



ALERGOSUR

Sociedad Andaluza de Alergología
e Inmunología Clínica

ÚLTIMOS AVANCES EN ALERGOLOGÍA

ALERGOSUR2025

25

ÚLTIMOS AVANCES EN ALERGOLOGÍA

Alergosur 2025

Número 2

Año 2025

EDITORES:

Junta Directiva 2024-2027

Presidenta: Carmen Rondón Segovia

Vicepresidenta: Belén Hinojosa Jara

Secretaria: Teresa Posadas Miranda

Tesorera: María Robledo Ávila Castellano

Vocales:

María del Pilar Lara de la Rosa

Julián López Caballero

Diego Gutiérrez Fernández

Berta Ruiz León

Ignacio García Núñez

Carmen Bermúdez Hormigo

Coordinadores de los capítulos:

Vocal coordinadora de CREA: Isabel Fernández de Alba Porcel

Vocal del comité científico de la Reunión Anual de Alergosur: Diego Gutiérrez Fernández

DIRECCIÓN:

María Conde Alcañiz

Marta Conde Alcañiz

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

Eva María Repetto Montero



SURVISUAL

Sociedad Andaluza de Alergología e Inmunología Clínica

Avda. de la Borbolla, 47.

41013 - Sevilla.

www.alergosur.es



ALERGOSUR

Sociedad Andaluza de Alergología
e Inmunología Clínica

ISBN: 978-84-09-78061-7

Creado por
A L E R G O S U R
en Andalucía en torno a la Alergología

ASMA BRONQUIAL

- 6 Capítulo 1 - Alergia Respiratoria.
- 20 Capítulo 2 - ¿Hay esperanza para la obstrucción crónica al flujo aéreo? Eficacia de tezepelumab en asma grave con obstrucción crónica al flujo aéreo. Evidencia en vida real.
- 28 Capítulo 3 - Tos crónica como única manifestación: importancia del enfoque integral en pediatría.
- 36 Capítulo 4 - Fenotipo iT2: Desafíos diagnósticos y terapéuticos en pacientes con comorbilidades alérgicas complejas.

ALERGIA A ALIMENTOS

- 42 Capítulo 5 - Alergia alimentaria.
- 51 Capítulo 6 - Alergia a alimentos de inicio tardío.
- 59 Capítulo 7 - Anafilaxia inducida por el consumo de trigo sarraceno.
- 64 Capítulo 8 - Dupilumab como posible modulador en la alergia alimentaria.

ALERGIA A MEDICAMENTOS

- 71 Capítulo 9 - Alergia a fármacos.
- 81 Capítulo 10 - Desensibilización exitosa a Rituximab.
- 86 Capítulo 11 - Desensibilización a anticuerpos monoclonales: análisis de una serie de casos en la práctica clínica.
- 92 Capítulo 12 - De la sospecha a la certeza: papel decisivo de la provocación a medio de contraste radiológico.

ALERGIA CUTÁNEA

- 100 Capítulo 13 - Alergia cutánea.
- 111 Capítulo 14 - Empleo de la serie True-Test® con Methylisothiazolina y mezcla perfumes II como batería estándar en pruebas epicutáneas.
- 119 Capítulo 15 - Efecto de Dupilimab en los niveles de IgE total en pacientes con Dermatitis Atópica grave.
- 125 Capítulo 16 - Nueva familia de Angioedema Hereditario por variante en el gen del plasminógeno- colaboración internacional de CSUR Angioedema.

ALÉRGENOS E INMUNOTERAPIA

- 133 Capítulo 17 - Prevalencia de sensibilización a los alérgenos OLE E 1 y OLE E 7 en pacientes con alergia al polen de olivo en Córdoba.
- 137 Capítulo 18 - Inmunoterapia con alérgenos.



ALERGOSUR25



ASMA BRONQUIAL

ALERGIA RESPIRATORIA

D. M. Sánchez Torralvo y I. Carrasco Hernández

UGC Alergología
Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

25

Creado por
A L E R G O S U R
en Andalucía en torno a la Alergología



25

1. DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

La alergia respiratoria es la reacción inmunológica que se produce tras la inhalación o la exposición a alérgenos y que se manifiesta en forma de rinoconjuntivitis y asma.

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal inducida por una respuesta inmunológica mediada por inmunoglobulina E (IgE) frente a alérgenos ambientales en individuos previamente sensibilizados. Se manifiesta clínicamente con estornudos en salvas, prurito nasal, rinorrea acuosa y obstrucción nasal, pudiendo acompañarse de síntomas oculares y afectación de la calidad de vida (1).

Desde el punto de vista fisiopatológico, los aeroalérgenos son reconocidos por las células epiteliales nasales, que liberan citoquinas como IL-25, IL-33 y TSLP. Estas median la activación de células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y células presentadoras de antígeno, que inducen una respuesta Th2. Esta a su vez promueve la producción de IgE por linfocitos B y la activación de mastocitos y basófilos. Los eosinófilos también desempeñan un papel clave en la inflamación mantenida (2,3).

Algunos alérgenos como los ácaros poseen actividad proteasa que facilita su penetración en la mucosa nasal, mientras que hongos como *Alternaria* spp. activan ILC2 favoreciendo respuestas tipo 2 (4).

La conjuntivitis alérgica es una inflamación de la conjuntiva ocular mediada por IgE, habitualmente asociada a rinitis alérgica. Se manifiesta con prurito ocular bilateral, enrojecimiento, lagrimeo y escozor.

Su fisiopatología se basa en una respuesta de hipersensibilidad tipo I: tras el contacto con alérgenos, los mastocitos conjuntivales se activan y liberan histamina y otros mediadores inflamatorios, desencadenando los síntomas. En fases tardías, se produce infiltrado celular con eosinófilos y linfocitos, favoreciendo la persistencia del cuadro.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y ALÉRGENOS IMPLICADOS

La RA afecta aproximadamente al 25% de la población en Europa. Es la forma más común de rinitis no infecciosa, con una elevada carga de morbilidad y frecuente asociación con otras enfermedades alérgicas, como conjuntivitis, asma y dermatitis atópica (2).

Los principales alérgenos implicados son:

- Pólenes:
 - Gramineae o Poaceae: *Phleum pratense*, *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Cynodon dactylon*, *Festuca arundinacea*.
 - Compositae: *Artemisia vulgaris*, *Ambrosia artemisiifolia*
 - Urticaceae: *Parietaria judaica*
 - Chenopodiaceae: *Chenopodium* spp, *Salsola Kali*
 - Oleaceae: *Olea europea*, *Fraxinus excelsior*
 - Cupresaceae: *Cupressus arizonica*
 - Platanaceae: *Platanus acerifolia*
 - Betulaceae: *Betula verrucosa*, *Corylus avellana*, etc
- Ácaros:
 - Acaridae: *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*

- Pyroglyphidae: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farinae*, *hirstia domicola*, *euroglyphus maynei*
- Glyciphagidae: *Lepidoglyphus destructor*, *Glyciphagus domesticus*, *Gohiera fusca*, *Blomia tropicalis*

- Epitelios animales: gato, perro, caballo, entre otros.

- Hongos:
 - Hongos atmosféricos: *Cladosporium* spp, *Alternaria alternata*.
 - Hongos domésticos: *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*
 - Levaduras: *Candida albicans*, *Saccaromyces cerevisiae*, *Pytirosporum* spp.

Otros: alérgenos ocupacionales y contaminantes.

3. CLASIFICACIÓN

Según su etiología, la rinitis se clasifica en alérgica, infecciosa y no alérgica no infecciosa. Esta última incluye subtipos como el síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES), la rinitis hormonal, gustativa, ocupacional, senil, la inducida por fármacos, la rinitis en el contexto de enfermedades sistémicas, idiopática, mixta o la hiperreactividad nasal (5).

3.1 CLASIFICACIÓN DE LA RINITIS ALÉRGICA

Actualmente se reconocen diferentes formas clínicas de rinitis alérgica en función del perfil inmunológico implicado:

- a) Rinitis alérgica sistémica: Es la forma clásica y más frecuente. Se caracteriza por una respuesta inmunológica sistémica con producción de IgE específica detectable en sangre periférica y/o mediante pruebas cutáneas positivas.
- b) Rinitis alérgica local (RAL): En esta forma, la respuesta alérgica ocurre exclusivamente en la mucosa nasal sin evidencia de sensibilización sistémica (pruebas cutáneas e IgE sérica negativas). La RAL presenta clínica indistinguible de la rinitis alérgica clásica, y su diagnóstico requiere técnicas específicas como el test de provocación nasal o el Test de Activación de Basófilos. Cada vez se reconoce con mayor frecuencia, especialmente en pacientes etiquetados previamente como rinitis no alérgica.
- c) Rinitis alérgica dual: Hace referencia a aquellos pacientes que presentan tanto sensibilización sistémica como evidencia de respuesta local. Este subgrupo puede tener mayor gravedad clínica, y su identificación es clave para el planteamiento terapéutico, incluyendo la inmunoterapia específica (6).

3.2 CLASIFICACIÓN DE LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA

La clasificación clínica más empleada para la rinoconjuntivitis es la propuesta por la guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (1), que distingue:

- Según su duración:
 - Intermitente: síntomas menos de 4 días a la semana o menos de 4 semanas seguidas.
 - Persistente: síntomas más de 4 días a la semana o más de 4 semanas seguidas.

- Según su gravedad:

Para ello se evalúan 4 ítems: afectación del sueño, deterioro de las actividades de ocio/deportivas, deterioro de las actividades escolares/laborales y síntomas molestos, clasificándose de la siguiente forma según la afectación de los mismos:

- Leve: no cumple ningún ítem.
- Moderada: cumple hasta 3 de los ítems previos.
- Grave: cumple todos los ítems.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en una combinación de clínica compatible, historia de exposición a alérgenos y pruebas diagnósticas específicas.

4.1. ANAMNESIS

Se trata de la parte más importante para realizar el diagnóstico; es imprescindible recoger el tipo, intensidad y duración de los síntomas, así como su relación con posibles desencadenantes (estacionales, domiciliarios, laborales). Es esencial valorar comorbilidades alérgicas y antecedentes familiares.

4.2. EXPLORACIÓN FÍSICA

Incluye la inspección nasal mediante rinoscopia anterior, donde pueden observarse cornetes pálidos o azulados, edema mucoso y rinorrea acuosa. Deben descartarse alteraciones anatómicas como desviación septal o pólipos nasales (2).

4.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Pruebas cutáneas (Prick test): son la herramienta fundamental para demostrar sensibilización mediada por IgE. Una prueba positiva indica sensibilización, que debe correlacionarse con la clínica del paciente.
- Determinación de IgE específica (ImmunoCAP, entre otros métodos): útil en pacientes con pruebas cutáneas no concluyentes, múltiples o en los que éstas estén contraindicadas. Permite identificar alérgenos mayores y componentes moleculares.
- Test de activación de basófilos (TAB): esta técnica reproduce in vitro la activación de basófilos que se produce en una reacción alérgica al exponer la sangre del paciente al estímulo alérgico; de esta forma no se expone al paciente directamente al alérgeno. Para ellos se mide la expresión de CD63 y CD203c mediante citometría de flujo. Es útil en casos complejos, pacientes polisensibilizados y para el diagnóstico de rinitis alérgica local o dual (7).

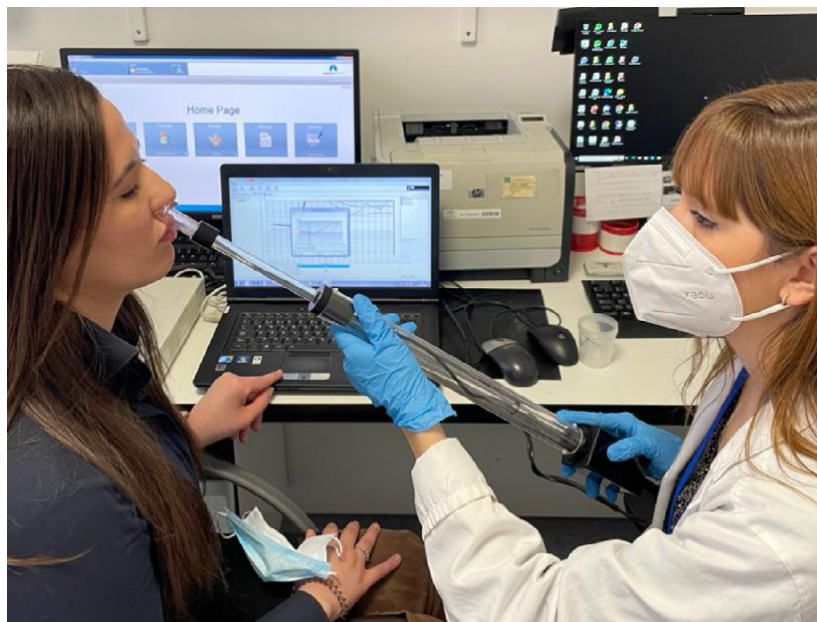


Figura 1. Test de Provocación Nasal. Fauquert JL et al. Allergy 2023

- Test de provocación nasal: consiste en aplicar el alérgeno directamente en la nariz del paciente para comprobar si desencadena síntomas y se mide por un cuestionario de síntomas y rinometría acústica. Indicada para el diagnóstico de rinitis alérgica dual, local o evidenciar repercusión clínica del alérgeno en pacientes polisensibilizados (8,9). La técnica de realización puede observarse en la Figura 1.
- Citología nasal y mediadores en lavado nasal: útiles para el diagnóstico diferencial y estudio de mecanismos inflamatorios.

El algoritmo diagnóstico de la rinitis crónica queda recogido en la Figura 2 (10).

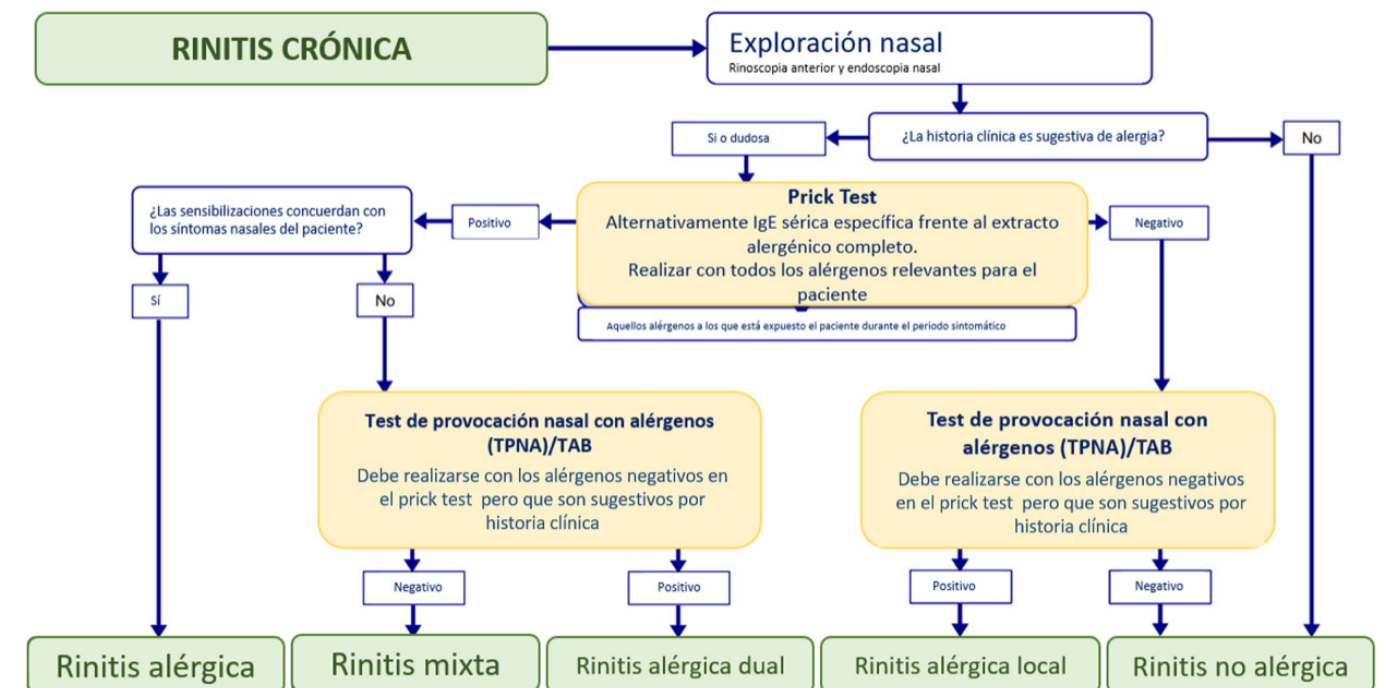


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de rinitis crónica. Adaptado de Equiluz-Gracia et al. Allergy 2021.

5. TRATAMIENTO

5.1. MEDIDAS GENERALES

Evitación de alérgenos: aunque en muchos casos es difícil, debe recomendarse para la mejora clínica del paciente.

5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (11, 12)

- Antihistamínicos H1(orales y tópicos): eficaces para prurito, estornudos, rinorrea y síntomas oculares.
- Corticoides intranasales: fármaco de elección para la congestión nasal. Su uso correcto y en ciclos es clave para evitar efectos secundarios como epistaxis.
- Combinación fluticasona/azelastina: superior a la administración individual de cada fármaco, especialmente en RA moderada-grave.
- Descongestionantes intranasales: uso puntual (<5 días) por riesgo de rinitis medicamentosa (generan atrofia de la mucosa nasal).
- Antagonistas de leucotrienos (montelukast): segunda línea, especialmente si hay asma concomitante.
- Anticolinérgicos tópicos (ipratropio): indicados en rinorrea persistente.

5.3. INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Indicada en casos de RA moderada-grave con sensibilización demostrada y escasa respuesta al tratamiento sintomático. Puede administrarse por vía subcutánea (ITSC) o sublingual (ITSL). Su elección debe basarse en la relevancia clínica de la sensibilización y perfil del paciente.

6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA Y CONTROL DE SÍNTOMAS

La rinitis alérgica impacta de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes. Es necesaria una evaluación periódica del grado de afectación en la calidad de vida y el grado de control de síntomas que presenta el paciente para realizar los ajustes de tratamiento correspondientes. Para ello contamos con el cuestionario ESPRINT, el cual analiza síntomas, sueño, actividades diarias y afectación emocional con puntuación de 0 a 6 en 15 preguntas. Puntuaciones entre 21 y 40 puntos, es indicación de rinitis moderada con síntomas molestos y cierto impacto en la calidad de vida y puntuaciones entre 41 y 60 puntos señalan rinitis grave, con síntomas intensos y un notable impacto en la calidad de vida (13).

Para evaluar el control de los síntomas de conjuntivitis utilizamos los criterios propuestos por el grupo DECA (Documento de Consenso sobre Conjuntivitis Alérgica). Hablaremos de mal control si el paciente presenta síntomas de prurito, lagrimeo o molestias visuales más de dos días a la semana, si presenta un EVA superior a 5 o un grado de hiperemia superior a 2 siguiendo los criterios de la escala EFRON (14). Ambas escalas quedan registradas en las figuras 3 y 4.

	Controlada (Todos los siguientes)	No controlada (Al menos uno de los siguientes)
Síntomas	No síntomas o no síntomas molestos o ≤ 2 días/semana	De cualquier intensidad si están presentes > 2 días/semana
EVA	< 5 cm	≥ 5 cm
Hiperemia (EFRON)	0 – 1	2 – 4

Figura 3. Evaluación del grado de Control Clínico de CA, propuesto por el grupo DECA.

7. VÍA RESPIRATORIA ÚNICA

Existe una estrecha relación entre la RA y el asma, compartiendo mecanismos inflamatorios. Hasta el 40% de los pacientes con RA desarrollan asma, y su coexistencia aumenta la gravedad de ambas patologías. El manejo integral de ambas es esencial para el control global del paciente (11).

8. DEFINICIÓN DE ASMA

El asma se define como un síndrome que agrupa diferentes fenotipos clínicos con síntomas similares, pero probablemente originados por etiologías distintas. Se considera una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en la que participan diversas células y mediadores de inflamación. Su aparición está influenciada en parte por factores genéticos. Se caracteriza por una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, que puede ser parcial o totalmente reversible por medicación o de manera espontánea. Al tratarse de una enfermedad crónica, el objetivo del tratamiento es controlar la enfermedad y prevenir complicaciones, especialmente las exacerbaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente y generar una gran carga social (15).

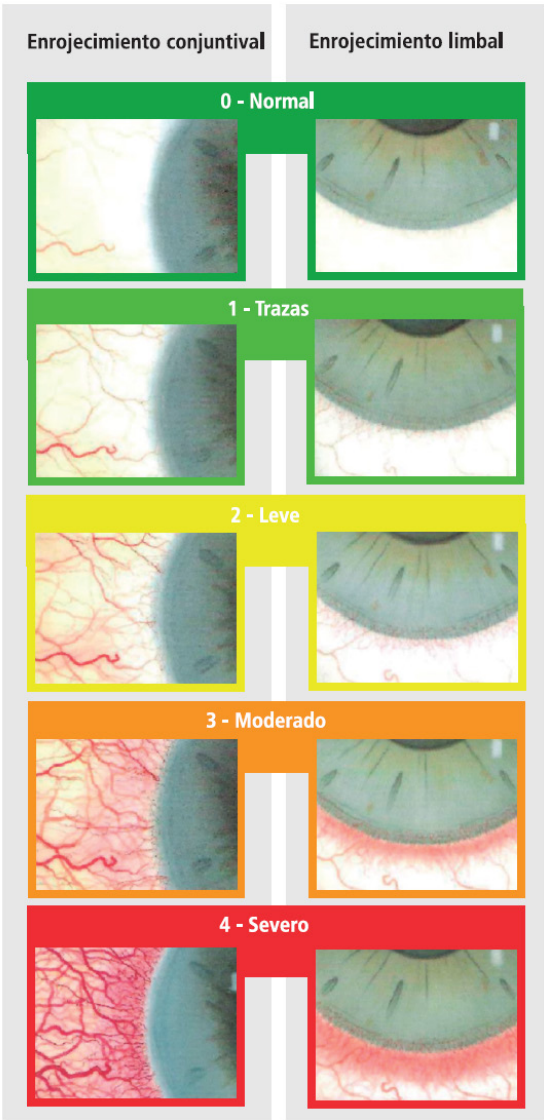


Figura 4. Escala de EFRON

Por otra parte, las células dendríticas promueven el desarrollo de linfocitos T-helper (Th2), que secretan las citocinas mencionadas previamente (18).

No obstante, no todos los pacientes asmáticos desarrollan inflamación T2, sino que hay otras moléculas como la IL-17 y el IF- γ , que intervienen en la patogenia de la denominada “asma T2 bajo” (19).

11. DIAGNÓSTICO

11.1. CLÍNICA

Los síntomas y signos ante los que debe plantearse un diagnóstico de asma son las sibilancias (más característico) (15), la disnea o dificultad respiratoria, la tos y la opresión torácica. Se caracterizan por ser variables en tiempo e intensidad, de predominio nocturno o de madrugada, y muchas veces exacerbados por diversos desencadenantes como las infecciones víricas, los alérgenos, el humo del tabaco, el ejercicio físico, las emociones, etc.

En la anamnesis de un paciente con sospecha de asma, es importante incidir en cambios estacionales, así como antecedentes personales y familiares de atopia, inicio de los síntomas, y presencia de rinitis o rinosinusitis crónica concomitante (20).

9. EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA

La prevalencia de la enfermedad es variable según las regiones del mundo. El asma continúa siendo la enfermedad respiratoria más prevalente a nivel mundial, se estima que afecta a 358 millones de personas en 2015. Según el estudio Global Burden of Disease realizado en 2015, entre 1990 y 2015, la prevalencia del asma en el mundo ha experimentado un aumento de un 12.6%. Sin embargo, la tasa de mortalidad estandarizada ha descendido casi un 59% en ese mismo periodo (16).

Existen diversos estudios recientes que constatan diferencias en la prevalencia en función de la edad (más común en niños y adolescentes), si el asma es autorreferida por el paciente o el ambiente laboral en que se desempeñe (17), con lo que la epidemiología de esta patología no está claramente determinada.

10. FISIOLÓGÍA DE ASMA

Al igual que sucede en la fisiopatología de la rinitis, en respuesta a la inhalación de diferentes sustancias, el epitelio bronquial inicia la secreción de citocinas: Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), IL-33 y IL-25. Estas citocinas son cruciales en la activación de las células del sistema inmunitario innato tipo 2, que una vez activadas secretan citocinas proinflamatorias de tipo 2 como IL-4, IL-5 e IL-13, que asumen el rol de iniciar y mantener activa la respuesta T2.

A la exploración física, lo más característico son las sibilancias en la auscultación, que pueden asociar obstrucción nasal en la rinoscopia, así como dermatitis o eccema. No obstante, la normalidad en la exploración física no descarta el diagnóstico de asma.

11.2. FUNCIÓN PULMONAR

Para llegar a un diagnóstico de asma, es necesario demostrar de forma objetiva una alteración compatible mediante una prueba de función pulmonar (preferiblemente espirometría) (21). La obstrucción del flujo aéreo, la reversibilidad y la hiperrespuesta bronquial son las principales alteraciones que se observan en el asma.

La espirometría es la prueba diagnóstica de elección. Los parámetros de la espirometría se comparan con valores de referencia que deben adecuarse a la edad, etnia y masa corporal del paciente. Los más importantes son:

- FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo): un valor reducido es sinónimo de obstrucción, ayuda a establecer la gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones.
- FVC (capacidad vital forzada).
- Cociente FEV1/FVC: si es menor al 0,7 del valor de referencia se considera obstructivo.

La prueba de broncodilatación sirve para medir la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo mediante un broncodilatador y realización de una nueva espirometría a los 15 minutos de la toma de dicho medicamento. Se considerará positiva si se produce un aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al basal.

La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del FEV1 o del PEF tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados.

Se puede medir la variabilidad de la función pulmonar a lo largo del tiempo mediante el índice de variabilidad diaria, que se realiza con el PEF. Esto se realiza en pacientes con función pulmonar normal y prueba broncodilatadora negativa. Una variabilidad del PEF $\geq 20\%$ resulta diagnóstica de asma.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) es una medida no invasiva de inflamación bronquial del fenotipo alérgico-T2, en parte relacionada con la inflamación eosinofílica. Una prueba FENO >40 ppb en adultos no fumadores que no estén tomando glucocorticoides tiene una gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de asma, sobre todo si asocia un FEV1 reducido.

Por último, en pacientes con alta sospecha de asma, pero sin pruebas diagnósticas compatibles, se puede evaluar la hiperrespuesta bronquial, término que alude al estrechamiento excesivo de la luz bronquial ante distintos estímulos que de forma habitual no producen o producen muy escasamente disminución del calibre de la vía respiratoria. Suelen utilizarse agentes como la metacolina o el manitol. Esta prueba tiene una elevada sensibilidad, pero la especificidad es limitada, por lo que su utilidad se basa sobre todo en la confirmación diagnóstica de asma. Otras enfermedades respiratorias pueden cursar igualmente con hiperrespuesta bronquial (15).

El algoritmo diagnóstico del asma se incluye en la fig.5 (15).

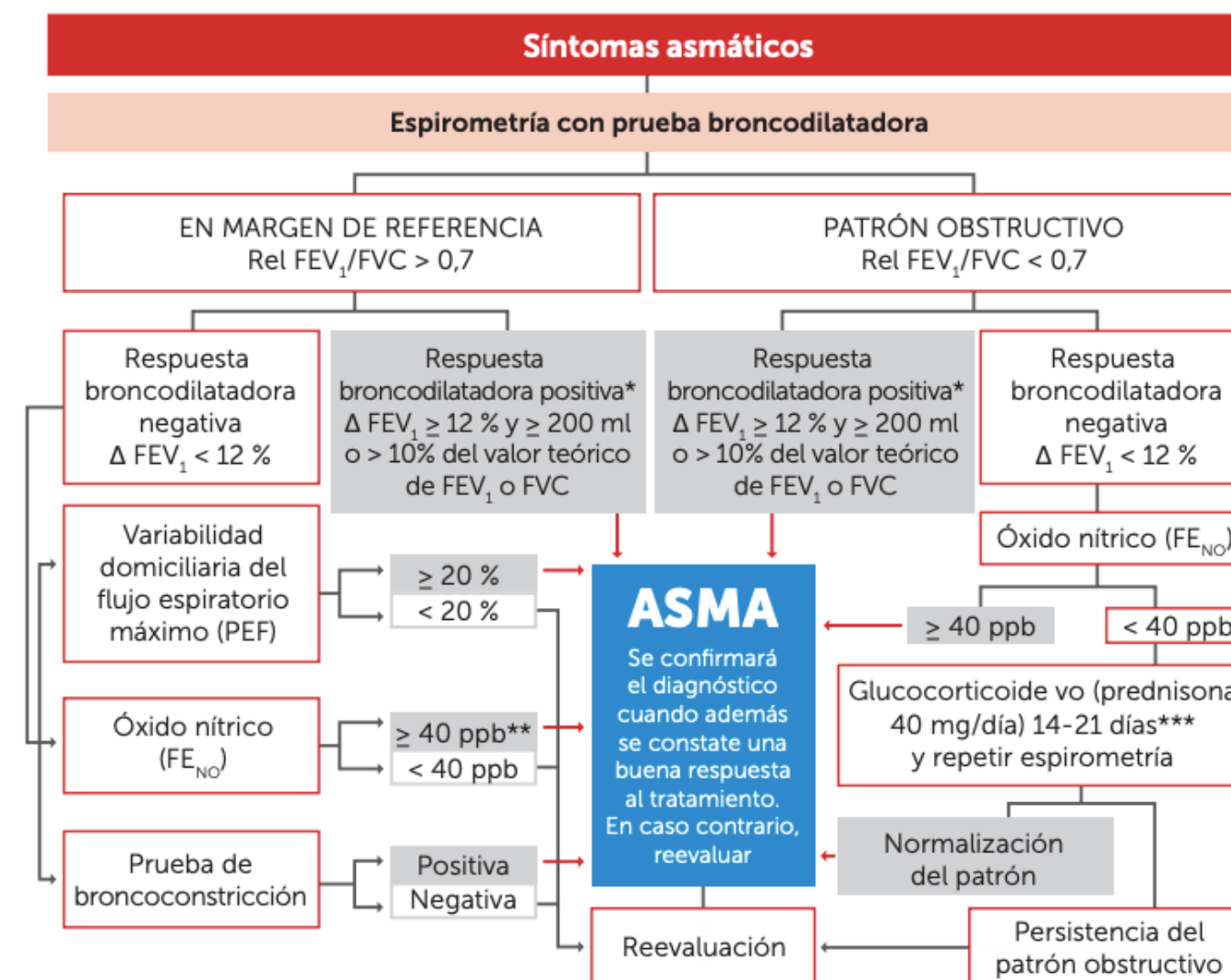


FIGURA 2.1. Algoritmo diagnóstico.

*En niños un incremento del 12% es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea < 200 ml.

En los casos en los que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica. *Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500 - 2.000 μ g de propionato de fluticasona, en 3 o 4 tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico del asma.

12. TRATAMIENTO DEL ASMA

El tratamiento del asma tiene como objetivo el control de la enfermedad, la prevención tanto de las exacerbaciones como de la obstrucción crónica al flujo aéreo; así como la reducción al máximo de la mortalidad.

Estos objetivos se pueden conseguir en la mayoría de pacientes mediante un tratamiento adecuado. Para conseguirlos se seguirá una estrategia global e individualizada basada en el tratamiento farmacológico y medidas ambientales y educativas (22).

El ajuste del tratamiento farmacológico se realizará en base al control del paciente, atendiendo a las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las alternativas.

El control de la enfermedad ha de ser evaluado de forma objetiva y periódica, lo que permitirá aumentar o disminuir los escalones terapéuticos necesarios para alcanzar dicho control. Es importante siempre tener en cuenta las medidas no farmacológicas y la adhesión terapéutica del paciente (así como comprobar de forma periódica que .

El tratamiento farmacológico del asma se clasifica fundamentalmente en fármacos de mantenimiento y de alivio o “rescate”.

Los fármacos de mantenimiento son aquellos que deben administrarse de forma continuada durante periodos prolongados e incluyen glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de receptores de leucotrienos (ARLT), agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales.

Por otra parte, los fármacos de alivio se usan a demanda para el tratamiento rápido o la prevención de la broncoconstricción. Incluyen los agonistas b2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (15).

Se incluye en la fig.6 (15) los escalones terapéuticos del tratamiento del asma.

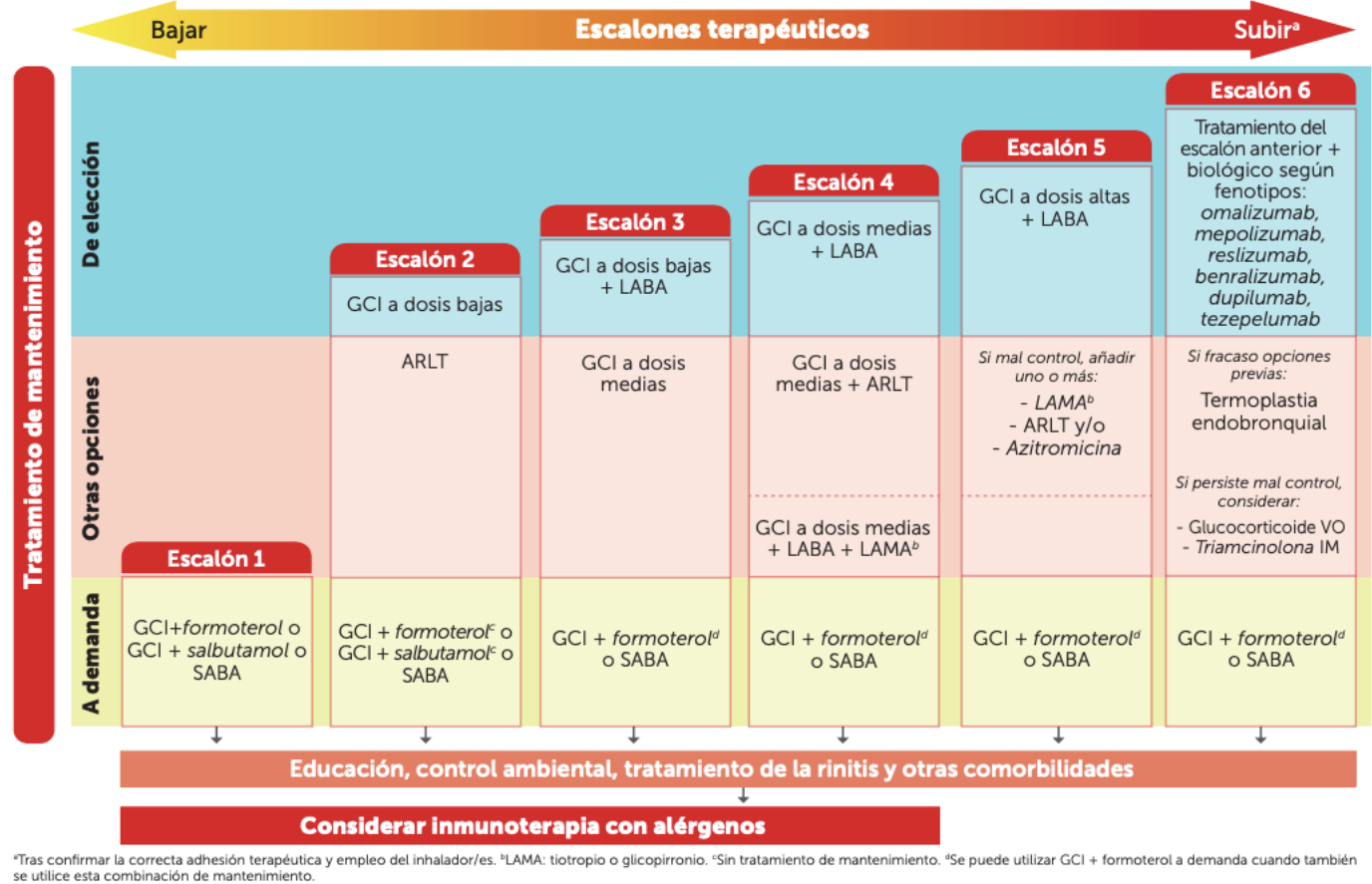


Figura 6. Escalones de tratamiento del asma.

