H₂O) siendo los de mayor osmolalidad los monómeros iónicos (superior a 1400) y los de menor osmolalidad los dímeros no iónicos (300). (3,4) Diversos estudios han demostrado una mayor incidencia de efectos adversos en los contrastes iónicos frente a los no iónicos. (5-7)

3. CASO CLÍNICO

- Se trata de un varón de 60 años, que tras ser intervenido de hernioplastia supraumbilical de urgencias a las 24 horas desarrolla un exantema maculopapular generalizado pruriginoso y fracaso renal agudo asociado. Tras la administración de tratamiento con corticoides y antihistamínicos vía intravenosa, se resuelve el cuadro a las 48 horas con descamación cutánea posterior sin eosinofilia asociada.
- Previamente a la intervención quirúrgica, había sido sometido a un TAC de abdomen con contraste, experimentando malestar general y sensación de calor, sin síntomas respiratorios asociados. Historiando al paciente, había experimentado sintomatología similar en dos ocasiones anteriores durante la realización de pruebas de imagen.

Ante la sospecha de reacción alérgica tardía a MCR, se calculó el RegiSCAR (con puntuación resultante de 2) y se realizaron las siguientes pruebas complementarias con los contrastes más utilizados en nuestro hospital: gadovist, iomeprol, iopromida e iobitridol.

- Prick test, intradérmico y pruebas epicutáneas con lectura tardía con resultado negativo.
- TAL con resultado positivo a iomeprol y negativo al resto de contrastes.
- Test de exposición controlada con iobitridol con adecuada tolerancia.

Por lo tanto nuestro diagnóstico fue de exantema e insuficiencia renal por iomeprol.

4. DISCUSIÓN

La administración de MCR está asociada a diversas reacciones farmacológicas adversas, siendo la incidencia mayor en los contrastes yodados utilizados en pruebas de imagen de rayos X.

Su administración es vía intravenosa y en un elevado porcentaje de casos se acompaña de síntomas inespecíficos (cefalea, calor, flushing, náuseas, prurito) en relación a las propiedades físico-químicas del contraste (carga iónica, osmolalidad, viscosidad). Nuestro paciente no presentó ninguno de los síntomas habituales y se descartó un síndrome de DRESS por la puntuación de RegiSCAR.

La prevalencia de reacciones inmediatas se ha reportado entre 0.2-3% frente a 1-3% en reacciones tardías (9-12). La hipersensibilidad retardada produce reacciones generalmente leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el exantema maculopapular y pruriginoso. Por el tiempo de aparición de los síntomas, el exantema y la afectación renal entrarían dentro del porcentaje descrito en reacciones tardías y sin antecedentes de nefropatía, la insuficiencia renal sería secundaria al MCR.

Las estrategias para el diagnóstico de hipersensibilidad inducida por MCR no están aún estandarizadas. Se recomienda la realización de patch test y test intradérmico con lectura tardía para evaluar la hipersensibilidad tardía. (13) En nuestro caso, no fueron útiles dado que el resultado fue negativo para ambas pruebas.

Además de las pruebas cutáneas el método in vitro más utilizado para el diagnóstico de las reacciones tardías por fármacos es el Test de Transformación Linfocitaria (TTL). En síntesis, consiste en extraer linfocitos del paciente y marcarlos con timidina titriada. Se mide la timidina basal y se incuba con el fármaco sospechoso. Finalmente se mide el índice de estimulación linfocitaria que debe ser mayor de 4 en el caso de MCR. Un test positivo significa sensibilización, pero no demuestra causalidad. No obstante, apoya el diagnóstico cuando hay varios fármacos implicados. Como premisa debe realizarse entre 4-8 semanas después de la reacción y 4 semanas más tarde de la administración de corticoides. (14)

Como hemos comentado previamente, en nuestro hospital disponemos del Test de Activación Linfocitaria (TAL). Se trata de una herramienta utilizada para diagnosticar hipersensibilidad tardía mediante la evaluación de la respuesta de los linfocitos T cuando se expone a un antígeno, como son los fármacos, y en nuestro caso MCR(14-16). Para ello se extrae una muestra sanguínea del paciente, a continuación se separan los linfocitos T y se mide el receptor CD69 basal. Posteriormente, se expone frente al fármaco durante un período de incubación, tras el cual se mide nuevamente el receptor CD69, cuando el número de receptores duplica al basal se considera un resultado positivo.

Según estudios previos, la sensibilidad al TAL es del 13-75% y puede ser positivo incluso diez años después de la reacción. Sin embargo, la reactividad de los linfocitos T se reduce con los años por lo que no se recomienda su realización por encima de los dos años. Actualmente, la evidencia sobre la eficacia y validez

del TAL para diagnosticar alergias a contrastes yodados es limitada, ya que la mayoría de los estudios se centran en otros fármacos y no en MCR. (17) En nuestro caso, el TAL ha sido el único test que ha permitido el diagnóstico del MCR involucrado en la reacción, iomeprol, además de servirnos de referencia para realizar el test de exposición controlado con iobitridol.

El test de exposición controlada es considerado el gold estándar en la evaluación de alergias a contrastes yodados, sin embargo, el confirmar por este test la implicación fehaciente del iomeprol está contraindicada por la afectación sistémica de la reacción.

5. CONCLUSIONES

El TAL podría resultar una herramienta de diagnóstico útil ante reacciones de hipersensibilidad tardía a MCR, especialmente cuando el resto de las pruebas complementarias son negativas.

Generic Name	Trade Name	Ionic/Non-Ionic	Monomer/Dimer	Iodine Content (mg/mL)	Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	Osmolar	Excipients with Reported Hypersensitivity
Iothalamate	Conray	Ionic	Monomer	325	1843	High	Sodium calcium edetate
Amidotrizoate	Urografin 76%	Ionic	Monomer	370	2100	High	Sodium calcium edetate
Ioxithalamate	Telebrix 30	Ionic	Monomer	300	1710	High	Sodium calcium edetate
Diatrizoate	Hypaque 50	Ionic	Monomer	300	1550	High	Sodium calcium edetate
Ioxaglate	Hexabrix	Ionic	Dimer	320	580	Low	Sodium calcium edetate
Iopromide	Ultravist 370	Non-ionic	Monomer	370	774	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Iohexol	Omnipaque 350	Non-ionic	Monomer	350	884	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Ioversol	Optiray 300	Non-ionic	Monomer	300	651	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Iopamidol	Isovue-370	Non-ionic	Monomer	370	796	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Iobitridol	Xenetix 350	Non-ionic	Monomer	350	915	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Ioxilan	Oxilan 350	Non-ionic	Monomer	350	695	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Iomeprol	Iomeron 350	Non-ionic	Monomer	350	618	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Iopentol	Imagopaque 300	Non-ionic	Monomer	300	640	Low	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Iodixanol	Visipaque 320	Non-ionic	Dimer	320	290	Iso	Sodium calcium edetate, Tromethamine
Iotrolan	Isovist 300	Non-ionic	Dimer	300	291	Iso	Sodium calcium edetate

Tabla 1. Tipos de contrastes yodados según sus propiedades físico-químicas.⁸

6. BIBLIOGRAFÍA

- Caschera L, Lazzara A, Piergallini L, Ricci D, Tuscano B, Vanzulli A, et al. Contrast agents in diagnostic imaging: Present and future. *Pharmacol Res.* 2016;110:65–75.
- Radiology, A.C.O. ACR Manual on Contrast Media; American College of Radiology.
- Arun Kuar Gupta A.G, Sandhu M.S, et al. Iodinated contrast media: An update. In *Diagnostic Radiology: Advances in Imaging Technique*; Jaypee Brothers Medical Publishers: New Delhi, India. 2019;18:374.
- Gueant-Rodriguez R.M, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Gueant, J.L, et al. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr. Pharm. Des.* 2006;12:3359-72.
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology.* 1990;175:621–8.

6. Wolf G.L, Arenson R.L, Cross A.P, et al. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects. *Am. J. Roentgenol.* 1989;152:939–44.
7. Cochran S.T, Bomyea K, et al. Trends in adverse events from iodinated contrast media. *Acad. Radiol.* 2002;9:65–8.
8. Chiu T.M, Chu S.Y, et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Biomedicines.* 2022;10:1036.
9. Brockow K, et al. Allergy to radiocontrast dye. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022;42:391-01.
10. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity
11. Park C, Bae Y, Choi S, Kim T, Jung Y, Cho Y, et al. Incidence, clinical manifestations, and outcome of adverse reactions to intravenous radio-contrast media following computed tomography (Ct) in general population. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:44.
12. Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, Mitsuhashi Y, Kondo S, Sugai Y, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med.* 2000;18:39-45.
13. Hye-Ryun Kang, Jiung Jeong, Knut Brockow, et al. Diagnosis and Prevention of Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Allergy Asthma Immunol. AAIR.* 2022;14(4):348-60.
14. Pichler WJ, Tilch J, et al. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-20.
15. Gómez E, Ariza A, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:345-53.
16. Kanny G, Pichler W, Morisset M, Franck P, Marie B, Kohler C, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:179-85.
17. Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy.* 2008; 63: 181-8.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**LA AMENAZA DE LOS EXCIPIENTES:
DOS CASOS DE ANAFILAXIA
POR POLIETILENGLICOL**

**M. Sobrino García de Zúñiga
A. Conde Alcañiz
L. Domínguez Cereijo
A. Gómez Garrido
A. Muro Noa
P. Guardia Martínez**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla**

24

1. INTRODUCCIÓN

El TAL podría resultar una herramienta de diagnóstico útil ante reacciones de hipersensibilidad. Los excipientes son sustancias inertes sin acción farmacológica propia que componen una forma farmacéutica diferente del principio activo. Tienen como objetivo modificar las características del fármaco, entre las que se encuentran, por ejemplo, dar consistencia para facilitar su administración, potenciar el sabor, mejorar la estabilidad y la cinética de absorción del mismo, actuar como conservantes para prolongar la vida útil del producto, y asegurar la liberación controlada del fármaco en el organismo.

Existen gran variedad de excipientes de diferentes tipos entre los que se encuentran sustancias desintegrantes, saborizantes, lubricantes, espesantes, colorantes, componentes del recubrimiento externo de cápsulas... etc. (1,2).

De los excipientes más conocidos en el entorno sanitario son los polietilenglicoles (PEG) o macrogoles, que son polímeros hidrófilos de peso molecular variable. Forman parte como excipientes de gran variedad de productos, entre los que se encuentran medicamentos, otros productos sanitarios, cosméticos e incluso alimentos, por lo que pueden comportarse como alérgeno oculto.

Consecuentemente, la exposición al polietilenglicol varía desde el propio hogar hasta el entorno hospitalario y perioperatorio (3).

Es importante destacar la discrepancia en la nomenclatura de los PEG, ya que en la industria farmacéutica, la abreviatura va acompañada de un valor numérico que indica su peso molecular y en la industria cosmética indica el número promedio de unidades de óxido de etileno contenidos en cada molécula (3), por lo que por ejemplo, la denominación en cosmética PEG 75 (n=unidades de óxido de etileno) es sinónimo de PEG 3350 (peso molecular).

Respecto al peso molecular, suele estar en un rango entre 200 – 35000 g/mol (4), y es interesante recalcar que, a menor peso molecular, mayor facilidad de absorción y penetración en barreras fisiológicas. Por ejemplo, PEG con pesos moleculares inferiores a 400 g/mol atraviesan con más facilidad la mucosa gastrointestinal que aquellos con pesos moleculares más elevados, y solo los inferiores a 3350 g/mol se absorben a través de la piel intacta, mejorando así la biodisponibilidad de otras sustancias químicas (3). Sin embargo, según la literatura y en nuestra experiencia, la mayoría de reacciones de hipersensibilidad y las más severas son aquellas causadas por PEG de pesos moleculares elevados, como los preparados intestinales para colonoscopias (5) o contrastes intravenosos para ecografías, que pueden llegar a ser muy graves y comprometer la vida del paciente. En este sentido, se ha teorizado con que la exposición repetida a productos que contienen PEG de bajo peso molecular, especialmente por vía cutánea, puede favorecer la sensibilización y precipitar reacciones sistémicas tras la exposición posterior a PEG de mayor peso molecular, que en el caso de los preparados de colonoscopia habitualmente es 3350 g/mol (6).

Otro aspecto que caracteriza a estos compuestos es la reactividad cruzada, ya que se han descrito reacciones no sólo entre PEG de diferentes pesos moleculares, sino también entre el PEG y otros polímeros de estructura química similar, como los polisorbatos o polaxámeros, utilizados también como excipientes en multitud de medicamentos y vacunas (7,8,9). Esta reactividad cruzada puede ser una explicación a reacciones adversas a fármacos que son estructuralmente diferentes y que en muchos casos son etiquetados como reacciones idiopáticas, así como reacciones perioperatorias o aquellas reacciones repetidas a fármacos con tolerancia a otras presentaciones del mismo principio activo (3). En los últimos años, los polietilenglicoles han

adquirido importancia y despertado el interés de la comunidad científica al haber sido causantes de reacciones de hipersensibilidad severas a vacunas COVID-19 mRNA al formar parte de estas como excipiente (10,11).

A continuación, presentamos dos casos de anafilaxia causada por polietilenglicol.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Los dos pacientes fueron derivados a nuestras consultas de la Unidad de Alergia a Medicamentos desde otros servicios de nuestro hospital, en concreto desde la Unidad de Aparato Digestivo y desde Urgencias, para el estudio de reacciones adversas severas.

El primer paciente es un hombre de 48 años que tras realizar la preparación para colonoscopia con el laxante Pleinvue® (formado por Macrogol 3350), presentó a los 10 minutos cuadro de prurito y lesiones habonosas generalizadas, malestar general e incluso hipotensión precisando tratamiento con corticoides y antihistamínicos intravenosos e ingreso en observación hospitalaria, siendo dado de alta tras 12 horas con resolución del cuadro.

El segundo paciente es una mujer de 59 años que a los pocos minutos de administración de contraste intravenoso ecográfico Sonovue® (formado por Macrogol 4000) para realización de ecoendoscopia, presentó cuadro de broncoespasmo severo con desaturación de oxígeno brusca (58% SpO₂), recibiendo de manera inmediata tratamiento con broncodilatadores, corticoides y antihistamínicos intravenosos y adrenalina intramuscular. Dada la severidad del episodio, precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos durante dos días, siendo trasladada a planta posteriormente por mejoría del cuadro.

En ambos casos se realizó una historia clínica detallada, así como pruebas cutáneas con los agentes sospechosos y determinación de triptasa durante el episodio agudo en el segundo caso.

3. RESULTADOS

En el primer caso:

- Pruebas cutáneas (pruebas intraepidérmicas e intradermorreacción a la concentración 1/100) con POLIETILENGLICOL 3350: ambas POSITIVAS.

En el segundo caso:

- Pruebas cutáneas (pruebas intraepidérmicas e intradermorreacción a la concentración 1/10) con Medios de Contrastes Radiológicos: IOPRAMINA (Ultravist 300), IODIXANOL (Visipaque 320), IOMEPROL (Iomeron 400), ÁCIDO GADOTÉRICO
- (Dotarem): NEGATIVAS.
- Pruebas cutáneas (pruebas intraepidérmicas) con POLIETILENGLICOL 3350: POSITIVAS.
- Pruebas cutáneas (pruebas intraepidérmicas) con SONOVUE (POLIETILENGLICOL 4000): POSITIVAS.
- Determinación de Triptasa (0h): 29.8µg/L (3.8 – 11.4 µg/L)

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

A pesar del aumento en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad a polietilenglicol, tanto como principio activo en preparaciones para colonoscopia y contrastes, como excipiente en fármacos pegilados, a día de hoy el diagnóstico sigue siendo todo un desafío.

La amplia presencia del PEG hace imprescindible que pensemos en él como causante de reacciones de hipersensibilidad en el entorno sanitario o ante reacciones con distintos fármacos o productos sanitarios no relacionados entre sí.

Tras revisar la literatura, se ha propuesto la conveniencia de incluir al PEG en los estudios alergológicos en diferentes situaciones (3): reacciones perioperatorias, reacciones a fármacos en las que no se objetiva sensibilización al principio activo y son catalogadas de “idiopáticas”, reacciones a preparados intestinales, a fármacos pegilados o aquellos productos que contengan excipientes ante los que el PEG tenga descrita reactividad cruzada, como el polisorbato 80.

En caso de cumplir alguna de estas premisas y, ante la falta de disponibilidad y validez de las pruebas in vitro para PEG, se recomienda un estudio escalonado en las pruebas cutáneas basado en el peso molecular, comenzando de menor a mayor, para establecer así no sólo el diagnóstico de presunción, si no el umbral de tolerancia a aquellos productos que contengan PEG ya que existen casos de positividades a mayor peso molecular pero que toleran presentaciones de menor peso (4).

Por último, es necesaria la estandarización de la nomenclatura de los PEG, ya que existen discrepancias en la terminología médica y la usada en la industria cosmética, lo que dificulta aún más el diagnóstico (3,12).

5. BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. Emea. 2008;(June):1-12.
2. Albanell-Fernández M, Escolà Rodríguez A, López-Cabezas C. Hipersensibilidad a excipientes contenidos en medicamentos y vacunas: revisión de la literatura. Barcelona (España). Disponible en: <https://www.ilaphar.org/hipersensibilidad-a-excipientes-contenidos-en-medicamentos-y-vacunas-revision-de-la-literatura/>
3. E. Wenande L. H. Garvey. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clinical & Experimental Allergy*, 2016; (46):907–922.
4. Stone CA, Liu Y, Relling MV et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]*. 2019;7(5):1533- 1540. e8.
5. Giavina-Bianchi, Pedro et al. Polyethylene Glycol Is a Cause of IgE-Mediated Anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7 (6):1874 - 1875
6. Cosby A. Stone, Yiwei Liu, Mary V. Relling, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2019; 7 (5):1533-1540.e8

7. Maria Anna Bruusgaard-Mouritsen, Bettina Margrethe Jensen, Lars K. Poulsen, et al. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022;149(1):168-175.e4
8. Calogiuri, Gianfranco et al. Polyethylene glycols and polysorbates: Two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 7, Issue 7, 2509 – 2510
9. Wenande E, Kroigaard M, Mosbech H, et al. Polyethylene glycols (PEG) and related structures: overlooked allergens in the perioperative setting. *AA Case Rep*. 2015;4(5):61-4.
10. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, et al. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):861-863.
11. Habran M, Vandebotermet M, Schrijvers R. Polyethylene Glycol Allergy and Immediate-Type Hypersensitivity Reaction to COVID-19 Vaccination: Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(3):234-235.
12. Jover Cerdá V, Rodríguez Pacheco R, Doménech Witek J, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols in unrelated products: when standardization in the nomenclature of the components of drugs, cosmetics, and food becomes necessary. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:9.