13. CLASIFICACIÓN DE CONTROL Y GRAVEDAD DEL ASMA

El asma grave se define por necesitar múltiples fármacos a altas dosis para su tratamiento (escalón 5-6 de la GEMA presente en la fig.6). Esta definición incluye a enfermos controlados y no controlados (23).

El asma grave no controlada (AGNC) es aquella que persiste mal controlada pese a tratamiento en el último año con una combinación de GCI a dosis altas, agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera GCS de mantenimiento (24).

- El no control de la enfermedad se mide mediante los siguientes ítems:
 - Test de Control del Asma (ACT) < 20 o Cuestionario de Control del Asma (ACQ) > 1,5.
 - ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de GCO (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
 - ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
 - Limitación crónica del flujo aéreo ([FEV1/FVC] < 0,7 o FEV1 < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80 %).

Una vez realizado el diagnóstico de AGNC es crucial establecer el fenotipo del paciente para poder determinar el tratamiento concreto más acorde al mismo, además de tener implicaciones pronósticas (25).

Se incluye en la fig.7 el algoritmo (26) de fenotipado de asma grave y la tabla 1 (15,25) de elección del fármaco biológico óptimo para el paciente.

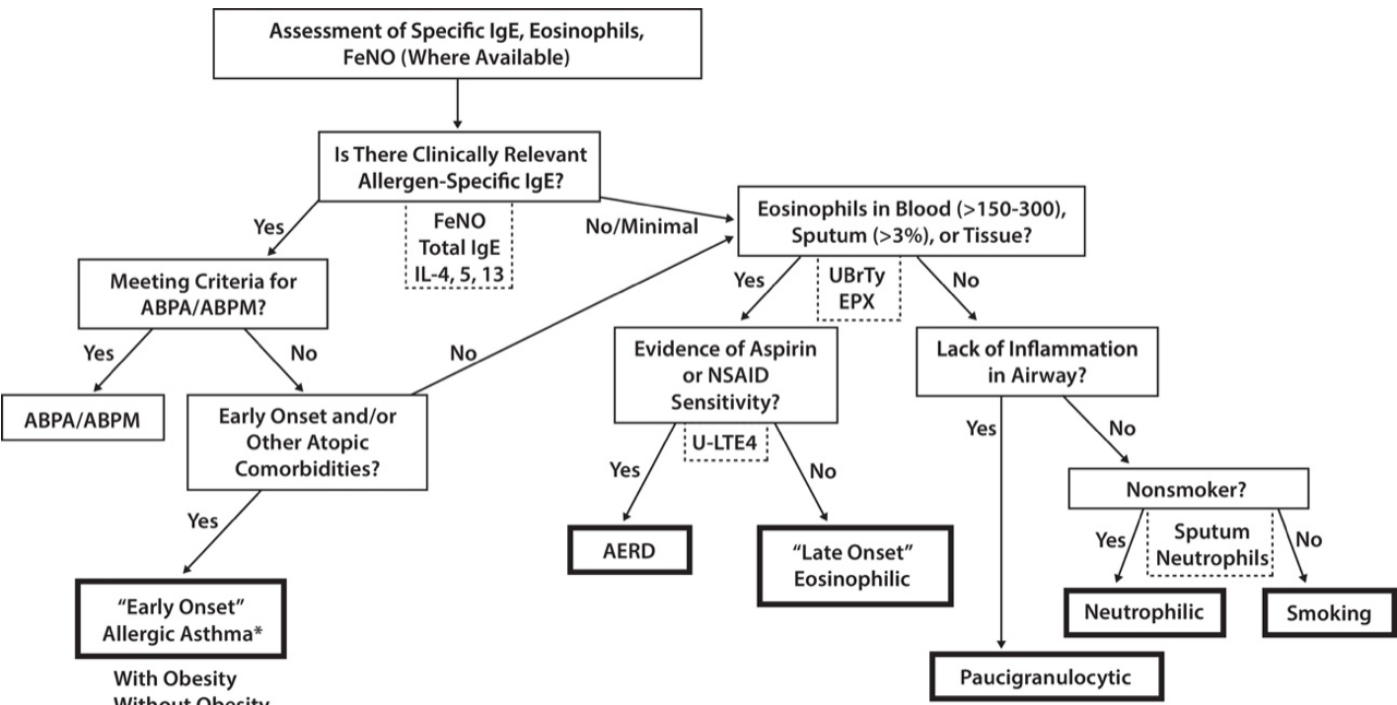


Figura 7. Algoritmo de fenotipado de AG

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160. PubMed PMID: 18331513
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. Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nature reviews Immunology*. 2014 Apr;14(4):247-59. PubMed PMID: 24625841.
4. Eguiluz-Gracia I, Layhadi JA, Rondon C, Shamji MH. Mucosal IgE immune responses in respiratory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2019 Jun;46:100-107. doi: 10.1016/j.coph.2019.05.009. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31220711.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. PubMed PMID: 22469599.
6. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, Ariza A, Campo P, Prieto A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1689-1698. doi: 10.1111/all.14206. Epub 2020 Feb 12. PMID: 31995231.
7. Testera-Montes A, Ariza A, Sola-Martínez RA, Aranda CJ, Bentabol-Ramos G, Sanchez-Torralvo D, et al. Investigation of the diagnostic accuracy of basophil activation test for allergic phenotypes of rhinitis. *Allergy*. 2025 Mar;80(3):738-749. doi: 10.1111/all.16390. Epub 2024 Nov 5. PMID: 39498743; PMCID: PMC11891400.
8. Fauquert JL, Alba-Linero C, Gherasim A, Testera-Montes A, Bentabol-Ramos G, Saenz de Santa Maria-Garcia R, et al. Organ-specific allergen challenges in airway allergy: Current utilities and future directions. *Allergy*. 2023 Jul;78(7):1794-1809. doi: 10.1111/all.15731. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37002709.
9. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, Pérez-Sánchez N, Ariza A, Salas M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019 Jun;74(6):1125-1134. doi: 10.1111/all.13728. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30667530.
10. Grupo de trabajo GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.4). Luzán 5; 2023. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
11. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Rondon C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2021 Sep;76(9):2927-2930. doi: 10.1111/all.14848. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33818807.
12. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15.
13. Valero A, Izquierdo I, Sastre J, Navarro AM, Baró E, Martí-Guadaño E, et al; ESPRINT Study Group. ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(1):14-9. PMID: 23653969.
14. Sánchez-Hernández MC, Navarro AM, Colás C, Del Cuavillo A, Sastre J, Mullol J, et al. Validation of the DECA criteria for allergic conjunctivitis severity and control. *Clin Transl Allergy*. 2020 Oct 23;10:43. doi: 10.1186/s13601-020-00349-4. PMID: 33110491; PMCID: PMC7585176.
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2024). Disponible en: www.ginasthma.org
16. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 *Lancet Respir Med*. 2017; 5(9): 691-706.
17. Vila-Rigat R, Panadès R, Hernandez E, Sivecas J, Blanché X, Muñoz-Ortiz L, et al. Prevalence of Work-Related Asthma and its Impact in Primary Health Care. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(9): 449-55.
18. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 232-7.
19. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol*. 2007; 37: 2779-86.
20. SIGN 158. British guideline on the management of asthma. NHS Scotland. British Thoracic Society. July 2019. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
21. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J*. 2022 Feb 15:2101585.
22. Blakey JD, Woolnough K, Fellows J, Walker S, Thomas M, Pavord ID. Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm. *Prim Care Respir J*. 2013; 22: 344-52.
23. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32: 545-54
24. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, Gonzalez-Barcala FJ, Carretero Gracia JA, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives*. 2022; 4(3): 100192.
25. Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma - the next step toward personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3: 152-160.
26. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121; 414-20.

¿HAY ESPERANZA PARA LA OBSTRUCCIÓN CRÓNICA AL FLUJO AÉREO? EFICACIA DE TEZEPELUMAB EN ASMA GRAVE CON OBSTRUCCIÓN CRÓNICA AL FLUJO AÉREO. EVIDENCIA EN VIDA REAL

M. Bernaola¹, I. Villabona², I. Aldama¹
E. Toapanta¹ y A. Umpiérrez¹

¹Servicio de Alergología, Hospital Central de la
Defensa Gómez Ulla, Madrid

²Servicio de Farmacia, Hospital Central de la
Defensa Gómez Ulla, Madrid

1. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por una obstrucción variable al flujo aéreo, que en algunos casos se vuelve persistente y de difícil reversibilidad, evolucionando hacia una condición conocida como obstrucción crónica o persistente del flujo aéreo (OCFA), o también conocido en la literatura anglosajona como PAO “persistent airway obstruction” (1,2). La OCFA se asocia con un deterioro acelerado de la función pulmonar, mayor morbilidad y una respuesta menos favorable a los tratamientos convencionales para el asma. La inflamación crónica, el remodelado de la vía aérea y la impactación mucosa constituyen los principales mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la OCFA(3).

Tezepelumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), ha mostrado eficacia en la reducción de la inflamación de la vía aérea y en la mejoría de la función pulmonar en pacientes con asma grave no controlada. Ensayos clínicos recientes, entre ellos PATHWAY y NAVIGATOR, han demostrado que el tezepelumab mejora de manera significativa la función pulmonar y reduce las exacerbaciones asmáticas, incluso en pacientes con OCFA (4).

La presente comunicación resume los hallazgos más recientes sobre la eficacia del tezepelumab y su posible papel en la modificación de la progresión de la enfermedad en el asma grave con OCFA, correlacionando estos resultados con un caso clínico de la práctica habitual.

2. CASO CLÍNICO

Varón de 72 años, exfumador desde hace más de 40 años (índice paquete-año inferior a 4), diagnosticado de rinitis con importante broncorrea y asma fenotipo T2 (alérgica y eosinofílica) persistente moderada-grave, secundaria a sensibilización a pólenes, ácaros del polvo y epitelio de perro, además de enfisema leve, síndrome de apnea obstructiva del sueño posicional de moderada-grave con repercusión oximétrica, e historia de carcinoma epidermoide de amígdala tratado mediante cirugía y radioterapia, con secuelas permanentes de anosmia y disgeusia.

Tras años de evolución con tratamiento de control optimizado —incluyendo triple terapia (LABA/LAMA/CI), montelukast, antihistamínico oral y corticosteroide intranasal—, el paciente precisaba tratamiento de rescate con SABA entre 3 y 4 veces al día, todos los días de la semana. Asimismo, había recibido cinco años de inmunoterapia específica frente a pólenes de gramíneas. Desde 2016, presentaba una media de dos ingresos hospitalarios anuales por broncoespasmo, con necesidad de corticosteroides sistémicos. Dichas exacerbaciones se producían en invierno, coincidiendo con la estación de polinización del ciprés y con infecciones respiratorias, y en primavera, coincidiendo con picos de pólenes de gramíneas y olivo, con incremento adicional en el uso de SABA y corticosteroides orales.

En cuanto a las pruebas de función pulmonar, el paciente presentaba una relación FEV1/FVC inferior a 0,7; con prueba broncodilatadora negativa y valores elevados de FeNO. Se objetivó, además, eosinofilia sanguínea con cifras entre 300 y 500 eosinófilos totales.

Con respecto a las pruebas de imagen realizadas al paciente mediante tomografía axial computarizada (TAC) sin administración de contraste intravenoso, se comparó con estudio previo de 2020 y no se observaron adenopatías latero-cervicales, supraclaviculares, axilares bilaterales ni mediastínicas significativas en número ni en tamaño (la de mayor tamaño pretraqueal izquierda de 9 mm, estable respecto a estudio previo). No se observó derrame pleural ni pericárdico. Signos de enfisema paraseptal, de predominio en el LII, estable, observándose también sin cambios los tractos fibrosos, las pequeñas bronquiectasias y las atelectasias basales derechas, todo de aspecto crónico post-inflamatorio. No se identificaron nódulos significativos

en los parénquimas pulmonares. No se identificaron lesiones focales líticas ni blásticas significativas en el esqueleto axial visualizado. No se observaron hallazgos destacables en hemiabdomen superior. Es decir, presentaba estabilidad radiológica respecto a estudio previo de 2020.

En base a todo lo anterior, se decidió iniciar tratamiento controlador con tezepelumab (Figura 1a y 1b.; Figura 2a y 2b).

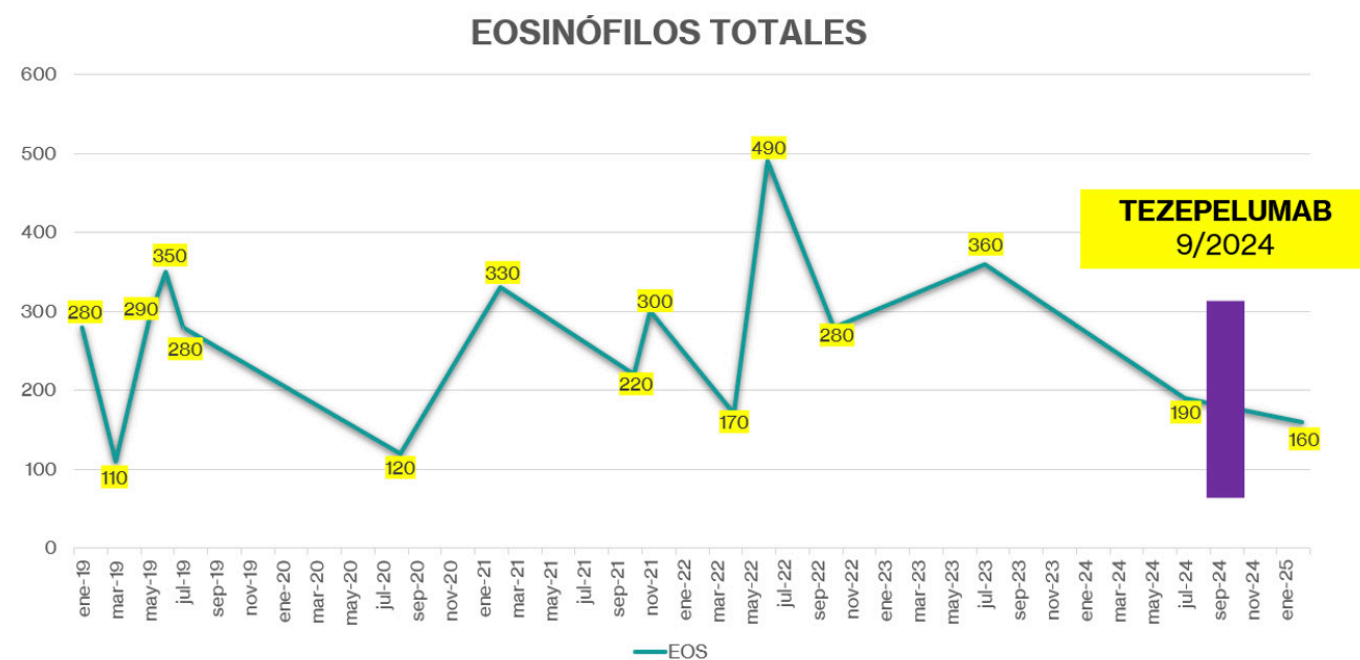


Figura 1a. Monitorización de eosinófilos totales en sangre periférica pre y post tratamiento con tezepelumab.

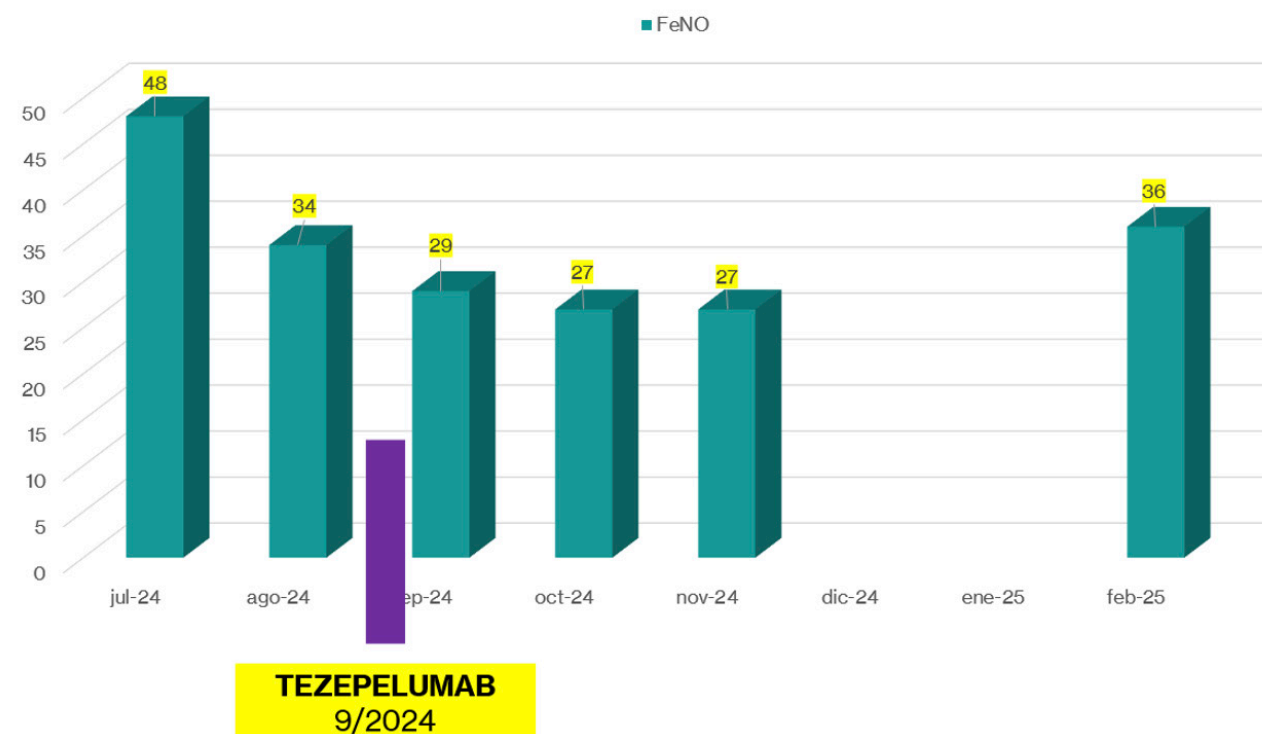


Figura 1b. Monitorización de niveles de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) pre y post tezepelumab.

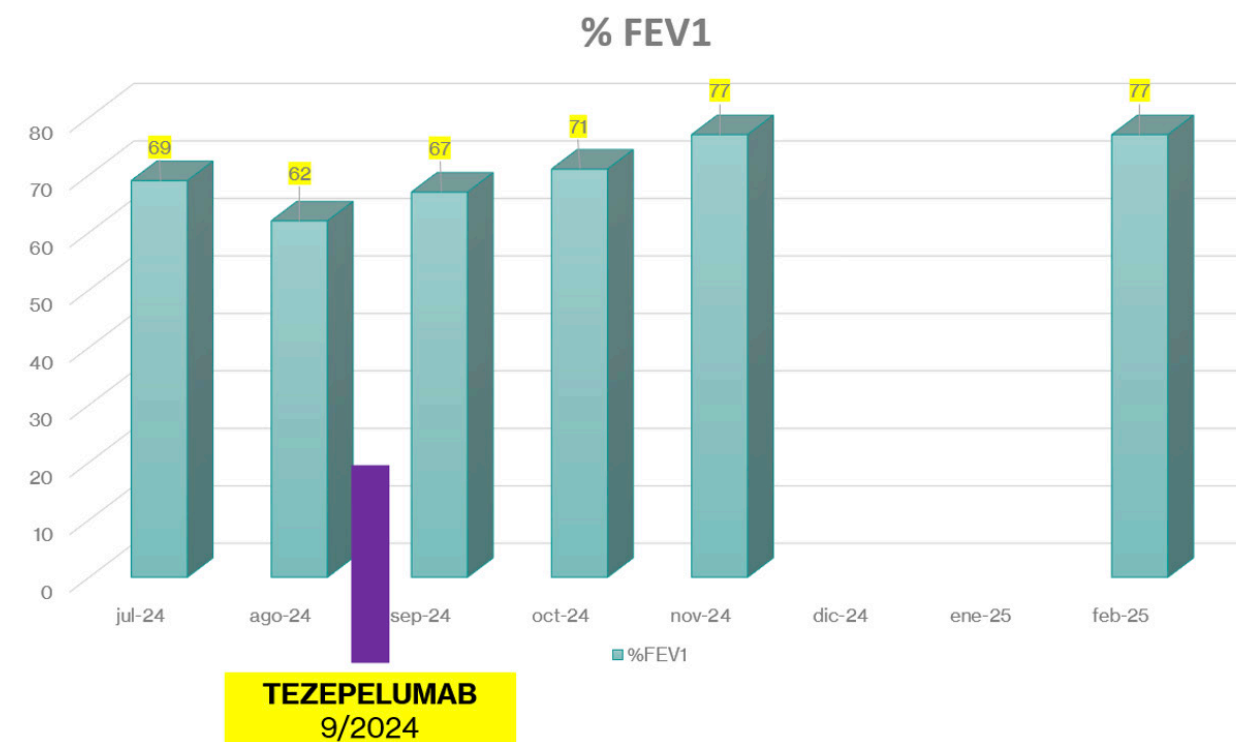


Figura 2a. Monitorización de la capacidad pulmonar medida en porcentaje (%) de FEV1 pre y post tezepelumab

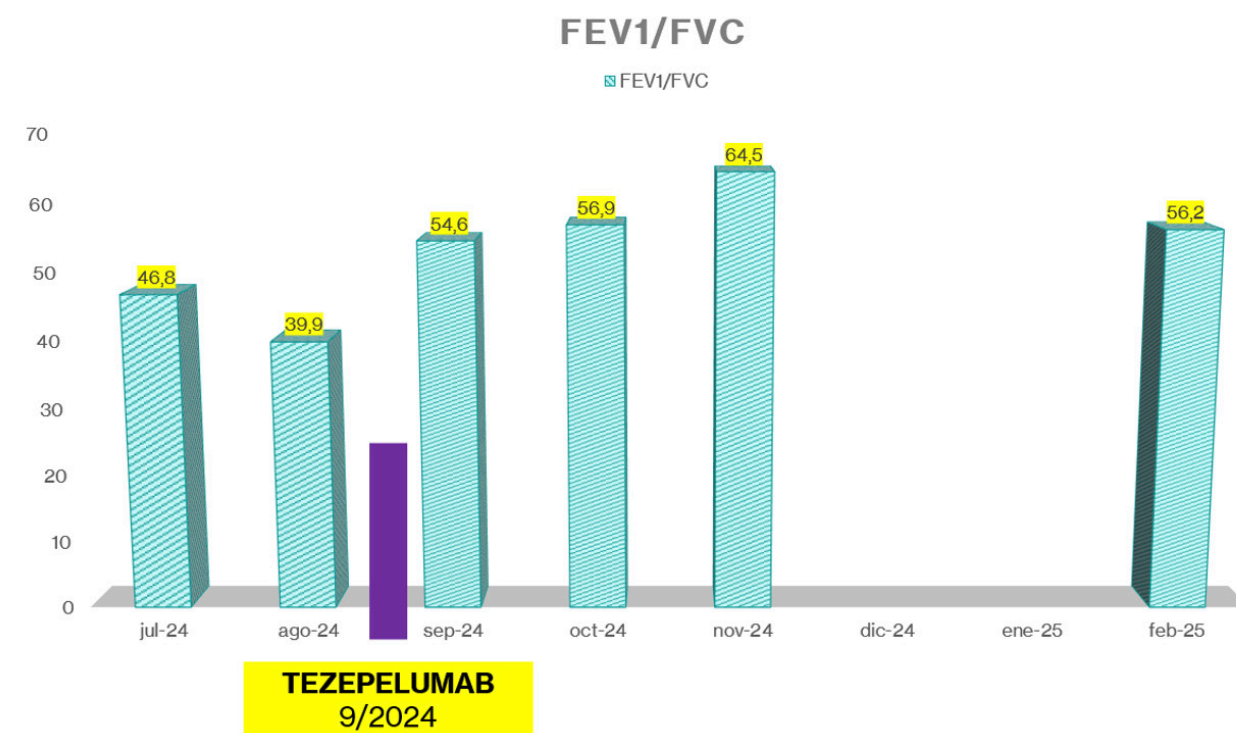


Figura 2b. Monitorización de la capacidad pulmonar medida en índice de Tiffeneau (ratio FEV1/FVC) pre y post tezepelumab..

3. OBJETIVO

Correlacionar los datos publicados en el análisis post hoc de los estudios PATHWAY y NAVIGATOR con nuestra experiencia en un paciente con asma grave de fenotipo T2 alérgica y eosinofílica de larga evolución con obstrucción crónica al flujo aéreo (4).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

“Efficacy of tezepelumab in patients with severe asthma and persistent airflow obstruction” analiza los estudios PATHWAY (fase 2b) y NAVIGATOR (fase 3) que evaluaron la eficacia de tezepelumab en pacientes con asma grave no controlada y obstrucción persistente al flujo aéreo. En este análisis los pacientes recibieron 210 mg de tezepelumab vs placebo cada 4 semanas durante 52 semanas (4).

5. RESULTADOS

Los resultados mostraron que a las 52 semanas los pacientes tratados con tezepelumab experimentaron mejoras significativas en la función pulmonar en comparación con los que recibieron placebo, tanto con cómo sin OCFA. Además, tezepelumab redujo la tasa anual de exacerbaciones asmáticas en un 61% en pacientes con PAO y un 56% en los sin PAO. Asimismo, los pacientes con PAO tratados con tezepelumab tuvieron una mayor probabilidad de no presentar PAO al final del estudio (12.1% vs 6.6% con placebo) (4).

En nuestro caso, los resultados en vida real se correlacionan con el ensayo de la siguiente manera. Con respecto a la mejoría de la función pulmonar, a las 24 semanas el paciente recuperó 370 ml del FEV1, redujo medicación de mantenimiento, presentó una exacerbación leve, no precisó corticoides orales, disminuyó la expectoración y expulsión de tapones de moco y recuperó el olfato. Además, ha transicionado de OCFA grave a moderada, aceptando que el OCFA se define como FEV1/FVC post BD <0,7 y su estratificación de gravedad se clasifica en leve FEV1/FVC 60-<70%, moderada FEV1/FVC 50-<60% y grave FEV1/FVC <50 (4).

6. DISCUSIÓN

El asma con obstrucción persistente del flujo aéreo constituye un fenotipo clínico definido por una reducción en la relación FEV1/FVC post-broncodilatador y se asocia con un deterioro acelerado de la función pulmonar y un mayor riesgo de morbilidad (3). Si bien no existe una definición estandarizada de OCFA en asma, en este análisis se utilizó la definición más empleada: relación FEV1/FVC post-broncodilatador <0,7 en el momento basal. Existe una superposición clínica significativa entre los pacientes con asma grave y obstrucción persistente del flujo aéreo y aquellos con diagnóstico espirométrico de EPOC; sin embargo, los datos de este análisis demuestran que los pacientes con asma grave y OCFA, en particular, presentan una respuesta al tratamiento con tezepelumab.

En este análisis post hoc de pacientes incluidos en los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, el tratamiento con tezepelumab mejoró la función pulmonar y redujo las exacerbaciones asmáticas en comparación con placebo, tanto en pacientes con asma grave no controlada con PAO como en aquellos sin PAO (4).

En la población global, las mejorías en la función pulmonar respecto a placebo fueron mayores en pacientes con OCFA que en aquellos sin esta condición. Estas diferencias fueron más marcadas en los pacientes con inflamación tipo 2 elevada al inicio, definida por niveles altos de eosinófilos en sangre periférica o de óxido nítrico exhalado fraccionado (FeNO). Las mejorías observadas en FEV1 y FVC post-broncodilatador sugieren que el tratamiento con tezepelumab aporta beneficios adicionales a los obtenidos por los efectos de los agonistas β sobre el músculo liso bronquial (4).

La OCFA en el asma se caracteriza por un incremento del músculo liso de la vía aérea, fibrosis e hiperplasia de células caliciformes, lo que se interpreta como resultado del remodelado progresivo de la vía aérea (5,6,7). Asimismo, se considera que la inflamación bronquial contribuye al remodelado de la vía aérea y, en consecuencia, al desarrollo de obstrucción persistente en el asma (8,9).

Aunque el mecanismo de acción mediante el cual el tezepelumab mejora la función de la vía aérea no se conoce con exactitud, podría estar relacionado con las múltiples vías a través de las cuales la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) participa en la inflamación y el remodelado bronquial (10,11). Además de inducir inflamación tipo 2 y no tipo 2, se ha demostrado que la expresión de TSLP está aumentada en el músculo liso de la vía aérea en el asma y podría desempeñar un papel en la interacción entre el músculo liso y los mastocitos (12,13).

En relación con las tasas de exacerbación asmática fueron más elevadas en los pacientes con OCFA que recibieron placebo en comparación con aquellos sin OCFA. No obstante, el tratamiento con tezepelumab redujo dichas tasas a niveles similares en ambos grupos (4).

En consonancia con los hallazgos generales del estudio NAVIGATOR (14), las mayores reducciones en las exacerbaciones se observaron en pacientes con niveles basales altos de biomarcadores inflamatorios (BEC ≥ 300 células/ μ L y FeNO ≥ 25 ppb). Asimismo, se objetivaron mejorías clínicamente relevantes en el FEV1 pre-broncodilatador con tezepelumab respecto a placebo en pacientes con biomarcadores inflamatorios elevados, independientemente de la presencia o ausencia de OCFA (4).

Las reducciones más pronunciadas en las exacerbaciones a lo largo de 52 semanas con tezepelumab, frente a placebo, se evidenciaron en pacientes con OCFA más grave (relación FEV1/FVC post-broncodilatador <50% y 50%–<60%) en comparación con aquellos con OCFA menos severa (FEV1/FVC 60%–<70% y $\geq 70\%$) (4).

A pesar de las mejorías clínicas observadas en pacientes con OCFA al inicio, sólo una minoría de ellos dejó de cumplir criterios de OCFA tras 52 semanas de tratamiento. Los pacientes que lograron esta transición eran, en promedio, más jóvenes y con menor tiempo de evolución de la enfermedad (4). Estos hallazgos sugieren que el inicio temprano de tezepelumab podría resultar clave para prevenir el remodelado irreversible de la vía aérea. No obstante, deben considerarse también la optimización de la terapia de mantenimiento, la adherencia al tratamiento y la relación costo-efectividad de la introducción precoz de fármacos biológicos.

Finalmente, cabe destacar como debilidad que este análisis fue de carácter exploratorio y el estudio no tuvo potencia estadística suficiente para evaluar de forma específica el impacto del tratamiento con tezepelumab en pacientes con y sin OCFA. Por lo tanto, los hallazgos deben interpretarse únicamente como descriptivos (4).

7. CONCLUSIONES

El tratamiento con tezepelumab mejoró la función pulmonar, incluida la función pulmonar post-broncodilatador, y redujo las exacerbaciones asmáticas en comparación con el placebo en pacientes con asma grave no controlada y PAO, que puede ser difícil de tratar. Estas mejoras respaldan aún más la eficacia de tezepelumab en una amplia población de pacientes con asma grave y sugieren posibles efectos sobre la remodelación de las vías respiratorias.

En nuestro caso, los resultados del análisis post-hoc no sólo se mantienen sino que la mejoría de la función pulmonar es superior a los datos publicados; nuestro paciente mejora 370 ml de FEV1 e incluso presenta una mejor tasa de reducción de exacerbaciones ya que la única que ha presentado ha sido leve en contexto de polinización, sin requerir ingreso como lo había precisado previo al tratamiento con tezepelumab.

Asimismo, presentó una gran mejoría de su patología nasal, recuperando el olfato con olores como el perfume o el café, disminuyó la broncorrea y la expectoración, reduciendo el uso de corticoide intranasal. Estos últimos datos se correlacionan con los hallazgos de Nordenmark et al (5) que demostraron que el tratamiento con tezepelumab se asoció a una reducción de los tapones de moco en pacientes con asma moderada grave mal controlada. Esta reducción apoya la idea de que reducir el tapón mucoso en estos pacientes con obstrucción crónica o persistente del flujo aéreo podría ser un rasgo tratable en el efecto terapéutico del tezepelumab mediante el bloqueo de la TSLP.

La complejidad de estos pacientes demuestra como una valoración individualizada con un equipo multidisciplinar y la aplicación de medicina de precisión es esencial para su buena evolución.

En conclusión, estos hallazgos apoyarían la teoría de que el inicio temprano de tezepelumab podría resultar clave para prevenir el remodelado irreversible de la vía aérea siempre y cuando se consideren otros aspectos como la optimización y adherencia de la terapia de mantenimiento, y la relación costo-efectividad de la introducción precoz de fármacos biológicos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 122–128.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. <https://ginasthma.org>
3. Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med* 2015; 109: 1404–1409.
4. Israel E, Castro M, Ambrose CS, et al. Efficacy of tezepelumab in patients with severe asthma and persistent airflow obstruction. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00164-2024 [DOI: 10.1183/23120541.00164-2024].
5. Nordenmark L, Hellqvist A, Emson C, et al. Tezepelumab and mucus plugs in patients with moderate-to-severe asthma. *NEJM Evid* 2023; 2 (10)
6. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367: 551–569.
7. Joseph C, Tatler AL. Pathobiology of airway remodelling in asthma: the emerging role of integrins. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 595–610.
8. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, et al. Airway remodeling in asthma. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 191.
9. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy* 2022; 77: 3538–3552
10. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24: 777–792.