ALÉRGENOS

24

ENCUENTROS EN ALERGOLOGÍA

Revista científica creada por

A L E R G O S U R

en Andalucía en torno a la Alergología

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA
CON ALÉRGENOS (CREA 2024)**

**A. Puig Fuentes¹
J. Rodríguez de Guzmán Cejudo²
P. Serrano Delgado¹**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba¹
Hospital Regional Universitario, Málaga²**

24

Conocer detalladamente qué es la inmunoterapia y cómo utilizar este tratamiento inmunomodulador es uno de los objetivos fundamentales de nuestra formación como alergólogos. Esta pequeña guía que aquí presentamos pretendemos que ayude a futuros alergólogos a hacer un uso adecuado de esta terapia y a su manejo práctico.

1. DEFINICIÓN

La inmunoterapia específica con alérgenos es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la enfermedad en pacientes alérgicos. Consiste en la administración repetida de dosis en aumento gradual del extracto alérgico específico responsable de la sintomatología del paciente, durante un periodo de tiempo prolongado (3-5 años), produciendo una modificación en el sistema inmune (1,2) que genera un mecanismo de tolerancia al alérgeno, reduciendo los síntomas tras la exposición a dicho alérgeno o aumentando el umbral de los mismos.

2. CUANDO ESTÁ INDICADA/CONTRAINDICADA LA INMUNOTERAPIA

Actualmente no todos los pacientes alérgicos son candidatos a la inmunoterapia, y es esencial su correcta identificación.

A grandes rasgos podría decirse que un paciente presenta indicación de inmunoterapia en caso de responder de forma afirmativa a las siguientes preguntas: ¿Está sensibilizado el/la paciente? ¿Es importante el alérgeno desde el punto de vista clínico? ¿No es factible evitarlo? ¿Se dispone de extractos alérgicos de gran calidad estandarizados? ¿Es posible tratar al paciente de forma segura? ¿Estará el paciente motivado y cumplirá el tratamiento?

Para responder a estas preguntas la primera y esencial herramienta que debemos utilizar es la historia clínica. A través de ella detallaremos tanto los antecedentes (familiares/personales) como una descripción detallada de la sintomatología del paciente que nos permita alcanzar un diagnóstico clínico. Seguidamente será necesario realizar un estudio alergológico que nos demuestre un mecanismo inmunológico tipo I (mediado por IgE) como responsable de los síntomas. Las pruebas cutáneas (prick-test y/o intradermorreacción) y la determinación de IgE específica en suero serán nuestras primeras herramientas terapéuticas. Fenotipar a nuestros pacientes con diagnóstico molecular se ha convertido en un acto de rutina, sin el cual prácticamente hoy no se entiende la inmunoterapia.

El asma bronquial mal controlado es la contraindicación absoluta más importante por el elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales.

Otras contraindicaciones absolutas son: las enfermedades autoinmunes activas, tumores malignos activos o clínicamente relevantes, el SIDA o cualquier enfermedad psíquica o mental que impida la comprensión y el cumplimiento del tratamiento. En gestantes está contraindicado realizar un inicio de inmunoterapia, pero sí que puede mantener sus dosis de mantenimiento (si no presenta efectos adversos con las mismas). En niños está indicada por encima de 5 años. Existen estudios con niños de 3 a 5 años en los que este tratamiento demuestra efectividad y seguridad, por lo que en estos casos es aconsejable valorar un riesgo/beneficio individual.

2.1. INMUNOTERAPIA EN ALERGIA RESPIRATORIA

La inmunoterapia estará indicada en pacientes con rinitis/rinoconjuntivitis y/o asma alérgica (con sensibilización

frente a alérgenos clínicamente relevantes) (3). Según la guía GEMA 5.3, en el caso del asma este tratamiento deberá ser considerado si la enfermedad está controlada con niveles bajos o medios de tratamiento farmacológico (escalones terapéuticos del 1 al 4). En el caso de la rinitis podrá considerarse en pacientes con síntomas intermitentes leves a persistentes moderados-graves (4).

2.2. INMUNOTERAPIA EN ALERGIA A HIMENÓPTEROS

La inmunoterapia con veneno de himenópteros, estará indicada en pacientes que han presentado una reacción sistémica tras la picadura de una abeja o una avispa (*Polistes*, *Vespula*, *Vespa*) siempre que se demuestre sensibilización frente a estos venenos, independientemente de la edad del paciente.

Podrá indicarse (valorando riesgo/beneficio) en adultos o niños solamente con síntomas cutáneos si están altamente expuestos y/o tienen gran deterioro de su calidad de vida o en caso de presentar reacciones locales extensas si estas son recurrentes, se produce deterioro de su calidad de vida y no se dispone de un dispositivo de urgencias cercano a su vivienda.

No se indicará si no se demuestra sensibilización frente al veneno del insecto culpable, si no ha habido reacción tras una picadura a pesar de presentar sensibilización (sensibilización subclínica), en pacientes con asma mal controlada o procesos clínicos activos que no responden a terapia adecuada o en caso de mujeres gestantes. (5)

2.3. INMUNOTERAPIA A ALIMENTOS

En el caso de la alergia a alimentos, el objetivo principal de la inmunoterapia consiste en lograr el consumo de forma segura, o al menos de mínimas dosis protectoras ante una posible ingesta accidental del alimento que provoca la alergia alimentaria. La inmunoterapia SLIT melocotón está indicada en casos de alergia a alimentos vegetales por sensibilización proteínas transportadoras de lípidos (LTPs).

3. EXTRACTOS ALERGÉNICOS

El extracto alérgico de elección debe cumplir una serie de criterios: estandarización biológica (extractos que sean reproducibles y consistentes en el tiempo), cuantificación de los alérgenos individuales (cantidad de alérgeno mayoritario por unidad de masa) y expresar la potencia biológica del mismo (6). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) desarrolló una guía donde se establecen las recomendaciones para la fabricación y el control de calidad de los productos alérgicos de origen biológico utilizados para inmunoterapia, así como de las referencias internas (in-house) que utilizan los fabricantes en su proceso de producción. Con ella se pretende estandarizar los criterios de calidad para los productos comercializados que hayan demostrado eficacia clínica (7).

La eficacia clínica demostrada debería de ser otro de los requisitos que “deberíamos de exigir” a los productos de inmunoterapia que manejemos.

4. TIPOS DE EXTRACTOS

Actualmente existe un extenso catálogo de productos para inmunoterapia que es preciso conocer (8).

Los extractos alérgicos se administran habitualmente de forma subcutánea (SCIT) o sublingual (SLIT) siendo ambas formas efectivas si se utilizan óptimamente. La decisión de utilizar un tipo u otro debe de realizarse individualmente con cada paciente.

En el caso de la inmunoterapia subcutánea los extractos pueden ser vacunas nativas (fuentes alérgicas completas), vacunas modificadas o vacunas moleculares. Entre estos últimos podemos distinguir:

1. Extractos nativos modificados físicamente (extractos depot)

Los alérgenos se combinan con adyuvantes (hidróxido de aluminio, el fosfato cálcico, la L-tirosina o los liposomas). Se produce el secuestro de los antígenos y su liberación posterior lenta y prolongada, produciendo una estimulación antigénica más duradera. Este tipo de extractos producen con elevada frecuencia reacciones locales tipo nódulos subcutáneos (asociado principalmente al hidróxido de aluminio).

2. Extractos modificados químicamente (alergoide o polimerizado)

La modificación con formaldehído, glutaraldehído o alginato obtiene macrocomplejos de masa molecular elevada que contienen todos los alérgenos presentes en los extractos nativos. Ello reduce la alergenicidad al tiempo que mantiene la inmunogenicidad. La despigmentación pretende la eliminación de componentes de masa molecular baja adsorbidos en la matriz proteica del alérgeno (flavonoides, taninos, melanoidinas, melaninas) que actúan, entre otros, como activadores del sistema de complemento.

3. Extractos modificados física y químicamente

Se incluyen los modificadas con formaldehído y adsorbidos en hidróxido de aluminio, modificados con glutaraldehído y adsorbidos en L-tirosina y extractos despigmentados polimerizados con glutaraldehído y adsorbidos en hidróxido de aluminio.

4. Extractos moleculares

Contienen únicamente el alérgeno mayor de la fuente alérgica.

En el caso de la inmunoterapia sublingual (SLIT) los extractos pueden ser vacunas nativas, vacunas modificadas químicamente o comprimidos liofilizados con registro sanitario (actualmente disponibles: Acarizax 12 SQ, Grazax 75000 SQ (ALK Abello), Actair 100/300, Actair 300, Oralair 100/300, Oralair 300 (Stallergenes).

Existe disponible un extracto alérgico polimerizado liofilizado de polen de Phleum para administración intradérmica indicado para uso en pauta preestacional.

5. PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La inmunoterapia consta de dos fases: iniciación y de mantenimiento.

La fase de iniciación es aquella en las que se administran dosis gradualmente crecientes de un extracto alérgico hasta llegar a la dosis terapéutica indicada por el fabricante. Es la etapa en la que existe mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Según el número de visitas que necesite el paciente hablaremos de:

- Pauta convencional: aquella en las que se comienza con dosis muy diluidas a intervalos semanales y tiene una duración aproximada de 12-15 semanas.
- Pauta grupada o cluster: se administran varias dosis por visita con intervalos semanales. Su duración es de entre 2 a 4 semanas.

- Pauta rush o ultrarash: se administran múltiples dosis en una única visita. Es la que presenta mayor riesgo de reacciones adversas.

En la fase de mantenimiento se administran las dosis recomendadas de forma regular: habitualmente cada 4 semanas en la SCIT y diarias o a días alternos en la SLIT (9). Se pueden realizar distintas modalidades (preestacional, co-estacional, pre-coestacional, perenne) y tiene una duración establecida de entre 3 a 5 años.

6. EFECTOS ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA

A pesar de que la inmunoterapia ha demostrado ser un procedimiento seguro en general, no está exento de riesgos. Pueden aparecer reacciones locales o sistémicas, inmediatas (< 30 min) o tardías (> 30 min).

Las reacciones locales son las más frecuentes (aproximadamente se presentan en un 70-80% de los casos en SCIT (10). Se manifiestan como eritema, edema y en ocasiones habones en la zona de inyección. Estas reacciones suelen reducirse en posteriores administraciones y no predisponen a reacciones sistémicas, en general. El tratamiento consiste en aplicar frío local, corticoide tópico y antihistamínicos. Si son importantes puede ofrecerse un corticoide sistémico. Puede prevenirse comprobando la técnica de inyección y si son repetidas utilizando premedicación con antihistamínicos sistémicos.

En el caso de la SLIT tienen una incidencia del 40-75% (10) manifestándose habitualmente como prurito o irritación oral. Puede clasificarse en función de su gravedad (11)

En el caso de las reacciones sistémicas, su prevalencia se estima en el 0.5-5% en la SCIT, y en torno al 1% en la SLIT (10). Consiste en la aparición de signos/síntomas a distancia del lugar de inyección y puede clasificarse en distintos grados (12). Es esencial su reconocimiento precoz para no demorar su tratamiento específico con el fin de evitar su progresión (2, 13).

Algunos factores se han relacionado con un posible aumento del riesgo de reacciones adversas. Entre ellos podemos destacar: factores intrínsecos del paciente (asma bronquial no controlada, historia de reacciones locales o sistémicas previas, o determinados perfiles de sensibilización); factores dependientes del extracto (extractos nativos frente a los modificados, rush y ultrarash frente a convencionales), factores dependientes del profesional (falta de entrenamiento) (9).

Las unidades de inmunoterapia son unidades sanitarias situadas en un centro sanitario y formadas por personal entrenado en la administración de extractos alérgicos. La persona que la dirige o controla es un médico alergólogo que conoce bien tanto las enfermedades alérgicas como las diferentes vacunas y su modo de administración. Están provistas de los medios suficientes para tratar una reacción adversa, si se produjera, así como para proceder a su registro y evaluación. Los pacientes que acuden a estas unidades para recibir sus dosis de vacunas son evaluados antes y después de cada inyección, y permanecen en observación durante un tiempo suficiente.

7. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA

La mejoría clínica es progresiva, aunque en general comienza a ser objetivada a partir de los 3-6 meses

desde el inicio del tratamiento. No se dispone actualmente de marcadores biológicos que nos ayuden a evaluar la eficacia clínica para la inmunoterapia con aeroalérgenos, con lo que los scores de síntomas y necesidades de medicación serán nuestras herramientas. Podremos utilizar cuestionarios de calidad de vida y de control de la enfermedad. Los test de exposición (repicadura intrahospitalaria o exposición controlada con alimentos) serán las pruebas gold estándar para evaluar la eficacia de esta otra inmunoterapia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. De Luque Piñana V y Serrano Delgado P. Vacunas para el tratamiento de las enfermedades alérgicas En Zubeldia, J.M., Baeza, M.L., Chivato, T., Jáuregui, I., & Senent, C.J. El libro de las enfermedades alérgicas 2.ª edición. Ergon Bilbao: Fundación BBVA, 2021. Capítulo 52. Pp 521-8
2. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73: 765–798.
3. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):53. doi: 10.1186/s13223-018-0282-5. PMID: 30275845; PMCID: PMC6157282.
4. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA5.3)
5. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73: 744–764. <https://doi.org/10.1111/all.13262>
6. Tabar Purroy, P. Serrano Delgado, J.M. Beitia Mazuecos, B. Núñez Acevedo Tipos de inmunoterapia. En Dávila IJ, Jauregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM eds. Tratado de Alergología. 2º Edición. Ergon Madrid 2015. ISBN:978-84-16270-38-5. pp 1196-8
7. Human CFMPF, (CHMP)-European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues [Internet]. 2008. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergenproducts-production-quality-issues_en.pdf.
8. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica 2. Guía Farmacoterapéutica de Inmunoterapia. www.vacunasalergia.es
9. Mesa del Castillo M, Martínez-Cañavate AM, Tortajada-Girbés M. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:87-102.
10. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*, 2015; 70(8):897-909.
11. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1)93-8.
12. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF PG. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(3): 569-74.

13. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-48.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**SENSIBILIZACIÓN A PROFILINA EN PACIENTES
POLÍNICOS Y VALORACIÓN DEL MÉTODO
DIAGNÓSTICO MÁS ÚTIL PARA DETECTAR
DICHA SENSIBILIZACIÓN**

**B. Cuevas Cantero
M. Tabares Gallego
M. P. Lara de la Rosa
C. Moreno López
A. M. Navarro Pulido
P. Guardia Martínez**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla**

24

1. RESUMEN

Introducción:

Las profilinas son proteínas fijadoras de actina altamente conservadas, considerándose un panalérgeno ampliamente distribuido en pólenes y alimentos vegetales. La presencia de sensibilización a profilina es más prevalente en zonas de alta exposición a pólenes de gramíneas, siendo estos pólenes uno de los sensibilizadores de profilina más fuertemente asociados.

Objetivos:

- Analizar la sensibilización al panalérgeno profilina en pacientes con diagnóstico de ERA (enfermedad respiratoria alérgica) en nuestra área sanitaria.
- Valorar la rentabilidad diagnóstica de la determinación in vitro de profilina procedente de Phleum (Phl p 12) frente a la de látex (Hev b 8).

Material y métodos:

Se incluyeron como estudio piloto 35 pacientes de primera derivación, consecutivos, procedentes de una consulta de Alergología General de la Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, diagnosticados de ERA, durante el periodo de primavera de 2023. Los datos fueron obtenidos de la historia digital a través de Diraya y de la base de datos interna de nuestra unidad. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra sobre la sensibilización a profilina de Phleum y látex mediante la realización de test cutáneos frente a profilina procedente de Phoenix y determinación de IgE específica frente a Phl p 12 y Hev b 8.

Resultados:

De los 35 pacientes analizados, 22 eran mujeres y 13 hombres, con un rango de edad entre 7 y 56 años; 25 de ellos con diagnóstico de RC (rinoconjuntivitis) y AB (asma bronquial) alérgica, 9 con RC y 1 con AB alérgica. De los seis pacientes con pruebas cutáneas positivas para profilina (2,1%), todos presentaron IgE específica frente a Phl p 12 y cuatro de ellos, además, presentaron positividad frente a Hev b 8, siendo el rango de positividad para Phl p 12 0.9 - 8.32 U_I/mL y para Hev b 8 1.14 – 17 U_I/mL.

Conclusiones:

El porcentaje de pacientes polínicos de nuestra muestra sensibilizados a profilina es poco relevante. A pesar de detectar niveles de IgE específica frente a Hev b 8 más elevados que frente a Phl p 12, la determinación de Phl p 12 como marcador de sensibilización a profilina sigue siendo el método in vitro más útil para detectar dicha sensibilización en nuestra muestra analizada.

2. INTRODUCCIÓN

Las profilinas, presentes en todas las células eucariotas, son proteínas de unión a monómeros de actina de 12 a 16 kDa que participan en la formación del citoesqueleto y en el movimiento. Debido a su ubicuidad y su alto nivel de conservación a lo largo de los años, son consideradas un panalérgeno ampliamente distribuido en pólenes y alimentos vegetales, formando parte de las proteínas de almacenamiento (1, 2, 4).