11. Cao L, Liu F, Liu Y, et al. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res* 2018; 44: 288–301.

12. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 35–50.

13. Kaur D, Doe C, Woodman L, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest* 2012; 142: 76–85.

14. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800–1809.

TOS CRÓNICA COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN: IMPORTANCIA DEL ENFOQUE INTEGRAL EN PEDIATRÍA

C. G. Almeida Arteaga, L. Domínguez Cereijo,
B. Cuevas Cantero, M. Tabares Gallego y
L. Fernández Delgado

UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

1. INTRODUCCIÓN

La tos crónica en la edad pediátrica constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria y especializada, tiene una prevalencia de entre un 5-10% en edad pediátrica. Se define como aquella tos que persiste por más de cuatro semanas, diferenciándose de la tos aguda recurrente por su duración y por la necesidad de un abordaje diagnóstico más estructurado (1).

Diferentes bibliografías enfatizan que el asma es la principal causa a descartar en la tos crónica infantil, especialmente en niños mayores de 6 años, mientras que en menores de esa edad se recomienda una evaluación escalonada y cautelosa antes de establecer dicho diagnóstico. (1)(2) Aunque el asma es la enfermedad crónica más común, es necesario hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden cursar también con tos y sibilancias recurrentes (bronquitis bacteriana, rinosinusitis alérgica, tos psicógena, enfermedad de reflujo gastroesofágico ...). Hasta un 60% de los casos de tos crónica son de causa multifactorial. Es necesario tener en cuenta todos estos diagnósticos, reevaluando el diagnóstico inicial siempre que el paciente no responda al tratamiento del asma correctamente. (9)

2. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 11 años sin antecedentes patológicos de importancia, derivado de Atención Primaria por tos perruna (Audio 1.) de 7 meses de evolución, con exacerbaciones estacionales en otoño y primavera, sin disnea ni sibilancias, en ocasiones con prurito óculo-nasal, rinorrea acuosa, epífora y cefaleas. Realizaba tratamiento ocasional con antileucotrieno oral, antihistamínico oral y corticoide intranasal, con respuesta parcial al tratamiento pautado. Examen físico anodino.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se presenta un caso clínico pediátrico atendido en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (España). Se han recogido datos clínicos mediante historia clínica, exploración física y pruebas complementarias, incluyendo estudios de imagen y pruebas de función pulmonar.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica general sobre tos crónica y asma infantil, en base a un caso clínico enfocado como asma inicialmente con tos crónica como única manifestación. La búsqueda se ha realizado en las bases de datos de Pubmed, UptoDate, Cochrane y en guías clínicas actualizadas utilizando palabras clave, incluyendo aquellos artículos cuyo contenido se ajusta al objetivo de dicha revisión.

4. RESULTADOS

Inicialmente al paciente del caso clínico se le realiza un diagnóstico presuntivo de asma con tos (vs. laringitis). Se añade al tratamiento salbutamol y corticoide inhalado, también se indican exámenes complementarios donde se evidencia sensibilización a pólenes y epitelio de gato y se inicia inmunoterapia específica con alérgenos frente a estos. Sin embargo, en consultas posteriores persiste con la misma sintomatología.

En consultas sucesivas se realiza oscilometría de impulsos y prueba broncodilatadora con resultado normal (Imagen 1). Se añade corticoterapia oral y se deriva al servicio de Otorrinolaringología (ORL), en donde se realiza nasofaringolaringoscopia con diagnóstico de granuloma en aritenoides derecha post-reflujo (Imagen 2), secundario a posible enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Indican omeprazol y con dicho tratamiento presenta control de la tos. En revisión de ORL desaparece el granuloma y solo se aprecia ligera hiperplasia de mucosa en comisura posterior.

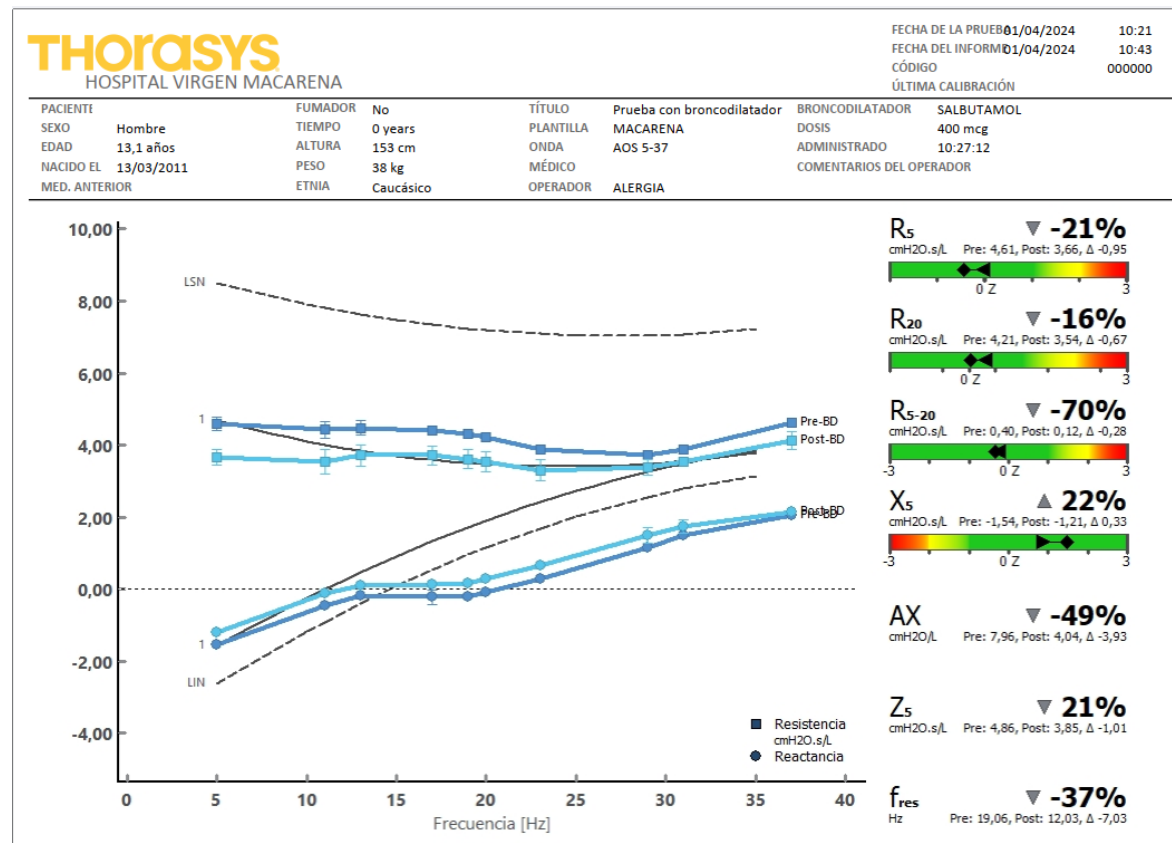


Imagen 1a y 1b. Oscilometría de impulsos y prueba broncodilatadora realizada al paciente del caso clínico, que evidencia un patrón normal, con prueba pos broncodilatadora negativa

THORASYS
HOSPITAL VIRGEN MACARENA

- IOS BASAL NORMAL CON PBD, NEGATIVA

Imagen 1b.

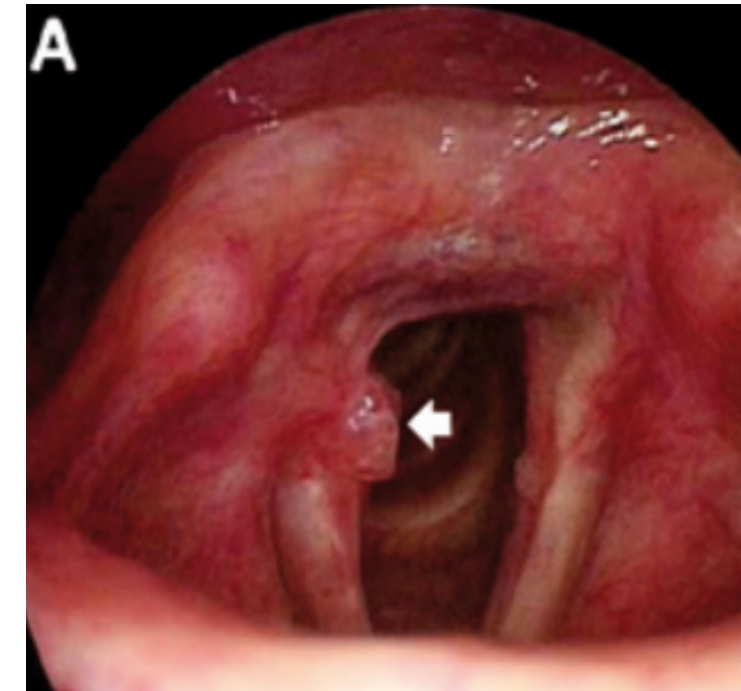


Imagen 2. Granuloma en aritenoides derecha tomada de: Jiménez-Fandiño LH, Mantilla Tarazona N, Ospina Díaz JA. Laringitis por reflujo: La perspectiva del otorrinolaringólogo. Rev Colomb Gastroenterol. 2011;26(3):198-206. Imagen tomada de la figura 3.

El asma bronquial se define clásicamente como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable del flujo aéreo, parcial o totalmente reversible ya sea de forma espontánea o con tratamiento (1). El asma es un síndrome heterogéneo que abarca diversos fenotipos clínicos con manifestaciones similares, pero con etiologías y mecanismos subyacentes probablemente distintos (1)(2). Entre los fenotipos clínicos más reconocidos se incluyen, por ejemplo, el asma alérgica mediada por IgE –típicamente de inicio en la infancia o adolescencia– y el asma no alérgica –a menudo de inicio más tardío en la edad adulta (1).

Las diferentes clasificaciones comparten las manifestaciones cardinales del asma: episodios recurrentes de obstrucción bronquial que traduce sibilancias audibles, disnea, opresión torácica y tos de intensidad y frecuencia fluctuantes (3) (4). La presencia de esta triada clásica con variabilidad temporal es fundamental para sospechar el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico diferencial pueden variar en función de la edad de presentación. El paciente del caso presentado se trataba de un niño de 11 años de edad que podría incluirse entre los siguientes rangos de edad:

- Escolares (6 a 12 años)

Manifestaciones clínicas: El diagnóstico de asma suele hacerse más evidente, pues los síntomas adquieren patrones muy reconocibles. Presentan episodios de sibilancias, tos y sensación de falta de aire que pueden ser desencadenados por múltiples estímulos: infecciones virales, ejercicio físico, exposición a alérgenos ambientales o irritantes. A esta edad, muchos niños ya son capaces de describir síntomas como la opresión torácica o la dificultad para respirar durante una crisis.

La tos nocturna: el niño tose por las noches o madrugadas, despertándolo ocasionalmente, lo cual es un indicador de asma no controlada. También es característica la tos o sibilancia inducida por el ejercicio que ceden tras reposo o con inhalación de un broncodilatador de rescate. En los escolares con asma alérgica, los síntomas pueden exhibir estacionalidad. Al examen físico fuera de las crisis, el hallazgo puede ser normal o revelar signos leves como espiración ligeramente prolongada o sibilancias escasas al forzar la espiración.

A partir de los 6 años, la espirometría se convierte en una herramienta muy valiosa para objetivar la obstrucción bronquial y su reversibilidad (8)(9). Un hallazgo típico es la demostración de obstrucción reversible en espirometría (FEV₁ bajo con mejoría ≥12% post-broncodilatador) (4). Sin embargo, una espirometría normal no descarta asma, ya que entre crisis muchos niños pueden presentar resultados espirométricos dentro de la normalidad (5).

Otras pruebas funcionales disponibles en este grupo son la medición seriada de flujo espiratorio máximo (PEF) domiciliario para valorar variabilidad diaria (variaciones >20% sugieren asma), la determinación de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico) como marcador de inflamación T2 típica del asma alérgica.

También tiene valor diagnóstico y de monitorización la oscilometría de impulsos en aquellos pacientes que no pueden realizar una correcta maniobra de espirometría puesto que no requiere coordinación ni esfuerzo por parte del paciente.

Diagnóstico diferencial en escolares:

- Rinitis alérgica y sinusitis: siguen siendo muy frecuentes y pueden simular o agravar el asma. Una rinosinusitis crónica puede provocar tos crónica y sibilancias leves por goteo postnasal y reflejo tusígeno, aunque típicamente el niño presenta congestión nasal evidente. La coexistencia de rinitis alérgica no excluye asma; por el contrario, ambas condiciones a menudo van de la mano (la llamada “unión anatómica naso-bronquial”). Debe sospecharse sinusitis crónica si hay moco nasal purulento persistente y halitosis junto con la tos.

- Bronquiectasias: aunque más propias de adolescentes y adultos, algunos escolares con historia de infecciones respiratorias severas previas (por ejemplo, una neumonía necrotizante) pueden desarrollar bronquiectasias focales que ocasionan tos productiva crónica y sibilancias localizadas. A diferencia del asma, suelen tener esputo mucopurulento frecuente y las sibilancias no varían tanto día a día. Una radiografía o TAC de tórax confirmaría la dilatación bronquial (8).

- Disfunción laríngea inducible (VCD): la disfunción de cuerdas vocales generalmente se presenta en adolescentes, pero puede empezar a observarse en la etapa escolar tardía (~10–12 años), especialmente en niñas que practican deportes. Consiste en una adducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración, causando estridor o sibilancia inspiratoria y sensación de ahogo al ejercicio. Puede confundirse con asma refractaria al tratamiento, pero se distingue porque la sibilancia es principalmente inspiratoria y no mejora con broncodilatadores (8)(9). La laringoscopia durante un episodio establece el diagnóstico.

- Tos habitual (psicógena): en escolares con estrés o trastornos de ansiedad, puede aparecer una tos seca repetitiva sin base orgánica, más notable en presencia de audiencia (en clase) y ausente al dormir. No se acompaña de sibilancias objetivas ni alteraciones funcionales. Aunque es un diagnóstico de exclusión, debe contemplarse si la tos persiste a pesar de tratamiento adecuado y no hay otra explicación.

En el escolar con síntomas típicos, la principal entidad a distinguir es el asma vs. otros procesos obstructivos crónicos. La evaluación con pruebas de función pulmonar ayuda: en asma suele haber reversibilidad significativa, mientras que en diferenciales como bronquiectasias o VCD la espirometría será atípica (obstrucción fija o patrón en “cuello de botella” en VCD). Una radiografía de tórax es útil para descartar malformaciones residuales o secuelas de infecciones (p. ej., cicatrices tuberculosas). En cualquier caso, de duda, debe considerarse la interconsulta con neumología pediátrica para estudios avanzados.

- Adolescentes (13 a 18 años)

Manifestaciones clínicas: Los adolescentes suelen presentar un patrón de asma muy similar al del adulto joven, aunque con desafíos particulares de la edad (adhesión al tratamiento, negación de la enfermedad, etc.). Las manifestaciones clásicas en un adolescente asmático incluyen episodios de disnea, opresión torácica, sibilancias audibles y tos (frecuentemente tos seca irritativa) que varían en el tiempo y en intensidad.

Un punto importante es la posible falta de percepción de la gravedad en algunos adolescentes, que pueden restar importancia a sus síntomas para no ser vistos como “enfermos”. Por ello, es vital indagar activamente: por ejemplo, preguntar si han notado limitación para practicar deportes, si evitan la actividad física en educación física por quedarse sin aire, o si la tos nocturna interfiere con su descanso. Las crisis asmáticas en adolescentes pueden ser tan intensas como en el adulto: sibilancias difusas, marcada dificultad para respirar, y en casos severos signos de agotamiento que requieren atención urgente. Un adolescente con sibilancias o disnea sólo al hacer ejercicio competitivo, que no responde bien al salbutamol, podría tener VCD en vez de asma, o como comorbilidad. Otra manifestación a destacar en esta edad es el asma de difícil control por baja adhesión. Por lo tanto, evaluar adhesión y técnica inhalatoria es parte de la valoración clínica en este grupo(8)(9). Objetivamente, en los adolescentes se emplean las mismas pruebas diagnósticas que en adultos: espirometría con prueba broncodilatadora y monitorización de PEF si se sospecha variabilidad. La educación sigue siendo crucial: el paciente debe aprender a identificar sus síntomas de alarma y a comunicar a sus padres o médicos cualquier cambio. Siempre se debe indagar por tabaquismo activo o pasivo, ya que muchos inician este hábito en la adolescencia y el humo del tabaco es un desencadenante y agravante bien conocido del asma.

Diagnóstico diferencial en adolescentes:

- Disfunción de cuerdas vocales (VCD): Como ya se ha mencionado, es quizá el principal imitador de asma en adolescentes atléticos. Se presenta con disnea súbita inspiratoria durante ejercicio o estrés, con ruido inspiratorio (estridor) más que espiratorio, a diferencia del asma. No suele responder a broncodilatadores; el diagnóstico se confirma con laringoscopia dinámica (5)(6).

- Hiperreactividad bronquial sin asma clínica: Algunos adolescentes pueden tener una prueba de broncoprovocación positiva, pero sin cuadro clínico consistente de asma. Esto puede verse en contexto de tos postviral prolongada o fumadores experimentales; si no cumplen criterios clínicos de asma, hay que considerar otras causas de tos.

- Trastornos de ansiedad con hiperventilación: Los ataques de pánico en adolescentes pueden causar disnea, opresión torácica y parestesias peribucles por hipocapnia, simulando una crisis asmática. Sin embargo, en la hiperventilación psicógena no se auscultan sibilancias y la saturación de O₂ suele ser normal (4)(5).

5. DISCUSIÓN

En un paciente con tos persistente más de 4 semanas, con una historia clínica y una exploración física compatible con asma, es razonable comenzar y ajustar el tratamiento empírico del mismo. Sin embargo, ante una mala evolución clínica, es preciso revisar si el tratamiento es el adecuado, si la técnica inhalatoria en este caso es la correcta y realizar pruebas de función pulmonar como es el caso de la espirometría en pacientes mayores de 6 años. Si el diagnóstico de asma comienza a ser dudoso, se debe ampliar el estudio diagnóstico, realizar un análisis en conjunto con otras especialidades, como en el caso de nuestro paciente, solicitando diferentes pruebas complementarias, según el síntoma predominante. A pesar de no ser una enfermedad frecuente por este grupo de edad se debe tomar en cuenta que algunas estadísticas indican que la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) es causa del 15% de los casos de tos crónica persistente en pacientes pediátricos (10).

6. CONCLUSIÓN

El diagnóstico de asma en edad pediátrica exige un proceso meticuloso que incluya una adecuada recopilación de antecedentes, exploración física detallada y el uso racional de estudios complementarios. Sin embargo, la ausencia de respuesta al tratamiento, la evolución atípica o la presencia de hallazgos clínicos sugestivos deben motivar la reconsideración diagnóstica y la exclusión de otras causas de tos o sibilancias. El caso clínico expuesto ilustra la importancia de este enfoque: un paciente inicialmente orientado como asmático presentó una evolución tórpida pese al tratamiento correcto, y solo mediante un abordaje multidisciplinar se logró identificar el reflujo gastroesofágico como causa subyacente, con notable mejoría tras el tratamiento específico. Este ejemplo refuerza la necesidad de mantener una visión amplia y crítica en la evaluación de la tos crónica infantil, optimizando la calidad de vida de los pacientes cuando se ofrece una solución a la patología que presentan.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. GEMA 5.5. Guía Española para el Manejo del Asma 2022–2025. Madrid: Luzán 5; 2022.
2. Grupo REGAP. Consenso REGAP 2021: Asma en pediatría. Red Española de Grupos de Asma Pediátrica; 2021.
3. Komarow HD, Oppenheimer J. Pediatric asthma: principles and treatment. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):389–92.
4. Mayo Clinic. Asma infantil: síntomas y causas (Internet). 2021 (citado 2025 sep 15). Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/childhood-asthma/symptoms-causes/syc-20351507>
5. Plaza V, Alvarez F, Calle M, Casanova C, Cosio BG, López-Viña A, et al. Diferencias entre asma y EPOC. Arch Bronconeumol. 2019;55(2):84–93.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Internet). 2022 (citado 2025 sep 15). Disponible en: <https://ginasthma.org/>
7. UpToDate. Asma en niños menores de 12 años: evaluación inicial y diagnóstico (Internet). (citado 2025 sep 15). Disponible en: <https://www.uptodate.com>
8. Comité de Redacción de la Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. An Pediatr (Barc). 2019;91(1):51. e1–12.
9. Livingston FR, Shaughnessy A, Valentine S, eds. Chronic cough in children: approach to the patient. New York: Springer; 2024.
10. Jiménez Fandiño LH, Mantilla Tarazona N, Ospina Díaz JA. Laringitis por reflujo: la perspectiva del otorrinolaringólogo. Rev Col Gastroenterol. 2011;26(3):198–206. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731603006>



Audio1.- Código QR que enlaza al audio del caso clínico presentado, correspondiente a la tos crónica que presentaba el paciente del caso clínico.

FENOTIPO IT2: DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON COMORBILIDADES ALÉRGICAS COMPLEJAS

P. de Manueles Tabliega, C. M. Ruiz González,
M. E. Pascual López y M. Alcántara Villar

UGC Alergología
Hospital Universitario de Jaén, Jaén

1. INTRODUCCIÓN

La inmunidad tipo 2 involucra tanto al sistema adaptativo como al innato y se caracteriza por la activación de los linfocitos T helper 2 (Th2) CD4⁺ y la producción de IgE por las células B. La respuesta innata comprende eosinófilos, basófilos y mastocitos, así como la producción de interleucinas 4 y 13, que actúan de manera coordinada para mediar la defensa inmunológica (1,2), proporcionando los mediadores que regulan la inflamación T2.

Esta respuesta está regulada por las células Th2, IgE e IgG4, cuya activación incrementa la producción de citocinas IL 4, IL 5, IL 10, IL 13 y TNF, induciendo la degranulación mastocitaria y la infiltración eosinofílica (3).

La inflamación Th2 deriva de una compleja interacción entre factores ambientales y el sistema inmune, conduciendo a la alteración de las barreras protectoras de la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema respiratorio (4). Si bien se activa fisiológicamente frente a infecciones parasitarias, la desregulación y la producción excesiva de IgE se asocian con la aparición de diversas enfermedades alérgicas, incluyendo asma, rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales, rinitis, dermatitis atópica, prurigo nodular, alergias alimentarias mediadas por IgE y esofagitis eosinofílica (5, 6).

Cada una de las entidades puede manifestarse de manera aislada, sin embargo, la aparición de una de ellas predispone la aparición del resto (7). La heterogeneidad de estas enfermedades, reflejada en la diversidad de expresión clínica, la variabilidad de fenotipos, la gravedad de los síntomas y la afectación a diferentes órganos y sistemas (8), hace necesario el uso de tratamientos dirigidos a los desencadenantes de la inflamación T2, como dupilumab.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4, que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, al unirse de manera específica a la subunidad IL-4R α . Actúa impidiendo la degranulación de mastocitos y la infiltración de eosinófilos, con inhibición de la respuesta inmune T2 (9), lo que le hace eficaz en el tratamiento de las patologías que conforman el fenotipo th2, tanto en adultos como en niños (10).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta el caso de una mujer de 19 años valorada en el servicio de Alergología del Hospital Universitario de Jaén en 2018, donde fue diagnosticada de dermatitis atópica con brotes de lesiones eccematosas frecuentes, poliposis nasal con anosmia, asma grave no controlado y alergia alimentaria múltiple (huevo, marisco, frutos secos y pescados).

En octubre de 2019, con el objetivo de un mejor control de la hiperreactividad bronquial, inicia tratamiento biológico con omalizumab a pesar del cual, persiste la aparición de exacerbaciones frecuentes. Un año más tarde, se realiza la desensibilización a huevo, que permite a la paciente tolerar la ingesta de este alimento sin aparición de nuevas reacciones.

El marzo del 2023 se produce el debut de esofagitis eosinofílica. Presenta depresión, pérdida de peso secundaria a impactación esofágica, dolor retroesternal y dolor abdominal con la ingesta.

Dada la aparición de una nueva entidad clínica y el mal control del resto de patología, se decide iniciar tratamiento con dupilumab cada 2 semanas.

3. RESULTADOS

En marzo de 2024, la paciente acude a revisión donde se observa un mejor control del asma con un ACT score de 25, además no ha presentado exacerbaciones desde la anterior revisión, ni ha precisado uso de corticoterapia oral.

Presenta mayor control de la dermatitis atópica, con ausencia de lesiones en el momento de la valoración y mejoría de la clínica nasal, con menor congestión y recuperación parcial del olfato. Por otro lado, no ha presentado más episodios de impactación esofágica, presenta mejoría del estado de ánimo y se objetiva una ganancia ponderal de 6 kg respecto a la cita previa 10 meses antes.

4. CONCLUSIÓN

La introducción de dupilumab en el manejo de pacientes con fenotipo inflamatorio T2 complejo ha demostrado ser una estrategia terapéutica eficaz y segura, capaz de inducir remisión sintomática y mejorar el estado general y la calidad de vida (10).

Para una buena evolución clínica, es crucial la identificación temprana de este fenotipo, ya que permite un abordaje multidisciplinar que optimiza los beneficios del tratamiento y evita la progresión de la enfermedad.

En este contexto, las terapias biológicas representan un avance significativo en el control de patologías alérgicas y otras enfermedades mediadas por inflamación T2, marcando el inicio de una nueva etapa en la medicina personalizada y en la atención integral de estos pacientes (11).

5. DISCUSIÓN

La evolución clínica favorable, muestra los resultados positivos que dupilumab puede lograr en pacientes con fenotipo inflamatorio T2. Estos resultados, resaltan la importancia de identificar de manera temprana a estos pacientes y orientar de forma más precisa las decisiones terapéuticas (10).

En la práctica clínica, estos casos representan un reto por la heterogeneidad de las entidades, la coexistencia de comorbilidades y la respuesta insuficiente a tratamientos convencionales (9).

La disponibilidad de terapias biológicas dirigidas, como dupilumab, ofrece una alternativa eficaz y segura que puede transformar el curso de la enfermedad. No obstante, su uso requiere un abordaje multidisciplinar que integre la visión de distintas especialidades (Alergología, Neumología, Dermatología, Otorrinolaringología, entre otras) para individualizar las indicaciones y maximizar los resultados (11).

Existen biomarcadores que permiten identificar la inflamación T2, entre los que destacan los eosinófilos en sangre periférica, la IgE total y específica, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y la eosinofilia en esputo inducido o tejido o la periostina sérica, aún en investigación. Estos marcadores han demostrado utilidad en la estratificación de pacientes, en la selección de terapias biológicas dirigidas, en la evaluación de la respuesta terapéutica y en la determinación del pronóstico (12,13).

Aunque el enfoque personalizado y de medicina de precisión están transformando la atención clínica, actualmente faltan biomarcadores confiables que guíen la selección terapéutica de manera consistente (14), ya que actualmente no se dispone de un biomarcador único y universal aplicable a todas las enfermedades mediadas por inflamación T2 (15).

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Allen JE, Sutherland TE. Host protective roles of type 2 immunity: Parasite killing and tissue repair flip sides of the same coin. *Semin Immunol.* 2014 Aug;26(4):329–340. doi:10.1016/j.smim.2014.06.003. PMID: 25028340; PMCID: PMC4179909.
2. Senna G, Micheletto C, Piacentini G, Schiappoli M, Girolomoni G, Sala G, Allievi EG, Stassaldi A. Multidisciplinary management of type 2 inflammatory diseases. *Multidiscip Respir Med.* 2022 Jan 20;17(1):813. doi: 10.4081/mrm.2022.813. PMID: 35127078; PMCID: PMC8791023.
3. Moffatt MF, Cookson WOC. Modes of type 2 immune response initiation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):1-12.e3. doi:10.1016/j.jaci.2022.11.016
4. McCann MR, Kosloski MP, Xu C, Davis JD, Kamal MA. Dupilumab: mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024 Aug;17(8):e13899. doi:10.1111/cts.13899. PMID: 39080841; PMCID: PMC11288895.
5. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(6):e12113. doi:10.1002/clt2.12113. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11288895>
6. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Chupp GL, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2019;378:2475-2485. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8791023/>
7. Capucilli P, Hill DA. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Aug;57(1):111-127. doi: 10.1007/s12016-019-08733-0.
8. Kim HJ, Lee JH, Lee JH, et al. Type 2 immunity-driven diseases: Towards a multidisciplinary approach. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(10):1538–1552. doi:10.1111/cea.14029.
9. Proietti I, Skroza N, Tolino E, et al. Potential indications of dupilumab in Th-2 inflammatory disease. *Rev Recent Clin Trials.* 2024;19(1):53–61. doi:10.2174/0115748871263396231121060901.
10. McCann MR, Kosloski MP, Xu C, Davis JD, Kamal MA. Dupilumab: mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024 Aug;17(8):e13899. doi:10.1111/cts.13899. PMID: 39080841; PMCID: PMC11288895.
11. Torretta S, Piatti G, Catalano C, Ferrucci S, Cavallini M, Rivolta F, et al. Effectiveness of Dupilumab Treatment in Patients With Type 2 Inflammation: A Real-Life Integrated Experience. *Ther Adv Allergy Rhinol.* 2025 Jun 4;16:27534030241312540.
12. Sim S, Choi Y, Park H-S. Update on inflammatory biomarkers for defining asthma phenotype. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2024 Sep;16(5):462–472. doi:10.4168/aaair.2024.16.5.462.
13. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(4):414-20.

14. Muñoz Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: A Review of Present Indications and Off Label Uses. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022;32(2):97–115.

15. Maspero N, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. Eur Respir J. 2022;8(3):00576-2021.

ALERGIAS A ALIMENTOS

ALERGIA ALIMENTARIA

B. A. Coronel González, A. Tovar Escolar y
M. J. Rojas Vílchez

UGC Alergología
Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

1. DEFINICIÓN

La alergia alimentaria se define como un efecto de salud adverso, en la que se ha demostrado un mecanismo inmunológico específico, que se produce de forma reproducible después de la segunda exposición, ya sea por ingesta, contacto o inhalación, a un alimento determinado. Este término abarca tanto las alergias alimentarias mediadas por IgE como las no mediadas por IgE (1,2,3).

2. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON ALIMENTOS

Las reacciones adversas a los alimentos incluyen cualquier respuesta anormal o dañina atribuida a la ingesta, contacto o inhalación de un alimento o aditivo. Engloban tanto reacciones con base inmunológica como aquellas causadas por factores inherentes al alimento, como contaminantes tóxicos, toxinas, propiedades farmacológicas o por las características del paciente, como trastornos metabólicos (déficits enzimáticos) y respuestas idiosincráticas (4). En la figura 1 se presenta la clasificación de las reacciones más frecuentes, tanto inmunológicas como no inmunológicas (entre las que destacan: enzimáticas, farmacológicas e indeterminadas).

En este capítulo nos centraremos exclusivamente en la alergia alimentaria IgE-mediada.

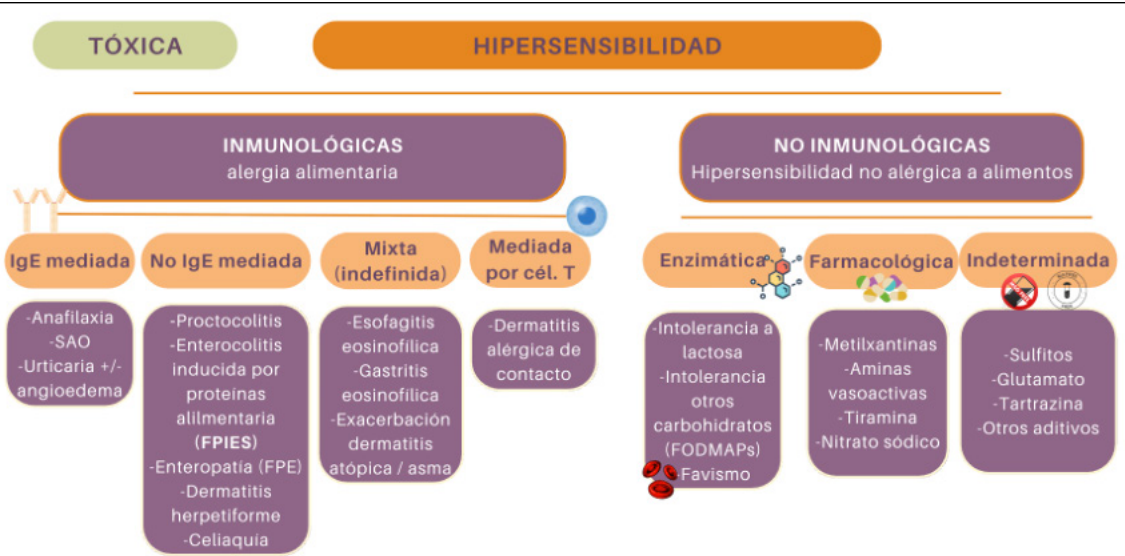


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos.

3. EPIDEMIOLOGÍA

La alergia alimentaria es un problema de salud creciente en Europa y España, aunque las estimaciones varían según la metodología y población estudiada. En Europa, la prevalencia autoinformada puede superar el 10%, pero la prevalencia confirmada por pruebas objetivas se encuentra entre 0,8 y 0,9% (5). En España tiene una prevalencia significativa, tanto en niños como adultos, se estima que es de aproximadamente 5,2% y 4,7% respectivamente (6).

Las alergias alimentarias son más frecuentes los primeros años de vida, alcanzando su pico de prevalencia alrededor de los 2-3 años y disminuyendo después. En menores de 3 años los alimentos causantes más prevalentes son huevo y leche de vaca (7). La alergia alimentaria en adultos es menos frecuente, pero es un problema creciente, puede estar causada por una variedad de alimentos, siendo más comunes marisco (crustáceos, moluscos), cacahuete, frutos secos, pescado, frutas, verduras, trigo y soja (8).

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA ALERGIA ALIMENTARIA IgE-MEDIADA

El desarrollo de la alergia alimentaria es un proceso complejo que se ve influenciado por la combinación de factores genéticos, ambientales, dietéticos y epigénéticos. No existe un solo factor determinante, sino una interacción de varios elementos, especialmente durante las primeras etapas de la vida. Algunos de estos posibles factores se presentan en la tabla 1 (4).

FACTOR DE RIESGO POTENCIAL		MECANISMO / COMENTARIO
Genético	Sexo	La alergia a cacahuetes y frutos secos es más común en varones.
	Polimorfismo genético	Polimorfismos genéticos en la IL-10 y la IL-13 se han asociado con alergia alimentaria.
	Dermatitis atópica y mutaciones de pérdida de función de la <u>filagrina</u>	Las mutaciones en el gen de la <u>filagrina</u> aumentan la sensibilización a alimentos, especialmente en casos graves de dermatitis atópica.
Ambiental	Falta de exposición a microorganismos	La hipótesis de la higiene sugiere que una exposición reducida a agentes infecciosos en la infancia favorece alergias por defectos en la tolerancia inmune.
	Cesárea	Puede alterar la colonización bacteriana neonatal, aumentando el riesgo de alergias.
	Dieta	El consumo elevado de grasas proinflamatorias (omega-6) y bajo en omega-3 puede aumentar la producción de IgE y el riesgo de atopia.
	Cronología de introducción de alimentos	La introducción temprana de ciertos alimentos (como cacahuete, leche de vaca o trigo) podría reducir el riesgo de alergias.
	Déficit de vitamina D	Los niños con niveles bajos de vitamina D tienen mayor riesgo de alergia alimentaria y sensibilización a alimentos como el huevo y el cacahuete. (11)

Tabla 1. Factores genéticos y de riesgo potenciales para el desarrollo de alergia alimentaria. .

El principal mecanismo es la sensibilización y activación inmunológica mediada por IgE, generando síntomas que varían desde leves hasta anafilaxia. Este proceso comienza cuando proteínas alimentarias atraviesan el epitelio gastrointestinal, respiratorio o cutáneo, siendo captadas por células presentadoras de antígenos y presentadas mediante el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II a linfocitos T. Bajo la influencia de citocinas (IL-4, IL-13, IL-5...), los linfocitos Th0 se diferencian a Th2, induciendo a los linfocitos B a transformarse en células plasmáticas productoras de IgE específicas. Estas IgE se unen a receptores de alta afinidad en mastocitos y basófilos. En la reexposición, el alérgeno alimentario se une a la IgE en estas células, provocando su activación y la liberación de mediadores responsables de los síntomas clínicos en diversos órganos. Este proceso se conoce como fase efectora o reacción alérgica.

4.1. HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

La mayoría de los niños pequeños desarrollan tolerancia al alimento causante de hipersensibilidad en pocos años, excepto en casos de alergia a cacahuete, frutos secos y marisco. En el caso de la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), un estudio prospectivo observacional mostró que la mayoría de los niños toleran a los 3 años; sin embargo, en aquellos con fenotipo más grave (múltiples alergias, asma, rinitis), el 21% seguía con APLV hasta los 16 años (9). De forma similar, los niños con alergia al huevo desarrollan tolerancia hacia los 5 años, aunque el 32% con fenotipo grave seguía evitando el huevo a los 16 años (10).

5. DIAGNÓSTICO

La anamnesis es el pilar fundamental para diagnosticar alergia alimentaria, ya que orienta sobre la causa, el tipo de reacción y los alimentos implicados. Debe ser detallada, dirigida y considerar factores personales, familiares y ambientales para guiar el diagnóstico y las pruebas.

Elementos esenciales en la anamnesis:

- Síntomas: pueden variar desde afectación cutánea leve, frecuente en niños, o síntomas orofaríngeos en adultos, hasta reacciones graves como shock anafiláctico (12).
- Alimento sospechoso: se debe identificar cuántos alimentos estuvieron implicados, su forma (crudos/elaborados), vía de exposición (ingesta, inhalación, contacto), cantidad ingerida, tolerancia previa o posterior, etc. (12).
- Tiempo de aparición: la mayoría de reacciones surgen dentro de las 2 horas tras la ingesta. Un intervalo menor a 60 minutos es muy sugestivo de reacción IgE mediada, aunque los síntomas pueden retrasarse hasta 4-5 horas (12).
- Cofactores: pueden aumentar la severidad o reducir el umbral de reacción. Incluyen ejercicio, alcohol, medicamentos (AINES, IBP), fiebre, estrés, ayuno, cambios hormonales (embarazo, menstruación), falta de descanso e infecciones (12).

Tras la anamnesis, disponemos de distintas pruebas complementarias:

- In vivo: el prick test es la prueba inicial más común, rápida y sencilla, usando extractos comerciales. Si la historia clínica es compatible y el test es negativo, se recomienda un prick by prick con alimento fresco (13).
- In vitro: más seguras, complementan la información. Incluyen determinación de IgE total y específica en sangre, con extracto completo o por componentes (diagnóstico molecular) mediante técnicas singleplex (ImmunoCAP) o multiplex (ALEX, ISAC). También se emplean pruebas funcionales como el test de activación de basófilos (BAT) y mastocitos (MAT), útiles en casos complejos (13).

La prueba de exposición controlada doble ciego controlada con placebo es el estándar de referencia. Consiste en administrar el alimento sospechoso en dosis crecientes bajo supervisión médica. Se utiliza cuando hay discordancia entre síntomas y pruebas, múltiples alimentos implicados, o para comprobar tolerancia sin cofactores. La metodología puede incluir placebo, enmascaramiento y diversas estrategias de dosificación (13).

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la alergia alimentaria se basa principalmente en la evitación estricta del alimento desencadenante y el manejo de reacciones agudas. Sin embargo, existen nuevas terapias en investigación que buscan desensibilizar o aumentar la tolerancia a los alérgenos alimentarios.

6.1 DIETA DE EVITACIÓN

Es la medida terapéutica más segura. La identificación precisa del alérgeno responsable permite evitar síntomas y restricciones innecesarias. El grado de evitación varía según el alimento y la sensibilidad del paciente.

Es fundamental educar al paciente y familia sobre lectura de etiquetas, evitar contaminación cruzada (utensilios, aceites, contacto con personas que hayan manipulado el alérgeno) y no consumir alimentos sin etiquetar.

6.2 TRATAMIENTO DE LA REACCIÓN AGUDA

El tratamiento se ajusta según la gravedad de los síntomas.

- Reacción leve (síndrome de alergia oral, eritema, prurito, urticaria): antihistamínicos de segunda generación.
- Reacción moderada (urticaria con angioedema): añadir corticoides orales.
- Broncoespasmo: usar broncodilatadores inhalados.
- Anafilaxia: administrar adrenalina intramuscular autoinyectable. Esta debe indicarse obligatoriamente si el paciente ha presentado anafilaxia alimentaria previa, anafilaxia inducida por ejercicio, o si tiene alergia alimentaria asociada a asma. (14)

6.3 INMUNOTERAPIA Y NUEVAS OPCIONES

La inmunoterapia oral, sublingual y epicutánea busca desensibilizar al paciente, permitiendo ingerir mayores cantidades del alérgeno sin reacción. La inmunoterapia oral (ITO) es la más eficaz, aunque con más efectos adversos; la epicutánea, más segura, es menos eficaz (15).

La ITO incluye tres fases:

- Escalado rápido (Rush): administración progresiva de dosis en pocas horas hasta inducir una reacción, identificando la dosis umbral.
- Incremento progresivo (Build-up): inicio hospitalario bajo supervisión, con continuación domiciliaria diaria por 1-2 semanas, seguido de nuevos aumentos.
- Mantenimiento: consumo sostenido de una dosis diaria, equivalente a una ración.

Los alimentos más estudiados son cacahuete, leche de vaca y huevo. El objetivo es lograr tolerancia completa o sostenida, manteniéndose incluso tras suspender temporalmente la dosis diaria (16).

Entre las nuevas opciones terapéuticas destaca el uso de omalizumab, útil en pacientes con reacciones incluso ante dosis muy bajas, permitiendo una desensibilización más rápida y segura, y reduciendo significativamente las reacciones durante la fase inicial de la ITO (17).

Finalmente, el uso de probióticos como adyuvantes está dentro de las áreas de investigación emergentes en la alergia alimentaria. Su evidencia actualmente sugiere beneficios en la eficacia y la modulación inmunológica, aunque se requieren más estudios para confirmar su papel a largo plazo. *Lactobacillus rhamnosus*, por ejemplo, ha demostrado que puede mejorar la eficacia de la ITO en alergias alimentarias. (18)

7. ALERGIAS ALIMENTARIAS MÁS FRECUENTES

La anamnesis es el pilar fundamental para diagnosticar alergia alimentaria, ya que orienta sobre la causa, el tipo de reacción y los alimentos implicados. Debe ser detallada, dirigida y considerar factores personales, familiares y ambientales para guiar el diagnóstico y las pruebas.

7.1 HUEVO

Es uno de los alimentos que con más frecuencia producen alergia alimentaria en la infancia. Suele tener buen pronóstico con tolerancia espontánea en un 50% a los 5 años y hasta de 75% a los 9 años. La clara es más alergénica que la yema y existe reactividad cruzada entre huevos de diversas aves. (19)

Existe un síndrome, denominado síndrome ave-huevo, que se caracteriza por una sensibilización cruzada entre proteínas presentes en las plumas de las aves y la yema del huevo, específicamente la albúmina de suero de pollo, conocida como alfa-livetina.

7.2 PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Es la causa más frecuente de alergia a alimentos en lactantes. Generalmente, la sensibilización se produce dentro del primer año de vida. Suele tener también, muy buen pronóstico con tolerancia espontánea del 80% en pacientes a partir de 3 años. (19)

Existen factores de mal pronóstico como niveles altos de IgE específica a caseína (Bos d 8), además es importante saber que existe reactividad cruzada entre la leche de vaca y otros mamíferos (oveja, cabra).

7.3 PESCADOS

Son una de las causas más comunes de alergia a alimentos y están implicados en reacciones en aquellas zonas donde su consumo es elevado, como ocurre en España. La alergia se puede desarrollar por ingesta, contacto e incluso por inhalación de vapores de cocción. Sus alérgenos mayoritarios son las parvalbúminas, proteínas resistentes al calor, el ácido y la acción enzimática intestinal. (19)

En ocasiones la alergia ocurre por sensibilización a parásitos del pescado y no por el pescado en sí, como el anisakis.

7.4 MARISCOS

La prevalencia de alergia a estos alimentos es mayor en los adultos, suele ser persistente y puede aparecer por ingesta, contacto o inhalación de vapores de cocción. El alérgeno principal de los crustáceos, y responsable de reactividad cruzada con ácaros del polvo, es la tropomiosina. (19)

7.5 CARNE

Es un tipo de alergia muy poco frecuente, habiéndose implicado varios alérgenos como las seroalbúminas (Bos d 6 y Bos d 7). Otro alérgeno para conocer en la alergia a carne es el alfa-Gal, tiene la particularidad de ser un carbohidrato presente en mamíferos no primate. La sensibilización a este alérgeno se obtiene a través de la picadura de garrapata y, clínicamente, es muy característica la aparición de reacciones tardías (2-8 horas post-ingesta) pudiendo tener únicamente clínica digestiva. Además, es relevante conocer la reactividad cruzada con el fármaco cetuximab. (20)

7.6 ALERGIA A VEGETALES

La alergia a alimentos del reino vegetal puede producirse por sensibilización a distintas proteínas de diferentes superfamilias. Según la nueva clasificación de alérgenos, en función de propiedades evolutivas, estructurales y funcionales de las proteínas, existen grupos de superfamilias que incluyen a proteínas de un origen evolutivo en común y que además comparten funciones bioquímicas similares y propiedades fisicoquímicas. Dentro de las principales se encuentran:

- Superfamilia de prolaminas (91 alérgenos) que incluye a la familia de las gliadinas y gluteninas, 2S albúminas y las proteínas transportadoras de lípidos no específica (nsLTPs).
- Superfamilia de proteínas similares a la profilina (53 alérgenos).
- Superfamilia de cupinas (37 alérgenos), que incluye a las vicilinas (7S globulinas) y las leguminas (11S globulinas).
- Superfamilia de proteínas similares a Bet v 1. A la que pertenece la familia de las PR-10.

7.6.1 FRUTAS Y HORTALIZAS

Junto con los frutos secos, son la causa más frecuente de alergia alimentaria en la edad adulta (19). Existe reactividad cruzada entre alérgenos de origen vegetal como ocurre en los siguientes síndromes:

- Síndrome pólen-frutas (mediado por proteínas de la familia de las PR-10 y profilinas): Los pacientes cursan con clínica oral leve, generalmente en forma de prurito oral.
- Síndrome látex-fruta: se debe a las quitinasas. La clínica consiste en tener reacción en contacto con el látex y además reacción con ingesta de frutas como el plátano, aguacate, kiwi y la castaña. Dentro de la clínica pueden llegar a ocurrir reacciones sistémicas e incluso anafilaxias.
- Síndrome LTP: la LTPs son proteínas presentes especialmente en la piel de frutas y en los frutos secos, pero también están presentes en verduras, cereales y legumbres. Este síndrome se ha descrito principalmente en el área mediterránea.

7.6.2 FRUTOS SECOS

La alergia a estos alimentos es muy frecuente en la edad adulta y suele ser persistente a lo largo de la vida. Sus alérgenos se caracterizan por ser estables al calor y ala enzimas digestivas (albúminas 2S, vicilinas y leguminas)

7.6.3 CEREALES

Son alimentos altamente utilizados en múltiples tipos de alimentos procesados. El trigo es el más utilizado y el que más provoca alergia en la infancia, seguido del arroz en los adultos. Es una alergia con prevalencia baja. Dentro de las proteínas que se asocian con reacciones alérgicas se encuentran el Tri a 14 (LTP), Tri a 36, Omega-5-gliadina (relacionado con la anafilaxia inducida por ejercicio) y el inhibidor alfa-amilasa (relacionado con el asma del panadero). (19)

7.6.4 LEGUMBRES

Son fuentes de proteínas de alto valor biológico y la alergia a éstas, como el cacahuete o la soja suele ser más frecuente en países anglosajones. Es el mediterráneo la alergia a lenteja, garbanzo, guisante y judía es la más típica, siendo en España la lenteja la legumbre más frecuentemente implicada. Sus alérgenos principales son las albúminas 2S, vicilinas y leguminas. (19)

8. CONCLUSIONES

- El diagnóstico de la alergia alimentaria es fundamentalmente clínico, siendo muy importante una historia clínica detallada, completando con pruebas cutáneas y medición de IgE específica, y en caso necesario una prueba de exposición oral controlada (PEOC) (la prueba gold standard).
- El obtener un resultado positivo en una prueba cutánea o en mediciones de IgE específica indica sensibilización pero NO alergia.
- Cualquier alimento puede producir reacciones alérgicas.
- Los alimentos más frecuentemente implicados son la leche y huevo, en niños, y las frutas, frutos secos y mariscos en adultos.
- El tratamiento más eficaz es la dieta de evitación, pero con una importante repercusión psicosocial negativa.
- En algunos casos se puede realizar inmunoterapia oral, con el objetivo de conseguir una tolerancia completa frente al alimento responsable, pudiendo ser necesario el uso de adyuvantes como el omalizumab en situaciones concretas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update—2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1016–25.
2. Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, Barry PW, Shaw B, Baker M, et al. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance. BMJ. 2011;342:d747.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):832–6.
4. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 9th ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
5. Spolidoro G, Amara Y, Ali M, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: an updated systematic review and meta-analysis. Allergy. 2022;78(6):1234–45. doi:10.1111/all.15560.
6. Gupta R, Marvel J, Tassinari P, Mnif T, Hleyhel M, Vincent B, et al. Global prevalence of pediatric and adult IgE-mediated food allergies: results from the ASSESS FA study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(5):645–54.e2. doi:10.1016/j.anai.2023.08.039.
7. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Murphy R, Wood RA, Sampson HA. Symposium: pediatric food allergy. Pediatrics. 2003;111(Suppl 3):1591–7. doi:10.1542/peds.111.s3.1591.
8. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, Fernández-Rivas M, Barreales L, Clausen M, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1920–8.e11. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.044.

9. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172–7.
10. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1413–7.
11. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1109–16. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.017.
12. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–25. doi:10.1111/all.12429.
13. Santos AF, Brough HA. Making the most of in vitro tests to diagnose food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):237–48. doi:10.1016/j.jaip.2016.12.003.
14. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):1–9. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.004.
15. Lanser BJ, Wright BL, Orgel KA, Vickery BP, Fleischer DM. Current options for the treatment of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(6):1531–49. doi:10.1016/j.pcl.2015.07.015.
16. Pajno GB, Fernández-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Álvaro-Lozano M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018;73(4):799–815. doi:10.1111/all.13319.
17. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, Shreffler WG, Kim EH, Jones SM, et al. Omalizumab for the treatment of multiple food allergies. *N Engl J Med.* 2024;390(5):1234–45. doi:10.1056/NEJMoa2312382.
18. Wei Y, Peng J, Wang S, Ding Z, Chen G, Sun J. Probiotics and the potential of genetic modification as a possible treatment for food allergy. *Nutrients.* 2023;15(19):4159. doi:10.3390/nu15194159.
19. Seth D, Poowutikul P, Pansare M, Kamat D. Food allergy: a review. *Pediatr Ann.* 2020;49(1):e50–8. doi:10.3928/19382359-20191206-01.
20. Edlow JA. Alpha-Gal syndrome: a novel and increasingly common cause of anaphylaxis. *Ann Emerg Med.* 2023;82(6):765–7. doi:10.1016/j.annemergmed.2023.08.491.

ALERGIA A ALIMENTOS DE INICIO TARDÍO

**M. J. Rojas Vílchez, B. A. Coronel González y
M. A. Lara Jiménez**

**UGC Alergología
Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada**

1. INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos es una de las causas 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 los adultos y al 8% de la población infantil (1,2). La alergia a alimentos vegetales constituye la causa más frecuente en la población adulta y adolescente.

2. CASO CLÍNICO 1

Mujer de 80 años derivada a nuestra consulta en 2023 por haber presentado síntomas de alergia por ingesta de alimentos.

En 2022, ha presentado varios episodios de lesiones de urticaria con angioedema facial tras comer garbanzos, lentejas y judías blancas que tratan con metilprednisolona y dexclorfeniramina oral sin precisar asistencia en urgencias.

En 2023, acude a urgencias por presentar síntomas de prurito palmo/plantar, eritema pruriginoso generalizado, disnea, sibilancias e incontinencia de esfínteres, tras comer unas anchoas y gambas al pilpil.

Antecedentes personales: Dislipemia. Hernia de hiato. Anemia por pérdidas. Síndrome depresivo. Tratamiento con Paroxetina, Omeprazol y suplementos férricos.

En consulta se realizan pruebas intraepidérmicas con batería estándar de neumalérgenos y una batería de pescados, mariscos, LTP, Profilina, anisakis y de legumbres. Resultados positivos para garbanzo (5mm), guisante (5mm), lenteja (5mm), haba (5mm) y anisakis (6mm).

Se solicitó analítica de sangre con resultado a destacar IgE total 630 UI/mL, Triptasa 8,8 mcg/L e IgE específica (ImmunoCAP) con resultados positivos para garbanzo 10,7 UIa/mL, guisante 6,88 UIa/mL, lenteja 9,62 UIa/mL. Se completa el estudio in vitro con un multiplex ALEX-2 con resultados positivos para Cic a 8,64 kUA/L, Pis s 0,4kUA/L, Len c 0,37 kUA/L, Ara h 1 8,01 kUA/L y Anis s 1 6,59 kUA/L.

Con estos resultados se diagnostica de Anafilaxia por alergia a legumbres (dependiente de proteínas de almacenamiento) y anisakis. Sensibilización a cacahuete.

Tras las pruebas realizadas, a la paciente se le recomendó que evitara el consumo de legumbres (garbanzo, lentejas, guisantes, judías blancas y cacahuete) y que consumiera solo pescado congelado.

Se le explicaron y dieron normas para el uso del tratamiento de rescate en caso de nueva reacción de dos jeringas autoinyectables de adrenalina 0,3mg en caso de reacción sistémica moderada-grave.

Evolución: la paciente vuelve a ser derivada en 2024 por haber presentado nuevo episodio de alergia a alimentos. En los antecedentes personales a los anteriores se le suma que la paciente está iniciando un deterioro cognitivo. En esta ocasión, acude a un restaurante donde entre otros alimentos consume "humus" presentando en esta ocasión síntomas de shock anafiláctico (rash cutáneo, disnea e hipotensión). Nuevamente es atendida por el Dispositivo de Cuidados críticos de Urgencias precisando administración de 1 ampolla de adrenalina IM, hidrocortisona 300mg IV y dexclorfeniramina IV.

En consulta se solicita analítica con resultados a destacar de IgE total 684 UI/mL y un ALEX-2 con resultados positivos para Cic a 7,68 kUA/L, Pis s 1,25 kUA/L, Len c 0,62, Gly m 5 10,11 kUA/L, Ara h 1 8,01 kUA/L, Ara h 3 1,69 kUA/L y Anis s 3,74 kUA/L.

Con estos resultados se mantiene el mismo diagnóstico y se le recomienda que siga evitando el consumo de legumbres y de pescado fresco.

2.1 DISCUSIÓN

Las leguminosas constituyen un grupo de alimentos ricos en proteínas de alto valor biológico, que suponen el 20-35% de su peso, otros compuestos nutricionales esenciales y minerales.

Su consumo se ha visto incrementado en la última década, impulsado por la tendencia de la dieta vegana, percibida como más saludable y respetuosa con el medio ambiente. Dentro de leguminosas distinguimos las llamadas legumbres "prioritarias" en las que se incluye el cacahuete y la soja frente a las "no prioritarias" entre las que nos encontramos las lentejas, garbanzos, guisantes, judías y altramuces (3). La prevalencia de la alergia a las legumbres varía en función de los países, ya que ésta es dependiente de los hábitos de consumo y, en concreto la prevalencia de la alergia a las legumbres "no prioritarias" no es tan conocida ya que la mayoría de los estudios se centran en las llamadas legumbres "prioritarias" (4). En el área mediterránea y concretamente en España la alergia a legumbres como las lentejas, los garbanzos y los guisantes es la quinta causa más común de alergia alimentaria en niños (5).

En las legumbres se han descrito diferentes alérgenos pertenecientes a varias familias de proteínas. Las Prolaminas, que agrupan a las albúminas 2S y las proteínas de transferencia de lípidos (LTPs), muy resistentes al calor y a la digestión enzimática; las Cupinas que agrupan a las vicilinas o 7S Globulinas y a las leguminas o 11S Globulinas, que también son resistentes al calor y la digestión; y las proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-10) y profilinas, que son menos resistentes.

Las Prolaminas (2S albúminas) y las Cupinas constituyen las denominadas proteínas de almacenamiento y son alérgenos marcadores de sensibilizaciones clínicamente relevantes a legumbres, frutos secos y semillas. Se caracterizan por su:

- Abundancia: las semillas contienen entre un 10% (granos de cereales) y un 40% (algunas legumbres y semillas oleaginosas) de proteínas; la mayor parte de ellas está compuesta por proteínas de reserva. Como consecuencia, incluso cantidades mínimas de semillas contienen cantidades suficientes de proteínas de reserva para provocar reacciones alérgicas en algunos individuos altamente sensibilizados.
- Estabilidad: las proteínas de reserva de las semillas son muy estables frente al procesamiento de alimentos y la digestión gastrointestinal (6)

Las albúminas 2S, constituyen los principales alérgenos en el cacahuete y frutos secos como la avellana, la nuez y el anacardo. Son alérgenos marcadores de sensibilizaciones clínicamente relevantes en el cacahuete, semillas y frutos secos.

Las Cupinas, son el grupo de proteínas de almacenamiento más ampliamente distribuido. Tiene una estructura tridimensional con unos dominios característicos de "barril β " (cupina). Según su coeficiente de sedimentación se distinguen dos grupos: las globulinas 7S tipo vicilina y las globulinas 11S tipo legumina.

Las vicilinas 7S, constituyen los principales alérgenos de las legumbres, como la soja (Gly m 5), los guisantes (Pis s 1 y 2), las lentejas (Len c 1), garbanzo (Ci c 1) y el altramuz (Lup a 1) y son marcadores de sensibilizaciones clínicamente relevantes de la alergia a las legumbres.

Las leguminas 11S se han descrito en legumbres y frutos secos: soja (Gly m 6), garbanzo (Cic a 6) y cacahuete (Ara h 3). Constituyen los principales alérgenos de las avellanas y de las almendras y son alergenos marcadores de sensibilizaciones clínicamente relevante en las almendras y avellanas.

En general, la sensibilización IgE mediada a proteínas de reserva se asocia a un alto riesgo de desarrollar una reacción alérgica desde leve hasta de anafilaxia.

Respecto a la reactividad cruzada suele ocurrir entre miembros de la misma familia de proteínas, principalmente entre alérgenos de plantas relacionadas con una alta identidad de secuencia proteica. Así, la sensibilización a Albúminas 2S, expresa un alto riesgo de reactividad cruzada entre la nuez y la nuez pecana o entre el anacardo y el pistacho. La sensibilización a 7S vicilinas, el riesgo de reactividad cruzada se describe entre cacahuets y guisantes y entre guisantes y lentejas. Para las 11S Globulinas, se observa reactividad cruzada entre almendra, avellana y cacahuete (6).

También puede darse la reactividad cruzada entre alérgenos de diferentes familias de proteínas de almacenamiento.

En nuestra área, en una población infantil se demostró mediante estudios in vitro una alta reactividad cruzada entre garbanzos, lentejas y guisantes y mediante pruebas de provocación observaron que la alergia clínica es frecuente en esta cohorte de pacientes (7).

Para realizar el diagnóstico de la alergia a legumbres disponemos de extractos comerciales para realizar las pruebas intraepidérmicas y para el diagnóstico in vitro están disponibles comercialmente IgE específica para el extracto completo y para el diagnóstico por componentes disponemos de diferentes proteínas de almacenamiento. En la Tabla 1 se exponen los alérgenos disponibles para el diagnóstico molecular.

Fuente alergénica	Alérgeno
Anacardo (Anacardium occidentale)	rAna o 2 (11S globulina), rAna o 3 (2S albúmina)
Nuez Brasil (Bertholletia excelsa)	rBer e (2S albúmina)
Avellana (Corylus avellana)	nCor a 9 (11S globulina), rCor a 14 (2S albúmina)
Nuez (Juglans regia)	rJug r 1 (2S albúmina)
Sésamo (Sesamum indicum)	rSes i 1 (2S albúmina)
Cacahuete (Arachis hypogaea)	rAra h 1 (7S globulina), rAra h 2 (2S albúmina), rAra h 3 (11S globulina), rAra h 6 (2S albúmina)
Soja (Glycine max)	nGly m 5 (b-conglycinina), nGly m 6 (Glycinin)
Trigo sarraceno (Fagopyrum esculentum)	nFag e 2 (2S albúmina)

Tabla 1. Alérgenos disponibles para el diagnóstico molecular de la alergia a proteínas de almacenamiento. Tomado de Molecular Allergy Users Guide 2.0. European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2024

2.2 CONCLUSIÓN

Nuestra paciente presenta una alergia a legumbres (garbanzo y lentejas) por proteínas de almacenamiento y a través del diagnóstico molecular observamos una sensibilización IgE para vicilinas 7S del cacahuete (Ara h 1) y de la soja (Gly m 5) y a leguminas 11S del cacahuete (Ara h 3), garbanzo (Cic a), lenteja (Len c) y guisante (Pis s). El diagnóstico molecular nos permite conocer el perfil de sensibilización identificando proteínas de almacenamiento de algunas legumbres.

La alergia a estas legumbres se ha descrito principalmente en población infantil, por ello destacamos que nuestra paciente presenta su primer episodio de alergia a legumbres a una edad avanzada, lo que nos lleva a reflexionar que la alergia puede presentarse a cualquier edad.

Las medidas de evitación y el uso de adrenalina es la única actitud terapéutica existente en este tipo de alergia, pero en nuestro caso sumamos que la paciente presenta un deterioro cognitivo lo que supone un reto para la paciente y su familia para que no consuma estos alimentos y evitar nuevas reacciones alérgicas.

3. CASO CLÍNICO 2

Varón de 67 años derivado a nuestra consulta por haber presentado episodio de anafilaxia y urticaria relacionados con la ingesta de alimentos.

Paciente ya conocido en nuestro servicio y diagnosticado de anafilaxia por alergia a mariscos y de una rinitis alérgica por ácaros.

En esta ocasión refiere que entre 2016 y 2017 presenta múltiples episodios de urticaria y anafilaxia tras comer diferentes alimentos (carne, pescados, embutidos, especias). No refiere presencia de cofactores (ejercicio físico ni consumo de antiinflamatorios no esteroideos). En todas las ocasiones precisa asistencia en urgencias. Refiere que posteriormente ha consumido estos mismos alimentos sin presentar ninguna reacción.

Antecedentes personales: HTA. Dislipemia. Exfumador.

En una primera aproximación se realizan pruebas cutáneas con batería estándar de inhalantes, pescados, mariscos, carne, especias, LTP y profilinas con resultados positivos para ácaros (D. pteronyssinus, D. farinae), mariscos (gamba, calmar, almeja) y negativas para resto de alérgenos probados.

Se solicitó analítica de sangre con resultados a destacar IgE total 650, IgE específica a tropomiosina de gamba (Pen a 1) 42,2 Ula/mL y Triptasa basal 5,5 mcg/L.

Diagnóstico: Anafilaxia, en estudio. Anafilaxia por alergia a mariscos. Rinitis alérgica por ácaros.

Evolución: entre 2018-19 sigue presentando episodios de urticaria o anafilaxia tras las comidas precisando asistencia en urgencias. En esta ocasión nos comenta que suele consumir pan en todos estos episodios y se vuelve a preguntar por la presencia de otros cofactores y nos comenta que suele consumir cerveza con las comidas.

Se realizan pruebas cutáneas con batería de pescados, carne, anisakis, trigo, LTP y Profilina, con resultados positivos para anisakis y trigo. Se volvió a solicitar una analítica de sangre donde destaca IgE total 1202 UI/mL, triptasa 6,6 mcg/L, omega-5-gliadina 23,3 Ula/mL y anisakis 4,41 UI/mL.

Con estos resultados se diagnostica de anafilaxia por alergia a trigo (omega-5-gliadina) con cofactor y alergia a anisakis.

Tratamiento: Tras las pruebas realizadas, al paciente se le recomendó que no consumiera trigo ni pescado fresco y que continuara con su dieta sin mariscos.

Se le explicaron y dieron normas para el uso del tratamiento de rescate en caso de nueva reacción de dos jeringas autoinyectables de adrenalina 0,3mg en caso de reacción sistémica moderada-grave.

3.1 DISCUSIÓN

Los cereales son las gramíneas cultivadas y sus granos y, son fuente de alimentos para la población humana. Las harinas obtenidas se utilizan para la elaboración de productos de panadería y pastas. Dentro de los cereales, el trigo es la causa más frecuente de alergia alimentaria mediada por IgE frente a diversos alérgenos. La prevalencia de la alergia al trigo varía dependiendo de la edad y de la región del 0.4% -4% (8,9).

El trigo pertenece a la tribu Triticeae de la familia de las gramíneas Poaceae junto con el centeno y la cebada. La mayoría de las proteínas alergénicas del trigo, incluidas las prolaminas de los cereales y los inhibidores bifuncionales (inhibidores de la alfa-amilasa/tripsina), son miembros de la superfamilia de las prolaminas. Las prolaminas de los cereales (gliadinas y gluteninas) son proteínas de almacenamiento de las semillas que se encuentran en los granos de las gramíneas de los cereales. Las prolaminas del trigo comparten un alto grado de homología estructural y de secuencia entre sí y con prolaminas de centeno y cebada (10).

La alergia al trigo puede presentarse con diversos patrones clínicos, en el que distinguimos la alergia al trigo en población infantil (patrón A), la anafilaxia inducida por ejercicio físico y dependiente de trigo (patrón B), asma del panadero (patrón C) o una urticaria por contacto (patrón D), según la vía de sensibilización (6). En la Tabla 2 se describen las características de estos patrones clínicos.

En la anafilaxia inducida por ejercicio físico y dependiente de trigo los síntomas se desarrollan tras la ingestión de trigo seguida de ejercicio físico, que actúa como cofactor, generalmente en adultos jóvenes. Los “cofactores” pueden contribuir a que la gravedad de la reacción sea independiente de la exposición al alérgeno. Los cofactores pueden influir en la gravedad de la reacción de dos maneras: reduciendo el umbral de reacción (es decir, la dosis necesaria para desencadenar síntomas), de modo que los pacientes no presenten síntomas en ausencia del cofactor y sólo reaccionen cuando el cofactor está presente, o aumentando la gravedad de la reacción, de modo que los individuos sólo presenten síntomas leves en ausencia del cofactor, y presentan una reacción más grave cuando el cofactor está presente. De hecho, un mismo paciente puede sufrir reacciones con distintos factores o incluso necesitar más de un factor para desarrollar una reacción grave. Los cofactores más frecuentes son el ejercicio, los antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol y la falta del sueño (11). Según diversos estudios, los cofactores desempeñan un papel en aproximadamente en el 30% de las reacciones de anafilaxia en adultos y entre el 14% al 18,3% de la que se presentan en la población infantil (12,13).

Para realizar el diagnóstico de la alergia al trigo disponemos de pruebas intraepidérmicas con el extracto completo del trigo, aunque han demostrado baja rentabilidad por su baja especificidad para todo tipo de alergia al trigo. Para el diagnóstico in vitro están disponibles comercialmente la determinación de IgE específica a extracto completo y para el diagnóstico molecular disponemos la determinación de Tri a 14, Tri a 19 e inhibidor de alfa-amilasa.

PATRONES CLÍNICOS DE ALERGIA AL TRIGO				
	A	B	C	D
Vía de sensibilización (respuesta IgE mediada)	Gastrointestinal o Cutánea	Gastrointestinal	Inhalación	Cutánea
Clínica	Anafilaxia Inicio rápido (minutos a 2 horas)	Urticaria/Angioedema Anafilaxia de inicio rápido Ingesta previa al ejercicio Alcohol (incrementa la respuesta)	Rinoconjuntivitis/asma	Urticaria de contacto
Edad	Niños/adolescentes Raro en adultos	Adultos/adolescentes	Panaderos	Adolescentes/adultos
Alérgenos	Gliadinas Gluteninas de alto/bajo PM	Omega-5-gliadina, LTP (Tri a 14)	Combinación Tri a 27, 28, 29, 39 y 32. ↑S y E	Proteínas hidrolizadas del trigo (HWP)/gluten
Estabilidad Térmica Digestiva	Alta Alta	Alta Alta	¿Baja? ¿Baja?	¿Alta?
Prevalencia en Sur Europa	Moderada	Baja	¿Baja?	Baja
Prevalencia Norte y Centro Europa	Alta	Baja	¿Baja?	Baja
Tipo de alergia alimentaria	Clase 1	Clase 1	Por inhalación	Cl

Tabla 2. Patrones clínicos de la alergia al trigo
Adaptado de EAACI Molecular Allergy Users Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34:e13854.