Las profilinas, al igual que otros panalérgenos como los carbohidratos y polcalcina, pueden causar patrones de reactividad cruzada. Hablamos de reactividad cruzada cuando las inmunoglobulinas E (IgEs) ya sintetizadas por una exposición previa a un alérgeno, reconocen una proteína distinta (pero homóloga) al alérgeno

que originó la sensibilización. Este fenómeno se basa en la similitud entre la superficie molecular de las proteínas homólogas. Un grado de identidad en la secuencia de aminoácidos, no superior al 25%, puede ser suficiente para que dos proteínas se plieguen de modo equivalente y compartan una estructura terciaria común (1). La sensibilización a profilina es responsable de la reactividad cruzada entre pólenes y alimentos de origen vegetal e, incluso, entre pólenes y látex (1, 2, 3, 4).

La sensibilización a profilina suele estar precedida por la sensibilización a un alérgeno principal, aunque no se ha logrado identificar el sensibilizador primario, ya que la gran mayoría de los pacientes están sensibilizados a dos o más fuentes de pólenes (2). No obstante, la profilina parece jugar un papel relevante en zonas donde predomina la alergia a las gramíneas, siendo los pólenes de gramíneas uno de los sensibilizadores de profilina más fuertemente asociados (2-5). La profilina ha sido aceptada como un alérgeno minoritario en la mayoría de las fuentes de pólenes, con poco o ningún impacto clínico y una prevalencia inferior al 50% en la mayoría de los casos (2, 3).

Por otro lado, la sensibilización a Hev v 8 (profilina del látex) en pacientes alérgicos al polen, por lo general no se debe a una sensibilización primaria al látex. Lo más probable es que esta sensibilización sea debida a fenómenos de reactividad cruzada por alta similitud en su secuencia con otras profilinas de fuentes alérgicas diferentes. Es decir, la sensibilización inicial a Hev b 8 suele ser debida a otras fuentes (polen o alimentos vegetales), y muy rara vez por sensibilización al látex (2) punto

3. OBJETIVOS

- Analizar la sensibilización al panalérgeno profilina en pacientes con diagnóstico de ERA (enfermedad respiratoria alérgica) en nuestra área sanitaria.
- Valorar la rentabilidad diagnóstica de la determinación de profilina procedente de Phleum (Phl p 12) frente a la de látex (Hev b 8).

4. MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron como estudio piloto 35 pacientes de primera derivación, consecutivos, procedentes de una consulta de Alergología General de la Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, diagnosticados de ERA, durante el periodo de primavera de 2023. Se incluyeron tanto mujeres como hombres, niños y adultos, diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica y/o asma bronquial alérgica. Los datos fueron obtenidos de la historia digital a través de Diraya y de la base de datos interna de nuestra unidad. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra sobre la sensibilización a profilina de Phleum y látex mediante la realización de pruebas cutáneas frente a profilina procedente de Phoenix y determinación de IgE específica frente a Phl p 12 y Hev b 8. Las variables utilizadas analizadas se recogen en la tabla 1.

5. RESULTADOS

Se analizaron treinta y cinco pacientes con un rango de edad entre los 7 y los 56 años, 22 mujeres y 13 hombres, diagnosticados de ERA en nuestro centro. Se han incluido un total de 25 pacientes con asma bronquial y rinoconjuntivitis alérgica, 9 diagnosticados exclusivamente de rinoconjuntivitis alérgica y 1 paciente con asma bronquial alérgica (Figura 1).

24

**SENSIBILIZACIÓN A PROFILINA EN PACIENTES POLÍNICOS Y
VALORACIÓN DEL MÉTODO DIAGNÓSTICO MÁS ÚTIL
PARA DETECTAR DICHA SENSIBILIZACIÓN**

Género	Hombre/Mujer
Edad	Entre 7 y 56 años
Diagnóstico de ERA	Rinoconjuntivitis alérgica/Asma bronquial alérgica.
Otras comorbilidades alérgicas	
Síndrome de alergia oral (SAO)	Sí/No
Test cutáneos (TC)	Gramíneas, Olivo, <u>Salsola</u> , Plátano de sombra y Artemisia, Profilina
Diagnóstico molecular	IgE frente a <u>Phl p 12</u> y <u>Hev b 8</u>

Tabla 1. Variables analizadas en el estudio.

De los 35 pacientes estudiados, 6 de ellos con edades comprendidas entre 18 y 31 años, presentaron pruebas cutáneas positivas para profilina y todos ellos presentaron IgE específica positiva para Phl p 12 (intervalo entre 0.9 y 8.32 UI/ml). De ellos, cuatro además presentaron IgE específica positiva para Hev v 8 (intervalo de 1.14 – 17 UIa/mL), no encontrándose monosensibilización a dicha profilina del látex (Figura 1). Todos ellos presentaron test cutáneos positivos para gramíneas y olivo.

De los 6 pacientes con sensibilización a profilina, 5 estaban diagnosticados de rinoconjuntivitis y asma bronquial alérgicas y solo 1 paciente presentaba únicamente clínica de rinoconjuntivitis. Todos ellos con una evolución de la enfermedad de más de 9 años.

Los resultados se recogen en la figura 1.

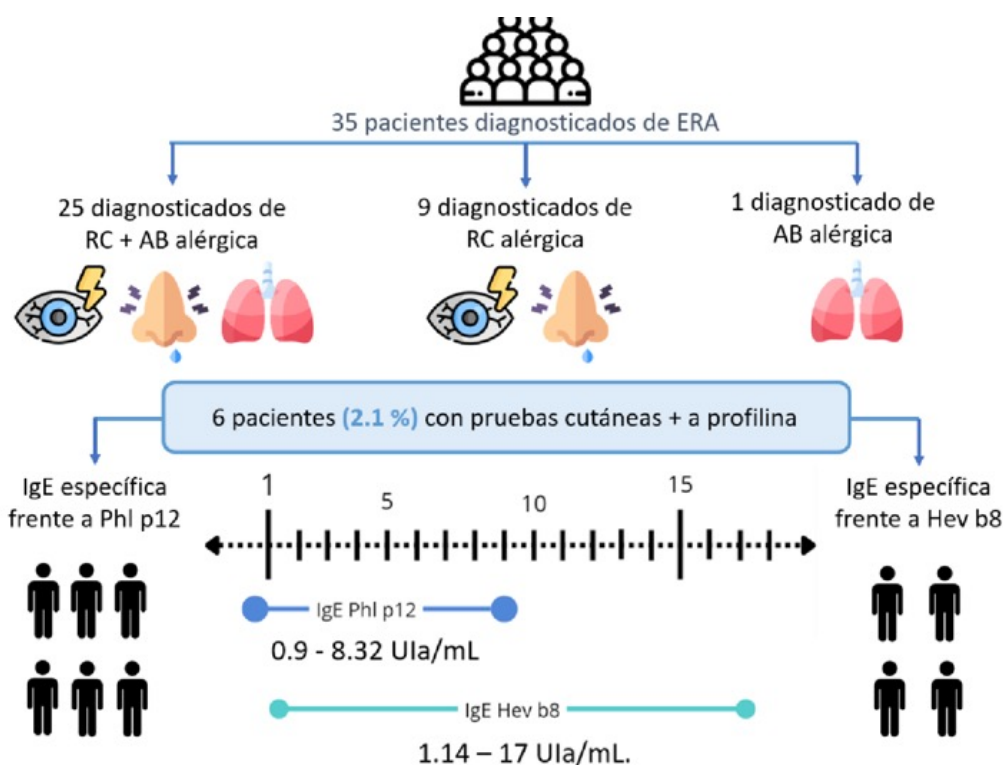


Figura 1. Análisis de la sensibilización a profilina mediante TC e IgE específica.

6. DISCUSIÓN

De todos los pacientes analizados, solo el 2.1% estaban sensibilizados a profilina, presentando todos ellos TC positivos a gramíneas. Esto concuerda con varios estudios en los que se demostró que existe un mayor contenido relativo de profilina en los pólenes de gramíneas en comparación con otros pólenes (2, 3, 5). Se ha observado que en aquellas zonas donde hay una mayor exposición a pólenes de gramíneas existe una prevalencia mayor de pacientes alérgicos a este polen, siendo Extremadura una de las comunidades con mayor prevalencia de alérgicos a pólenes de gramíneas y, por tanto, sensibilización a profilina (3, 5). En nuestro estudio, todos los pacientes con sensibilización a profilina estaban sensibilizados a 2 o más pólenes en TC. En concordancia con otros autores, la sensibilización a profilina está altamente relacionada con la sensibilización a pólenes de gramíneas y constituye un factor de confusión que dificulta el diagnóstico de alergia a pólenes (2-5).

La sensibilización a Hev b 8 encontrada en pacientes alérgicos al polen no se basa en una sensibilización primaria al látex, sino que es muy probable que sea un fenómeno de reactividad cruzada debido a la alta similitud de su secuencia con las profilinas de otras fuentes alergénicas. La sensibilización a Heb v 8 tiene menor relevancia clínica y su positividad tiene poco impacto sobre la alergia al látex en pacientes alérgicos al polen (2). En nuestro estudio, todos los pacientes sensibilizados a Hev b 8 estaban sensibilizados a pólenes de gramíneas y olivo.

7. CONCLUSIÓN

El porcentaje de pacientes diagnosticados de enfermedad respiratoria alérgica de nuestra muestra sensibilizados a profilina es poco significativo.

A pesar de detectar niveles de IgE específica frente a Hev b 8 más elevados que frente a Phl p 12, la determinación de Phl p 12 como marcador de sensibilización a profilina sigue siendo el método *in vitro* más útil para detectar dicha sensibilización en nuestra muestra analizada.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. M. Villalba Díaz, D. Barber Hernández, A. Pomés. Capítulo 11: Alérgenos. Tratado alergología 2016. 2º edición.
2. Rodríguez Del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, Escudero C, Ibáñez MD, Méndez-Brea P et al. Profilin, a Change in the Paradigm. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018;28(1):1-12.
3. Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. Clin Exp Allergy. 2008;38(6):1033-7.
4. Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lázaro MJ et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. Allergy. 2014;69(12):1610-6.
5. Barber D, De la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. Allergy. 2008;63(11):1550-8.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**EL PAPEL DE LOS DETERMINANTES DE
REACTIVIDAD CRUZADA DE
CARBOHIDRATOS EN LA REACTIVIDAD
CRUZADA A PÓLENES**

**M. Tabares Gallego
B. Cuevas Cantero
M. P. Lara de la Rosa
A. Gómez Garrido
A. M. Navarro Pulido
P. Guardia Martínez**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla**

24

1. RESUMEN

Objetivos:

Analizar la sensibilización al panalérgeno CCD (determinantes de reactividad cruzada de carbohidratos) en pacientes con ERA (Enfermedad respiratoria alérgica) de nuestra área sanitaria. Valorar la relevancia clínica de los CCD mediante la realización de IgE específica frente a CCD procedente de Bromelina MUX F3, en la muestra de pacientes analizada.

Material y métodos:

35 pacientes de primera derivación, consecutivos, diagnosticados de ERA, durante el periodo de primavera de 2023. Se realizó un análisis descriptivo sobre la sensibilización al panalérgeno de CCD de la muestra.

Resultados:

De los 35 pacientes analizados, 22 mujeres y 13 hombres, con un rango de edad entre 7 y 56 años. 25 de ellos con diagnóstico de RC (Rinoconjuntivitis) y AB (Asma bronquial) alérgica, 9 con RC y 1 con AB alérgica. 5 de los pacientes tenían sensibilización a CCD, con un intervalo entre 0,12-0,72 U_{Ia}/mL, siendo todos ellos alérgicos a pólenes de gramíneas y olivo y otros, además, a otros pólenes como plátano de sombra y salsola.

Conclusión:

La prevalencia de sensibilización a CCD en nuestra muestra de pacientes no es significativa, detectándose niveles bajos de IgE específica (clase I) en los pacientes sensibilizados. De acuerdo con lo descrito en la literatura hasta la fecha, los CCD no tienen relevancia clínica, sino que pueden dar lugar a falsos positivos en las pruebas diagnósticas en pacientes alérgicos a pólenes.

2. INTRODUCCIÓN

Los panalérgenos son proteínas cuya secuencia ha sido muy conservada por la evolución filogenética porque desempeñan funciones biológicas importantes en diferentes especies animales o vegetales (proteínas de defensa, de almacenamiento, del citoesqueleto, musculares, etc.). Las reacciones cruzadas pueden generar resultados positivos en las pruebas de sensibilización (cutáneas, determinaciones séricas de IgE específica), que son clínicamente irrelevantes, generando confusión y dificultando la identificación del alérgeno desencadenante (1) La identificación de IgE específica frente a alérgenos, permite distinguir en gran medida, la reactividad cruzada de la sensibilización primaria (2).

En algunos casos, la presencia de una alergia respiratoria a un alérgeno puede contener un epítipo compartido en alimentos que pueden conducir a reactividades cruzadas clínicamente relevantes, dando lugar a los llamados "síndrome polen-alimento" (3). Es especialmente significativa en el caso de los pólenes, debido a su alto grado de homología (1).

Los carbohidratos presentes en alérgenos derivados de plantas, en algunos casos, contienen epítopos que reaccionan con anticuerpos IgE. Esta reactividad es mediada por la presencia de los residuos de (1,3)-fucosa y (1,2)-xilosa unidos al núcleo de manosa, los cuales están ampliamente distribuidos en plantas e invertebrados, pero no se encuentran en los mamíferos. La exposición al polen y a la picadura de abejas inducen la producción de anticuerpos IgE frente epítopos de carbohidratos, sin relevancia clínica asociada. Estos anticuerpos producen resultados falsos positivos en pruebas de diagnóstico para alergia al polen y a los alimentos. La relevancia clínica de los anticuerpos IgE frente carbohidratos es hasta el momento, un

asunto de bastante controversia, puesto que su prevalencia asciende al 71% en paciente polisensibilizados a pólenes. Debido a que los anticuerpos IgE frente carbohidratos están naturalmente mezclados con anticuerpos IgE frente epítomos proteicos, ha sido difícil determinar su papel en la inducción de síntomas en alergia a los pólenes y a los alimentos. Sin embargo, algunos estudios sugieren que estos epítomos parecen no tener mayor relevancia clínica dado que los hallazgos de alergenidad cruzada en ensayos in vitro, no están acompañados de manifestaciones clínicas de alergia (4) (5) (6).

3. OBJETIVOS

1. Analizar la sensibilización al panalérgeno CCD (determinantes de reactividad cruzada de carbohidratos) en pacientes con ERA (Enfermedad respiratoria alérgica) de nuestra área sanitaria.
2. Valorar la relevancia clínica de los CCD mediante la realización de IgE específica frente a CCD procedente de Bromelina MUX F3, en la muestra de pacientes analizada.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron como estudio piloto, treinta y cinco pacientes de primera derivación, consecutivos, procedentes de una consulta de Alergología general de la UGC (Unidad de Gestión Clínica) de Alergología del HUVM (Hospital Universitario Virgen Macarena), diagnosticados de ERA, durante el periodo de primavera de 2023. Se incluyeron tanto mujeres como hombres, niños y adultos, diagnosticados de RCA (rinoconjuntivitis alérgica) y/o ABA (Asma bronquial alérgica). Los datos fueron obtenidos de la historia digital a través de Diraya y de la base de datos interna de la UGC de Alergología, realizando así un análisis descriptivo sobre la sensibilización al panalérgeno de CCD de la muestra. Las variables utilizadas analizadas se recogen en la Tabla 1.

Género: - Mujer - Hombre	Edad (en años)
Diagnóstico de ERA: - Rinoconjuntivitis alérgica - Asma Bronquial alérgica	Comorbilidades atópicas
Años de evolución	Síndrome alergia oral: - Sí - No
Test cutáneos: ○ Gramíneas ○ Olivo ○ <u>Salsola</u> ○ Plátano de sombra ○ Artemisia ○ Ciprés ○ <u>Panalérgenos</u> (LTP y profilina)	Diagnóstico molecular: - CCD → procedente de Bromelina MUXF3 - Profilina → procedente de <u>Phl p12</u> y <u>Hev B8</u>

Tabla 1.- Variables analizadas en el estudio.

5. RESULTADOS

Se analizaron treinta y cinco pacientes diagnosticados de Enfermedad respiratoria alérgica en nuestro centro, con un rango de edad entre los 7 años a 56 años. De ellos 22 fueron mujeres y 13 hombres (Figura 1). Se han incluido un total de veinticinco pacientes con Enfermedad Respiratoria Alérgica, 9 diagnosticados exclusivamente de Rinoconjuntivitis alérgica y 1 paciente con Asma bronquial alérgica (Figura 2).

Cinco de los 35 pacientes con ERA, 4 con RC y asma y 1 con RC, presentaban sensibilización para CCD IgE específica con un intervalo entre 0,12-0,72 U_{Ia}/mL. Coincide que todos los pacientes presentaban positividad en test cutáneos para pólenes de gramíneas y olivo y algunos además a otros pólenes como plátano de sombra o salsola (Figura 3). Por otro lado, hemos objetivado, que, entre pacientes positivos a CCD en diagnóstico molecular, también son positivos para profilinas en test cutáneos y Phl p12, dos de ellos también positivo a Hev b8 en diagnóstico molecular. Ninguno de los pacientes estaba sensibilizado a LTP.