La medición de IgE al extracto de trigo completo arroja resultados poco fiables, con baja especificidad, debido a su reactividad cruzada con otros alérgenos, incluido el polen de las gramíneas. Sin embargo, se sigue recomendando el diagnóstico basado en el extracto completo en el caso de alergia al trigo y en el asma del panadero (patrones A – C).

La determinación de omega-5-gliadina (Tri a 19) y las gliadinas (alfa, beta, gamma), pueden ser útiles en los patrones clínicos A y B. Tri a 19 es el alérgeno principal para la anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de trigo y presenta reactividad cruzada con las secalinas γ-70 y γ-35 del centeno y la hordeína γ-3 de la cebada. La LTP del trigo (Tri a 14), puede ser útil para los patrones A y B, y probablemente no tiene reactividad cruzada con el polen de las gramíneas, aunque no hay datos suficientes para excluirlo. El inhibidor de la alfa-amilasa (Tri a αA/TI) se asocia con el asma del panadero y la alergia al trigo (6).

3.2 CONCLUSIÓN

Nuestro paciente presentaba múltiples episodios de anafilaxia/urticaria por alergia al trigo y dependiente de cofactor. Esto explica que en algunas ocasiones tolerara algunos de esos alimentos sin la presencia del cofactor.

La anafilaxia inducida por ejercicio físico y dependiente de trigo es un patrón clínico de la alergia a trigo y Tri a 19 es el principal alérgeno implicado en esta entidad, pero también la presencia de otros cofactores, como el consumo de alcohol puede provocar este cuadro.

Tras realizar una dieta sin trigo nuestro paciente no ha vuelto a presentar ninguna reacción alérgica tras las comidas.

4. 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. Risha MA, Rick EM, Plum M, Jappe U. Legume Allergens Pea, Chickpea, Lentil, Lupine and Beyond. Current Allergy and Asthma Reports. 2024; 24:527–548.
4. Hailey V, Hildebrand HV, Arias A, Simons E, Gerdt J. Comm B, Povolo B, Rothney J, Protoudjer JLP. Adult and Pediatric Food Allergy to Chickpea, Pea, Lentil, and Lupine: A Scoping Review. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:290-301.
- 5 Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM: Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. Pediatr Allergy Immunol 1995; 6: 39–43
6. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de las Vallecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User Guide 2.0. Pediatric Allergy Immunology (2023). 1-386
7. Martínez San Ireneo M, Ibañez MD, Fernández-Caldas E, Carnés J. In vitro and in vivo Cross-Reactivity Studies of Legume Allergy in a Mediterranean Population. Int Arch Allergy Immunology 2008; 147: 222-230
8. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. Lancet. 2013;382(9905):1656-1664.
9. Ostblom E, Lilja G, Pershagen G, van Hage M, Wickman M. Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. Clin Exp Allergy. 2008;38(8):1325-1332.
10. Tatham AS, Shewry PR. Allergens in wheat and related cereals. Clin Exp Allergy. 2008;38(11):1712-1726
11. Bartra J, Turner PJ, Muñoz-Cano R. Cofactors in food anaphylaxis in adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023; 733-740
12. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors data from the anaphylaxis registry. Allergol Select. 2017;1(1):21–27.
13. Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents' data from the anaphylaxis registry of German speaking countries. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22 (6):568–574.

ANAFILAXIA INDUCIDA POR EL CONSUMO DE TRIGO SARRACENO

**S. Rodríguez Cano, E. Peñuelas Menéndez,
J. L. Alba Rull, B. Sáez Salas y B. Ruiz León**

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

1. INTRODUCCIÓN

El alforfón o trigo sarraceno (*Fagopyrum esculentum*) es un pseudocereal que ha ganado popularidad como alternativa alimentaria sin gluten y se ha identificado como un potencial alérgeno oculto. La alergia al trigo sarraceno se manifiesta como una reacción de hipersensibilidad IgE mediada. Las manifestaciones clínicas de la alergia al trigo sarraceno incluyen rinoconjuntivitis y asma después de inhalación, así como urticaria de contacto o anafilaxia después de la ingesta. Presentamos un caso de anafilaxia por trigo sarraceno en un paciente adulto, destacando la presentación clínica, el enfoque diagnóstico y el análisis molecular de las proteínas alergénicas.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Varón de 42 años con antecedentes de rinoconjuntivitis persistente moderada y asma bronquial persistente moderada por alergia a ácaros, que ha presentado dos episodios de anafilaxia grado 5 (WAO) tras consumo de alimentos, precisando asistencia urgente y un ingreso hospitalario. En la primera ocasión el paciente lo relaciona con la ingesta de pan multicereal, presentando de forma inmediata prurito orofaríngeo, eritema y angioedema facial, estridor, dificultad para respirar y mareo. Acude a urgencias donde se administra metilprednisolona, sueroterapia y pauta corticoides a domicilio. En la segunda ocasión presenta, también de forma inmediata, tras ingesta de galletas de trigo sarraceno, angioedema facial, dificultad para respirar, dolor abdominal, prurito cutáneo y eritema generalizado. A su llegada al hospital presenta hipotensión y pérdida de conocimiento con necesidad de administración de adrenalina y asistencia en cuidados intensivos, precisando estancia hospitalaria de un día.

Se inicia el estudio alergológico en el que se realizan pruebas cutáneas con extractos comerciales de alérgenos de cereales, frutos secos, leguminosas, proteínas de vegetales, leche, huevo, carnes, pescados, mariscos, látex, anisakis, ácaros, hongos, pólenes y epitelia. El paciente aportó los ingredientes contenidos en los alimentos implicados en las reacciones. Se realizó prick by prick a frutos secos (nuez, pipa de girasol, pistacho, avellana, almendra, cacahuete y nuez de macadamia), semillas (sésamo, mostaza, pipas de calabaza, lino, chía, amapola y trigo sarraceno) y harinas (trigo, avena, centeno, maíz, trigo sarraceno). Se solicitó estudio multiplex (ALEX®).

3. RESULTADOS

Las pruebas cutáneas a extractos comerciales resultaron positivas para *Lepidoglyphus destructor*, harina y semillas de trigo sarraceno. El prick by prick mostró un resultado positivo tanto a la semilla como a la harina de trigo sarraceno. El estudio multiplex realizado con ALEX® confirmó la sensibilización a Alforfón Común Fag e E y Fag e 2 (2S albúmina). No se realizó prueba de provocación oral controlada debido a la gravedad de las reacciones presentadas. Con estos resultados se prohibió al paciente el consumo de trigo sarraceno, sin presentar desde entonces ningún episodio de anafilaxia.

4. DISCUSIÓN

El trigo sarraceno es un pseudocereal sin gluten que pertenece a la familia Polygonaceae. El alforfón es popularmente conocido como trigo sarraceno por la similitud de sus granos con el trigo común. Sin embargo, el trigo sarraceno no guarda relación taxonómica con el trigo común (Gramineae). Se ha empleado desde la antigüedad para la elaboración de harina. Su origen se encuentra en Asia e incluye dos especies originarias de China: trigo sarraceno común (*Fagopyrum esculentum*) y trigo sarraceno tartáreo (*Fagopyrum tartaricum*) (1). Ambos tipos son comestibles, pero el trigo sarraceno común es predominante a nivel mundial (2).

La alergia al trigo sarraceno ha sido reportada principalmente en Asia, donde es una causa común de alergia potencialmente mortal (3). En Japón el trigo sarraceno es responsable de aproximadamente el 3% de todos los eventos anafilácticos reportados por alimentos. En Europa y Estados Unidos las tasas de sensibilización varían entre el 1% y el 9.7%, pero la prevalencia de la verdadera alergia al trigo sarraceno es aún desconocida (4). No obstante, se espera que se generalice más en Europa con la creciente popularidad del trigo sarraceno como una alternativa sin gluten y por su amplia gama de actividades biológicas, como efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, antidiabéticos, antihipertensivos e hipoglucémicos (5) (6).

Los síntomas de la alergia mediada por IgE tras ingesta de trigo sarraceno, incluyen los habituales de la alergia alimentaria, con manifestaciones en la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema respiratorio, así como reacciones sistémicas graves como la anafilaxia (7). Se han descrito diferentes vías de exposición frente a los alérgenos del trigo sarraceno: inhalación, contacto dérmico e ingestión. Se han reportado casos de anafilaxia desencadenada por la ingesta de pan, panqueques, fideos, crepes, pizza, gachas, barras de cereales o pasteles que contienen trigo sarraceno, incluyendo dos casos mortales (1). Por otro lado, se han descrito casos de rinitis alérgica, asma y urticaria de contacto en el ámbito laboral al inhalar o manipular alimentos de trigo sarraceno (exposición ocupacional) (8) (9). También se han descrito, tras exposición ambiental doméstica, síntomas de rinitis y asma bronquial en pacientes que utilizaban almohadas de cáscara de trigo sarraceno, inicialmente populares en China y Corea, pero actualmente utilizadas en muchas partes del mundo (1) (4) (10).

Es importante destacar que en muchos casos se trata de un alérgeno oculto, ya que para este producto no existe un requisito de etiquetado en Europa. Por ello se recomienda investigar su implicación en una anafilaxia poco clara, especialmente en pacientes con dieta sin gluten (9).

El diagnóstico se inicia con una anamnesis detallada y orientada. En caso de sospecha de alergia al trigo sarraceno, la detección de sensibilización puede realizarse mediante pruebas cutáneas (prick test y prick by prick) o a través de la cuantificación de IgE específica frente a dicho alérgeno. Sin embargo, su baja especificidad y la frecuencia de sensibilizaciones clínicamente irrelevantes significan que un resultado positivo debe interpretarse con cautela (6) (11).

Los alérgenos caracterizados y moléculas individuales del trigo sarraceno común (*Fagopyrum esculentum*) son siete. Se han descrito: Fag e 1 (13S globulina), Fag e 2 (2S globulina), Fag e 3 (7S globulina/vicilina), Fag e 4 (péptido antimicrobiano), Fag e 5 (proteína similar a la vicilina), Fag e 10 kD (inhibidor de la amilasa/inhibidor de la tripsina) y Fag e T1 (inhibidor de la tripsina) (2) (7) (12) (13). Fag e 1, 2 y 3 son considerados los alérgenos principales. La sensibilización a Fag e 2 se asocia a menudo con reacciones graves, por lo que se considera un alérgeno con importante relevancia en la anafilaxia por trigo sarraceno. Es una albúmina 2S altamente estable y resistente a la digestión, además de ser el único componente alergénico disponible comercialmente en ImmunoCAP y microarray (ISAC® o ALEX®). Fag e 2 parece ser importante para promover la reactividad cruzada entre el trigo sarraceno y el látex, así como la sensibilización a las legumbres (14).

La sensibilización al extracto de trigo sarraceno y a Fag e 2, junto con una historia clínica compatible, aumenta la probabilidad de alergia al trigo sarraceno. Sin embargo, es fundamental reconocer las limitaciones actuales, dado que la ausencia de Fag e 2 no permite descartar la alergia, ya que otros alérgenos relevantes como Fag e 1, Fag e 3 y Fag e 5 también pueden estar implicados. Por lo tanto, el diagnóstico debe confirmarse mediante una prueba de provocación oral controlada, a menos que existan antecedentes de una reacción grave al trigo sarraceno (3).

Además, se ha informado que niveles más altos de IgE específicas de trigo sarraceno es un factor de riesgo para una prueba de provocación oral controlada positiva (3). En concreto, la cuantificación de IgE específica frente a Fag e 3 emerge como una herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes sensibilizados al trigo sarraceno. Los datos actuales indican que este marcador permite predecir tanto la probabilidad de positividad en la provocación oral controlada, como el riesgo de anafilaxia inducida por dicho procedimiento. En particular, concentraciones séricas de IgE frente a Fag e 3 cercanas o superiores a 18 kUA/L se asocian con una elevada probabilidad de reacción clínica, lo que respalda su utilidad para orientar la toma de decisiones en la práctica clínica y para optimizar la seguridad (15).

Como pseudocereal, el trigo sarraceno no presenta reacciones cruzadas con cereales como el trigo. Sin embargo, se ha descrito la reactividad cruzada clínicamente relevante entre trigo sarraceno y cacahuete, avellana, látex, coco, quinoa y semillas de amapola (1).

5. CONCLUSIÓN

La alergia al trigo sarraceno es una condición poco frecuente, pero que merece una especial atención debido al actual aumento del consumo del trigo sarraceno en los últimos años. Se ha convertido así en un alérgeno emergente, con un considerable potencial para desencadenar anafilaxia, una reacción alérgica grave y potencialmente mortal. Asimismo, no debemos olvidar que a menudo es un alérgeno oculto. El abordaje diagnóstico se inicia con una anamnesis detallada y orientada. Es importante conocer que contiene albúminas 2S, marcador de gravedad y capaz de inducir reacciones alérgicas severas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Norbäck D, Wieslander G. A review on epidemiological and clinical studies on buckwheat allergy. Vol. 10, Plants. 2021.
2. Kajita N, Yoshida K. Buckwheat Allergy in Asia. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2024;24(9):549–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01166-6>
3. Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Nagakura KI, Ogura K, Asaumi T, et al. Reactions of Buckwheat-Hypersensitive Patients during Oral Food Challenge Are Rare, but Often Anaphylactic. Int Arch Allergy Immunol. 2017;172(2):116–22.
4. Imamura T, Kanagawa Y, Ebisawa M. A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19(3):270–4. 5. Lițoiu AA, Păucean A, Lung C, Zmuncilă A, Chiș MS. An Overview of Buckwheat—A Superfood with Applicability in Human Health and Food Packaging. Plants. 2025;14(14):1–24.
6. Guzmán R, Lemus JA, Sastre B, Del Pozo V, Senent CJ. Buckwheat: An emerging allergen. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;30(1):74–5.
7. Orga-Dumitriu D, Harris DM, Porr C. Anaphylactic Shock Caused by Eating Buckwheat. J Clin Med. 2024;13(17):1–7.
8. Jungewelter S, Airaksinen L, Pesonen M. Occupational buckwheat allergy as a cause of allergic rhinitis, asthma, contact urticaria and anaphylaxis—An emerging problem in food-handling occupations? Am J Ind Med. 2020;63(11):1047–53.

9. Pilz JF, Faihs V, Kugler C, Darso U, Biedermann T, Brockow K. Occupational buckwheat allergy in a health food store employee: From inhalative exposure to anaphylaxis. Allergol Sel. 2025;9(01):47–9.
10. Stember RH. Buckwheat allergy. Allergy Asthma Proc. 2006;27(4):393–5.
11. Heffler E, Nebiolo F, Asero R, Guida G, Badiu I, Pizzimenti S, et al. Clinical manifestations, co-sensitizations, and immunoblotting profiles of buckwheatallergic patients. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2011;66(2):264–70.
12. Satoh R, Jensen-Jarolim E, Teshima R. Understanding buckwheat allergies for the management of allergic reactions in humans and animals. Breed Sci. 2020;70(1):85–92.
13. Maruyama N, Sato S, Yanagida N, Cabanos C, Ito K, Borres MP, et al. Clinical utility of recombinant allergen components in diagnosing buckwheat allergy. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2016;4(2):322–323.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.028>
14. Geiselhart S, Nagl C, Dubiela P, Pedersen AC, Bublin M, Radauer C, et al. Concomitant sensitization to legumin, Fag e 2 and Fag e 5 predicts buckwheat allergy. Clin Exp Allergy. 2018;48(2):217–24.
15. Yanagida N, Sato S, Maruyama N, Takahashi K, Nagakura KI, Ogura K, et al. Specific IgE for Fag e 3 Predicts Oral Buckwheat Food Challenge Test Results and Anaphylaxis: A Pilot Study. Int Arch Allergy Immunol. 2018;176(1):8–14.

ADUPILUMAB COMO POSIBLE MODULADOR EN LA ALERGIA ALIMENTARIA

**M. Tabares Gallego, M. C. Sánchez Hernández,
B. Cuevas Cantero, A. Ramírez Jiménez y
P. Guardia Martínez**

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

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a personas de todas las edades, aunque es más prevalente en niños. Está caracterizada por brotes recurrentes de eccemas, prurito intenso y sequedad cutánea. Esta condición no solo impacta en la calidad de vida de quienes la padecen, sino que también representa un desafío significativo para los profesionales de la salud debido a su naturaleza multifactorial y su curso clínico variable (1,2).

La DA afecta aproximadamente al 15% de la población infantil en países desarrollados y está estrechamente relacionada con el concepto de estatus atópico, que abarca diversas enfermedades, como son las alergias alimentarias, el asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la esofagitis eosinofílica. La interconexión de estas entidades sugiere una base genética y una respuesta inmune alterada como factores clave en el desarrollo y la persistencia de la DA (1,3).

Por otro lado, la alergia alimentaria (AA) se define como un efecto adverso para la salud derivado de una respuesta inmune específica, que ocurre con la exposición a un alimento. Se desarrolla debido a la inducción fallida de la tolerancia tras la exposición inicial al antígeno alimentario (4,5).

En los pacientes con alergia alimentaria se ha encontrado asociación con DA en cifras tan variables como 35% a 71% según lo descrito por el NIAD (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), en Estados Unidos. La dermatitis alérgica de contacto y la alergia alimentaria coexisten frecuentemente en aquellos pacientes con DA de comienzo precoz, intensa y persistente; con propensión a cuadros graves, lo cual podría estar relacionado con aspectos genéticos. Cuando se asocian DA y AA, hasta un 75% de los sujetos puede tener otra condición atópica. Se ha descrito prevalencia entre 30% y 40% de AA en pacientes con DA moderada-grave y en estos enfermos la alergia alimentaria mediada por IgE tiene significancia clínica cuando existe una historia evidente de reacción inmediata a alimentos, o son evaluados por correlación con síntomas, pruebas cutáneas, IgE específica o pruebas de exposición controlada (3,4,5).

Uno de los fármacos aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave es el Dupilumab (1,6).

El Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 dirigido contra la cadena alfa del receptor de la interleucina 4 (IL-4R α), lo que inhibe la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13. Estas citocinas son mediadores clave de las respuestas inmunitarias asociadas a los linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2), que se asocian con eosinofilia, reclutamiento de basófilos y mastocitos, y producción de IgE (1,6).

Más allá del ámbito dermatológico, Dupilumab también ha demostrado ser eficaz y está aprobado para el tratamiento de otras enfermedades como asma moderada a grave, la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RScPN) y la esofagitis eosinofílica (4).

Para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica y la respuesta al tratamiento se pueden utilizar diferentes herramientas (1,2,7):

- SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis): Esta escala evalúa la extensión y la intensidad de la dermatitis, considerando el área afectada, la intensidad de los síntomas (eritema, edema, excoriaciones, liquenificación) y la presencia de picor y falta de sueño.
- EASI (Índice de Área y Severidad del Eccema): evalúa la gravedad de la dermatitis en diferentes áreas del cuerpo, considerando la presencia de eritema, excoriaciones, hinchazón y liquenificación.

- IGA (Investigator's Global Assessment): se evalúa la gravedad general de la dermatitis, desde "limpio o clara" hasta "grave".
- POEM (Patient-Oriented Eczema Measure): herramienta validada, confiable y simple para medir la gravedad del eccema atópico percibida por el propio paciente.
- DLQI (Dermatology Life Quality Index): Evalúa el impacto de la dermatitis en la calidad de vida del paciente.
- BSA (Body Surface Area) es una herramienta que se utiliza para estimar el área de la piel afectada por la dermatitis atópica. Considera que la palma de la mano del paciente (incluidos los dedos) equivale al 1% de su superficie corporal total.

2. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 29 años con dermatitis atópica grave desde la infancia y antecedentes de angioedema facial al roce de los labios y urticaria de contacto con crustáceos, en múltiples ocasiones desde la niñez.

Acudió a consultas de nuestro hospital (HUVM) en 2019, donde le realizaron pruebas cutáneas con extracto comercial de gambas, siguiendo la metodología recomendada por EAACI (5). Asimismo, se realizaron determinaciones de IgE total y de IgE específica a gambas en sangre periférica. No se pudo completar el estudio con la prueba de exposición controlada (PEC), por la gravedad de la DA que presentaba el paciente. En 2020 ante la falta de respuesta a tratamiento tópico con corticoides, inhibidores de la calcineurina y ciclosporina oral, se decidió iniciar tratamiento con Dupilumab subcutáneo (mantenimiento de 300 mg cada 14 días). La evaluación de la DA previa y a las 16 semanas se muestra en la Tabla 1. Durante los años siguientes, el paciente ha permanecido estable, con aclaramiento completo de las lesiones y precisando sólo aplicación de emolientes. Tampoco se han objetivado efectos adversos a Dupilumab. Durante todo el tratamiento se han ido realizando determinaciones de IgE total.

	SIN TRATAMIENTO CON DUPILUMAB	16 SEMANAS TRATAMIENTO CON DUPILUMAB
SCORAD	79.07 (DA grave)	10.06 (DA leve)
EASI	25 (DA grave)	1 (DA leve)
DLQI	22 (afectación "muy considerable")	4 (afectación poca)
POEM	26 (DA grave)	1 (DA leve)
IGA	3	1
BSA%	60	4

Tabla 1. Evaluación de la dermatitis atópica (DA) inicial y a las 16 semanas de tratamiento con Dupilumab

En 2023 se repitieron pruebas para evaluar la posibilidad de PEC con gambas.

3. RESULTADOS

En la Tabla 2 se muestran los resultados de las pruebas intraepidérmicas y de la determinación de IgE específica a gambas antes de iniciar tratamiento con Dupilumab y en 2023 cuando se decidió seguir con el estudio de su alergia alimentaria. Como podemos observar, en el primer estudio solo se realizaron pruebas intraepidérmicas con el extracto comercial de gamba, pero no prick-prick diferenciando cabeza y cuerpo de la gamba en estado crudo y cocido como sí se hizo en 2023.

	PREVIO A DUPILUMAB	POSTERIOR A DUPILUMAB		
TC gamba (mm)	5	10		
		PP cabeza	cocida	6
			cruda	18
		PP cuerpo	cocida	6
			cruda	7
IgE específica gamba (UIa/mL)	6.71	0,26		

Tabla 2. Pruebas intraepidérmicas e IgE específica de gamba, previo y posterior al tratamiento con Dupilumab

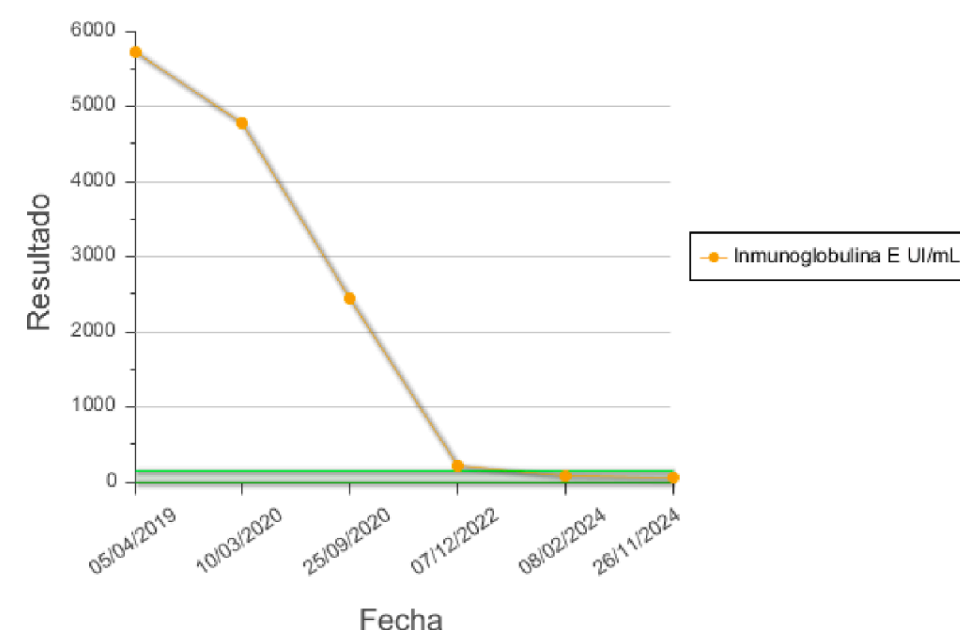


Figura 1. Descenso de IgE total (UI/mL) previo y posterior al tratamiento con Dupilumab

Los niveles de IgE total durante el tratamiento de Dupilumab han ido disminuyendo desde 4810,7 UI/mL previo al tratamiento, hasta 68,3 UI/mL a los 4 años de su inicio (Figura 1). En consecuencia, los niveles de IgE específica para gamba también experimentan un cambio de 6,71 UIa/mL hasta 0,26 UIa/mL en el momento del estudio en 2023.

Previo firma de consentimiento informado, se procede a la PEC con gamba, con dosis crecientes hasta una dosis máxima acumulada de 22 unidades, siendo el resultado negativo tanto en la evaluación inmediata como tardía.

4. DISCUSIÓN

El caso descrito sugiere un posible efecto inmunomodulador del Dupilumab más allá del control de los síntomas cutáneos de la DA. Tras el inicio del tratamiento, se observó una marcada mejoría clínica y una reducción significativa de la IgE total, junto con un resultado negativo en la PEC a gamba, pese a la persistencia de pruebas cutáneas positivas, resultados que van en consonancia con el estudio realizado por Chinthrajah RS et al. de pacientes con alergia a cacahuete (9,10). Esto plantea la hipótesis de otros autores como Van der Rijst LP et al. (8), de que la inhibición de las vías de señalización de IL-4 e IL-13 podría contribuir a restablecer parcialmente la tolerancia inmunológica frente a determinados alérgenos alimentarios, al modular la respuesta Th2 e interferir con la síntesis de IgE específica.

Estudios previos han evidenciado que Dupilumab reduce la inflamación tipo 2 y mejora la función de barrera cutánea, lo que podría, indirectamente, disminuir la sensibilización percutánea a alimentos. Sin embargo, la evidencia sobre su efecto en la alergia alimentaria es aún limitada (10).

Se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para evaluar con mayor precisión el impacto del tratamiento biológico en la tolerancia alimentaria y su potencial uso en pacientes con comorbilidad dermatitis atópica- alergia alimentaria.

5. CONCLUSIÓN

En este paciente, el tratamiento con Dupilumab podría haber modulado la alergia alimentaria, favoreciendo la tolerancia a crustáceos, aunque con persistencia de las pruebas intraepidérmicas positivas. No obstante, se requieren estudios más amplios para confirmar esta hipótesis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on atopic dermatitis. Acta Med Port [Internet]. 2019;32(9):606–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11963>.
2. Rodríguez KIR Herrera DTE Cervantes ZDR Gordillo SAM Benalcázar Vásquez LE. Enfermedades de la Piel: Abordajes Modernos. Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2: Cuevas Editores SAS; 2025.
3. Rojas A R, Quezada L A. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2013;84(4):438–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0370-41062013000400012>.
4. González Miltos MA, Meza R, Sánchez Bernal S. Alergias alimentarias en pediatría: frecuencia, características clínicas y alérgenos más frecuentes en pacientes de un consultorio pediátrico de alergia de referencia. Pediatr (Asunción) [Internet]. 2021;48(3):187–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31698/ped.48032021006>.
5. Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex [Internet]. AEPNAA. [citado el 15 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.aepnaa.org/ver/alergia>.
6. Olbrich, H.; Sadik, C.D.; Ludwig, R.J.; Thaçi, D.; Boch, K. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. Biomolecules 2023, 13, 634. <https://doi.org/10.3390/biom13040634>

7. Mercadal-Orfila G, Seguí-Solanes C, Rudi-Sola N, Escrivá-Sancho ME, Taberner-Ferrer R. Medidas de resultados comunicados por el paciente para evaluar la dermatitis atópica. Farm Hosp [Internet]. 2025;49(1):37–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2023.11.002>.

8. Van der Rijst LP, Hilbrands MS, Zuithoff NPA, de Bruin-Weller MS, Knulst AC, Le T-M, et al. Dupilumab induces a significant decrease of food specific immunoglobulin E levels in pediatric atopic dermatitis patients. Clin Transl Allergy [Internet]. 2024;14(7):e12381. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ctt2.12381>.

9. Chinthrajah RS, Sindher SB, Nadeau KC, Leflein JG, Spergel JM, Petroni DH, et al. Dupilumab as an adjunct to oral immunotherapy in pediatric patients with peanut allergy. Allergy [Internet]. 2025;80(3):827–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.16420>

10. Sindher SB, Nadeau KC, Chinthrajah RS, Leflein JG, Bégin P, Ohayon JA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children with peanut allergy: A multicenter, open-label, Phase II study. Allergy [Internet]. 2025;80(1):227–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.16404>



ALERGOSUR25



ALERGIA A MEDICAMENTOS

ALERGIA A FÁRMACOS

E. Menéndez Rivero, L. Ruiz del Barrio
R. Picos Baliña, C. Ríos Márquez y
M. del Robledo Ávila Castellano

UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

25

Creado por
A L E R G O S U R
en Andalucía en torno a la Alergología



25

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (RHF) representan un importante problema de salud debido a su prevalencia, potencial gravedad y desafío diagnóstico. Se estima que representan entre el 10-15% de todas las reacciones adversas a medicamentos (RAM), afectando al 7-10% de la población general (1). Estas reacciones pueden clasificarse según su mecanismo subyacente (inmunológico o no inmunológico) y el tiempo de aparición (inmediatas o no inmediatas) (2,3).

La reciente propuesta de nomenclatura de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) ofrece un marco conceptual más preciso al distinguir entre fenotipos clínicos (manifestaciones observables) y endotipos inmunopatológicos (mecanismos subyacentes), permitiendo una categorización más coherente de las RHF (4). En el documento se describen detalladamente las fases de sensibilización y de respuesta efectora, subrayando el papel de las células presentadoras de antígenos, la diferenciación de células T, la producción de IgE y otros mecanismos celulares y humorales clave (4).

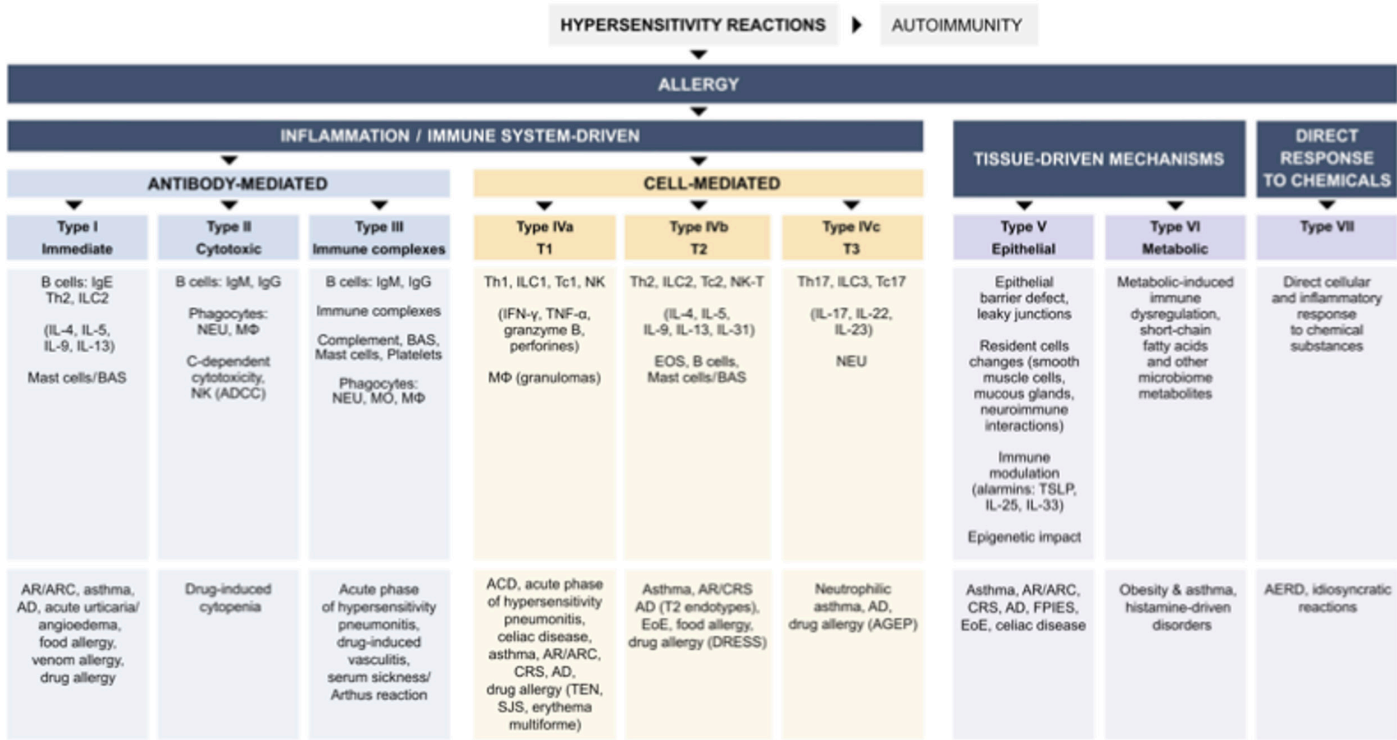


Tabla 1. EAACI 2024. Nueva clasificación reacciones de hipersensibilidad.

En este contexto, la valoración clínica adecuada de una RHF requiere integrar el conocimiento de estos mecanismos con una historia clínica detallada, ya que la anamnesis sigue siendo la herramienta más valiosa para orientar el diagnóstico. Factores como el tipo de fármaco, dosis, vía de administración, número de exposiciones previas, momento de aparición de los síntomas, características clínicas, necesidad de medicación para controlar la reacción y presencia de lesiones residuales deben recogerse de forma sistemática. La identificación de patrones compatibles con reacciones IgE-mediadas, tipo IV retardadas o mecanismos no inmunológicos resulta esencial para decidir el uso de pruebas específicas como el test de activación de basófilos, la determinación de triptasa o la realización de pruebas de exposición controlada.

Este capítulo revisa los fenotipos y endotipos de RHF asociados a AINE, antibióticos betalactámicos, quimioterápicos y anticuerpos monoclonales, destacando los aspectos fisiopatológicos, clínicos y de abordaje diagnóstico-terapéutico. a fármacos (RHF) representan un importante problema de salud pública debido a su prevalencia, potencial gravedad y desafío diagnóstico.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Este capítulo se ha desarrollado a partir del análisis y fusión de contenidos clínicos actualizados de la literatura nacional e internacional (manual CAJMIR SEAIC, position papers EAACI y artículos científicos indexados), centrándose en revisiones recientes y guías de práctica clínica. Se ha priorizado información basada en evidencia de series clínicas, consensos expertos y estudios diagnósticos relevantes para la práctica alergológica.

3. RESULTADOS

Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE)

Los AINE constituyen el grupo más frecuente de fármacos implicados en RHF (5) y se clasifican según su estructura química (Tabla 2). Las reacciones pueden ser inmunológicas (selectivas) o no inmunológicas (idiosincrásicas), dependiendo de si existe sensibilización a un único fármaco o reactividad cruzada con varios AINE (6,7).

Grupo AINE	AINE
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico, aloxiprina, benorilato, carbasalato de calcio, diflunisal, etenzamida, salicilato de colina, salicilamida
Indolacéticos	Indometacina, acemetacina, bencidamina, oxametacina, proglumetacina, sulindac, tolmetin
Arilacéticos	Aceclofenaco, diclofenaco, fentiazaco, nabumetona
Antranílicos	Etofenamato, floctafenina, ácido flufenámico, ixonisina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, morniflumato, ácido niflúmico
Arilpropiónicos	Ketoprofeno, dexketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, butibufeno, dexibuprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, mabuprofeno, piketoprofeno, ketorolaco, ácido iaprofénico
Pirazonas	Metamizol/dipirona, fenazona, fenilbutazona, feprazona, propifenazona, oxifenbutazona, oxipizona, suxibuzona
Oxicams	Meloxicam, tenoxicam, piroxicam, droxicam, lornoxicam, nimesulida
Paraaminofenoles	Paracetamol/acetaminofén
Coxibes	Celecoxib, etoricoxib

Tabla 2. Clasificación de los AINE en función de su estructura química

La clasificación actual distingue cinco fenotipos clínicos reconocidos: NERD, NECD, NIUA, EREA, SNIUAA y NSAID-related exercise-induced anaphylaxis, además de las reacciones retardadas tipo IV (6,7). Estos fenotipos pueden asociarse con distintos endotipos inmunopatológicos, esenciales para definir el manejo clínico (6,8).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la inhibición de la ciclooxygenasa-1 (COX-1) genera un desequilibrio entre prostaglandinas y leucotrienos, potenciando la inflamación en vías respiratorias y la desgranulación de mastocitos en piel (6). En NERD, por ejemplo, se ha demostrado una sobreexpresión de cisteinil-leucotrienos y una reducción de prostaglandina E2, factores que correlacionan con el fenotipo de asma eosinofílica (8,9).

El diagnóstico requiere una historia clínica detallada, pruebas de exposición controlada (PEC) con AINE alternativos y, en algunos casos, evaluación de biomarcadores inflamatorios (7,9). En los casos de reacciones selectivas mediadas por IgE (pirazonas), se puede realizar prick test e intradermorreacción, siendo útiles también el test de activación de basófilos (BAT) (6,10) y pruebas de exposición controlada (PEC) con AINE alternativos.

Fenotipos clínicos:

- NERD (NSAID-exacerbated respiratory disease): caracterizado por rinitis, asma y poliposis nasal exacerbados tras AINE. Es más prevalente en mujeres con asma de inicio adulto, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y asma (8).
- NECD (NSAID-exacerbated cutaneous disease): agravamiento de urticaria crónica con o sin angioedema tras AINE. Representa hasta un 30% de pacientes con urticaria crónica.
- NIUA (NSAID-induced urticaria/angioedema): urticaria o angioedema aislado sin patología cutánea subyacente. Es el fenotipo más común (9).
- EREA (NSAID-exacerbated rhinitis): rinitis persistente agravada por AINE, sin afectación bronquial ni cutánea. Puede representar una forma clínica intermedia o incompleta del fenotipo NERD.
- SNIUAA (Single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis): reacción inmediata tras exposición a un solo AINE, generalmente pirazonas. Mediado por IgE (11).
- NSAID - related exercise-induced anaphylaxis: Los AINEs pueden actuar como cofactores que aumentan la permeabilidad intestinal y potencian la aparición de anafilaxia durante el ejercicio, especialmente en el contexto de alergia alimentaria. La combinación de ejercicio, ingesta de ciertos alimentos y uso de AINEs puede desencadenar episodios de anafilaxia en pacientes susceptibles en hasta un 30% de los casos de anafilaxia alimentaria (4).
- Reacciones retardadas (Delayed RH): exantema maculopapular, PEAG (Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada), síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Asociadas a mecanismos T-dependientes (12).

Endotipos implicados:

- Inhibición de COX-1 con desviación hacia vía de leucotrienos (NERD).
- Activación IgE mediada (pirazonas).
- Respuesta linfocitaria tipo IV (exantema tardío) (13).

Antibióticos Betalactámicos

Los betalactámicos son la segunda causa más frecuente de RHF (14), son responsables del 20-30% de las reacciones alérgicas a medicamentos (11,15). La distinción entre reacciones inmediatas (tipo I) y no inmediatas (tipo IV) es clave (12,16). Las primeras suelen ser mediadas por IgE y se manifiestan como urticaria, broncoespasmo o anafilaxia; las segundas incluyen exantemas maculopapulares, síndrome de DRESS y NET (Necrólisis Epidérmica Tóxica) (13,17). de las reacciones alérgicas a medicamentos. La distinción entre reacciones inmediatas (tipo I) y no inmediatas (tipo IV) es clave.

Desde el punto de vista molecular, los betalactámicos comparten una estructura común denominada anillo betalactámico, esencial para su actividad antimicrobiana y también para su antigenicidad. Las moléculas naturales como la penicilina G presentan un núcleo bencilpeniciloil, que constituye el determinante antigénico mayor (PPL), responsable de la mayoría de reacciones IgE mediadas. Los determinantes menores (MDM; como peniciloato y penicilamida) son productos de degradación que también pueden inducir sensibilización. Ambos tipos se utilizan en pruebas cutáneas para mejorar la sensibilidad diagnóstica (14,10).

Además, las cadenas laterales (R) añadidas a la estructura básica del anillo beta-lactámico en penicilinas semisintéticas y cefalosporinas son determinantes clave de la especificidad inmunológica. Es posible que un paciente sensibilizado a una determinada cadena lateral reaccione selectivamente a un único antibiótico (por ejemplo, amoxicilina), pero tolere otros betalactámicos con diferentes cadenas laterales.

La reactividad cruzada entre betalactámicos puede ocurrir por similitud en estas cadenas. La reactividad entre penicilinas y cefalosporinas clásicamente se ha estimado entre 2-10%, pero es menor con cefalosporinas de generaciones superiores que tienen cadenas laterales distintas. Asimismo, los carbapenémicos y monobactámicos presentan baja reactividad cruzada con penicilinas, y pueden considerarse alternativas seguras tras estudio alérgico negativo (18,19).

Las pruebas cutáneas (prick e intradermoreacción) y pruebas de exposición controlada, constituyen las herramientas fundamentales del diagnóstico. La precisión diagnóstica aumenta si se realiza dentro del primer año posterior a la reacción. Los determinantes antigénicos de la penicilina (penicilloil y derivados de las cadenas laterales) son los principales responsables de la sensibilización. Las pruebas cutáneas tienen una alta sensibilidad, especialmente si se realizan en las 4-6 semanas tras la reacción.

Si la alergia a betalactámicos es confirmada mediante las pruebas anteriores, en caso de necesidad de reintroducción del fármaco podría considerarse realizar un procedimiento de desensibilización. Este proceso implica la administración secuencial de dosis crecientes del antibiótico hasta alcanzar la dosis terapéutica, bajo monitorización y supervisión. Se han desarrollado protocolos orales e intravenosos, siendo los últimos preferidos en hospitalización.

Fenotipos en alergia a BL:

- Reacción inmediata (IgE mediada): anafilaxia, urticaria, broncoespasmo, angioedema.
- Reacciones cutáneas retardadas: exantema maculopapular, eritema multiforme, exantema fijo.
- Reacciones graves retardadas: síndrome de DRESS, SJS (Stevens-Johnson Syndrome), NET (20,21).

Endotipos en alergia a BL:

- IgE mediado (reacción tipo I), reacciones inmediatas. Elevación de triptasa, pruebas cutáneas positivas.
- Linfocitos T CD4+/CD8+ en reacciones tipo IV.
- Activación del inflammasoma y liberación de IL-6 en síndrome de DRESS (22).

Quimioterápicos

Los fármacos antineoplásicos, especialmente los platinos (carboplatino, oxaliplatino, cisplatino) y taxanos (paclitaxel, docetaxel), son cada vez más reconocidos como agentes causantes de RHF. Estas reacciones, sobre todo en el caso de los platinos, aparecen tras múltiples ciclos de tratamiento y son más frecuentes en mujeres y pacientes jóvenes. En el caso de taxanos las reacciones suelen ser en los primeros ciclos de tratamiento. La mayoría de estas reacciones son tipo I mediadas por IgE o por activación de mastocitos, aunque también se han descrito fenómenos pseudoalérgicos o citocinas-dependientes (23,24).

La sensibilización a platinos puede confirmarse con pruebas cutáneas (prick e ID) a concentraciones estandarizadas, idealmente realizadas entre 2-6 semanas tras la reacción. El test de activación de basófilos y la detección de IgE específica frente a platinos están en desarrollo, con sensibilidad variable.

Para estos pacientes, la desensibilización ha demostrado ser segura y eficaz. La pauta clásica se basa en la infusión de soluciones diluidas en 12-16 pasos, alcanzando dosis terapéutica en un periodo de 4-6 horas. La premedicación con antihistamínicos, corticoides y antileucotrienos puede reducir el riesgo de reacciones.

Los taxanos, como paclitaxel y docetaxel, pueden provocar reacciones de hipersensibilidad inmediatas o retardadas. Aunque la desensibilización es una opción segura y eficaz, no siempre es necesaria. Por ello el estudio del Brigham and Women's Hospital y el Dana-Farber Cancer Institute (23) proponen una estrategia de estratificación del riesgo basada en la gravedad de la reacción inicial y los resultados de las pruebas cutáneas para decidir entre desensibilización, challenge o reinfusión directa. El drug challenge es una reexposición controlada al taxano en pacientes con bajo riesgo de reacción grave, como alternativa a la desensibilización. Se realiza en entorno hospitalario con personal entrenado y monitorización estrecha. La administración se lleva a cabo mediante una única infusión del fármaco, diluido en 250 mL de suero fisiológico, con incrementos progresivos en la velocidad de infusión hasta alcanzar la correspondiente a una infusión estándar. El procedimiento se realiza con premedicación previa.

El challenge está contraindicado en reacciones graves previas como anafilaxia, reacciones cutáneas severas tipo SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reaction) (16). Este protocolo permite confirmar tolerancia en pacientes con historia dudosa o pruebas no concluyentes. Si el paciente tolera el challenge, puede volver a recibir infusión regular en los siguientes ciclos.

Fenotipos:

- Anafilaxia durante infusión (platinos, taxanos).
- Activación de mastocitos no IgE dependiente. Reacciones infusionales con síntomas leves-moderados.
- Exantema retardado en casos puntuales, menos frecuentes (25,26).

Endotipos:

- Reacciones IgE mediadas (confirmadas por pruebas cutáneas o TAB).
- Activación no específica de mastocitos (pseudoalergia).
- Tormenta de citocinas (elevación IL-6) (27).

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (mAb), especialmente los humanizados y quiméricos (como rituximab, infliximab), presentan un riesgo importante de reacciones de hipersensibilidad. Estos fármacos pueden inducir reacciones infusionales (inmediatas), mediadas o no por IgE, dependiendo del tipo de molécula (quimérica, humanizada o humana) (15,28).

Las reacciones infusionales leves pueden manejarse con premedicación y reducción de velocidad de infusión. En reacciones más graves, debe considerarse un abordaje escalonado con pruebas cutáneas, determinación de triptasa e IL-6.

Los casos confirmados de alergia pueden beneficiarse de protocolos de desensibilización específicos para mAb, que requieren cooperación multidisciplinaria (farmacia, alergología, oncología). La elección del protocolo depende del mAb implicado, la gravedad de la reacción y la frecuencia de administración.

Fenotipos:

- Reacciones infusionales tipo “cytokine release syndrome” (CRS).
- Reacciones alérgicas IgE mediadas (urticaria, anafilaxia).
- Reacciones retardadas cutáneas o sistémicas (29).

Endotipos:

- Activación de linfocitos T (tipo IV).
- Activación de mastocitos/basófilos por IgE o mecanismos alternativos (MRGPRX2).
- Elevación de citoquinas (IL-6, TNF) (16,17).

4. DISCUSIÓN

El abordaje diagnóstico y terapéutico de las RHF requiere una adecuada clasificación fenotípica y endotípica, que guíe tanto la elección de pruebas diagnósticas como la estrategia de tratamiento, incluyendo la posibilidad de desensibilización.

Los AINE muestran reacciones con predominio de mecanismos farmacológicos no inmunitarios, mientras que los betalactámicos se asocian mayoritariamente a mecanismos IgE mediado y retardado tipo IV. Por su parte, los quimioterápicos y monoclonales comparten mecanismos similares, siendo clave identificar las reacciones mediadas por IgE, pseudoalérgicas o dependientes de citoquinas.

El papel de las pruebas diagnósticas varía en función del fármaco y el mecanismo. Mientras que en betalactámicos las pruebas cutáneas son de alta sensibilidad y especificidad, en monoclonales o quimioterápicos el diagnóstico se basa en la combinación de pruebas in vitro y protocolos de desensibilización controlada.

La estrategia de desensibilización ha demostrado ser eficaz y segura en reacciones inmediatas tipo I y debe individualizarse, valorando el riesgo-beneficio y la presencia de alternativas terapéuticas (30).

La estrategia drug challenge constituye una herramienta útil y segura en el contexto de reexposición a taxanos en pacientes con reacciones de hipersensibilidad de bajo riesgo. Su principal utilidad radica en confirmar o descartar la tolerancia al fármaco cuando las pruebas cutáneas son negativas y la reacción inicial fue leve o retardada. Permite identificar pacientes que pueden retomar la administración mediante infusión regular sin necesidad de protocolos de desensibilización prolongados, optimizando así los recursos asistenciales y reduciendo el impacto sobre la calidad de vida del paciente. No obstante, su aplicación debe restringirse a contextos clínicos cuidadosamente seleccionados, bajo supervisión especializada y con premedicación adecuada, dado que aún existe riesgo de reacciones leves durante el procedimiento. En definitiva, el challenge es un paso intermedio fundamental en la estratificación del riesgo, que contribuye a individualizar el abordaje terapéutico y a garantizar una oncoterapia segura (23).

5. CONCLUSIÓN

La alergia a fármacos presenta una amplia heterogeneidad clínica y fisiopatológica, que requiere un enfoque diagnóstico personalizado. La identificación precisa del fenotipo y endotipo permite una mejor estratificación del riesgo, optimiza el uso de pruebas diagnósticas y facilita la decisión sobre alternativas terapéuticas o procedimientos de desensibilización.

Identificar el mecanismo permite tomar decisiones terapéuticas seguras, evitar tratamientos innecesarios y optimizar la calidad de vida del paciente. La incorporación de biomarcadores, algoritmos de diagnóstico estratificado y protocolos de desensibilización seguros mejora sustancialmente el abordaje clínico de estas entidades. El conocimiento actualizado de estas entidades es esencial para una atención especializada de calidad y centrada en el paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Drug hypersensitivity reactions: Pattern of responses and drug involvement in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):363-70.
2. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912-20.
3. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics*. 2008;122(3):521-7.
4. Agache I, Akdis CA, Jutel M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs (EAACI Position Paper). *Allergy*. 2023;78(4):859-76. doi:10.1111/all.15889.
5. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Diagnostic guidelines and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):279-93.
6. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66(7):818-29.
7. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-López N, et al. NSAID-induced reactions: guidelines for diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Allergy*. 2015;2(3):242-58.
8. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):773-86.
9. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to NSAIDs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-32.
10. Sánchez-Morillas L, Pérez-Ezquerro PR, Reaño-Martos M, et al. Selective hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):273-7.
11. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):805-20.

12. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):1061-3.
13. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(11):1768-75.
14. Blanca M, Torres MJ, García J, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5):918-24.
15. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. *N Engl J Med*. 2006;354(6):601-9.
16. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-1315.
17. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Non-immediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:53-63.
18. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in drug hypersensitivity reactions: an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(7):1273-1291.
19. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. *Front Immunol*. 2017;8:1472.
20. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to chemotherapy and biological agents in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):413-428.
21. Castells MC. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(4):271-7.
22. Isabwe GA, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):159-170.
23. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA, Castells MC. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1154-1164.e12.
24. Gómez F, Torres MJ, Mayorga C, et al. Immunological reactions to chemotherapy drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):284-92.
25. Vultaggio A, Castells M, Matucci A, et al. Hypersensitivity reactions to biologic agents with special emphasis on monoclonal antibodies. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):181-8.
26. Madrigal-Burgaleta R, Vazquez-Revuelta P, Bobolea I, et al. Hypersensitivity and desensitization to chemotherapy: outcomes and safety in a large cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):618-620.
27. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 8th ed. Elsevier; 2014.

28. Joint Task Force on Practice Parameters. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105(4):259-73.
29. Gamboa P. The basophil activation test in drug allergy. Allergy. 2008;63(3): 197-206.
30. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7 Suppl 1:S10.

DESENSIBILIZACIÓN EXITOSA A RITUXIMAB

Y. García Villamuza, M. I. Garcimartín Galicia y
M. Sobrino García

UGC Alergología
Complejo Asistencial Universitario de Palencia

1. INTRODUCCIÓN

El avance de la ciencia, el aumento del número de pacientes que sufren reacciones de hipersensibilidad a causa de diferentes fármacos y la necesidad de proporcionar terapias de primera línea para tratar sus enfermedades, ha impulsado el uso de protocolos de desensibilización (1) para todas las clases de fármacos, no solo de aquéllos con los que tenemos experiencia a lo largo de los años como antibióticos y quimioterápicos, sino los que van apareciendo nuevos como los fármacos biológicos.

La desensibilización es un proceso por el que se administra a un paciente el fármaco al que es alérgico. Consiste en suministrar el fármaco empezando con pequeñas dosis que se van aumentando por 2 o 2.5 cada 15 minutos hasta completar la dosis requerida y otorgando al paciente la tolerancia temporal del fármaco administrado, ya que al cabo de 48 horas la tolerabilidad cesa. Si el paciente precisa de nuevo la misma terapia debe recibirla de nuevo mediante la técnica de desensibilización (1).

2. DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos un caso que nos remiten desde el Servicio de Neurología de nuestro Hospital. Se trata de un varón de 26 años, alérgico al marisco, epitelios de perro y gato y polen de gramíneas, diagnosticado 3 años antes de esclerosis múltiple que recibe 1 gramo de rituximab cada 6 meses, con muy buena respuesta, sin presentar ningún brote. El paciente al terminar el 5º ciclo nota sensación de ocupación faríngea y presenta lesiones habonosas pruriginosas en extremidades superiores y abdomen. Tras ser tratando con corticoides y antihistamínicos se resuelve el cuadro clínico. En la Unidad de Continuidad Asistencial donde el paciente recibe el tratamiento se decide que en la 6ª dosis de rituximab se aumente la premedicación y se disminuya la velocidad de infusión. El paciente tolera prácticamente la dosis establecida de rituximab pero antes de terminar la infusión presenta de nuevo sensación de ocupación faríngea y aparecen lesiones habonosas generalizadas más intensas y pruriginosas que las del cuadro anterior . Ante la reacción presentada y la necesidad de rituximab como terapia de primera línea por parte de Neurología para control de la enfermedad e impedir su progresión, se remite a Alergología.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para el estudio alérgológico a nuestro paciente solicitamos al Servicio de Farmacia que prepare el rituximab a las concentraciones descritas para llevar a cabo pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción. La prueba cutánea en prick se preparó a la concentración de 10 mg/ml y las pruebas intradérmicas a 1/1000-1/100-1/10 de la concentración del prick (2).

También se realizaron pruebas cutáneas en prick a metilprednisolona a la concentración de 40 mg/ml y pruebas intradérmicas a 1/100-1/10 del prick, ya que lo recibía como premedicación y no se le administró para tratar la reacción que presentó el paciente. No se hicieron a dexclorfeniramina porque lo recibió posteriormente sin incidencias.

En función de los resultados planteamos al paciente llevar a cabo prueba de exposición controlada con rituximab o bien su administración mediante desensibilización.

4. RESULTADOS

La prueba cutánea a rituximab en prick era dudosa, por lo que con el consentimiento del paciente continuamos el estudio llevando a cabo las pruebas intradérmicas y obteniendo un resultado positivo a la concentración de 1/100, con pápula eritematosa de unos 6 mm de diámetro y eritema alrededor de la pápula que sobresalía 2 mm (Figura 1).

	Prick		Intradermorreacción			
Rituximab	10 mg/ml	(+/-)	1/100	(+)		
Metilprednisolona	40 mg/ml	(-)	1/100	(-)	1/10	(-)

Figura 1. Estudio alérgológico

Las pruebas cutáneas tanto en prick como en intradermorreacción frente a metilprednisolona fueron negativas.

Los anticuerpos monoclonales son fármacos que se han convertido en imprescindibles en terapias para enfermedades neoplásicas, inflamatorias y autoinmunes. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-CD20, obtenido por ingeniería genética que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas (5). Se produce a partir de un cultivo de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico (5). Se expresa en células B normales y malignas y fue aprobado primero para tratar neoplasias hematológicas y posteriormente en enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica, artritis reumatoide y pénfigo vulgar (2,5).

Nuestro paciente, con diagnóstico de esclerosis múltiple con espectro de neuromielitis seronegativa, fue tratado inicialmente con megadosis de corticoides, pregabalina y oxcarbamazepina de forma pautada y de rescate para controlar el dolor sin respuesta, por lo que ante la mala evolución y presentando parestesias en manos y pies, dishabilidad manual, marcha inestable y urgencia vesical, se decide iniciar por parte de Neurología terapia con rituximab fuera de ficha técnica, puesto que había publicados casos en los que había respuesta satisfactoria en este tipo de patologías (6).

La aparición de nuevas y acertadas terapias para tratar enfermedades inflamatorias ha motivado el aumento de la calidad y esperanza de vida en enfermedades que se consideraban incurables, lo que ha producido un aumento del consumo de fármacos en general y de biológicos en particular, motivando un aumento de reacciones de hipersensibilidad y como consecuencia de ello un mayor número de desensibilizaciones con estos fármacos.

Las reacciones a fármacos biológicos se clasifican en: infusionales, liberación de citoquinas, Tipo I, mixta, Tipo III y Tipo IV, teniendo en cuenta el fenotipo, endotipo y biomarcadores. El rituximab produce en el 77 % de los casos reacciones infusionales con la primera infusión según la serie de Van Vollenhoven et. al 2009 y se estima que las reacciones de hipersensibilidad inmediatas que ocasiona se sitúan entre un 3-10%, siendo las reacciones más frecuentemente presentadas las cutáneas y habiéndose descrito en raras ocasiones reacciones Tipo IV graves (2). Las reacciones Tipo III, la enfermedad del suero en la que se cumple la triada artralgias, fiebre y exantema se ha observado en pacientes tratados con rituximab y con enfermedades reumatológicas (2).

Como factores de riesgo para presentar una reacción de hipersensibilidad se han descrito el grado de humanización del fármaco, la glicosilación, la patología de base, el intervalo entre dosis, los excipientes potencialmente alergénicos que acompañan al fármaco y el sexo femenino (1,2,7) y es indicativo de gravedad una prueba cutánea positiva (1).

La experiencia exitosa en la técnica de desensibilización con quimioterápicos ha servido de soporte para llevar a cabo el mismo *modus operandi* con los fármacos biológicos cuando son terapia de primera línea en pacientes que son alérgicos al medicamento. Se ha visto que realizando un correcto diagnóstico, con pruebas cutáneas, pruebas de exposición controlada, en un entorno seguro por personal entrenado, con un claro diseño del circuito del equipo multidisciplinar que asiste al paciente y realizando una buena estratificación del riesgo, las desensibilizaciones a fármacos biológicos y en particular con rituximab han resultado favorables y seguras (2,8).

5. CONCLUSIONES

- El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que neutraliza células B y está indicado en neoplasias hematológicas, enfermedades inflamatorias y autoinmunes (2,5). La esclerosis múltiple se considera una enfermedad autoinmune aunque la fisiopatología no está clara, siendo el factor etiológico más frecuentemente demostrable la infección por el virus Epstein Barr y aumentando el riesgo cuando la infección primaria se ha adquirido después de los 10 años (9).
- Las reacciones infusionales son las reacciones más frecuentes producidas por el rituximab, estimándose entre un 63 y 77 % según las series (2).
- Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes son Tipo I y mixtas, donde puede haber una prueba cutánea positiva y un aumento de la triptasa /IL-6 (2). Los síntomas cutáneos son los más frecuentes (2).
- Según las series publicadas la mayoría de las reacciones producidas por el rituximab se han producido en pacientes que lo recibían como tratamiento de linfomas de células B, seguido de enfermedades inflamatorias como la poliangiitis y esclerosis sistémica, siendo significativamente menos frecuentes los casos en los que ha sido utilizado para tratar enfermedades neurológicas desmielinizantes como es el caso que presentamos (1,2,6).
- Nuestro paciente ha tolerado 3 ciclos de rituximab con la técnica de desensibilización utilizando el protocolo de 12 pasos sin incidencias, por lo que consideramos que es un protocolo apto y seguro para rituximab.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Amorós-Rebolledo P, Sánchez-López J, Bastida-Fernández C, Pazo-Oubiña F, Borrás-Maixenchs N, Ginés E et al. Desensitization to rituximab in a multidisciplinary setting *Int Clin Pharm* 2015; 37 (5):744-748.
2. Ghada E Fouda, Sevim Bavbek. Rituximab Hypersensitivity: From Clinical Presentation to Management. *Front Pharmacology* 2020 Sep 8:11:572863.doi.

3. Castell MC, Tennant N, Sloane DE, Hsu IF, Barret NA, Hong DI et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580.10.1016/j.jaci.2008.02.044 (DOI).

4. Makowska J, Lewandowska-Polak A. Desensitization to biological agents used in rheumatology. *Reumatologia* 2020; 58, 1: 26–33.

5. Ficha técnica de rituximab. <https://www.ema.europa.eu>.

6. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simón J. Rituximab in patients with primary progression multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo - controlled trial. *Ann Neurol* 2009;66(4):460-471.

7. Bavbek, S, Pagani, M, Álvarez-Cuesta E, Castells M, Berna A, Hamadi S et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021; 00: 1– 16. <https://doi.org/10.1111/all.14984>.

8. Villarreal-González, González-Díaz S, Vidal-Gutiérrez O, De la Cruz-de la Cruz C, Pérez-Ibave DC, Garza-Rodríguez ML et al. María L Garza-Rodríguez et al. Hypersensitivity reactions to anticancer chemotherapy and monoclonal antibodies: Safety and efficacy of desensitization. *J Oncol Pharm Pract* 2024 Jul;30(5):811-822.

9. Turlough M, Drummond J, Ng K, Parratt J. Advancements in multiple sclerosis. *Revista de Medicina Interna* 2025; 55(6): 895–904.

DESENSIBILIZACIÓN A ANTICUERPOS MONOCLONALES: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE CASOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

R. Picos Baliña, E. Menéndez Rivero, L. Ruiz del Barrio
C. Ríos Máquez y M. del Robledo Ávila Castellano

UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

1. INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) constituyen una herramienta terapéutica esencial en el manejo de múltiples patologías, especialmente en el ámbito onco-hematológico. Sin embargo, su utilización puede verse limitada por la aparición de reacciones de hipersensibilidad, algunas de ellas graves, que comprometen la continuidad del tratamiento y, por tanto, el pronóstico de los pacientes. (1,2,3)

La desensibilización surge como una estrategia eficaz y segura que permite reintroducir el fármaco responsable en condiciones controladas, reduciendo significativamente el riesgo de nuevas reacciones adversas y evitando la necesidad de suspender terapias de primera línea.

La eficacia de la desensibilización es alta, con tasas de éxito superiores al 90% en la mayoría de las series, permitiendo completar el tratamiento en la gran mayoría de los casos. La seguridad es favorable: la mayoría de las reacciones durante la desensibilización son leves y manejables, y la recurrencia de reacciones graves es infrecuente. (4,5)

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional y retrospectivo de una cohorte de 29 pacientes con enfermedades onco-hematológicas remitidos a la Unidad de Alergología del Hospital Universitario Virgen del Rocío por haber presentado reacciones a mAbs.

Los fármacos implicados fueron fundamentalmente rituximab (n=20), seguido de obinutuzumab (n=3), brentuximab(n=2), cetuximab (n=2) y pembrolizumab (n=2), lo que refleja la frecuencia de uso de estos agentes en la práctica clínica habitual.

Para cada paciente se recogieron de forma sistemática las siguientes variables clínicas y diagnósticas:

- Patología de base, diferenciando entre neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias, macroglobulinemia de Waldenström), tumores sólidos y enfermedades autoinmunes hematológicas.
- Características de la reacción: incluyendo el tipo de reacción (sistémica, cutánea, relacionada con la infusión o retardada), la gravedad según criterios de anafilaxia, y el ciclo de administración en el que se produjo el evento.
- Resultados de pruebas cutáneas, mediante prick test e intradermorreacción con el fármaco implicado, siguiendo las recomendaciones internacionales para el diagnóstico de hipersensibilidad a mAbs (3).
- Protocolo de desensibilización aplicado, especificando el número de pasos (12 pasos/3 diluciones o 16 pasos/4 diluciones).
- Premedicación administrada, que incluyó antihistamínicos (H1 y H2), corticosteroides, antileucotrienos, paracetamol y ácido acetilsalicílico en función de la valoración clínica individual.
- Evolución clínica durante la desensibilización, con especial atención al número de dosis adicionales toleradas y necesidad de suspender el procedimiento en determinados casos.

La evaluación de seguridad se basó en el registro detallado de todas las reacciones acontecidas durante los procedimientos de desensibilización, clasificadas según su intensidad (leves, moderadas o graves).

3. RESULTADOS

Las patologías de base fueron mayoritariamente de naturaleza onco-hematológica, con especial representación de la leucemia linfocítica crónica (n=5), linfoma folicular (n=4) y macroglobulinemia de Waldenström (n=4). También se incluyeron otros linfomas menos frecuentes (marginal, esplénico, Burkitt, Hodgkin) y, en menor medida, pacientes con enfermedades autoinmunes hematológicas (n=2) y tumores sólidos (n=4). Esta distribución refleja el perfil habitual de indicación de anticuerpos monoclonales en la práctica clínica.

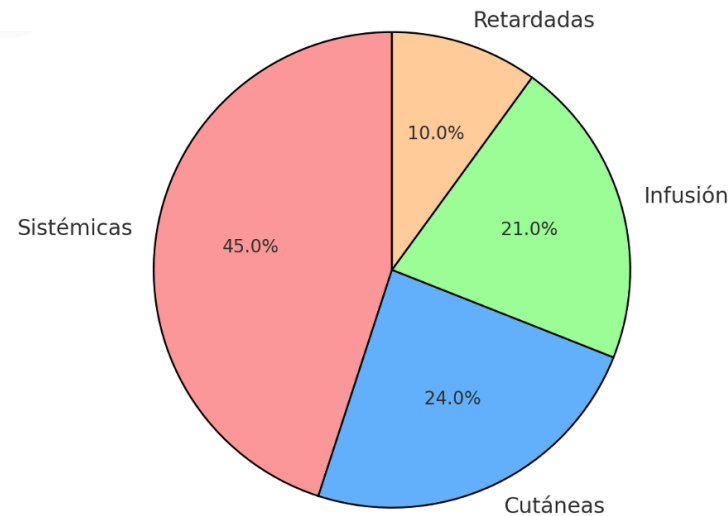


Figura 1: Distribución de tipos de reacciones a mAbs

Las reacciones fueron predominantemente sistémicas (45%), de las cuáles 38.5% fueron graves consistentes en anafilaxia (grado 2), seguidas por reacciones cutáneas (24%), relacionadas con la infusión (21%) y retardadas (10%). Más de la mitad de los episodios se produjeron en el primer ciclo de tratamiento (52%).

Fármaco	Prick test positivo, n (%)	Prueba intradérmica positiva, n (%)
Rituximab	5%	35%
Otros mAbs	0%	44,4%

Nota: Otros mAbs incluye obinutuzumab, brentuximab, cetuximab y pembrolizumab.

Tabla 1. Resultado de pruebas cutáneas

Respecto a las pruebas cutáneas, para rituximab el prick test fue positivo en el 5% de los pacientes y las pruebas intradérmicas positivas en el 35%. Para el resto de los fármacos, el prick test fue negativo en el 100% y las pruebas intradérmicas positivas en el 44.4%.

Todos los pacientes recibieron premedicación antes del procedimiento. El fármaco se reintrodujo mediante protocolos de desensibilización en 27 pacientes (protocolo de 12 pasos en 25 casos y 16 pasos en 2).

Durante la desensibilización, 14 pacientes presentaron reacciones leves-moderadas, lo que obligó a suspender el tratamiento en 7 de ellos. En los restantes, se consiguió una tolerancia media de 5,9 dosis adicionales. Además, en 2 pacientes tratados con rituximab y pembrolizumab respectivamente, se realizó un test de provocación (challenge) controlado con tolerancia completa sin necesidad de realizar protocolo de desensibilización.

4. DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman que la desensibilización a mAbs constituye una estrategia esencial en onco-hematología, pues permite la continuación de tratamientos de primera línea en pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad. La tasa de éxito observada en nuestra cohorte es consistente con lo descrito en la evidencia internacional, en las que más del 85-99% de los pacientes logran completar múltiples ciclos de tratamiento tras protocolos de desensibilización estandarizados con tasas de éxito y seguridad muy elevadas (4,6).

Un hallazgo relevante fue que la mayoría de las reacciones se produjeron en el primer ciclo de administración (52%). Este patrón ha sido ampliamente descrito en la literatura, especialmente con rituximab (8). El mayor riesgo de reacciones inmediatas en la primera exposición se relaciona principalmente con dos mecanismos: la liberación masiva de citocinas y las vías mediadas y no mediadas por inmunoglobulina E (IgE). En el caso de rituximab, la alta carga tumoral y la rápida lisis de células B pueden inducir una liberación abrupta de citocinas (como IL-6 y TNF-α), lo que explica la alta frecuencia de reacciones en la primera infusión, típicamente clasificadas como síndrome de liberación de citocinas (1,7). Por otro lado, las reacciones tipo I (anafilaxia) pueden ser mediadas por IgE o por mecanismos no IgE, y aunque clásicamente requieren sensibilización previa, se han documentado reacciones inmediatas en la primera exposición, probablemente por anticuerpos preformados o reactividad cruzada (1,7,8).