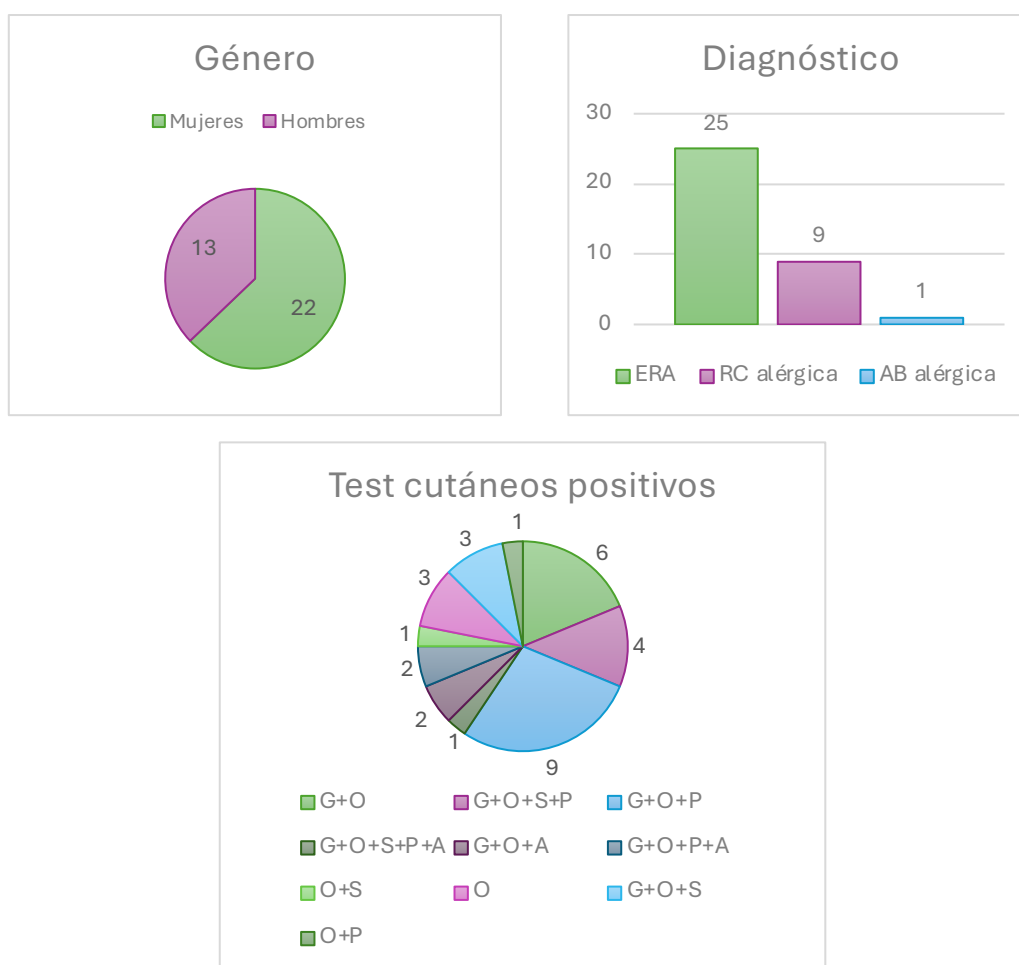


Figura 1, 2 y 3.- Características demográficas y clínicas de la muestra

6. CONCLUSIÓN

1. La prevalencia de sensibilización a CCD en nuestra muestra de pacientes no es significativa, detectándose niveles bajos de IgE específica (clase I) en los pacientes sensibilizados.
2. De acuerdo con lo descrito en la literatura hasta la fecha, los CCD no tienen relevancia clínica, sino que pueden dar lugar a falsos positivos en las pruebas diagnósticas en pacientes alérgicos a pólenes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Estirado AD, Rivas MF. Aeroalérgenos. Panalérgenos y reactividad cruzada [Internet]. Manual CAJMIR SEaic. Disponible en: <https://manualcajmir.com/article?id=60d1a9e6-79c4-445e-9ce4-3dc50aca0133>
2. Matricardi P. M, Kleine-Tebbe J, Hoffmann H. J. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27 Suppl 23: 1-50.
3. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. A WAO -ARIA -GAZLEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13:100091.
4. Arroyo L, Puerta L. Importancia de los Epítopes de Carbohidratos en los Alergenos. *Salud UIS* [Internet]. 2003;35(2). Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/719>
5. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34 Suppl 28:e13854.
6. Luengo O, Labrador-Horrillo M. Molecular Allergy Diagnosis in Clinical Practice: Frequently Asked Questions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 32(1): 1-12.



**ALERGIA
ALIMENTARIA**

24

ENCUENTROS EN ALERGOLOGÍA

Revista científica creada por

A L E R G O S U R

en Andalucía en torno a la Alergología

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**ALERGIA ALIMENTARIA
(CREA 2024)**

L. Zubiaga Fernández

**UGC Alergología.
Hospital Regional Universitario, Málaga**

24

1. DEFINICIÓN

Se define alergia alimentaria como: reacción adversa desencadenada por una respuesta inmunológica alterada tras la exposición (ingesta, contacto o inhalación) al alimento.

2. PREVALENCIA

Se estima que la alergia alimentaria afecta entre un 1-3% de la población general, que asciende hasta un 8% en población menor de 3 años.

Los alimentos más frecuentemente implicados en adultos son frutas, frutos secos y mariscos. En niños menores de 3 años, predominan la alergia a leche y huevo mientras que, en aquellos mayores de 5 años, el cacahuete y los frutos secos son los principales involucrados.

3. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD ALIMENTARIA

Las reacciones de hipersensibilidad a alimentos pueden ser inmuno-mediadas o no, en cuyo caso utilizamos el término intolerancia. En la figura 1 se presenta una clasificación de las entidades más frecuentes. En este capítulo nos centraremos exclusivamente en la alergia alimentaria IgE-mediada.

4. FISIOPATOLOGÍA

Para presentar alergia alimentaria, es necesario que primero se haya dado una sensibilización al alérgeno. En ella, el alérgeno es procesado por las células presentadoras de antígeno y presentado, en el complejo mayor de histocompatibilidad II a células T. Estas células T, en presencia de IL-4, se diferencian a Th2, productoras de múltiples citoquinas como IL-5, IL-4 e IL-13, que a su vez inducen producción masiva de IgE por parte de las células plasmáticas (derivadas de células B). Estas IgE alérgeno-específicas se unen al receptor de alta afinidad para IgE en los mastocitos y los basófilos. De esta forma, en futuras exposiciones, la IgE específica induce degranulación de IgE y promueve respuesta T2, la cual conocemos como reacción alérgica o fase efectora.

5. DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la alergia alimentaria, es fundamental una anamnesis completa. Esta debe incluir datos sobre:

- **Alimento:** tipo, cantidad y forma de cocinado.
- **Temporalidad:** tiempo desde ingesta hasta inicio de la clínica.
- **Clínica presentada:** cutánea (urticaria, prurito, angioedema), digestiva (dolor cólico, náuseas, vómitos, diarrea), respiratoria (tos, disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, hipotermia) o cardiovascular (hipotensión, mareo, disminución del nivel de conciencia).

Además, es de especial relevancia preguntar sobre posibles cofactores implicados en la reacción, incluyendo ejercicio físico, toma de medicación (AINEs, IBPs...), menstruación, consumo de alcohol, ayuno prolongado, estrés, falta de descanso o infección concomitante.

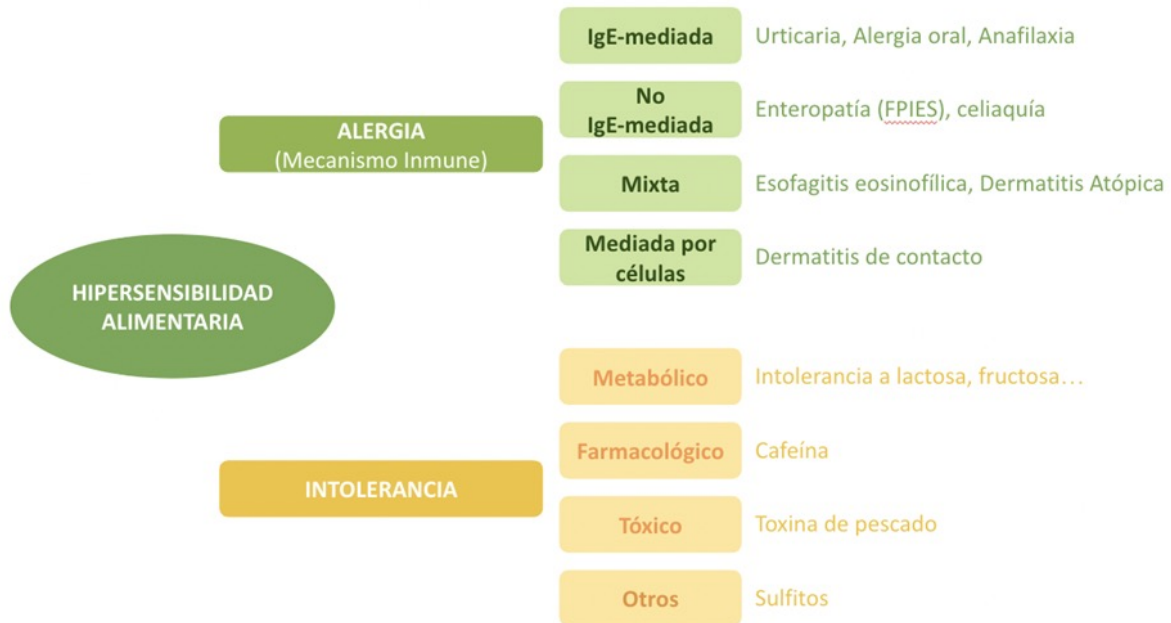


Figura 1: Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a alimentos

Una vez realizada la anamnesis, disponemos de pruebas complementarias que pueden contribuir al correcto diagnóstico. Diferenciamos pruebas “in vivo”, que incluyen fundamentalmente las pruebas intraepidérmicas. En la práctica habitual se realizan pruebas mediante “Prick” con extractos comerciales de alimentos. Es recomendable, además, la realización de “Prick-by-Prick” con el propio alimento, dados los resultados ocasionalmente inconsistentes obtenidos con determinados extractos. Tenemos a nuestro alcance además pruebas “in vivo”, más seguras para el paciente que pueden completar la información proporcionada por las pruebas “in vitro”, como son la determinación de IgE total y específica en sangre, los microarray y los test de activación tanto de basófilos (BAT) como de mastocitos (MAT), que buscan recrear las condiciones de la reacción ex vivo.

En este apartado es fundamental recalcar que la presencia de pruebas positivas indica únicamente sensibilización, y que es preciso presentar clínica para poder hablar de alergia. Es por esto que el Gold Standard en el diagnóstico de la alergia a alimentos es la Prueba de Exposición Oral Controlada (PEC), en la cual el paciente ingiere el alimento en cantidades progresivas alcanzando, idealmente, una ración completa del mismo para poder constatar la tolerancia al mismo.

6. ALÉRGENOS: CONCEPTOS BÁSICOS

Algunos términos que conviene conocer de cara a comprender la alergia alimentaria son:

- **Antígeno:** cualquier molécula capaz de ser reconocida como extraña y que haga reaccionar al sistema inmune. La porción del antígeno a la que se une el anticuerpo se denomina epítopo.
- **Tolerancia:** respuesta del sistema inmune que le permite reconocer al propio organismo o sustancias no dañinas, evitando así que reaccione a estos.
- **Alérgeno:** Antígeno capaz de provocar una enfermedad alérgica. Se caracteriza por:
 - Sustancia no peligrosa para personas no alérgicas.
 - Capacidad de inducir la producción de anticuerpos IgE.

- **Alérgeno mayor:** aquel que induce la formación de IgE contra él en más del 50% de los pacientes alérgicos a esa fuente.
- **Alérgeno menor:** aquel que induce la formación de IgE contra él en menos del 50% de los pacientes alérgicos a esa fuente.
- **Reactividad cruzada:** situación en la que un anticuerpo dirigido contra un antígeno específico interactúa y se une con otro antígeno distinto debido a la similitud en sus estructuras (epítomos).
- **Panalergeno:** Antígeno responsable de la reactividad cruzada entre especies que no se relacionan de forma directa entre sí.

7. ALERGIA A PROTEÍNAS DE ORIGEN ANIMAL

7.1. ALERGIA A PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA (APLV)

Es la causa más frecuente de alergia a alimentos en lactantes. Generalmente, la sensibilización se produce en el 1º año de vida y se manifiesta con síntomas (a destacar los respiratorios) coincidiendo con la introducción de leche de fórmula. Inicialmente se recomienda la evitación de leche de todos los mamíferos, ya que presentan frecuentemente reactividad cruzada (80%).

Se trata de una alergia con buen pronóstico, con tolerancia espontánea en hasta el 90% de los pacientes al alcanzar los 6 años de edad. Entre los factores de mal pronóstico, cabe destacar:

- IgE específica a caseína (Bos d8) elevada, que predice reacción a leche cocinada (termoestable).
- Persistencia de la clínica en relación con la ingesta ya cumplidos los 5 años de vida.

7.2. ALERGIA AL HUEVO

Es la alergia más frecuente en la infancia temprana en nuestro país (2.5% de los niños de 2 años) y es frecuente que entre la sintomatología presentada se encuentre la clínica digestiva.

La sensibilización se produce en los primeros años de vida y está frecuentemente asociada a otras alergias alimentarias, coexistiendo en muchos casos con la APLV y hasta en un 16% de los pacientes con 3 o más alergias alimentarias.

Entre los factores de mal pronóstico, es especialmente relevante la IgE específica elevada a ovomucoide (Gal d1), que es una proteína de la clara de huevo, termoestable (predice tolerancia a huevo cocido).

7.3. ALERGIA AL PESCADO

El alérgeno principalmente implicado en las reacciones a pescado es la parvalbúmina (Gad c1), de la cual existen 21 tipos diferentes y es la responsable de la reactividad cruzada entre pescado blanco y azul, pero no presenta reactividad cruzada con el marisco. Se trata de una proteína termoestable que puede actuar como aeroalérgeno, estando presente en los vapores de cocción del pescado.

La alergenicidad del pescado viene determinada por su contenido de esta proteína. Los pescados más frecuentemente consumidos en nuestro país podrían ordenarse de la siguiente manera en función de su alergenicidad: atún/cazón < pez espada < gallo, lenguado, rodaballo < merluza < bacalao.

Es importante incluir en el diagnóstico diferencial de esta entidad tanto la alergia a anisakis (parásito) como la escombroidosis (reacción tóxica).

7.4. ALERGIA A MARISCOS

Los mariscos se dividen en 2 grupos fundamentales:

- **Crustáceos:** que incluyen animales como la gamba, el camarón, el cangrejo o la langosta.
- **Moluscos:** que se subdividen a su vez en:
 - Cefalópodos: calamar, pulpo, sepia...
 - Gasterópodos: caracoles, caracolas...
 - Bivalvos: almeja, mejillón, vieira, ostra...

La reactividad cruzada entre crustáceos ronda el 75%, siendo mucho menor entre crustáceos y moluscos.

Es interesante mencionar en este apartado la tropomiosina, que está implicada en la reactividad cruzada entre crustáceos, ácaros e insectos (p.ej. cucaracha) y se trata de una proteína termoestable que puede actuar también como aeroalérgeno (vapores de cocción).

7.5. ALERGIA A CARNES

Se trata de una alergia poco frecuente, estando presente en alrededor del 3.5-6.5% de los niños y el 3% de los adultos.

Generalmente se produce en relación con la ingesta de carne de vacuno, siendo los alérgenos más relevantes las albúminas (Bos d6 y Bos d7). Esta alergia suele presentarse en niños con antecedentes de dermatitis atópica (1.5-6.5%) o APLV (20%, BSA). Es común la reactividad cruzada con la carne de otros mamíferos (homología con cordero 92% y cerdo 80%), pero rara con la carne de aves.

Otro alérgeno a conocer en la alergia a carnes es alfa-Gal, cuya particularidad reside en ser un carbohidrato (y no una proteína) presente en carnes de mamíferos no primates. Está descrita la sensibilización a este carbohidrato a través de una picadura de garrapata y presentan, típicamente, reacciones tardías (2-8h post-ingesta) que pueden cursar exclusivamente con clínica digestiva. Es importante conocer la reactividad cruzada con el fármaco Cetuximab.

En lo referente a carnes de otros animales, las de mayor consumo en nuestro ámbito son:

- **Cerdo:** produce reacción sobre todo por reactividad cruzada con la albúmina del vacuno. Entre esta sensibilización, destaca el síndrome cerdo-gato, en el cual los pacientes presentan alergia respiratoria por epitelio de gato (Fel d2) y reacción con la ingesta de cerdo.
- **Pollo:** se debe generalmente a reacción frente a albúmina, con reactividad cruzada entre aves. Es excepcional la reactividad cruzada con mamíferos. Como curiosidad, existe un síndrome conocido como ave-huevo, debido casi siempre a Gal d5 (alfa-livetina), en la cual los pacientes presentan enfermedad

- respiratoria alérgica por plumas o caspa de ave y alergia alimentaria a huevo (y, excepcionalmente, a carne de ave).

8. ALERGIA A VEGETALES

La alergia a vegetales puede producirse por sensibilización a proteínas:

- **Estructurales:** como las profilinas.
- **De reserva o almacenamiento:** albúminas, prolaminas, globulinas.
- **De defensa:** germinas, LTPs, PR-10 y quitinasas.

8.1. ALERGIA A FRUTOS SECOS

Están descritas reacciones por proteínas de reserva que son termoestables y producen habitualmente reacciones sistémicas potencialmente graves. En nuestro área geográfica, sin embargo, lo más frecuente es que se deban a proteínas de defensa y, más concretamente, a LTP, aunque también se encuentran casos de sensibilización a PR-10 y profilinas.

Es habitual que los pacientes sean alérgicos a más de un fruto seco.

8.2. ALERGIA A LEGUMINOSAS

El cacahuete pertenece a esta familia, pero no ahondaremos demasiado en él ya que se ajusta habitualmente a lo descrito con los frutos secos.

En cuanto a las legumbres, es también común la sensibilización a más de una (79%) siendo lo más frecuente la lenteja, que presenta con frecuencia reactividad cruzada con guisante y/o garbanzo (79%). De mayor a menor alergenicidad: lenteja > garbanzo/guisante > judías.

En lo referente a la alergia a soja, destacar que hasta en un 88% de los casos presentan también sensibilización a cacahuete.