Respecto a la gravedad de las reacciones, en nuestra serie el 38.5% cumplían criterios de anafilaxia, proporción que coincide con lo reportado en estudios multicéntricos, donde entre un 30-40% de las reacciones a mAbs presentan criterios de anafilaxia. Esto subraya la necesidad de que los procedimientos de desensibilización se realicen en entornos hospitalarios especializados. (1,3,9,10).

Las pruebas cutáneas mostraron un rendimiento variable según el fármaco. En el caso del rituximab, obtuvimos positividad en el 35% de las pruebas intradérmicas, mientras que en el prick test apenas fue positivo en un 5%. Para el resto de mAbs, las intradérmicas fueron positivas en un 44.4%. Estos hallazgos son consistentes con la sensibilidad reportada en la literatura (30-50% para rituximab) (7,11). No obstante, su valor predictivo es limitado, y la interpretación de estos resultados debe ser cautelosa: una prueba cutánea negativa no excluye el riesgo de reacción grave, y una positiva tampoco predice con certeza la recurrencia o la gravedad (11).

La mayoría de los pacientes fueron tratados mediante el protocolo estándar de 12 pasos, incluyendo algunos que habían presentado reacciones sistémicas graves. Solamente en dos casos se utilizó un esquema extendido de 16 pasos, ambos con antecedentes de reacciones sistémicas, lo que refleja la tendencia en la práctica clínica a reservar los protocolos más prolongados para pacientes de mayor riesgo o con fallos previos a desensibilizaciones más rápidas. (4, 17)

En cuanto a la seguridad, en nuestro estudio un 48% de los pacientes presentó reacciones leves-moderadas durante la desensibilización, lo que supuso suspender el procedimiento en 7 casos, en la mayoría de ellos motivado por decisión de su onco-hematólogo. En la literatura se informa que entre un 20-50% de los pacientes experimentan reacciones de grado leve a moderado (4,12). La mayoría de estas reacciones se resuelven con optimización de la premedicación, o ajuste de la velocidad de infusión, permitiendo completar el ciclo terapéutico en la mayoría de los casos. Sin embargo, la necesidad de suspender el tratamiento en algunos pacientes subraya la importancia de individualizar los protocolos de desensibilización. (13, 14).

Por último, cabe destacar que en dos pacientes se realizó un test de provocación controlado con tolerancia completa, lo que concuerda con la utilidad descrita de estas pruebas en casos seleccionados para confirmar la seguridad de la reintroducción. Es especialmente útil cuando las pruebas cutáneas muestran sensibilidad limitada y la historia clínica sugiere bajo riesgo, evitando así procedimientos de desensibilización en pacientes que realmente toleran el fármaco. (15, 16).

5. CONCLUSIÓN

La desensibilización a anticuerpos monoclonales constituye una estrategia eficaz y segura que permite continuar el tratamiento en una proporción significativa de pacientes. Nuestros hallazgos confirman que esta intervención puede minimizar las interrupciones terapéuticas, incluso tras reacciones de hipersensibilidad graves, subrayando su importancia en la práctica clínica onco-hematológica para mantener terapias de primera línea y optimizar la seguridad de los pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):159-170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29518427.
2. Hong D, Sloane DE. Hypersensitivity to monoclonal antibodies used for cancer and inflammatory or connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jul;123(1):35-41. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.015. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31028896.
3. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;150(6):1333-1393. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.028.
4. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1259-66. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.009. PMID: 19910036.
5. Kuo JC, Hawkins C, Yip D. Treatment outcomes of rapid desensitisation protocols for chemotherapeutic agents and monoclonal antibodies following hypersensitivity reactions. *Intern Med J*. 2014 May;44(5):442-9. doi: 10.1111/imj.12320. PMID: 24393214.
6. Noyola-Pérez A, González-Díaz SN, Macouzet-Sánchez C, Alanís-Alvarez JM, Muñoz-Silva V, Guzmán-Avilán RI, Macías-Weinmann A, De Lira-Quezada CE, Acuña-Ortega N, Morais-Almeida M, Ansotegui IJ. One-bag protocol for cancer drug hypersensitivity: A meta-analysis of safety and effectiveness. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025 Jul 5:S1081-1206(25)00339-4. doi: 10.1016/j.anai.2025.06.034. Epub ahead of print. PMID: 40623523.
7. Wong JT, Long A. Rituximab Hypersensitivity: Evaluation, Desensitization, and Potential Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov-Dec;5(6):1564-1571. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.004. PMID: 29122155.

8. Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May-Jun;5(3):600-609. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.001. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28110056.
9. Labella M, Castells M. Hypersensitivity reactions and anaphylaxis to checkpoint inhibitor-monoclonal antibodies and desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jun;126(6):623-629. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.008. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33781937.
10. Bonamichi-Santos R, Castells M. Desensitization for Drug Hypersensitivity to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45):6870-6880. doi: 10.2174/1381612822666161025154506. PMID: 27784245.
11. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In Practice. 2020;8(9S):S16-S116. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006.
12. Liang L, Oh HK, Lee JH, Park JW, Park KH. Rapid desensitization in patients with immediate hypersensitivity to antineoplastic drugs: Clinical outcomes and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025 Aug;135(2):218-225.e2. doi: 10.1016/j.anai.2025.05.010. Epub 2025 May 23. PMID: 40414285.
13. Caiado J, Castells MC. Update on Desensitization to Chemotherapeutics and Biologicals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025 Jul 24:S1081-1206(25)00372-2. doi: 10.1016/j.anai.2025.07.018. Epub ahead of print. PMID: 40714312.
14. Madrigal-Burgaleta R, Guzman-Melendez MA, Alvarez-Cuesta E. Drug allergy desensitization is not a unique recipe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022 Jun 1;22(3):167-174. doi: 10.1097/ACI.0000000000000821. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35152228.
15. Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E. A Large Single-Hospital Experience Using Drug Provocation Testing and Rapid Drug Desensitization in Hypersensitivity to Antineoplastic and Biological Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb;7(2):618-632. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.031. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30098410.
16. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, Scherer Hofmeier K, Chiriac AM, Cernadas J, Caubet JC, Brockow K. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024 Mar;79(3):565-579. doi: 10.1111/all.15996. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38155501.
17. Caiado J, Brás R, Paulino M, Costa L, Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunoallergy clinic: Outcomes and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Sep;125(3):325-333.e1. doi: 10.1016/j.anai.2020.04.017. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353405.

DE LA SOSPECHA A LA CERTEZA: PAPEL DECISIVO DE LA PROVOCACIÓN A MEDIO DE CONTRASTE RADIOLÓGICO

S. Muñoz Bolaños¹, B. Isabel Sáez Salas¹,
V. Sáiz Sánchez¹, L. Santacreu Cabeza¹,
S. Rodríguez Cano¹ y B. Ruiz León^{1,2}

¹ UGC Alergología

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

² Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de
Córdoba (IMIBIC)

Universidad de Córdoba, Córdoba, España

1. INTRODUCCIÓN

Los medios de contraste yodados (MCY) se introdujeron en la práctica clínica desde principios del siglo XX y con el avance de la ciencia, las nuevas tecnologías, su uso se ha vuelto una herramienta fundamental en las pruebas radiológicas, intervenciones mínimamente invasivas y procedimientos terapéuticos guiados por imagen entre otras (1).

El incremento del uso de MCY en la práctica clínica diaria, también con lleva de igual forma a un aumento en la prevalencia de los eventos adversos por la administración de los mismo. ya se por reacciones de hipersensibilidad o reacciones tóxicas (2). Aunque la prevalencia global de reacciones adversas a los medios de contraste yodados continúa siendo baja, las reacciones de hipersensibilidad inmediatas se estiman alrededor del 0,18 %, y las moderadas a graves en apenas 0,02 % (3 , 4).

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son una causa importante de morbilidad, limitan las opciones terapéuticas y, en casos graves como la anafilaxia o síndrome cutáneos graves, pueden ser potencialmente mortales. El diagnóstico se basa fundamentalmente en una historia clínica detallada, evaluando la cronología de los síntomas en relación con la administración del fármaco, la descripción de las manifestaciones clínicas y los antecedentes de exposiciones previas.

Las manifestaciones adversas relacionadas con los MCY pueden dividirse en tres grupos: a) aquellas que no corresponden a reacciones alérgicas, b) toxicidades dosis-dependientes asociadas con la composición química de los MCY, y c) reacciones de hipersensibilidad (HSR)(5).

Las reacciones adversas a los contrastes yodados representan un desafío clínico significativo debido a su imprevisibilidad, potencial gravedad y el impacto que generan en la seguridad del paciente y la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

El uso de pruebas cutáneas y, en especial, de las pruebas de exposición controlada (TEC), resulta clave para verificar la tolerancia o alternativas seguras al medio de contraste responsable. Las guías europeas actualizadas sugieren incorporar estas evaluaciones en esquemas uniformes que garanticen un diagnóstico preciso y eviten episodios posteriores(5).

Presentamos los resultados de cinco pacientes valorados en nuestro servicio a los que se le ha realizado un test de exposición controlada según el protocolo de nuestro hospital.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron aleatoriamente cinco pacientes atendidos en el servicio de alergología, del Hospital universitario Reina Sofia de Córdoba; todos con antecedente de reacción adversa a medios de contraste yodados. Se revisaron sus historias clínicas, incluyendo antecedentes alérgicos, descripción de la reacción y el MCY sospechoso.

En las historias clínicas se registraron el tipo de MCY administrado, el intervalo entre su aplicación y el inicio de los síntomas, la naturaleza de los síntomas y el tratamiento requerido para su resolución. Asimismo, se evaluó la posible exposición previa a MCY y la tolerancia posterior a este u otros agentes de contraste.

De acuerdo con el protocolo vigente en nuestro hospital, detallado a continuación:

- **Pruebas cutáneas (PC):** el contraste yodado debe emplearse sin diluir en la prueba por punción y diluido a 1:10 en la intradérmica. Las PC se realizan con el contraste implicado de la reacción, si se

conoce. En caso de resultado positivo, o si se desconoce el agente responsable, las pruebas deben incluir un panel de contrastes yodados compuesto por iopromida, iohexol, iodixanol, iobitridol y trometamol. Los cuales son los mas usados en nuestro hospital según un consenso que se realizó con el área de radio diagnóstico.

- **Test de exposición controlada (TEC):**
 - En pacientes con PC positivas se recomienda realizar TEC con un MCY alternativo que haya mostrado resultado negativo, con el fin de confirmar tolerancia.
 - En pacientes con PC negativas se procede al TEC con el MCY sospechoso, salvo en casos de reacciones graves o factores de riesgo que contraindiquen el procedimiento. Se aconseja la intradermorreacción con dilución 1/1 y lectura tardía (24–48 h), ya que aproximadamente un 30% de los pacientes muestran positividad con la dilución 1/10 y un 70% con la dilución 1/1.

El TEC se llevó a cabo siguiendo el protocolo descrito por Francisco Vega et al., aplicable tanto para reacciones inmediatas como retardadas. Se administraron 100 cc de contraste yodado mediante bomba de infusión: 30 cc a una velocidad de 900 cc/h (durante 2 minutos) y 70 cc a 420 cc/h (durante 10 minutos), completando la administración total en 12 minutos.

En resumen, cuando la PC fue positiva para el MCY responsable, se realizó provocación con un MCY alternativo que había resultado negativo, con el objetivo de identificar una opción segura. Todos los resultados obtenidos en las diferentes pruebas fueron registrados en una base de datos estandarizada.

3. RESULTADOS

En la Tabla 1 se resumen las características clínicas y los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas en los cinco pacientes evaluados. Se incluyen las manifestaciones clínicas iniciales, el medio de contraste yodado sospechoso, los resultados de las pruebas cutáneas y los test de exposición controlada, así como la tolerancia a alternativas en los casos en que fue necesario.

Pte	Sexo	MCY Implicado	Reacción clínica inicial	Prick Test *	1ª TEC (MCY) ³	Resultado*	2ª TEC (MCY) ³	Resultado*
1	F	Desconocido	Urticaria, estornudos	Negativo	Iobitridol	Urticaria	Iohexol	Tolerado
2	M	Desconocido	Sudoración, náuseas	Negativo	Iohexol	Tolerado	_____	_____
3	F	Desconocido	Habones	Negativo	Iopromida	Urticaria	Iobitridol	Tolerado
4	F	Iomeprol	Urticaria	Negativo	Iopromida	Urticaria	Iobitridol	Tolerado
5	F	Desconocido	Disnea	Positiva Iopromida	Iobitridol	Tolerado	_____	_____

Tabla 1 Características clínicas y resultados de pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha de hipersensibilidad a medios de contraste yodados.

Nota: 1: MCY Implicado: Medio de contraste yodado; 2: Prick Test con batería de Medios de contraste yodados usados en el HURS;3: Test de exposición controlada primer momento, 4: Resultados de test de exposición controlada.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron cutáneas (n=3), seguidas de disnea (n=1) y síntomas inespecíficos como sudoración y náuseas (n=1). En la Fig. 1 se muestran los síntomas agrupados, destacando que la afectación cutánea constituyó la presentación predominante.

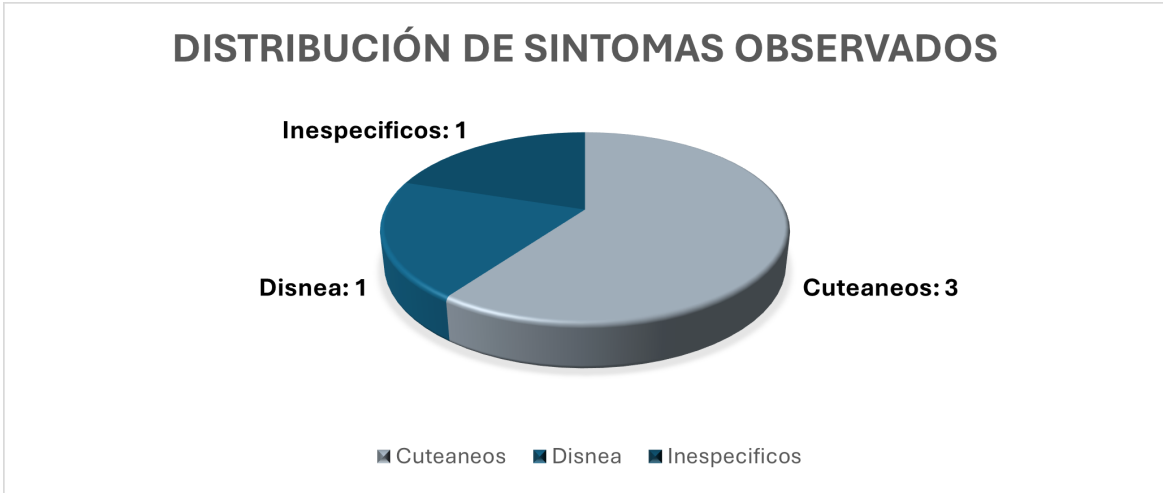


Fig. 1. Distribución de síntomas observados en los pacientes evaluados.

Se realizaron pruebas cutáneas en los cinco pacientes, incluyendo prick e intradermorreacción con nuestra batería MCY (iopromida, iohexol, iodixanol, iobitridol y trometamol. Los resultados fueron negativos en la mayoría de los casos (4/5), siendo únicamente positivo un prick test con iopramida

después de las pruebas cutáneas, se realizaron cinco pruebas de exposición controlada iniciales (primer TEC) en los pacientes evaluados. Dos de ellas correspondieron a iopromida, ambas con resultado positivo manifestado como urticaria. Con iobitridol se efectuaron dos pruebas, una positiva (urticaria) y otra negativa. Finalmente, se realizó un primer TEC con iohexol, cuyo resultado fue negativo. La Figura 2 muestra la distribución de los resultados del primer TEC según el medio de contraste yodado administrado.

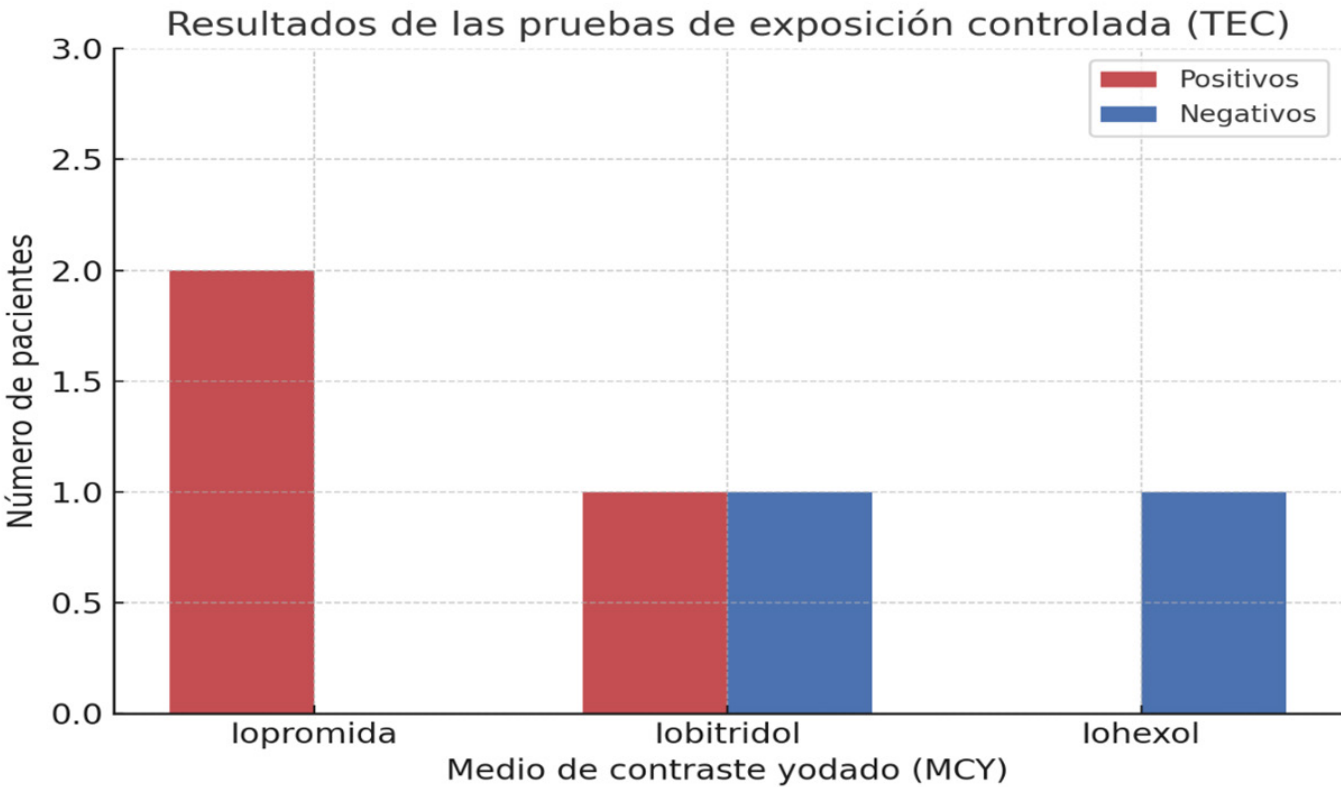


Fig. 2. Resultados del primer test de exposición controlada (TEC) con diferentes medios de contraste yodados.

En los pacientes con resultados positivos en el primer TEC, se procedió a la administración controlada de un medio de contraste alternativo. Los dos casos con reacción a iopromida toleraron iobitridol sin incidencias, mientras que el paciente con reacción a iobitridol toleró iohexol.

En conjunto, los hallazgos mostraron resultados positivos en algunos pacientes durante el primer TEC, mientras que los segundos TEC permitieron identificar alternativas seguras en todos los casos evaluados.

4. DISCUSIÓN

El incremento en el uso de estudios radiológicos ha traído consigo un aumento paralelo de las sospechas de reacciones adversas a medios de contraste yodados. Sin embargo, se sabe que una gran parte de estos episodios no corresponden a verdaderas reacciones de hipersensibilidad, lo que hace necesario aplicar una metodología diagnóstica rigurosa y escalonada (1,6,7).

En nuestra serie, las pruebas cutáneas tuvieron un rendimiento limitado, con solo un caso positivo. Este hallazgo es consistente con lo reportado en la literatura, donde la sensibilidad de estas pruebas es baja, particularmente en las reacciones no inmediatas(2,4). Aun así, cuando se realizan en el intervalo óptimo (entre 2 y 6 meses tras la reacción), su utilidad puede aumentar, aunque por sí solas no permiten descartar la hipersensibilidad(6,7).

El test de exposición controlada se confirma como el estándar de oro en la práctica clínica, ya que permite tanto confirmar el diagnóstico como identificar contrastes alternativos seguros. Las guías europeas y americanas coinciden en que, incluso con pruebas cutáneas negativas, el TEC es el método más fiable para descartar hipersensibilidad y garantizar la seguridad en exposiciones futuras(1,6–8). Además, estudios recientes han demostrado la seguridad y eficacia de protocolos que incluyen desafíos parenterales rápidos a dosis completas con el fin de buscar contrastes alternativos en pacientes con reacciones previas(5).

Desde el punto de vista clínico, contar con un contraste alternativo tolerado es fundamental para asegurar la continuidad de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Este aspecto cobra aún más relevancia considerando que las estrategias de premedicación no siempre previenen las reacciones, por lo que la confirmación de tolerancia mediante TEC resulta indispensable(2,8,9).

Aunque nuestra serie es pequeña y unicéntrica, sus hallazgos son coherentes con experiencias nacionales y europeas que destacan la importancia de protocolos homogéneos y estandarizados para la evaluación de pacientes con sospecha de hipersensibilidad a MCY(2,10,11).

5. CONCLUSIONES

- La prevalencia de sospechas de reacciones adversas a los medios de contraste yodados se encuentra en aumento, lo que exige la implementación de protocolos diagnósticos homogéneos y basados en la evidencia.
- En nuestra serie, las pruebas cutáneas mostraron baja sensibilidad, con un único caso positivo, lo que concuerda con la literatura y subraya la necesidad de no considerarlas como método exclusivo de diagnóstico.

• El test de exposición controlada se consolidó como la herramienta diagnóstica más fiable, al permitir reproducir reacciones en condiciones controladas y, sobre todo, identificar contrastes alternativos seguros.

• La identificación de un medio de contraste alternativo tolerado en pacientes con reacciones positivas constituye un elemento esencial para garantizar la seguridad en futuras exploraciones y reducir la ansiedad de los pacientes.

• A pesar de que se trata de una serie pequeña y unicéntrica, los hallazgos son consistentes con experiencias nacionales y europeas, reforzando la necesidad de protocolos estandarizados para el abordaje de la hipersensibilidad a MCY en la práctica clínica.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Molen AJ, van de Ven AAJM, Vega F, Dekkers IA, Geenen RWF, Bellin MF, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: Part 1. Management of immediate and non-immediate hypersensitivity reactions in adults. Updated guidelines by the ESUR Contrast Media Safety Committee. European Radiology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2025.
2. Losa F, Paoletti G, Borgonovo L, Buta F, Merli S, Nannipieri S, et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Narrative Review of Current Evidence and Clinical Challenges. Vol. 13, Healthcare (Switzerland). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
3. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to IV nonionic iodinated contrast material in children. American Journal of Roentgenology. 2007 Jun;188(6):1643–7.
4. Doña I, Bogas G, Salas M, Testera A, Moreno E, Laguna JJ, et al. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media. Front Pharmacol. 2020 Sep 23;11.
5. Vega F, Múgica MV, Bazire R, Argíz L, Belver MT, Frieria A, et al. Adverse reactions to iodinated contrast media: Safety of a study protocol that includes fast full-dose parenteral challenge tests searching for an alternative contrast media. Vol. 50, Clinical and Experimental Allergy. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 271–4.
6. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 May 1;76(5):1325–39.
7. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. Vol. 26, Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. ESMON Publicidad S.A.; 2016. p. 144–55.
8. Wang C, Ramsey A, Lang D, Copaescu AM, Krishnan P, Kuruvilla M, et al. Management and Prevention of Hypersensitivity Reactions to Radiocontrast Media: A Consensus Statement From the American College of Radiology and the American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology. Vol. 13, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2025. p. 1029–47.

9. Palma. Allergology and Clinical Immunology Journal of Simposio Internacional Alergología Personalizada: Inmunoterapia Y Alergia A Los Medicamentos. Available from: www.jiaci.org

10. Salinero MA, Gutiérrez-Argumosa SB, Albaladejo GN, Fernández PE, Nieto NA, Ingelmo RA. Estudio descriptivo de pacientes con reacciones por medios de contraste radiológico iodado. Vol. 33, Comunicaciones Orales J Investig Allergol Clin Immunol. 2023.

11. De La Fuente G, Solis YK, Viteri V, De LA, Cano M. Alergia a contrastes yodados: experiencia de práctica clínica habitual en un hospital de tercer nivel. Vol. 34, J Investig Allergol Clin Immunol. 2024.



ALERGIA CUTÁNEA

25

Creado por
ALERGOSUR
en Andalucía en torno a la Alergología

ALERGIA CUTÁNEA

**B. I. Sáez Salas, V. Sáiz Sánchez, S. Gómez Pérez,
P. Serrano Delgado y B. Ruiz Leónz**

**UGC Inmunología y Alergología
Sección Alergología, Hospital Universitario Reina Sofía,
Córdoba**

1. URTICARIA Y ANGIOEDEMA

1.1 INTRODUCCIÓN

La urticaria se caracteriza por la aparición brusca de habones eritematosos, pruriginosos y evanescentes. El angioedema consiste en un edema profundo de la dermis/submucosa, a veces doloroso, que suele afectar párpados, labios u otras áreas laxas. Ambas manifestaciones cutáneas pueden coexistir. Aunque generalmente las lesiones individuales remiten en horas, la urticaria puede cronificarse (duración >6 semanas) o ser espontánea o inducible.(1).

Se estima que hasta un 20% de la población presentará un episodio de urticaria aguda en algún momento de su vida (1)

La urticaria inducible se clasifica, a su vez, en dermatografismo sintomático, urticaria por frío, urticaria retardada por presión, urticaria solar, urticaria por calor, angioedema vibratorio, urticaria colinérgica, por contacto y acuagénica.

La urticaria se caracteriza por tres rasgos distintivos:

1. Una hinchazón central superficial, claramente delimitada, de tamaño y forma variables, típicamente rodeada por eritema reflejo.
2. Sensación de picor o, en ocasiones, ardor.
3. Naturaleza transitoria, la piel recupera su apariencia normal en 30 minutos-24 horas.

El angioedema se define por:

1. Una hinchazón repentina y pronunciada, eritematosa o del color de la piel, en la dermis profunda, el tejido subcutáneo o las mucosas.
2. Sensaciones de hormigueo, ardor, opresión y, en ocasiones, dolor en lugar de picor.
3. Un tiempo de resolución más lento que el de las ronchas, que puede prolongarse hasta 72 horas.(1)

En cuanto a etiología, la urticaria aguda con frecuencia es desencadenada por infecciones virales, alimentos, fármacos o picaduras. En más de la mitad de los casos agudos no se identifica un factor causal claro (idiopática). La siguiente causa identificable más frecuente es un mecanismo autoinmunitario (autoanticuerpos IgG dirigidos contra IgE o su receptor FcεRI en mastocitos) (2) (3). Otras posibles causas o factores agravantes incluyen estímulos físicos, el estrés, algunos medicamentos (AINE, opiáceos, infecciones crónicas (*Helicobacter pylori*, parasitosis) o enfermedades sistémicas; no obstante, en un alto porcentaje de casos crónicos no se logra identificar un factor etiológico (2).

1.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de urticaria se basa en la anamnesis y la exploración física, dado que no existen pruebas de laboratorio específicas para confirmarla ni biomarcadores (3).

En urticarias inducibles, se pueden realizar pruebas provocativas dirigidas (prueba del cubito de hielo o test de esfuerzo). En la UCE, se recomienda una evaluación básica para descartar causas subyacentes: hemograma, función tiroidea/autoinmunidad y marcadores inflamatorios. En la mayoría de los casos, estos estudios resultan normales.

El angioedema asociado a urticaria suele diagnosticarse clínicamente. Es importante diferenciar el angioedema mediado por mastocitos (a menudo con urticaria concurrente y buena respuesta a antiH1) de otras formas no mediadas por mastocitos (bradicinérgico), que cursan sin habones y no responden a la medicación habitual.

1.3. TRATAMIENTO

El manejo de la urticaria está orientado a aliviar el prurito y prevenir nuevas lesiones.

El objetivo es tratarla hasta desaparición de la enfermedad. El abordaje terapéutico incluye: identificación y evitación de factores desencadenantes y el uso de tratamiento farmacológico (aumentando o disminuyendo el algoritmo de tratamiento según la evolución).

Según las guías internacionales, el tratamiento de primera línea son los antihistamínicos de segunda generación en dosis estándar diarias(2). En casos de respuesta subóptima, las guías sugieren aumentar la dosis del antihistamínico (x4 la dosis habitual) (2). Si aun así la urticaria permanece activa, se consideran terapias de segunda línea: omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE que ha demostrado alta efectividad en UCE (4). Otra opción en casos severos resistentes es la ciclosporina A, empleada a dosis bajas, valorando riesgo-beneficio. En urticaria aguda grave o exacerbaciones importantes, a veces se utilizan corticoides sistémicos; no obstante, el uso crónico de corticoides orales debe evitarse por sus efectos secundarios.(2)

Medidas no farmacológicas útiles incluyen eliminar o minimizar factores desencadenantes identificados. Es importante educar al paciente sobre el manejo de futuros episodios. Si el angioedema compromete la vía aérea se debe tratar como emergencia, aunque esto es infrecuente.(5).

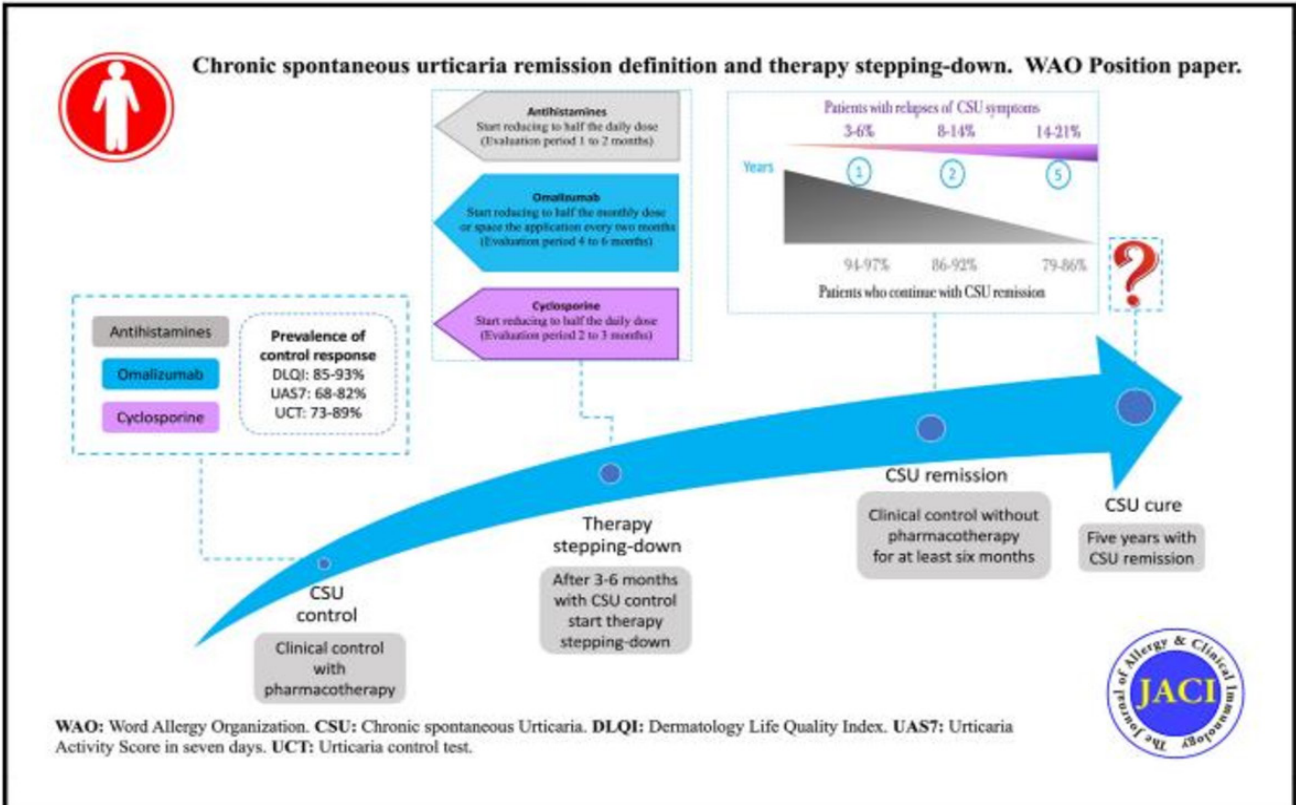


Figura 1. Urticaria crónica

2. ANGIOEDEMA POR DÉFICIT DE C1-INIHIBIDOR

2.1 INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) por déficit de C1-inhibidor es una enfermedad genética rara, autosómica dominante, caracterizada por episodios recurrentes de angioedema profundo que afectan piel y mucosas, sin habones ni prurito. El AEH está mediado principalmente por la bradisinina y no responde a antihistamínicos, corticoides ni adrenalina.

2.2 CLASIFICACIÓN

En 2024, un consorcio internacional de expertos definió la clasificación unificada DANCE (Definition, Acronyms, Nomenclature and Classification of Angioedema), con el objetivo de estandarizar la terminología y tipología de los angioedemas. Se divide en varias categorías etiopatogénicas(6):

- AEH por deficiencia de C1 inhibidor (HAE-C1INH): comprende los tipos clásicos conocidos como HAE-C1INH tipo 1 y tipo 2, causados por la deficiencia cuantitativa o funcional del inhibidor de C1. También se incluyen aquí las formas de angioedema adquirido por deficiencia de C1-INH, dado que clínicamente comparten. La distinción entre estas categorías es fundamental en la práctica clínica. En el AEH-C1INH se observan niveles bajos de complemento C4 y deficiencia de C1INH.
- AEH con inhibidor de C1 normal (HAE-nC1INH): agrupa a los subtipos hereditarios de angioedema con niveles y función de C1INH normales (AE-FXII, AE-PLG, AE-KN, AE-UNK). Estas variantes se designan usando acrónimos que indican el gen afectado en cada caso.
- Angioedema inducido por fármacos (AE-DI): Causado por medicamentos como IECA, AINE, IDPP-IV, estrógenos o activadores del plasminógeno tisular.
- Angioedema de causa desconocida (AE-UNK): Incluye entidades como el angioedema episódico con eosinofilia(EAE), caracterizado por ataques impredecibles, eosinofilia periférica y, a veces, fiebre o urticaria.
- Angioedema por disfunción endotelial (AE-VE): Resulta de un aumento de la permeabilidad vascular por anomalías endoteliales, como en el síndrome de fuga capilar sistémica idiopática.