8.3. ALERGIA A CEREALES

El cereal más ampliamente consumido en el mundo es el trigo. De entre las proteínas que se asocian a relaciones alérgicas, es conveniente conocer:

- **Tri a14 (LTP):** reacciones severas en área mediterránea.
- **Tri a36:** reactividad cruzada con avena y arroz.
- **Omega-5-gliadina:** WDEIA (anafilaxia inducida por ejercicio, dependiente de trigo). Más frecuente en adultos y adolescentes.
- **Inhibidor alfa-amilasa:** implicada en asma, generalmente ocupacional (asma del panadero). La clínica es fundamentalmente respiratoria al contacto con harinas de trigo y/o centeno y son pacientes que suelen tolerar la ingesta.

8.4. SÍNDROMES DE REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE VEGETALES

8.4.1. SÍNDROME LTP (Lipid Transfer Protein)

Se trata de una proteína de defensa vegetal, presente especialmente en frutas (piel) y frutos secos, pero también en verduras, cereales y legumbres, que se ha descrito sobre todo en el área mediterránea.

Es termoestable, por lo que puede producir reacción incluso cuando el alimento está cocinado, y es resistente a la digestión. Los síntomas van desde un simple síndrome de alergia oral o SAO hasta reacciones sistémicas potencialmente graves. Estas últimas generalmente se asocian al consumo de una mayor cantidad del alimento implicado o a la presencia de cofactores.

8.4.2. SÍNDROME POLEN-FRUTAS O SAO

Los pacientes presentan exclusivamente clínica leve oral, generalmente en forma de prurito oral. Las proteínas implicadas son:

- **Profilina:** se trata de una proteína estructural, termolábil (al cocinar el alimento no produce reacción) y degradable por enzimas digestivas, que está presente en múltiples vegetales, entre ellos: melón, sandía, melocotón, tomate y pepino. La sensibilización se produce por vía aérea, sobre todo a gramíneas (Phl p12).
- **PR-10 (familia de Bet v1):** proteína de defensa termolábil (clínica solo con alimentos crudos o poco cocinados) y degradable por enzimas digestivas. Frecuente su sensibilización en el Norte de Europa, generalmente por vía aérea por abedul (Bet v1). Los alimentos con los que suelen presentarse síntomas incluyen las frutas rosáceas (manzana, cereza...), apio, zanahoria, patata, avellana...

8.4.3. ALERGIA LÁTEX-FRUTAS

Se debe a las quitinasas, que son proteínas de defensa termolábiles, pero resistentes a la digestión. La clínica consiste en reacción al contacto con látex (guantes, preservativos, globos...) además de reacción con alimentos, más comúnmente el plátano, aguacate, kiwi y castaña. En este síndrome, se puede producir cuadros sistémicos e incluso anafilaxia.

Como factores de riesgo, cabe destacar ocupaciones sanitarias o veterinarias por el uso de guantes o, típicamente, pacientes con múltiples intervenciones quirúrgicas (niños con espina bífida).

9. TRATAMIENTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

9.1 DIETA DE EVITACIÓN

Es la medida terapéutica más segura. Consiste en evitar aquellos alimentos implicados en la reacción. Ante la duda, conviene hacer prueba de exposición controlada con el alimento implicado antes de recomendar la evitación del alimento. La única excepción a este supuesto se da en niños alérgicos a la leche en los que se haya demostrado sensibilización al huevo, en cuyo caso se recomienda la evitación aunque no hayan presentado clínica.

9.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Consiste en:

- Antihistamínicos de 2ª generación para reacciones leves.
- Adrenalina autoinyectable:
 - Prescripción obligatoria:
 - Anafilaxia previa por alimentos, látex o inhalares.
 - Anafilaxia inducida por ejercicio.
 - Coexistencia de alergia alimentaria y asma (mal controlada/moderada-grave persistente).
- Prescripción recomendada:
 - Reacción leve-moderada con alimentos asociados a anafilaxia
 - Niño o adolescente con alergia alimentaria y reacción leve-moderada (excepto SAO).
 - ITO oral para alergia a alimentos.

9.3. INMUNOTERAPIA

9.3.1. INMUNOTERAPIA ORAL CON ALIMENTOS (ITO)

Tratamiento activo que consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes de alimento que produce la reacción alérgica para reducir los síntomas frente a su exposición natural.

Consta, típicamente, de 3 fases:

1. **Rush:** administración de dosis progresivas en un período de horas, hasta que se produce reacción.
2. **Incremento sostenido (Build-up):** primera dosis ingerida bajo supervisión, luego se mantiene en domicilio a diario durante al menos 1-2 semanas y vuelve a incrementarse.
3. **Mantenimiento:** toma sostenida de una dosis del alimento, generalmente equivalente a una ración completa.

Resultados:

- **Desensibilización:** incremento temporal del umbral de reacción, que protege de ingestión accidental.
 - **Completa:** Se alcanza ración completa, con el objetivo de lograr dieta sin restricciones.
 - **Parcial:** Se aumenta umbral de tolerancia sin llegar a ración completa, con el objetivo de evitar reacciones por ingesta accidental de trazas.
- **Sustained Unresponsiveness ≈ Tolerancia:** incremento del umbral que persiste a pesar de interrupción temporal de la ingesta de la dosis diaria de mantenimiento.

9.3.2. TERAPIA ADYUVANTE DE ITO: OMALIZUMAB

En aquellos pacientes en los que no se podía iniciar la ITO por presentar reacciones incluso a las dosis más bajas del alimento implicado, Omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE) ha demostrado utilidad al aumentar el umbral de tolerancia.

9.3.3. INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL O EPICUTÁNEA

Otras inmunoterapias en las que se administra una dosis fija del alérgeno de forma mantenida por vía sublingual, oral o epicutánea para lograr finalmente una tolerancia al mismo están disponibles.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de la alergia alimentaria es fundamentalmente clínico, siendo imprescindible una anamnesis detallada.
- Las pruebas complementarias se realizan según la sospecha clínica (una prueba positiva NO es sinónimo de alergia).
- Los alimentos más frecuentemente implicados son: leche y huevo en los niños, frutas y frutos secos en adultos.
- La prueba de provocación con el alimento es el gold estándar.
- El tratamiento es la dieta de evitación del alimento con los que tenga reacción. En algunos casos inmunoterapia oral/sublingual (+/- Omalizumab).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2736-2746.e9.
2. Mayorga C, Palomares F, Cañas JA, Pérez-Sánchez N, Núñez R, Torres MJ et al. New Insights in Therapy for Food Allergy. *Foods.* 2021;10(5):1037.
3. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S et al; GA2LEN Food Allergy Guideline Group; GALEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA2LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100687.
4. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K et al; European Academy of Allergy; Clinical Immunology (EAACI) Task Force: Non specific Lipid Transfer Protein Allergy Across Europe. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(3):e12010.
5. Antón Girones M et al, Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos, En Tratado SEAIC (2ª edición). Editorial ERGON, 2016.
6. García Figueroa BE et al, Alérgenos alimentarios, En Tratado SEAIC (2ª edición). Editorial ERGON, 2016.
7. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C et al; Expert panel selected from members of the Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(4):225-237.

8. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C et al; Expert panel selected from members of the Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):225-237.
9. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133-1147.
10. Zuberbier T, Wood RA, Bindslev-Jensen C, Fiocchi A, Chinthrajah RS, Worm M et al. Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(4):1134-1146.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**LA IMPORTANCIA DE LA INTERPRETACIÓN
DE LAS PRUEBAS EN ALERGIA A ALIMENTOS
(CREA 2024)**

**G. Bogas Herrera
F. Gómez Pérez**

**UGC Alergología.
Hospital Regional Universitario, Málaga**

24

1. CASO CLÍNICO

Anamnesis

Consulta en la unidad de alergia a medicamentos en segunda visita alergológica en marzo de 2023, por haber presentado hace dos años, 2 episodios de reacción tras la ingesta de plátano y uno tras la toma de cerveza.

En el primer episodio presentó de forma inmediata (menos de 15 minutos) de la ingesta de un plátano completo, lesiones compatibles con urticaria de contacto, que cedieron en unas horas sin tratamiento. Dejó de comer plátano hasta que unos meses después, tras menos de 10 minutos de comer 2 bocados de un plátano, estando en reposo en domicilio por la noche, presentó angioedema facial, disnea y autoescucha de sibilantes. Cedió tras menos de 2 horas de la asistencia en Urgencias con 80mg de metilprednisolona intramuscular y 5mg de dexclorfeniramina. Unas semanas después, tras unos 20 minutos de la toma de una cerveza (no conoce composición) junto a algunas unidades de un revuelto de frutos secos, presentó urticaria generalizada que cedió tras 1 hora de la toma de cetirizina 10mg. Por dicho motivo, en una consulta inicial de alergia general le retiraron la ingesta de frutos secos, plátano y cerveza hacía un año.

El paciente refiere que los síntomas con plátano eran más intensos si la fruta estaba más madura y contenía hebras. Además, desde la infancia evitaba la ingesta de piel de melocotón, con buena tolerancia a la pulpa. Resto de las frutas las comía todas, salvo el kiwi, que no lo contemplaba en su dieta habitual. Respecto a los frutos secos, había vuelto a comer ese mismo revuelto previo a la consulta de 2022 sin incidencias, pero desde entonces evitaba todos los frutos secos y semillas, con buena tolerancia a trazas. Le habían recomendado evitar también la ingesta de pera y manzana. Toleraba la ingesta de todas las hortalizas, legumbres y cereales, salvo la cerveza que, además, le daba miedo volver a beber. Niega problemas con látex, habiéndose sometido recientemente a procesos odontológicos sin reacción alguna.

Además, presenta desde hace unos 8 años, síntomas de estornudos en salva y prurito nasal leve intermitente en ambientes con mucho polvo, para lo que muy puntualmente ha precisado la toma de un comprimido aislado de antihistamínico. No le afecta en su calidad de vida. Practica deporte en gimnasio sin asociar síntomas bronquiales. No tiene síntomas al contacto con animales ni cerca de la exposición a vegetación o días de viento. Niega clínica cutánea sin la relación a la ingesta de vegetales, ni antecedentes de dermatitis atópica.

Antecedentes personales

Paciente varón de 34 años, fumador activo de tabaco y cannabis (consumo acumulado 15 paquetes/año), sin antecedentes familiares de interés alergológico. No antecedentes médicos conocidos, intervenciones quirúrgicas ni tratamiento habitual. Trabaja de repartidor. Vive en domicilio con un perro macho castrado, sin problemas de humedad, ni vegetación alrededor.

Exploración física

Compatible con la normalidad.

Diagnóstico de presunción

Alergia a vegetales con posible sensibilización a LTP (alergia a plátano, por anafilaxia moderada, y cerveza por urticaria generalizada).

Rinitis leve intermitente por ácaros del polvo doméstico.

Pruebas complementarias

En una primera aproximación diagnóstica en 2022, se realizan pruebas intraepidérmicas con neumoalérgenos y alimentos básicos (phleum, lolium, cupressus, platanus, olea, chenopodium, plantago, artemisia, salsola, parietaria, D. pteronyssinus, D. Farinae, Lepidoglyphus, Alternaria, Aspergillus, Perro, Gato, Harina de trigo, Pescado blanco, Gamba, Clara de huevo, piel de melocotón, cacahuete), así como para plátano, con resultado de polisensibilización y pápula mayor al control de histamina para todos los pólenes (salvo plantago), ácaros, epitelios, melocotón, cacahuete y plátano. Se solicitó analítica de sangre con resultado a destacar de IgE total de 192 UI/mL, determinación de IgE específica por ImmunoCap positiva para Pru p3 (2.21 kU/L) y Ara h9 (2.54 kU/L) y triptasa basal de 13.7 µg/L, con una puntuación en el Score propuesto por la REMA para predecir clonalidad <2. Además, el paciente aportó de forma privada el resultado de una analítica multiplex ISAC con resultado positivo para Ara h9 (1.6) y dudosos para Jug r3, Art v3, Pru p3 y Pla a3. Se le realizaron pruebas prick by prick con pera, kiwi, manzana y para pulpa y hebra de plátano, con resultado de todo positivo.

En una segunda aproximación diagnóstica se realizaron pruebas in vitro:

- Se realizó extracto proteico de pulpa de plátano y hebras de plátano al que se le cuantificaron las proteínas por el método BCA. Posteriormente se practicó la electroforesis, así como para un extracto comercial de Pru p 3 y al correr el gel del extracto de plátano (ambas, pulpa y hebras) se detectaron 3 bandas de proteínas de 21 (Mus a 4), 31 (Mus a 2) y 33 kDa (Mus a 5).
- Se hizo el Immunoblot con los distintos extractos incubando con el suero del paciente y de un sujeto control alérgico a Pru p3 sin sensibilización a plátano, reconociendo en el paciente dos bandas que corresponden con proteínas de 9 y 21 kDa (Figura 1).
- Se realizó test de activación de basófilos con sangre en fresco y resultado positivo para pulpa y hebras de plátano y Pru p3 (Figura 2).
- Se realizó además test de activación de mastocitos, en la que se observó que al contacto con el alérgeno (plátano y hebra) y con Pru p3, se producía un estímulo del marcador CD63.
- Se hizo un RAST inhibición, sin inhibir a Pru p3 cuando el disco era pulpa de plátano o hebra, ni cuando el disco era de Pru p3
- Se determinó la IgE específica mediante multiplex ALEX, observando sensibilización a LTP de grupo en nivel moderado (1-5 KUA/L) y para Ara h9, Act d10 y Zea m14 y TLP de kiwi (Act d2= 3.66).

Además, durante el transcurso del estudio, se realizaron pruebas de provocación oral en abierto con hasta una pieza de manzana completa con piel, y 15 unidades de cacahuetes, avellanas y nueces, respectivamente. No se realizó provocación con kiwi porque el paciente no lo quería comer, ni con cerveza.

Diagnóstico definitivo

Alergia a plátano por sensibilización primaria y sensibilización a vegetales por LTP y/o TLP.

Rinitis leve intermitente por ácaros del polvo doméstico en paciente polisensibilizado.

Tratamiento y evolución

Tras las pruebas realizadas, al paciente se le recomendó sólo la evitación de la ingesta de plátano, piel de melocotón, cerveza y kiwi. La evolución fue favorable, sin nuevas reacciones o transgresiones en su evolución hasta la fecha.

Se le explicaron y dieron normas para el uso del tratamiento de rescate en caso de nueva reacción, teniendo activa la prescripción de cetirizina (en caso de reacción local o sistémica leve) y de dos jeringas autoinyectables de adrenalina 0,3mg en caso de reacción sistémica moderada-grave, que el paciente no había tenido que utilizar.

2. DISCUSIÓN

La alergia a alimentos (AA) es una de las entidades más frecuentes por las que se consulta en un servicio de alergia, y cuya prevalencia se ha incrementado hasta un 50% en la última década. Afecta al 10% de la población adulta y 8% de los niños (1,2). La alergia a alimentos de origen vegetal es la causa más frecuente de AA tanto en adultos como adolescentes, siendo las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) el principal alérgeno implicado en la zona mediterránea. Aunque la gama de alérgenos de los alimentos vegetales es amplia, la mayoría pueden asignarse a un número restringido de familia de proteínas. Además, éstos pueden consumirse crudos o procesados, con piel o sólo pulpa y/o semillas, lo que influye en el nivel de alérgeno o posibilidad de reconocimiento por la IgE.

Las LTP son proteínas altamente estables a los procesos térmicos y de digestión, lo que puede explicar su alergenicidad y que estén implicadas en el desarrollo de reacciones graves (3,4). Estas proteínas actúan como panalérgenos y aunque algunos pacientes pueden reaccionar frente a una única fuente de LTP (principalmente Pru p 3, alérgeno mayor del melocotón), la mayoría están sensibilizados a LTP de distintas fuentes alergénicas de origen vegetal, lo que dificulta el manejo clínico (3,5). La alergia a múltiples alimentos vegetales puede ser debida a una reactividad cruzada por sensibilización “verdadera” alimentaria, a reactividad cruzada por alérgenos de pólenes o a co-sensibilización entre diferentes alérgenos alimentarios (6), aunque frecuentemente la reactividad cruzada IgE mediada observada, no siempre coincide con la relevancia clínica, lo que confunde aún más la interpretación de las pruebas.

El plátano es una de las frutas más populares en todo el mundo, especialmente en Asia, América latina y África (7). Pertenece a la familia Musaceae y su prevalencia de alergia alimentaria oscila del 0.04 al 1.2% (8). Al menos 5 proteínas se han identificado que contribuyen a la reactividad cruzada entre otras frutas, pólenes y látex: profilina (Mus a 1), LTP (PR-14, Mus a 3), proteínas similares a la taumatina (TLP, Mus a 4), beta-1,3 glucanasa (PR-2, Mus a 5) y quitinasa de clase I (PR-3, Mus a 2), pero su relación con el melocotón se ha descrito del 24.2%, en un estudio con una cohorte de 133 pacientes adultos con alergia a plátano (9), lo que acrecienta el debate establecido en la necesidad de evitar otros alimentos vegetales en pacientes con alergia a frutas sólo por el resultado de pruebas cutáneas o determinación de IgE específica.

Cannabis sativa es una planta perteneciente a la familia de las Cannabáceas. El cáñamo es una variedad de C. sativa cultivada para uso industrial. Se considera un alérgeno emergente, de hecho, hay un grupo de trabajo de la EAACI sobre alergia a cannabis en el que participa Europa, EEUU y Canadá (10) por la importancia que está adquiriendo este alérgeno. Principalmente se sospecha que la LTP (Can s 3) es el alérgeno principal y se ha reportado que el 72% de pacientes sufren alergia alimentaria con clínica sistémica, en parte mediada por cofactores (11). No obstante, se necesitan más estudios. Hay otros alérgenos descritos: homólogos de Bet v-1 (Can s 5); profilina (Can s 2); homólogos OEEP2 (Can s 4); TLP; aunque la

complejidad añadida es su estudio, dado que en la mayoría de países el consumo es ilegal y por ello conseguir los extractos es difícil, sin que actualmente exista posibilidad de estudios in vitro comercialmente.

Aunque de forma rutinaria en práctica clínica existen varios métodos disponibles para el diagnóstico de la AA, como la determinación de Inmunoglobulina E sérica específica (IgEe) y la prueba cutánea (PC), la pregunta fundamental es “¿cuál es la relevancia clínica de una medición de IgE específica de alérgeno”? Es decir, un resultado positivo de IgEe de alérgeno representa un estado de sensibilización alérgica (riesgo de enfermedad alérgica) pero no prueba de enfermedad alérgica.

ImmunoCAP ISAC, ALEX (12) son ejemplos de ensayos de diagnóstico que requieren que el médico haga un compromiso entre una estrategia de ensayo de anticuerpos IgE monoplex moleculares dirigidos en los que se seleccionan especificidades de alérgenos individuales en función del historial del paciente, y el uso de paneles rígidos de micromatrices de alérgenos, que contienen un número prescrito de especificidades de alérgenos, algunos de las cuales no serán relevantes para un paciente. Las especificidades en un ensayo multiplex basado en menú fijo reducen la relación beneficio-coste de la prueba.

Los alimentos vegetales, especialmente frutas y verduras, forman parte de una dieta saludable y se recomienda su consumo para la prevención de trastornos cardiovasculares y metabólicos. Su evitación conlleva una afectación en la calidad de vida, incluso en los pacientes con reacciones de AA leves (13), debido a las limitaciones en la rutina que además incurrir en un aumento del coste diario (14). La única herramienta de diagnóstico de AA confirmatoria aún requiere la provocación alimentaria oral (15, 16). Sin embargo, su realización en todo el mundo se estima en un 4% (2), y si bien es la prueba de oro para el diagnóstico de AA, es un procedimiento costoso, que requiere mucho tiempo y la asunción de riesgos potenciales como el producir una anafilaxia (17). Para intentar solucionar estos inconvenientes, han surgido herramientas de diagnóstico in vitro, como el test de activación de basófilos (TAB) o recientemente el test de activación de mastocitos (TAM), como pruebas funcionales para apoyar el diagnóstico (18, 19). Estas pruebas basadas en citometría de flujo, involucran todos los componentes de una reacción alérgica, incluidas las células efectoras, IgEe y anticuerpos específicos de alérgenos de otros isotipos.

En comparación con los ensayos IgEe, proporcionan un resultado más cercado al estado alérgico del paciente. En comparación con el TAB, el TAM ha mostrado una especificidad similar pero una menor sensibilidad para el diagnóstico de AA (20). Sin embargo, en el 10-15% de los pacientes que tienen basófilos no respondedores, el TAM podría proporcionar resultados concluyentes (21). En nuestro caso clínico, al no existir controles, no se pudo determinar el punto de corte %CD63 a partir del que se consideró positivo el TAM, y al no estar esta técnica validada, no se debe tener en cuenta su resultado.

En resumen, en este paciente, no se ha podido determinar que la causa de la alergia a plátano sea debida a la sensibilización a LTP y/o TLP, por lo que concluimos que pueda tratarse de una sensibilización primaria y que la explicación de la sensibilización múltiple detectada en pruebas cutáneas e IgEe podría ser debida a algunos de estos dos alérgenos. Dado que la relevancia clínica de las TLP está demostrada como escasa, esta afirmación podría ser controvertida. Otros datos a considerar son que la presentación clínica y el perfil de sensibilización del paciente no es el típico de un síndrome LTP, en el que, aunque hay variabilidad, el desarrollo clínico empieza en general con el melocotón, y posteriormente consultan porque han tenido reacciones sistémicas con otras rosáceas o frutos secos. Una vía a valorar es que quizás la sensibilización a LTP provenga del consumo de cannabis de este paciente, sin embargo, no lo hemos podido investigar. Además, no sabemos si la cerveza intervino como cofactor, si ese día consumió cannabis, o si la cerveza actuó como AA en sí, dado que no se ha realizado prueba de provocación controlada con cerveza.

Así pues, aunque la AA vegetales es un problema creciente en nuestro entorno, el diagnóstico es complejo porque en muchos casos los alérgenos responsables son panalérgenos presentes en diferentes alimentos. Aunque el diagnóstico molecular nos puede ayudar a determinar el perfil, es importante interpretar de forma adecuada los resultados. Por ello, el conocimiento epidemiológico, las características de las proteínas, los hábitos de consumo del paciente y su entorno y el orden en la anamnesis, es muy importante para manejar de forma idónea al paciente. Poniendo en valor la historia clínica como nuestra primera clave para dirigir al paciente en el proceso diagnóstico y terapéutico de forma adecuada.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Bartha I, Almulhem N, Santos AF. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021-2023. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(3):576-94.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
3. Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2004;48(5):356-62.
4. Bogas G, Munoz-Cano R, Mayorga C, Casas R, Bartra J, Perez N, et al. Phenotyping peach-allergic patients sensitized to lipid transfer protein and analysing severity biomarkers. *Allergy.* 2020;75(12):3228-36.
5. Bartha I, Almulhem N, Santos AF. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021-2023. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(3):576-94.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
7. Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2004;48(5):356-62.
8. Bogas G, Munoz-Cano R, Mayorga C, Casas R, Bartra J, Perez N, et al. Phenotyping peach-allergic patients sensitized to lipid transfer protein and analysing severity biomarkers. *Allergy.* 2020;75(12):3228-36.
9. Munoz-Cano R, San Bartolome C, Casas-Saucedo R, Araujo G, Gelis S, Ruano-Zaragoza M, et al. Immune-Mediated Mechanisms in Cofactor-Dependent Food Allergy and Anaphylaxis: Effect of Cofactors in Basophils and Mast Cells. *Front Immunol.* 2020;11:623071.
10. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34 Suppl 28:e13854.
11. FAO. Banana Market Review 2021; FAO: Rome, Italy, 2022

12. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, El-Shennawy D, Nasser MW. Evaluation of banana hypersensitivity among a group of atopic Egyptian children: relation to parental/self reports. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(3):150-4.
13. Julanon N, Thiravetyan B, Unhapipatpong C, Xanthavanij N, Krikeerati T, Thongngarm T, et al. Not Just a Banana: The Extent of Fruit Cross-Reactivity and Reaction Severity in Adults with Banana Allergy. *Foods.* 2023;12(13).
14. Skypala IJ, Jeimy S, Brucker H, Nayak AP, Decuyper, II, Bernstein JA, et al. Cannabis-related allergies: An international overview and consensus recommendations. *Allergy.* 2022;77(7):2038-52.
15. Decuyper, II, Van Gasse AL, Faber MA, Elst J, Mertens C, Rihs HP, et al. Exploring the Diagnosis and Profile of Cannabis Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):983-9 e5.
16. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page. Accessed September 4, 2021. <http://allergen.org/>
17. DunnGalvin A, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, Hourihane JO. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:235-52.
18. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. *JAMA Pediatr.* 2013;167(11):1026-31.



ALERGIA CUTÁNEA

24

ENCUENTROS EN ALERGOLOGÍA

Revista científica creada por

A L E R G O S U R

en Andalucía en torno a la Alergología

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**TEST DE REPICADURA EN PACIENTES
CON MASTOCITOSIS:
NUESTRA EXPERIENCIA**

**G. Vicens Novell
A. Puig Fuentes
S. Rodríguez Cano
P. Serrano Delgado
E. Peñuelas Menéndez
B. Ruiz León.**

**UGC Alergología
Hospital Universitario Reina Sofía,
Instituto Maimónides de InveSTIGación
Biomédica de Córdoba (IMIBIC).
Universidad de Córdoba.**

24

1. INTRODUCCIÓN

La mastocitosis es una entidad que resulta de una proliferación clonal de mastocitos anormales que conlleva a una acumulación de los mismos en uno o más sistemas, como la piel, la medula ósea, el tracto gastrointestinal, el bazo o el hígado (1). Se puede presentar con múltiples fenotipos, incluyendo la mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica (MS) o sarcoma de células mastocitarias. La mastocitosis sistémica comprende enfermedades no avanzadas como la MS indolente y la MS latente (2). Entre un 1 y un 7.9% de los pacientes alérgicos a veneno de himenópteros tiene una enfermedad clonal de mastocitos (3). Los pacientes con hipersensibilidad a veneno de himenópteros y mastocitosis sistémica tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones sistémicas graves ante una picadura (4). Se ha reportado una incidencia de anafilaxia de aproximadamente el 0,3 – 8,9 % de la población general, comparado con un 20 – 30 % en pacientes con mastocitosis (2). Esta entidad debe ser sospechada ante un paciente varón con síntomas cardiovasculares (hipotensión, síncope) en ausencia de urticaria y además con triptasa basal elevada, para posteriormente realizar el diagnóstico completo siguiendo el score REMA (Red Española de Mastocitosis) (5).

Para el diagnóstico de hipersensibilidad a veneno de himenópteros, se recomienda realizar pruebas cutáneas con prick test e intradermorreacción, seguido de la detección de IgE específica mediante análisis sanguíneo. Desafortunadamente, los pacientes con MS suelen presentar unos niveles de IgE específica más bajos, lo que suele conllevar con mayor frecuencia a IgE negativa y pruebas cutáneas negativas y, por tanto, falsos negativos, con lo que resulta un mayor desafío diagnóstico (6). Esto puede suceder debido a que el gran número de mastocitos presentes en estos pacientes pueden hacer reducir la presencia de la IgE en la membrana de los basófilos. En caso de resultar negativas, se ha visto que puede ser de utilidad en el diagnóstico la realización de un estudio celular, como el test de activación de basófilos (BAT), teniendo una sensibilidad y especificidad elevadas (del 87 y 100%, respectivamente) (7). El BAT se realiza en las mismas condiciones y a la misma dosis de alérgeno que en la práctica habitual (8).

El tratamiento de elección en pacientes con mastocitosis y alergia a picadura de himenópteros es la inmunoterapia específica con veneno (VIT) (9). Asimismo, en pacientes con mastocitosis sistémica se ha visto que la inmunoterapia normalmente es tolerada y protege de reacciones anafilácticas en el futuro. Este grupo de pacientes a pesar de poder recibir tratamiento con inmunoterapia de forma exitosa, se recomienda que la reciban de por vida, al ser una población con mayor riesgo de recurrencia una vez se suspende el tratamiento (3). Para su seguimiento, también es útil objetivar los valores IgG4 en pacientes con MS, observando un incremento de la misma a medida que se avanza con el tratamiento (10).

En caso de escasa tolerancia a la VIT, se ha demostrado la utilidad del omalizumab como tratamiento adyuvante también en pacientes con MS (11).

2. TEST DE REPICADURA INTRAHOSPITALARIA

Actualmente, el test de repicadura intrahospitalaria (RIH) es el método más relevante para monitorizar la efectividad de la inmunoterapia con veneno de himenópteros y es, actualmente, el gold standard para comprobar la tolerancia a picadura de himenóptero en el paciente alérgico (12). Actualmente no existen biomarcadores in vitro capaces de predecir la efectividad de la VIT (13).

Para la mayoría de los pacientes y para sus familiares, cualquier reacción alérgica es una experiencia que puede generar miedo y afectar en la calidad de vida, del mismo modo pasa con la alergia a himenópteros (4). Un estudio publicado por Fischer et al. observó que el 80% de los pacientes sometidos a RIH tras finalizar la

inmunoterapia aumentaba de forma significativa la calidad de vida (12). En España está validado el cuestionario HRQLHA (Health-Related Quality of Life questionnaire for Hymenoptera venom Allergy) para evaluar la calidad de vida del paciente. Asimismo, Alfaya et al. observaron a través de dicho cuestionario que una RIH bien tolerada, mejora la calidad de vida (14).

En población general alérgica a picadura de himenópteros, el riesgo de reacción sistémica tras una repicadura negativa oscila entre un 10% y un 20% (9).

Hasta el momento, realizar el test de RIH en pacientes con mastocitosis ha sido controvertido, desde el punto de vista de que son un grupo con mayor riesgo de reacciones sistémicas que la población general (11). Sin embargo, Vega-Castro et al. publicaron recientemente una serie de casos de pacientes con síndrome de activación mastocitaria alérgicos a veneno de himenópteros que estaban bajo tratamiento con inmunoterapia a los que se les sometía a RIH, resultando 29/30 pacientes con repicadura negativa y uno de ellos presentó reacción sistémica grado III (15).

3. NUESTRA EXPERIENCIA

Como se ha descrito anteriormente, existe una mayor incidencia de anafilaxia tras la picadura de himenópteros en pacientes con mastocitosis con hipersensibilidad a su veneno. El tratamiento de elección consiste en la inmunoterapia con veneno del himenóptero implicado.

Para evaluar la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con mastocitosis, se seleccionaron a pacientes de la sección de alergología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba que tuvieran diagnóstico confirmado de mastocitosis, además de alergia a veneno de himenópteros, y estuvieran recibiendo tratamiento con inmunoterapia específica. Se les realizó el test de RIH con insectos vivos, en condiciones de práctica clínica habitual. En total, fueron repicados 12 pacientes (3 mujeres; 9 varones), con una edad media de 48.58 años (DE \pm 9,06 años). Diez de ellos eran alérgicos a vespídos y a abeja dos. Estaban bajo tratamiento con inmunoterapia específica frente a *Polistes dominula* 8 pacientes (66.7%), frente a *Vespula* spp y *Polistes dominula* de forma alterna 2 pacientes (16.7%) y frente a *Apis mellifera* otros 2 pacientes (16.7%). La duración media del tratamiento en el momento de la RIH era de 6.17 años. Todos los pacientes fueron sometidos a RIH con el/los insectos responsables de su reacción con resultado negativo.

4. CONCLUSIONES

La mastocitosis sistémica es un factor de riesgo para sufrir una reacción sistémica grave ante la picadura de himenóptero e hipersensibilidad al mismo. El tratamiento de elección para estos pacientes es la inmunoterapia específica con el veneno al que son alérgicos, con la particularidad que se recomienda recibirla durante toda su vida por tal de ser un grupo con riesgo de reacción sistémica tras suspenderla. Para evaluar su eficacia, se recomienda realizar el test de RIH.

Según nuestra experiencia, el test de RIH es un procedimiento seguro para pacientes con mastocitosis que sean alérgicos a veneno de himenópteros y estén bajo tratamiento con inmunoterapia específica, a pesar de ser un grupo con mayor riesgo de reacción sistémica. Se considera una herramienta útil e insustituible hasta el momento, sirviendo para evaluar la respuesta a inmunoterapia con veneno de himenópteros, así como para aumentar la calidad de vida de nuestros pacientes.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2023;98(7):1097–116.
2. Giannetti MP, Nicoloro-SantaBarbara J, Godwin G, Middlesworth J, Espeland A, Douvas JL, et al. Challenges in Drug and Hymenoptera Venom Hypersensitivity Diagnosis and Management in Mastocytosis. *Diagnostics.* 2024;14(2):1–13.
3. Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez JM, Alonso Llamazares A, et al. Key issues in hymenoptera venom allergy: An update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1):19–31.
4. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(4):744–64.
5. Antolín-Amérigo D, Moreno Aguilar C, Vega A, Alvarez-Mon M. Venom immunotherapy: An updated review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(7).
6. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):153–64.
7. Bidad K, Nawijn MC, Van Oosterhout AJM, Van Der Heide S, Oude Elberink JNG. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy. *Cytom Part B - Clin Cytom.* 2014;86(3):183–90.
8. Urrea JM, Pérez-Lucendo I, Extremera A, Feo-Brito F, Alfaya T. The method for selecting basophils might be determinant in the basophil activation test in patients with mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(1):65–7.
9. Ruiz León B, Alfaya Arias T. Alergia a Himenópteros Actualización. Recomendaciones Y Algoritmos De Práctica Clínica De La Sociedad Española De Alergología E Inmunología Clínica. 2021.
10. Jarkvist J, Salehi C, Akin C, Gülen T. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: IgG4 correlates with protection. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(1):169–77.
11. González-de-Olano D, Padial-Vilchez MA, NúñezAcevedo B, de-Calzada-Bustingorri MP, de-AndrésMartín A, Caldas C, et al. Usefulness of omalizumab and sting challenge test in hymenoptera venom allergy and mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(4):318–20.
12. Fischer J, Teufel M, Feidt A, Giel KE, Zipfel S, Biedermann T. Tolerated wasp sting challenge improves health-related quality of life in patients allergic to wasp venom. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):489–90.
13. Ruiz-León B, Martínez San Ireneo M, de la Roca F, Arenas L, Alfaya Arias T, Cordobés C, et al. The Lights and the Shadows of Controlled Sting Challenge With Hymenoptera. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32(5):357–66.

14. Alfaya T, Vega A, Domínguez-Noche C, Ruiz B, Marqués L, Sánchez-Morillas L. Longitudinal validation of the spanish version of the health-related quality of life questionnaire for hymenoptera venom allergy (Hrqlha). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(6):426–30.
15. Arantza Vega-Castro, MD P, Gaspar Dalmau-Duch, MD P, Lluís Marquès M, David González-de-Olano, MD P, Berta Ruiz-León, MD P. No Safety of sting challenge test in patients with clonal mast cell diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; S2213-2198(24)00200-9

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**DERMATITIS ALÉRGICA DE
CONTACTO POR PROTEÍNAS
DE LA HARINA**

**C. María Ruiz González
A. López Guerrero
C. Laura Cañada Peña
M. E. López Pascual
M. Alcántara Villar
M. A. Navarrete del Pino**

**UGC Alergología.
Hospital Universitario de Jaén**

24

1. INTRODUCCIÓN

La dermatitis de contacto por proteínas es una dermatosis que se presenta habitualmente como un **eccema subagudo o crónico** tras la exposición a un alérgeno proteico, en una piel previamente sensibilizada (1,2) Se localiza de manera habitual en las manos y/o los antebrazos(3), acompañado de prurito, eritema o quemazón (1). Es característico el **prurito inmediatamente** posterior al contacto con el alérgeno (4,5,6). Su **prevalencia es desconocida** ya que muchos casos están infradiagnosticados (4).

Se debe considerar principalmente en manipuladores de alimentos (7) (cocineros y ayudantes de cocina, carniceros, granjeros, pescaderos, trabajadores de la industria del congelado, panaderos, manipuladores de fruta y verdura, y amas de casa) **así como también, usuarios de látex:** peluqueros, químicos, personal de salud, entre otros (3,4,8).

Los agentes responsables principales, son proteínas provenientes de animales (cerdo, pollo, pescado) y vegetales (papas, ajo, berenjenas), granos, harinas de cereales y algunas enzimas (alfa-amilasa)(4,5). Este mismo cuadro se ha descrito también en trabajadores de mataderos y en veterinarios, debido al contacto de la piel con tripas de cerdo y con la placenta y el líquido amniótico de las terneras. Esta patología puede ser indistinguible, incluso histológicamente, de una dermatitis de contacto clásica (3,2).

En algunos pacientes se manifiesta como reacción cruzada entre varias proteínas, afectando los sistemas digestivo y respiratorio. En la patogenia se ven implicadas la **hipersensibilidad inmediata (tipo I) y retardada (tipo IV)** (1,2).

Los factores de riesgo para su desarrollo son: antecedente de atopia (dermatitis, asma o rinitis), humedad y dermatitis de contacto previa (irritativa o alérgica)(4). La dermatitis de contacto suele ser alérgica en un 20% de los casos e irritativa en un 80% aproximadamente (2,9). La morfología, gravedad y localización viene determinada por la alergenidad propia del alérgeno o el grado de irritación, el lugar y nivel del contacto, la integridad de la piel expuesta, el tiempo de exposición, la propia inmunocompetencia del sujeto y las condiciones ambientales (9).

El prick test es el método más sensible, rápido y sencillo dentro de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de esta entidad. Cuando éste resulta negativo, se recomienda el rub test, el cual es positivo en piel lesional o previamente afectada, pero negativo en piel sana. Las pruebas IgE específicas, tienen buena correlación con el resultado del prick test(4).

2. CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 40 años que comenzó con prurito generalizado hace 6 meses, de predominio en dorso de las manos, acompañado en esa localización de lesiones eccematosas con eritema, erosiones de rascado, y liquenificación.

Refiere empeoramiento en su ambiente laboral mientras amasa harina para cocinar. Controló el prurito con bilastina durante un mes, tras el cual ha permanecido sin tratamiento y con episodios intermitentes de prurito generalizado y de forma continua en dorso de la mano izquierda, sin otros factores desencadenantes.

3. ESTUDIO ALERGOLÓGICO

Se realizó:

- Prick-test látex y Anisakis negativos, histamina 5mm.
- Prick-test harinas (trigo, cebada, centeno, arroz, maíz, avena, soja, almorta, amilasa) Negativos.
- Pruebas epicutáneas con batería True Test con doble lectura a las 48 y 96h, positivas a Sulfato de níquel, resto negativo.
- IgE específica trigo: 2,5 UIa/mL clase 2.
- Inmunología general: IgE 29 UI/mL

4. CONCLUSIONES

La paciente fue diagnosticada de una Dermatitis de Contacto por Proteínas tras el estudio alergológico, resultando positivas al extracto completo de trigo. Como tratamiento se recomendó realizar medidas de evitación en contacto con el trigo y se pautó tratamiento para control sintomático de los episodios con antihistamínicos y corticoide tópico.

Además de las dos formas principales de dermatitis de contacto: dermatitis de contacto alérgica y dermatitis de contacto irritante, se han reconocido otros subtipos de dermatitis de contacto que incluyen reacciones cutáneas inmediatas, dermatitis de contacto fotoinducida, dermatitis de contacto sistémica y dermatitis de contacto no eczematosa.

La dermatitis de contacto es un gran imitador que puede simular muchos tipos de enfermedades de la piel, como la dermatitis atópica, el liquen plano y el angioedema.

Para el diagnóstico es muy importante una historia médica completa, incluida la historia ocupacional y proporcionar una lista de sustancias sospechosas.

En cuanto al diagnóstico, además de la prueba de parche, existen muchas otras pruebas que se pueden utilizar para ayudar al diagnóstico de la dermatitis de contacto e identificar los alérgenos causantes, incluida la prueba de fotoparche, pruebas cutáneas para detectar reacciones de contacto inmediatas, determinar la IgE específica del alérgeno sérico, pruebas cualitativas y cuantitativas de alérgenos en los materiales sospechosos a los que los pacientes estuvieron expuestos y pruebas de provocación(6).

El tratamiento consiste en evitar el contacto de la piel con proteínas que actúan como alérgeno. Esto, muchas veces involucra un cambio en el puesto de trabajo como solución definitiva de la enfermedad. El cuadro clínico característicamente mejora en periodos de descanso laboral (vacaciones o baja laboral), lo cual es altamente sugerente de esta entidad. Otras alternativas contemplan el uso de guantes de plástico, corticoides tópicos e inhibidores de calcineurina tópica (4,5).

Con este caso clínico podemos observar que escuchar y prestar atención a nuestros pacientes es crucial para comprender una enfermedad. Desde el punto de vista clínico y diagnóstico, el relato clínico del paciente

es fundamental para su descripción, definición y clasificación. Su patogénesis sigue siendo un desafío y nuestro conocimiento sobre los agentes potencialmente responsables está aumentando lentamente con el tiempo. (10)

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Ibeth Hernández Zárata, S., & Alonzo-Romero Pareyón, L. Dermatitis por contacto a proteínas. *Medigraphic*. 2016;18(2).
2. Hernández-Bel, P., de la Cuadra, J., García, R., & Alegre, V. Dermatitis de contacto por proteínas. Revisión de 27 casos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2011;102(5).
3. De la Cuadra Oyanguren, J. Dermatitis de contacto proteicas. *Piel*. 2003;18(3).
4. Amaro, Patricio, Yagnam, Mathias, Moreno, Claudia, Valenzuela, Karen, & Amaro, Felipe. Dermatitis de contacto por proteínas, una entidad poco conocida como enfermedad profesional. A propósito de un caso. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 2018;64(253): 402-6.
5. Levin C, Warshaw E. Protein contact dermatitis: allergens, pathogenesis, and management. *Dermatitis*. 2008;19(5):241-51.
6. Li, Y., & Li, L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2021;61(3), 245–81.
7. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28-42.
8. Barbaud A, Poreaux C, Penven E, Waton J. Occupational protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2015;25(6):527-34.
9. Esther, S., & Lluís, P. Dermatitis de contacto alérgica. Revisión | *Farmacia Profesional*. *Farmacia Profesional*, 2015;25(5).
10. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis “A Never Ending Story”. *Eur J Dermatol*. 2010;20(5):552-62

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**EN BÚSQUEDA DE PREDICTORES DE
RESPUESTA "ULTRARRÁPIDA" A
OMALIZUMAB EN PACIENTES CON
URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA**

A. M. Puentes Ortiz

A. Muro Noa

I. P. Schmolling Arejola

M. C. Sánchez Hernández

A. Ramírez Jiménez

P. Guardia Martínez

UGC Alergología.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

24

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La urticaria crónica espontánea (UCE) es un proceso patológico caracterizado por la aparición de habones pruriginosos migratorios, pudiéndose asociar o no a angioedema, de una duración mayor a seis semanas, que a veces se puede acompañar de sensación de dolor cutáneo (1, 2). En un mismo paciente pueden coexistir varias subclases de urticaria, por lo que se pueden presentar respuestas al tratamiento diferentes e independientes (3). Es más frecuente en mujeres, en mayores de 40 años, y altera en gran medida la calidad de vida (1, 4), pudiendo llegar a causar distrés severo por la gran molestia que generan los síntomas (en especial el prurito) y por la naturaleza impredecible de la enfermedad (1, 2). La primera línea de tratamiento son los antihistamínicos a altas dosis (1, 3)

Omalizumab es el tratamiento de elección, según las guías de práctica clínica actuales (1), en pacientes con UCE no controlados con dosis máxima de antihistamínicos. Se ha establecido como respondedores rápidos aquellos pacientes que en 12 semanas o menos muestran una respuesta satisfactoria al tratamiento (1, 5), objetivada a través de Urticaria Control Test (UCT) menor o igual a 12 o Urticaria Activity Score 7 (UAS7) menor o igual a 6 (6, 7), sin embargo, se podrían identificar un grupo de pacientes que desde la primera dosis (≤ 4 semanas) están bien controlados, que hemos denominado “ultrarrápidos”. El objetivo de este estudio es analizar las características de ambos grupos en la búsqueda de posibles marcadores que ayuden a predecir la respuesta a Omalizumab.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se recopilaron los datos de historias clínicas, a través del programa informático del Sistema Andaluz de Salud (DIRAYA), de pacientes que acudieron a las consultas de la Unidad de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena entre octubre de 2019 y marzo de 2024 con diagnóstico de UCE grave no controlada con o sin angioedema que recibieron tratamiento con Omalizumab.

Se analizaron variables demográficas (sexo y edad), clínicas (antecedentes personales y familiares de alergia [alimentaria, respiratoria, a venenos de himenópteros, a medicamentos y otros productos sanitarios, incluyendo el látex], años de evolución de la urticaria, presencia de angioedema y/o urticaria inducible) y serológicas (niveles de inmunoglobulina E total (IgE), niveles de proteína C reactiva (PCR), niveles de triptasa basal, niveles de eosinófilos en sangre y niveles de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea, todos ellos previo al inicio del tratamiento con Omalizumab). Se evaluó la respuesta al tratamiento mediante cuestionario UCT, considerando una puntuación menor o igual a 12 como UCE controlada.

El análisis estadístico se realizó mediante U de Mann-Whitney y el test exacto de Fischer a través del software Sigma Plot ©, considerando estadísticamente significativa $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

En total 34 pacientes recibieron tratamiento con Omalizumab en el periodo de tiempo estudiado, todos recibieron una dosis inicial de 300 mg cada 4 semanas de Omalizumab, que se mantuvo al menos 3 meses. La edad media fue de 48 años (22-73 años), la mayoría de los pacientes eran mujeres (22). Diecisiete de ellos (50%) respondieron al tratamiento en ≤ 12 semanas. Nueve de éstos estaban controlados en ≤ 4 semanas.

En la tabla 1 se muestra las características de los pacientes controlados a las 4 semanas y los que alcanzaron control a las 5-12 semanas de tratamiento. No hubo diferencias significativas en las características analizadas de ambos grupos.

Tabla 1	CONTROLADOS (UCT > 12)		
	≤ 4 SEMANAS	5- 12 SEMANAS	TOTAL
Pacientes (n)	9	8	17
Edad	44 años	41 años	42 años
Mujeres	7 (77%)	3 (38%)	10 (58%)
AP Atopia	4 (44%)	6 (75%)	10 (58%)
Años de evolución de UCE (Media y rango)	5,9 años (3 meses -18 años)	4,8 años (4 meses - 15 años)	5,4 años (3 meses - 18 años)
Presencia de angioedema	9 (100%)	6 (75%)	15 (88%)
Presencia de Urticaria Inducible	7 (77%)	6 (75%)	13 (76%)
Anti TPO elevados	1 (1%)	0 (0%)	1 (0,05%)
Niveles séricos IgE (Media y rango)	327 (11-832) UI/mL	314 (2-524) UI/mL	320,5 (2 - 832) UI/mL
PCR (Media y rango)	4,4 (0,6-7,5) mg/L	7,8 (1,2 - 35,4) mg/L	6 (0,6-35,4) mg/L
Promedio puntuación UCT inicial	2,4 (0-7)	2,5 (0-7)	2,5 (0-7)

Tabla 1. Características de los pacientes con UCE respondedores rápidos y respondedores "ultrarrápidos" a Omalizumab.

AP: Antecedentes personales. UCE: Urticaria Crónica Espontánea. Anti TPO: Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. IgE: Inmunoglobulina E. PCR: Proteína C Reactiva. UCT: Urticaria Control Test.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En nuestros pacientes con urticaria crónica espontánea no hemos encontrado marcadores que nos permitan predecir una respuesta ultrarrápida (≤ 4 semanas) a Omalizumab.

Asero reportó los resultados del primer estudio buscando diferencias entre los pacientes con UCE que respondían de forma rápida (disminución del UAS7 de al menos 50% al mes de la primera administración) o lenta (sin evidencia clínica de respuesta en el primer mes, pero con disminución de al menos 50% de UAS7 basal después de los 3 meses de tratamiento) a Omalizumab en el año 2021, encontrando que niveles de IgE superiores a 100 UI/ml se correlacionaban con una respuesta rápida (5). Similar a los resultados de Zhirong y Yuxiang en 2023 (8), y compatibles con el estudio de Straesser y colaboradores (3), que ya advertían desde 2018 la relación entre los niveles de IgE y la respuesta al tratamiento con Omalizumab en UCE, y su potencial como biomarcador para predecir una respuesta rápida. En los estudios de Straesser y Asero, se consideró como respondedores no sólo a los que tenían un buen control de UCE, sino también, a aquellos que tenían la enfermedad parcialmente controlada.

Trabajos similares al nuestro, como los realizados por Coşansu y colaboradores o por el grupo de Keskinçaya (9,10), no han podido demostrar que la PCR, el dímero D, ni la velocidad de sedimentación globular (VSG) tengan un papel como predictores de respuesta rápida a Omalizumab en UCE, pero sí se considera que están relacionados con la actividad de esta patología. Estos trabajos se han centrado en respuesta al tratamiento antes o después de las 12 semanas.

Recientemente, se han propuesto como posibles predictores de respuesta al tratamiento con Omalizumab dos índices que, basados en el conteo de células sanguíneas, son útiles en el pronóstico de enfermedades inflamatorias y neoplásicas: Systemic inflammation Response Index (SIRI) y Systemic immune-inflammation index. Coşansu y sus colaboradores, y el grupo de Fabi, han reportado la posible utilidad de estos índices. Ambos estudios buscaban predecir respuesta antes de los tres meses, encontrando que SIRI pudiera predecir de forma más robusta que SII, la respuesta al tratamiento con Omalizumab (9,11). No hay estudios que evalúen SII y SIRI en un menor tiempo de respuesta. Al momento de la publicación de este estudio, no era posible realizar el cálculo de estos parámetros en todos los pacientes de nuestra muestra.

El radio anti-TPO/IgE también se ha propuesto como biomarcador para predecir respuesta al tratamiento con Omalizumab en UCE, como un posible predictor de respuesta lenta (9,12). Como en el trabajo de Brás

et al. en el que se evaluaba respuesta mediante UAS7 a las 16 semanas de la primera dosis de Omalizumab (12). Sin embargo, la presencia de anti-TPO elevados en el subgrupo de pacientes que estudiamos es prácticamente inexistente, por lo que este biomarcador no sería útil en este subgrupo.

Nuestro estudio está limitado por el número de pacientes incluidos. En esta serie de pacientes con UCE no pudimos evidenciar ningún marcador que pueda correlacionarse con respuesta más rápida a Omalizumab. Es necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes para poder evaluar potenciales biomarcadores de respuesta ultrarrápida a Omalizumab.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T, Abdul Latiff A.H, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734-66.
2. Pedersen NH, Sørensen JA, Ghazanfar MN, Zhang DG, Vestergaard C, Thomsen SF. Biomarkers for Monitoring Treatment Response of Omalizumab in Patients with Chronic Urticaria. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11328.
3. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1386–8.e1.
4. Lang DM. Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 2022; 387:824-31.
5. Asero R. Chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab: what differentiates early from late responders? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(1):47-8.
6. Giménez-Arnau AM, Jáuregui I, Silvestre-Salvador JF, Valero A, Ferrer M, Sastre J, et al. Consensus on the Definition of Control and Remission in Chronic Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(4):261-9.
7. Zuberbier T, Bernstein J.A, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria guidelines: What is new? *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150:1249-55.
8. Zhirong D, Yuxiang Z. Predictors of response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2),Supplement:AB208.
9. Coşansu NC, Kara RÖ, Yaldiz M, Dikicier BS. New markers to predict the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther*. 2022;35(8):e15589.
10. Keskinaya Z, Kaya Ö, Işık Mermutlu S, Öğretmen Z. Predicting the Speed of Response to Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;16:1-8.
11. Fabi A, Milosavljevic S, Lang C.C.V, Guillet C, Schmid-Grendelmeier P. Predictive value of the systemic immune inflammation index and systemic inflammatory response index on omalizumab drug survival in chronic spontaneous urticaria. *Allergo J Int* 2024;33: 32–40.

12. Brás R, Esteves Caldeira L, Bernardino A, Costa C. Anti-TPO IgG/Total IgE Ratio: Biomarker for Omalizumab Response Prediction in Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(9):866-9.

**ENCUENTROS EN
ALERGOLOGÍA
ALERGOSUR24**

**AMPLICACIÓN DE LA
SERIE TRUE-Test® CON HEMA
(HIDROXIETILMETACRILATO), LINALOOL Y
LIMONENO EN PRUEBAS EPICUTÁNEAS**

**C. Moreno López
M.C. Sánchez Hernández
A. Gómez Garrido
B. Cuevas Cantero
R. Béjar Sánchez
P. Guardia Martínez**

**UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla**

24

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

Palabras clave: Dermatitis alérgica de contacto (DAC), pruebas epicutáneas, TRUE-Test®, HEMA, linalool, limoneno.

Keywords: Allergic contact dermatitis (ADD), patch tests, TRUE-Test®, HEMA, linalool, limonene.

La dermatitis alérgica de contacto (DAC) es una reacción inflamatoria específica de la piel, producida por el contacto directo con agentes externos por mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad retardada (1).

El diagnóstico se basa, habitualmente, en los hallazgos clínicos, el conocimiento de la exposición a contactantes alérgicos y en la realización de pruebas epicutáneas o pruebas de parche. La realización de biopsias de las pruebas epicutáneas en parche es otra fuente para obtener información sobre la histopatología de estos procesos que se usa sobre todo en investigación, aunque no en la práctica habitual (2).

Con respecto a la clínica, la expresión cutánea de la DAC es de eritema y edema en fases iniciales, evolucionando a pápulas, vesículas, exudación y/o costras con descamación. Aparecen en la zona de contacto con el agente causal, (frecuentemente en las palmas y plantas de manos y pies) (3), donde los límites de la lesión pueden estar bien delimitados, aunque también se pueden propagar a la vecindad o a lugares distantes (4), a diferencia de otras entidades como la dermatitis irritativa de contacto. Aparece entre las 24 y 96 horas tras el contacto con el agente causal y suele acompañarse de intenso prurito.

La morfología no siempre es la característica, ni la presencia de prurito intenso, ya que puede remedar otros tipos de reacciones no eccematosas, (Dermatitis de contacto purpúricas, pigmentadas... etc.) (5). Por ello, siempre hay que realizar una historia clínica con una anamnesis detallada, que recoja los antecedentes familiares y personales; el entorno del paciente y convivientes (domicilio, trabajo y tiempo libre); así como si han estado en contacto con fármacos tópicos, cosméticos, productos de higiene, ropa, calzado, plantas, etc. También, la forma y localización en el inicio del proceso, su evolución y los tratamientos empleados son importantes. En la exploración física, se debe realizar una valoración global cutánea, buscando estigmas de psoriasis o atopia y no solo de las lesiones por las que se consulta (6).

La prueba epicutánea o prueba de parche (patch-test) es un método bien establecido para diagnosticar DAC. Se basa en el hecho de exponer a los pacientes, con historia sugestiva y clínica compatible con dermatitis de contacto, a los alérgenos sospechosos bajo condiciones controladas, para verificar el diagnóstico (7).

Como batería inicial, por razones prácticas, se recomienda el uso de una serie estándar de alérgenos, que incluya los sensibilizantes más frecuentes responsables de DAC en una zona determinada, pudiendo realizar una batería específica en caso de alta sospecha clínica (8).

En España se recomienda la utilización de la batería estándar española (BEE), siendo el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto e Inmunoalergia Cutánea (GEIDAC), dentro de la Academia Española de Dermatología y Venereología, el responsable de la actualización de dicha batería.

La serie estándar (tanto la española como la europea) se revisa regularmente (9), proponiéndose la inclusión de contactantes alérgicos a medida que se identifican nuevos alérgenos, basándose en los datos estudiados de forma prospectiva (10) (11). Por tanto, existe además de la propia BEE, una batería estándar española ampliada (BEA) que contiene además de los contactantes de la BEE, otros alérgenos que han

sido propuestos y valorados para ser también incluidos. Ambas baterías son propuestas dinámicas, recomendándose actualizaciones de las baterías estándar ampliadas en torno a los 2 años, y las nacionales entre 5 y 10 años.

Así recientemente, la GEIDAC ha mantenido el criterio de permitir la utilización serie TRUE-Test® (Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test, Smart Practice Denmark ApS, Hillerød, Denmark), con algunas modificaciones en la concentración de 2 contactantes de esta serie (Cloro-metil-isotiazolinona/ metil-isotiazolinona y formaldehído) y ampliarla con una serie de alérgenos que aparecen en la Tabla 1.

Cl M-isotiazolinona/ M-isotiazolinona	0,02% aq
Formaldehído 2%	2,0% aq
Metil isotiazolinona	0,2% aq
Mezcla fragancias II	14,0% vas
Hidroxi-etil-metacrilato	2.0% vas
Mezcla colorantes textiles	6,6 % vas
Hidroperóxido de linalool	1,0% vas
Hidroperóxido de limoneno	0,3% vas

Tabla 1. Alérgenos que deben complementar al TRUE-Test para completar la batería estándar española 2022. Tomado del artículo: Navarro Tremiño FJ, Borrego L et al. (9)

Por consenso, un alérgeno debería ser incluido en la BEA si produce sensibilización en un 0,5-1% de pacientes que se han realizado pruebas epicutáneas con contactantes (9). Aunque este es el criterio más importante, también se valoran los ámbitos clínicos concretos (como ambiente laboral y geográfico) o si es el alérgeno es emergente en países colindantes. Aunque teóricamente el criterio de inclusión debería ser que dicho alérgeno tenga una relevancia presente, la subjetividad para valorar dicha relevancia origina que este parámetro se utilice como criterio secundario (12).

El objetivo de nuestro trabajo es analizar los resultados de las pruebas epicutáneas utilizando la serie TRUE-Test® ampliada con 3 alérgenos: HEMA (Hidroxi-etil-metacrilato), hidroperóxido de linalool e hidroperóxido de limoneno realizadas en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena durante el periodo de octubre 2023 a abril 2024.

Es un estudio observacional transversal de manera prospectiva en el que se analizaron los resultados de pruebas epicutáneas con la batería estándar (Serie TRUE-Test®) ampliada con 3 contactantes HEMA (2.0 % vas), linalool (1% vas) y limoneno (0,3% vas). Se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo); la tasa de sensibilización y relevancia clínica presente de los distintos alérgenos estudiados.

El total de pacientes estudiados fue 202, con una edad media de 43 años y predominio del sexo femenino (74%). El porcentaje de pacientes con pruebas epicutáneas con resultado positivo fue del 53% (106/202 pacientes) (Fig 1).

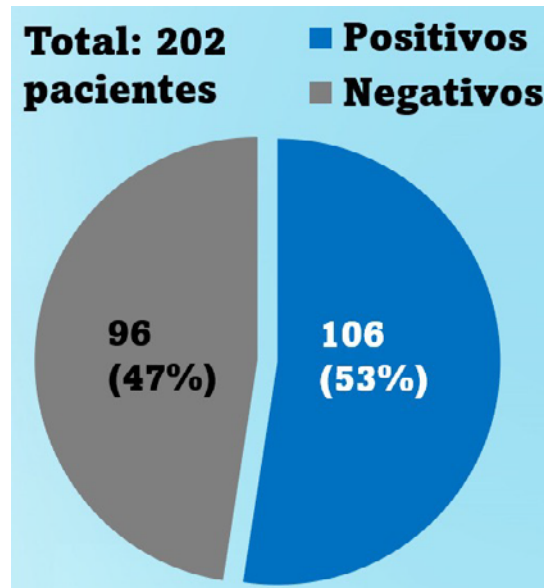


Fig 1. Resultados de pruebas epicutáneas

En la figura 2 se representan los alérgenos con mayor tasa de sensibilización encontrada en nuestra muestra. El sulfato de níquel fue el contactante con mayor tasa de sensibilización de todos los alérgenos analizados. De los 202 pacientes estudiados, 54 pacientes estaban sensibilizados a sulfato de níquel (26%), con una relevancia clínica presente del 59%; seguido de HEMA con una tasa de sensibilización del 8% (16/202) y una relevancia clínica del 75%; en tercer lugar, Kathon CG con una tasa de sensibilización del 6% (12/202) y una relevancia clínica del 66%; en cuarto lugar, linalool con una tasa de sensibilización del 5% (10/202) y una relevancia clínica del 50%; seguido de cloruro de cobalto con una tasa de sensibilización del 4% (8/202) y una relevancia clínica del 33% (Fig 2).

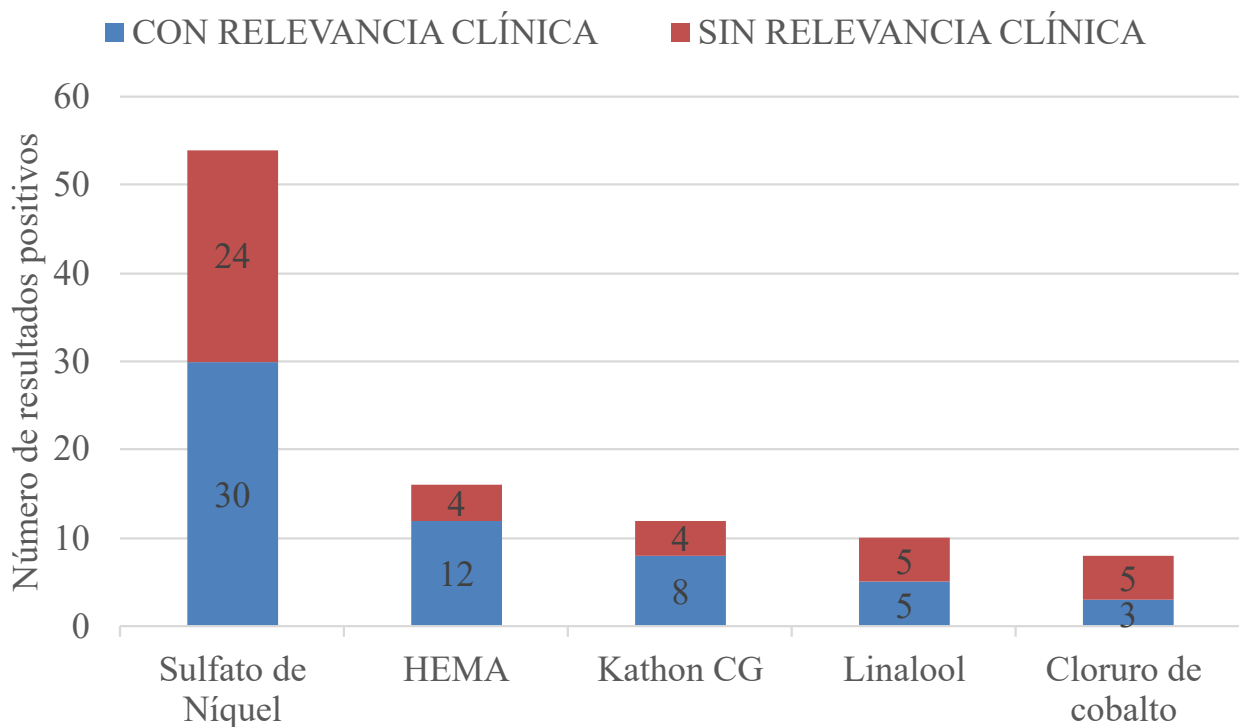


Figura 2 Resultados positivos y relevancia clínica de los contactantes con mayor tasa de sensibilización encontrada en nuestra muestra

La tasa de sensibilización encontrada en el otro contactante añadido a la Serie TRUE-Test®, limoneno, ha sido del 3% (6/202 pacientes) y una relevancia clínica del 66% (4/6 pacientes).

En nuestro estudio, el sulfato de níquel ha sido el alérgeno con mayor tasa de sensibilización, similar a resultados de otras series analizadas como en un estudio realizado por el Grupo Norteamericano de Dermatitis de Contacto entre 1994 y 2014, donde la tasa de sensibilización fue del 18% y la relevancia clínica presente del 55%. (13).

Nuestros resultados indican que, por su tasa de sensibilización, así como su relevancia clínica, HEMA, linalool y limoneno son contactantes relevantes que deberían añadirse y complementar la serie TRUE-Test® como batería estándar de pruebas epicutáneas. Los contactantes añadidos en nuestra batería estándar, son alérgenos presentes en múltiples materiales y productos, siendo fundamental la identificación y evitación de los mismos para conseguir una mejoría clínica de los pacientes.

El hidroxietilmetacrilato (HEMA) es uno de los principales acrilatos que más frecuentemente produce sensibilización (14). Los acrilatos se utilizan especialmente en uñas artificiales y el esculpido de uñas con geles acrílicos, además de plásticos, adhesivos, pinturas, dentaduras postizas, audífonos y revestimientos, acabados de papel, materiales dentales y muchos productos de consumo (15). Las reacciones cruzadas entre acrilatos son comunes. Sin embargo, para los pacientes con una reacción positiva al acrilato de etilo y al metacrilato de metilo, una prueba de parche más extensa puede ser útil para determinar qué monómeros pueden tolerarse. En nuestra muestra, hemos encontrado una frecuencia de sensibilización y relevancia muy altas, siendo HEMA el segundo alérgeno con mayor tasa de sensibilización de todos los contactantes analizados, así como el que presentó el porcentaje más alto de relevancia clínica entre los contactantes con mayor tasa de sensibilización. Estos hallazgos están consonancia con los documentados en otros estudios, como en un estudio español donde la tasa de sensibilización a HEMA fue del 4%, aunque ya indicaban una tendencia al alza de la misma (9). También se observaron resultados similares con respecto a la relevancia clínica presente en otro estudio italiano donde la relevancia clínica presente fue del 67,2% (41/61) aunque la tasa de sensibilización a HEMA fue más baja (2%) (16).

Linalool es un terpeno con un grupo alcohol cuya forma natural es común en muchas flores y plantas aromáticas. Su olor floral, con un toque mentolado, le ha conferido cierto valor para su uso en productos aromáticos y en utensilios domésticos tales como jabones, detergentes, champús y lociones. El linalool también sirve como reactivo químico intermediario necesario para producir otras sustancias como la vitamina E. El limoneno es también un terpeno (grupo limonoides) que se extrae del aceite de las cáscaras de los cítricos y que da el olor característico a los mismos. Al ser también un derivado de los cítricos como linalool, el limoneno se utiliza como fragancia y aromatizante en la industria de limpieza, industria alimentaria y cosmética. También se emplea en la fabricación de resinas, pigmentos, tintas, pinturas y adhesivos, así como en fragancias y fluidos refrigerantes (17). El linalool y limoneno en nuestra muestra también han presentado altas tasas de sensibilización y relevancia clínica, (siendo incluso linalool el cuarto de todos los contactantes analizados en nuestro estudio) similar al observado en otro estudio de población española (18) y población europea (19) (20) (21).

En nuestro trabajo, la presencia de sensibilización de nuevos alérgenos con relevancia clínica presente, no incluidos en la serie TRUE-Test®, como HEMA, linalool y limoneno, aporta datos que sustentarían la importancia de una revisión periódica de los componentes de la serie estándar.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés

2. BIBLIOGRAFÍA

1. Garcés Sotillos MM, Iriarte Sotés P, Longo Areso MN. Dermatitis de contacto. Generalidades. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldía Ortuño JM, editores. Tratado de Alergología. Tomo III. 2º ed. Madrid: Ergon; 2015. Pág. 811-34.
2. Elder D, Elenitsas, R, Rosenbach M, Murphy G, Rubin A, Xu X, Histopatología de la Piel de Lever Volumen 1. 11ª ed. Madrid: Amolca, 2017.
3. Muñoz Lejarazu D. Dermatitis de contacto. En: Muñoz Lejarazu D. editor. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 1ª ed. Madrid: Luzán 5 S.A.; 2006. Pág. 216-7.
4. Swinnen I, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis: 2007–2011. Contact Dermatitis. 2013;68:232-8.
5. Barabash-Neila R, Zulueta-Dorado T, Conejo-Mir J. American causing irritant contact dermatitis with a purpuric component. Actas Dermosifiliogr. 2011;102:74-6.
6. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B, et al. Dermatitis alérgica de contacto: diagnóstico y evaluación del paciente. AM Academy Dermatology. 2016;74:1029-40.
7. Zawawi S, Yang YW, Cantwell HM, Drage LA, Youssef MJ, Yiannias JA. et al. Tendencias en las pruebas de parche con la serie estándar de Mayo Clinic, Dermatitis. 2023;34:405-9.
8. De Groot AC. Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. Contact Dermatitis Journal. 2013;71:263-82.
9. Navarro-Triviño FJ, Borrego L, Silvestre-Salvador J.F., P. Mercader-Garcíad, Giménez-Arnaue AM, Ortiz-de Frutos F.J.et al. Actualización de la batería estándar y batería ampliada de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC), Actas dermosifiliográficas, 2024;10:1016-26.
10. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, Bauer A, Borrego L, Buhl T, et al. European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCAA and the EBSB working groups of the ESCD, and the GEIDACC. Contact Dermatitis Journal. 2022;86:379-89.
11. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Dickel H, Gallo R, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. Contact Dermatitis Journal. 2023;88:87-92.
12. García-Gavín J, Mercader P, Descalzo MA, García-Doval I, Silvestre JF, Sánchez- Pérez J, et al. Efficiency in patch testing: the number needed to test to get one relevant result as a new approach in the evaluation of baseline series. Br J Dermatol. 2020;183:391-3.
13. Warshaw EM, Zhang AJ, DeKoven JG, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D et al. Epidemiología de la sensibilidad al níquel: análisis transversal retrospectivo de los datos del Grupo Norteamericano de Dermatitis de Contacto 1994-2014. Journal American Academy of Dermatology 2019;80:701-9.

14. Rolls S, Chowdhury MM, Cooper S, Cousen P, Flynn AM, Ghaffar SA, et al. Recommendation to include hydroxyethyl (meth)acrylate in the British baseline patch test series. *Br J Dermatol.* 2019;181:811-7.
15. Rolls S, Rajan S, Shah A, Bourke JF, Chowdhury MM, Ghaffar SA et al. Acrylate Allergy: Frequently Overlooked *Br J Dermatol* 2018;178:980-6.
16. Stingeni L, Tramontana M, Bianchi L, Foti C, Patruno C, Gallo R, et al. Contact sensitivity to 2-hydroxyethyl methacrylate in consecutive patients: A 1-year multicentre SIDAPA study. *Contact Dermatitis.* 2019;81:216-24.
17. Schalock PC, Dunnick CA, Nedorost S. American Contact Dermatitis Society Core Allergen Series: 2020 Update. *Br J Dermatol* 2020;184:131-27.
18. Hernández-Fernández CP, Mercader-García P, Silvestre Salvador JF, Sánchez Pérez J, Fernández Redondo V, Miquel Miquel FJ, et al. Alérgenos candidatos para ser incluidos en la serie estándar española a partir de los datos del registro español de dermatitis de contacto. *Actas dermosifiliográficas.* 2021;112:798- 805.
19. Dittmar D, Schuttelaar MLA. Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance. Dittmar D, Schuttelaar MLA. Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance. *Contact Dermatitis.* 2019;80:101-9.
20. Bennike NH, Palangi L, Christensson JB, Nilsson U, Zachariae C, Johansen JD, et al. Allergic contact dermatitis caused by hydroperoxides of limonene and dose-response relationship-A repeated open application test (ROAT) study. *Contact Dermatitis.* 2019;80:208-16.
21. Deza G, García-Bravo B, Silvestre JF, Pastor-Nieto MA, González- Pérez R, Heras-Mendoza F, et al. Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC prospective study. *Contact Dermatitis.* 2017;76:74-80.