Subtipo	Gen afectado	Mecanismo propuesto	Características clínicas destacadas
HAE-FXII	<i>F12</i>	Aumento de la activación del factor XII, estimulado por estrógenos	Más frecuente en mujeres, empeora con anticonceptivos o embarazo; edema facial común
HAE-PLG	<i>PLG</i>	Mutación en plasminógeno → aumento de actividad fibrinolítica y liberación de bradiquinina	Frecuente edema de lengua; buena respuesta a icaibant
HAE-KNG1	<i>KNG1</i>	Activación anómala del cininógeno de alto peso molecular (HMWK)	Clínica similar a los tipos clásicos
HAE-ANGPT1	<i>ANGPT1</i>	Disfunción de angiopoyetina-1 → aumento de permeabilidad vascular	Muy raro; puede asociarse a alteraciones vasculares endoteliales
HAE-MYOF	<i>MYOF</i>	Alteración en señalización del VEGF por disfunción de mioferlina	Angioedema mediado por aumento de permeabilidad vascular
HAE-HS3ST6	<i>HS3ST6</i>	Disminución de la regulación endotelial de HMWK → más bradiquinina	Identificado en familias aisladas; cuadro clínico indistinguible
HAE-DAB2IP	<i>DAB2IP</i>	Disregulación de la señalización del VEGF en endotelio	Subtipo en investigación; extremadamente raro
HAE-UNK	Desconocido	Sin mutación identificada	Diagnóstico clínico ante alta sospecha y pruebas normales

Tabla 1. Mutaciones de AEH con C1-INH normal (HAE-nC1INH)

Clínicamente, el AEH se manifiesta con episodios recurrentes de edema no pruriginoso que afecta típicamente extremidades, rostro, genitales, tubo digestivo y, en casos graves, la laringe. Los ataques suelen durar 2-5 días. Los factores desencadenantes comunes de las crisis incluyen traumatismos mínimos, infecciones virales, estrés emocional, cambios hormonales y ciertos medicamentos (estrógenos, IECA)(7). Es frecuente que no haya urticaria asociada. Dada la posibilidad de edema laríngeo potencialmente mortal, el AEH requiere un manejo especializado y acceso rápido a tratamiento durante los ataques por especialistas entrenados.

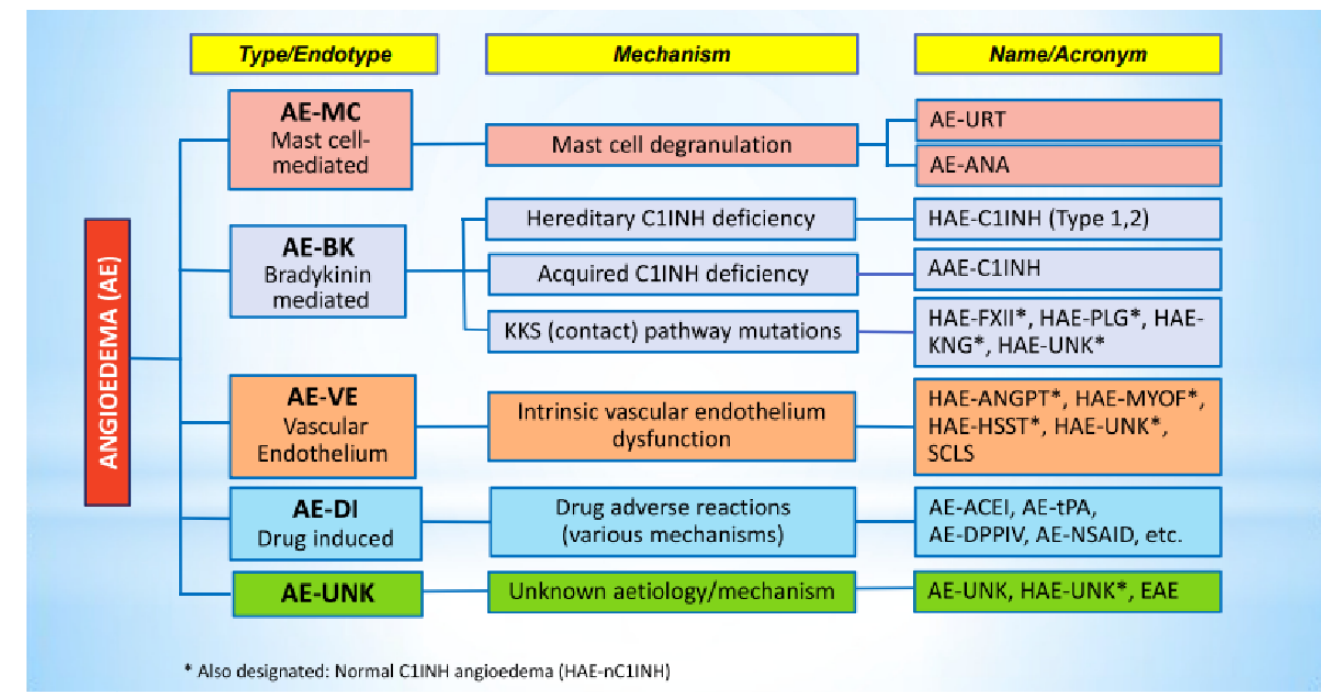


Figura 2 Nueva Clasificación Angioedema

2.3. DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar ante episodios recurrentes de angioedema sin urticaria, especialmente si comienzan en infancia/adolescencia o si hay antecedente familiar. El diagnóstico se confirma mediante estudio del complemento: típicamente se encuentra C4 bajo y anomalías en el C1-INH (8).

En AEH tipo I, los niveles antigénicos de C1-INH estarán disminuidos (<50% de lo normal); en tipo II, el nivel puede ser normal o elevado pero su actividad funcional está reducida marcadamente. En ambos subtipos la mutación implicada será SERPING1. En AEH con C1-INH normal, las pruebas de complemento resultan normales, por lo que el diagnóstico se basa en la clínica y en pruebas genéticas.

En casos de angioedema adquirido, los niveles de C1-INH también están bajos pero suele haber C1q disminuido y se investiga la presencia de patologías asociadas.

El diagnóstico genético constituye la única herramienta definitiva para confirmar esta enfermedad rara, permitiendo identificar con precisión la mutación causal y clasificar adecuadamente el subtipo implicado.

2.4. TRATAMIENTO

El manejo del angioedema hereditario tiene tres pilares: tratamiento de las crisis agudas, profilaxis a corto plazo y profilaxis a largo plazo.

- Indicaciones de tratamiento:
 - Crisis agudas: Indicado en todo episodio sintomático de angioedema, especialmente si afecta zonas de riesgo como vía aérea o abdomen. El objetivo es acortar la duración del ataque y prevenir complicaciones. Debe administrarse lo antes posible.
 - Profilaxis a corto plazo: Se recomienda antes de procedimientos médicos o quirúrgicos que puedan desencadenar un ataque. Está indicada especialmente en pacientes con antecedentes de crisis post-trauma o en intervenciones que afecten la cabeza y el cuello.
 - Profilaxis a largo plazo: Indicada en pacientes con crisis frecuentes, graves, o que comprometen la calidad de vida, así como en aquellos con riesgo elevado de edema laríngeo. La elección depende de la severidad, perfil de seguridad y preferencia del paciente.
- Tratamientos disponibles
 - Crisis agudas: Ante un episodio de angioedema el fármaco de elección es el concentrado de C1-INH derivado de plasma humano (o la forma recombinante), administrado por vía intravenosa. Otra opción eficaz es Icatibant, un antagonista de los receptores de bradicinina B2, que se administra vía subcutánea y produce mejoría rápida. En algunos países también se dispone de Ecallantida (inhibidor de la calicreína plasmática) para el tratamiento agudo, aunque en España no está comercializado. Si existe compromiso de vía aérea, se manejará como emergencia médica: asegurar vía aérea y suministrar de inmediato concentrado de C1INH o Icatibant.(8).
 - Profilaxis a corto plazo: Se recomienda administrar dosis altas de andrógenos atenuados (danazol) unos días antes del evento, o preferiblemente una infusión de C1INH iv 1-2 horas antes del procedimiento.
 - Profilaxis a largo plazo (PLP): Tradicionalmente se han utilizado andrógenos atenuados (danazol, estanozolol) a dosis mínimas efectivas continuamente, logrando reducir la frecuencia de ataques al aumentar la síntesis hepática de C1INH. Sin embargo, los andrógenos producen efectos adversos importantes a largo plazo por lo que su uso crónico debe ser vigilado. Se desaconseja en niños y mujeres embarazadas.

En los últimos años, el tratamiento de AEH ha avanzado notablemente con la introducción de nuevas terapias dirigidas

- Lanadelumab: anticuerpo monoclonal humano contra la calicreína plasmática, ha demostrado reducir de forma dramática la frecuencia de ataques de AEH en ensayos clínicos(9). Está aprobado para profilaxis a largo plazo en pacientes mayores de 12 años con AEH.
- Concentrado C1INH: administrado bisemanalmente.
- Ácido tranexámico: se puede emplear cuando los andrógenos están contraindicados (embarazo, niñez) o como coadyuvante; su perfil de seguridad es mejor, aunque su eficacia preventiva es más modesta.
- Bertralstat: inhibidor de la calicreína plasmática. Su principal ventaja es la administración oral una vez al día, mejorando la adherencia. Ha demostrado una reducción significativa en la frecuencia de ataques de AEH, con un perfil de seguridad favorable (9).

La elección de la profilaxis depende de la disponibilidad, coste y preferencia del paciente, considerando siempre la calidad de vida. Todos los pacientes con PLP deben ser monitorizados de forma rutinaria para evaluar la actividad de la enfermedad, su impacto en la calidad de vida y el nivel de control alcanzado, con el fin de ajustar la dosis e intervalo de administración del tratamiento según sus necesidades individuales. Esta monitorización permite optimizar los resultados terapéuticos y minimizar la carga de enfermedad. Como recomiendan las guías internacionales (8), la PLP debe ser un proceso dinámico y personalizado, adaptado a la evolución clínica de cada paciente.

En los pacientes con AEH, es fundamental realizar una evaluación estructurada de la enfermedad para guiar el manejo terapéutico. Esta debe incluir la estimación de la gravedad clínica —aunque no existe actualmente una escala validada específica—, así como la actividad de la enfermedad, que puede medirse mediante herramientas como el Angioedema Activity Score (AAS) o el HAE-AS. También debe valorarse el impacto sobre la calidad de vida, utilizando cuestionarios como el HAE-QoL o el AE-QoL, y el nivel de control de la enfermedad, evaluado con escalas como el Angioedema Control Test (AECT).

Fármaco	Denominación comercial	Mecanismo de acción	Administración
Concentrado C1-INH plásmático	Cinryze®/Berinert®	Reemplazo C1-INH	IV
Concentrado C1-INH recombinante	Ruconest®	Reemplazo C1-INH	IV
Icatibant	Fyrazyr®	BR2	Subcutáneo
Ecallantida	Kalbitor®	Calicreína	Subcutánea

Tabla 2.1 Tratamiento crisis aguda para angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor

Fármaco	Denominación comercial	Mecanismo de acción	Administración
Danazol/Estanazol	Danatrol®/Winstrol®	Aumento síntesis hepática C1.-INH	Oral
Concentrado C1-INH plásmático	Cinryze®/Berinert®	Reemplazo C1-INH	IV
Concentrado C1-INH recombinante	Ruconest®	Reemplazo C1-INH	IV

Tabla 2.2 Tratamientos para profilaxis a corto plazo para angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor

Fármaco	Denominación comercial	Mecanismo de acción	Administración
Danazol/Estanazol	Danatrol®/Winstrol®	Aumento síntesis hepática C1.-INH	Oral
Ácido tranexámico	Amchafibrin®	Reducción fibrinólisis	Oral
Concentrado C1-INH derivado plasmático	Berinert®	Reemplazo C1-INH	Subcutáneo/3-4 días
Lanadelumab	Takhzyro®	Calicreína	Subcutáneo/ 2 semanas
Beroltrastat	Orladeyo®	Calicreína	Oral

Tabla 2.3 Tratamientos para profilaxis a largo plazo para angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor

3. DERMATITIS DE CONTACTO

3.1 INTRODUCCIÓN

La dermatitis de contacto es una reacción inflamatoria de la piel desencadenada por la exposición a sustancias externas. Es una dermatosis muy frecuente —se estima que afecta aproximadamente al 15–20% de la población general en algún momento— y representa una causa importante de consulta dermatológica y ocupacional (10). Existen dos variantes principales de dermatitis de contacto:

- Dermatitis irritativa por contacto: es la más común (80%). Resulta de la acción directa de irritantes físicos o químicos sobre la piel, sin mediación inmunológica. Cualquier persona puede desarrollarla, aunque factores como alteraciones de la barrera cutánea, atopia o exposiciones repetidas incrementan el riesgo. Ejemplos típicos son la dermatitis de las manos por lavado excesivo o la dermatitis irritativa del pañal en lactantes. Clínicamente suele manifestarse con eritema, sequedad, fisuras y sensación de ardor o escozor más que prurito intenso.
- Dermatitis alérgica de contacto (DAC): corresponde al ~20% de las DC(10). Es una reacción de hipersensibilidad tipo IV en individuos previamente sensibilizados a un alérgeno de contacto. Tras nuevas exposiciones, se desencadena una respuesta inflamatoria cutánea en el área de contacto. Solo personas con predisposición inmunológica desarrollarán DAC. Los alérgenos de contacto más frecuentes incluyen metales (níquel, cobalto, cromatos), fragancias y perfumes, conservantes (mezcla de isotiazolinonas en cosméticos), tintes como la parafenilendiamina (tinturas de cabello), látex y resinas epoxi. La distribución de las lesiones suele dar la pista del agente causal. Cabe destacar que la DAC aparece solo tras un período de sensibilización previa (días a años), y una vez establecida, pequeñas cantidades del alérgeno pueden desencadenar brotes en el futuro.(11)

3.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de dermatitis de contacto se basa en la correlación clínica entre la distribución del eccema y la historia de exposición a alguna sustancia sospechosa. En la dermatitis irritativa, a menudo basta con identificar el irritante y la mejora tras evitarlo para confirmar la causa. En la dermatitis alérgica de contacto, las pruebas epicutáneas son el método de referencia para identificar el alérgeno responsable (12). Estas pruebas consisten en aplicar sobre la espalda parches que contienen pequeñas cantidades de alérgenos estandarizados que se dejan en contacto 48 horas; luego se realizan lecturas de la reacción cutánea a las 48h y 96h. Una prueba positiva se manifiesta por un eccema localizado en el sitio del alérgeno, indicando sensibilización.

3.3. TRATAMIENTO

El pilar fundamental en la dermatitis de contacto es la evitación del agente causal. Una vez identificado el irritante o alérgeno responsable, se debe eliminar su contacto con la piel del paciente: esto puede implicar cambios de productos, uso de equipo de protección en exposiciones ocupacionales o incluso cambio de trabajo si fuera inevitable la exposición. La mejoría suele ocurrir en días a semanas tras la evitación, aunque en sensibilizaciones permanentes habrá que extremar precauciones de por vida.

Para tratar la fase aguda del eccema de contacto, el objetivo es reducir la inflamación y aliviar los síntomas. Las cremas o ungüentos de corticoesteroides tópicos constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico, por su potente efecto antiinflamatorio local. Se elige la potencia del corticoide según la severidad de las lesiones y la zona afectada: corticoides de baja potencia (hidrocortisona 1% u otros) para áreas sensibles como cara o pliegues, y corticoides de potencia media-alta (betametasona, mometasona) para eczemas crónicos en piel gruesa como manos.

4. DERMATITIS ATÓPICA

4.1 INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA), es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, pruriginosa y recidivante, que suele comenzar en la primera infancia. Es la dermatosis crónica más frecuente en niños: afecta hasta a un 15–20% de la población infantil en países desarrollados, y alrededor del 5–10% de adultos. Su prevalencia global ha aumentado en las últimas décadas, especialmente en áreas urbanas, probablemente por factores ambientales asociados al estilo de vida occidental. La DA forma parte de las llamadas “enfermedades atópicas” (junto con la rinitis alérgica y el asma), compartiendo un trasfondo de predisposición genética a respuestas de hipersensibilidad mediadas por IgE. De hecho, entre un 70–80% de los niños con DA tienen antecedentes personales o familiares de atopia. (13)

La DA típicamente inicia temprano: aproximadamente 60% de los casos debutan en el primer año de vida, y hasta 85% antes de los 5 años de edad. En alrededor del 10–20% de los pacientes, la dermatitis persiste en la vida adulta o reaparece tras periodos de remisión, pudiendo incluso iniciarse por primera vez en la adolescencia o adultez.

La patogenia de la DA es compleja y multifactorial. Intervienen factores genéticos (p. ej., mutaciones en el gen FLG que codifica filagrina, importantes en la función barrera), alteraciones inmunológicas (predominio de respuesta Th2 y producción de IgE específica frente a alérgenos ambientales y alimentarios), disfunción de la barrera cutánea (piel seca, pérdida de lípidos epidérmicos) y factores ambientales (clima, contaminación, infecciones, irritantes cutáneos). Esta combinación lleva a una piel muy susceptible, en la que estímulos mínimos desencadenan inflamación. El prurito intenso es un signo cardinal que perpetúa el ciclo inflamatorio.

4.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de dermatitis atópica es fundamentalmente clínico y se basa en la presencia de eccema crónico pruriginoso con morfología y distribución características según la edad, junto con antecedentes personales o familiares de atopia.

En lactantes (3–6 meses) predominan placas eritematosas exudativas y costrosas en mejillas, cuero cabelludo y superficies extensoras; en niños de 2 años a la pubertad el eczema se localiza habitualmente en pliegues (codos, huecos poplíteos, muñecas, tobillos) con liquenificación; y en adolescentes y adultos puede extenderse también a manos, párpados, región perioral y parte superior del tronco. Las lesiones agudas presentan vesículas y exudado seroso que evolucionan a costras y descamación, mientras que las fases crónicas muestran piel seca, engrosamiento y fisuras.

No existe prueba de laboratorio diagnóstica específica: aunque a menudo se observa elevación de IgE y pueden identificarse sensibilizaciones alimentarias o ambientales, las pruebas alérgicas solo se emplean de forma selectiva. Se apoyan en los criterios clínicos de Hanifin y Rajka (o refinados de Williams), que combinan criterios mayores (prurito, distribución típica, cronicidad, atopia) y menores (xerosis, signo de Dennie–Morgan, pitiriasis alba, elevación de IgE, etc.) para confirmar el diagnóstico.

4.3 TRATAMIENTO

El abordaje se centra en restaurar la barrera cutánea, controlar la inflamación y el prurito, y prevenir recaídas, por lo que la educación y los cuidados diarios son esenciales.

Como base, se recomienda una rutina de emolientes (sin fragancias) junto a medidas de higiene suave y evitar irritantes.

Para los brotes, los corticoides tópicos de potencia ajustada a la zona y duración limitada son la primera línea, pudiendo alternarse luego con un esquema proactivo intermitente. En áreas sensibles o para uso prolongado, se opta por inhibidores de calcineurina tópicos (tacrolimus o pimecrolimus). Los antihistamínicos sedantes no están recomendados ni en su forma tópica ni oral, y la fototerapia UV es útil en casos moderados recurrentes.

En dermatitis moderada-grave refractaria, se valoran inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato, azatioprina) a corto o largo plazo según tolerancia, y especialmente las terapias dirigidas: dupilumab (anti-IL-4Rα) e inhibidores de JAK (upadacitinib), que han cambiado el pronóstico al ofrecer un control prolongado con buen perfil de seguridad. Los corticoides orales quedan reservados como rescate en exacerbaciones severas. (14) (15)

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, 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 Mar;77(3):734-66.
2. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Update on the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:314-22.
3. Benedetti J. Manual Merck. 20th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2024.
4. 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;24:8765.
5. Sanchez J, Pite H, Gómez RM, Ansotegui IJ, Canonica GW, Dávila I, et al. Chronic spontaneous urticaria remission definition and therapy: stepping-down. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Dec 26 [cited 2025 Jun 23]. Available from: URL
6. Reshef A, Buttgereit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Aug;154(2):398-411.e1.
7. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602-16.
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angio-oedema—the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-90.
9. Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, Launay D, Inhaber N, Boudjemia K, et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Dec;18(1):102.
10. Garcés Sotillos MM. Dermatitis de contacto: generalidades. In: Dávila González IJ, editor. *Tratado de Alergología*. 2nd ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2022. p. 325-40.

11. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis: patient diagnosis and evaluation. J Am Acad Dermatol. 2016 May;74(5):1029-40.
12. García-Gavín J, Pérez De Diego M, Giménez-Arnau A, et al. Efficiency in patch test-ing: the number needed to test to get one relevant result as a new approach in the evaluation of baseline series. Br J Dermatol. 2020;183:391-8.
13. Langan SM. Atopic dermatitis. Lancet. 2020 Jan;396(10247):345-60.
14. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409-31.
15. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part II – non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Nov;36(11):1904-26.

EMPLEO DE LA SERIE TRUE-TEST® CON METHYLISOTHIAZOLINA Y MEZCLA PERFUMES II COMO BATERÍA ESTÁNDAR EN PRUEBAS EPICUTÁNEAS

C. Moreno López, M. C. Sánchez Hernández,
A. Gómez Garrido, B. Cuevas Cantero y
P. Guardia Martínez

UGC Alergología
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Palabras clave: Dermatitis alérgica de contacto (DAC), pruebas epicutáneas, TRUE-Test®, Metil-isotiazolinona, Mezcla Perfumes II.

Keywords: Allergic contact dermatitis (ADD), patch tests, TRUE-Test®, Methylisothiazolinone, Perfume Mixture II.

1. INTRODUCCIÓN

La dermatitis alérgica de contacto (DAC) es una reacción inflamatoria específica de la piel, debida al contacto directo de agentes externos por procesos inmunológicos de hipersensibilidad retardada (1).

El diagnóstico se fundamenta, habitualmente, en los hallazgos clínicos, el reconocimiento de los contactantes alérgicos expuestos 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 utiliza habitualmente en investigación, aunque no en la práctica habitual (2).

Es necesario realizar una historia clínica con una anamnesis detallada, que recoja los antecedentes familiares y personales; el ambiente del paciente y convivientes (domicilio, trabajo y ocio); así como si ha estado en contacto con fármacos tópicos, cosméticos, productos de higiene, plantas, ropa, calzado, etc. También, la morfología y ubicación en fases iniciales, su evolución y los tratamientos utilizados son importantes. La expresión cutánea de la DAC consiste inicialmente en eritema y edema, que evoluciona a pápulas, vesículas, exudación y/o costras con descamación. Aparecen en la zona de contacto con el agente responsable, (frecuentemente en las palmas y plantas de manos y pies) (3), donde los límites de la lesión pueden estar bien circunscritos, aunque también se pueden propagar a regiones colindantes o a zonas distales (4), a diferencia de otras enfermedades como la dermatitis irritativa de contacto. Aparece entre las 24 y 96 horas tras el contacto con el agente causal y suele acompañarse de importante prurito.

No siempre presenta una morfología característica, ya que puede similar otros tipos de reacciones no eccematosas, como las dermatitis de contacto purpúricas, pigmentadas.... (5), y por tanto en la exploración física, se debe realizar una valoración cutánea general, buscando signos 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 una herramienta clínica bien establecida para diagnosticar DAC. Se basa en la exposición de los pacientes, con historia sugestiva y clínica compatible con DAC, a los alérgenos sospechosos bajo condiciones controladas, para confirmar 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, pudiendo ampliar a una batería específica en caso de alta sospecha clínica (8).

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

La serie estándar (tanto la serie española como la serie europea) se examina regularmente (9), proponiéndose la retirada o incorporación 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 incluye además de los contactantes de la BEE, otros alérgenos que han sido propuestos y valorados para ser también incluidos. Ambas baterías son dinámicas, con actualizaciones de las baterías estándar ampliadas en torno a los 2 años, y las nacionales entre 5 y 10 años.

De igual modo, recientemente, el GEIDAC mantiene el criterio de permitir la utilización serie TRUE-Test® (Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test, Smart Practice Denmark ApS, Hillerød, Denmark), con algunos cambios en la concentración de 2 contactantes de esta serie (Cloro-metil-isotiazolinona/ metil-isotiazolinona y formaldehído) y ampliarla con una serie de alérgenos como se detallan en la Tabla 1.

CI 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 de 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)

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 añadido en la BEA si genera sensibilización en un 0,5-1% de pacientes que se han expuesto a pruebas epicutáneas con contactantes (9). Aunque este es el criterio más importante, también se plantean ámbitos clínicos concretos (como ambiente laboral y geográfico) o si es el alérgeno es emergente en países o regiones próximas. Aunque teóricamente el criterio de inclusión debería ser que dicho alérgeno tenga una relevancia presente, la subjetividad para valorar dicha relevancia hace que este parámetro se utilice como criterio secundario (12).

2. OBJETIVO

El objetivo de nuestro trabajo es analizar los resultados de las pruebas epicutáneas utilizando nuestra batería estándar (que incluye la serie TRUE-Test®, HEMA (Hidroxi-etil-metacrilato), hidroperóxido de linalool y limoneno), ampliada con 2 alérgenos: Metil-isotiazolinona y Mezcla Perfumes II que se han realizado en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena durante el periodo de mayo 2024 a marzo 2025.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio observacional transversal de manera prospectiva en el que se analizaron los resultados de pruebas epicutáneas con nuestra batería estándar (Serie TRUE-Test®, HEMA (2.0 % vas), hidroperóxido de linalool (1% vas) e hidroperóxido de limoneno (0,3% vas)) ampliada con Metil-isotiazolinona (0,2% aq) y Mezcla Perfumes II (Lyrál, Citral, Citronelol, Farnesol, Cumarina, Aldehído hexilcinámico) (14,0% vas). Se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo); la tasa de sensibilización y relevancia clínica presente de los distintos alérgenos estudiados.

4. RESULTADOS

El total de pacientes estudiados fue 166, con una edad media de 42 años y predominio del sexo femenino (77%). El porcentaje de pacientes con pruebas epicutáneas con resultado positivo fue del 57% (95/166 pacientes).

En nuestra muestra el sulfato de níquel fue el contactante con mayor tasa de sensibilización de todos los alérgenos analizados. De los 166 pacientes estudiados, 47 pacientes estaban sensibilizados a sulfato de níquel (28,3%), con una relevancia clínica presente del 53%; seguido de hidroperóxido de limoneno con una tasa de sensibilización del 7,2% (12/166) y una relevancia clínica del 50%; en tercer lugar, Cloruro de Cobalto con una tasa de sensibilización del 6,6% (11/166) y una relevancia clínica del 45%. La tasa de sensibilización encontrada en los contactantes añadidos (Metil-isotiazolinona y Mezcla Perfumes II), para ambos ha sido del 3,6% (6/166 pacientes) y una relevancia clínica del 83% (5/6 pacientes) y 66% (4/6 pacientes) respectivamente (Fig 1).

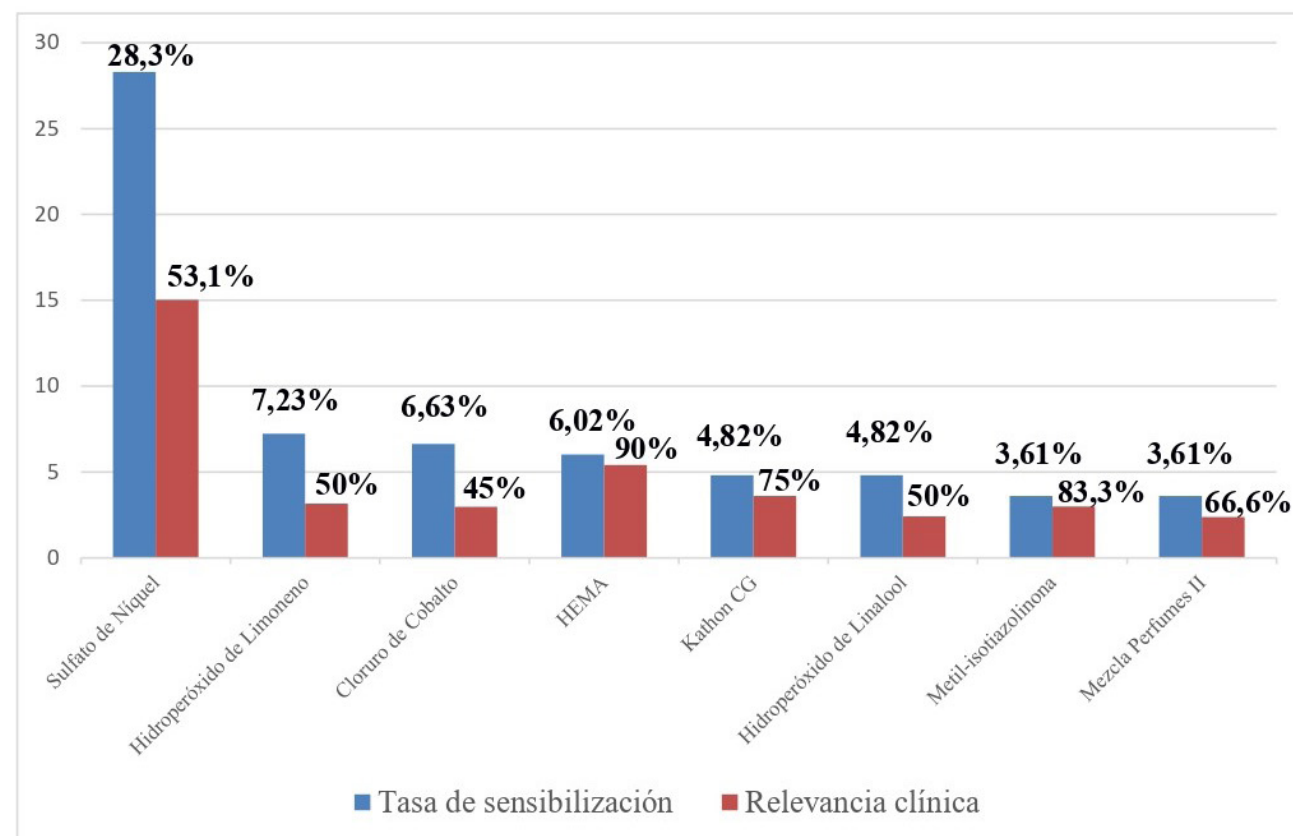


Figura 1. Alérgenos con mayor tasa de sensibilización y su relevancia clínica en nuestra muestra.

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el sulfato de níquel ocupa el primer lugar como el alérgeno más sensibilizante y estos hallazgos coinciden con la mayoría de las publicaciones, aunque con tasas de sensibilización superior (28,3%) a las observadas en otros estudios. Así la tasa de sensibilización del níquel en el Grupo Norteamericano de Dermatitis de Contacto (13) es de 18% con una relevancia clínica similar a nuestros resultados 55% y 53 respectivamente.

En nuestro estudio los dos contactantes Metil-isotiazolinona y Mezcla Perfumes II, que hemos incorporado en nuestra batería estándar (TRUE-Test® ampliada con HEMA, hidroperóxido de linalool y limoneno) han presentado ambos, una tasa de sensibilización del 3,61% que los sitúa en el séptimo lugar, con una relevancia clínica elevada del 83,3% y 66,6% respectivamente, lo que justificaría como ya recomendaba el grupo GEIDAC (9), incluirlos y complementar la serie TRUE-Test® ampliada, como batería estándar de pruebas epicutáneas.

El Metil-isotiazolinona es uno de los principales conservantes de uso común y una causa importante de DAC relacionada con productos. (14). Las fuentes de exposición incluyen productos de cuidado personal lavables, como productos para el cuidado del cabello y geles de ducha, cremas/lociones hidratantes, toallitas húmedas y detergentes para ropa (15). También se utiliza en pinturas a base de agua. Existen casos publicados, de dermatitis de contacto alérgica por exposición aérea en ambientes interiores recién pintados (16). Pueden producirse reacciones cruzadas con otras isotiazolinonas, como la benzotiazolinona y la octilisotiazolinona. Ambas están prohibidas en cosmética. La principal fuente de exposición son productos industriales, detergentes y pinturas (17).

Las isotiazolinonas también se utilizan combinadas con otras sustancias en aplicaciones industriales con los nombres comerciales Kathon CG, Euxyl K100 o Grotan. El K. Kathon CG (que combina metil-isotiazolinona y metilcloroisotiazolinona) es una de las combinaciones más utilizadas en la industria. Desde hace décadas se ha utilizado como alérgeno representativo de este grupo en la batería estándar de pruebas epicutáneas (18). Sin embargo, en varios estudios se han observado, en pacientes con una alta sospecha clínica, resultados negativos para este contactante y es por ello por lo que se ha propuesto la incorporación de Metil-isotiazolinona a mayor concentración (0,2% aq) en la BEE (9).

En algunos estudios españoles publicados (18) la tasa de sensibilización de la Metil-isotiazolinona ha sido superior a la de nuestra muestra (7,08% vs 3,61%), pero coincidiendo con otros estudios norteamericanos (19) en la alta relevancia clínica que presenta, 90,1% y 83,3% respectivamente.

La Mezcla perfumes II es una combinación de varias fragancias (Lyrál, Citral, Citronelol, Farnesol, Cumarina, Aldehído hexilcinámico) presentes en múltiples perfumes y productos de cuidado personal perfumados. Actualmente, se utilizan 3224 sustancias de perfumes en la industria de las fragancias (20). Son esenciales en una amplia gama de productos cosméticos, como maquillaje, lociones, desodorantes, champús y otros productos de aseo personal, debido a su agradable aroma e incluso sus posibles efectos antibacterianos (21). Según el dictamen sobre fragancias del Comité Científico de Seguridad de los Consumidores de 2012 (22), 54 sustancias químicas de fragancias y 28 extractos naturales están reconocidos como "alérgenos de contacto establecidos en humanos". Sin embargo, solo 26 de estos deben declararse si están presentes en determinados niveles en los productos cosméticos (23).

Desde la década de 1970, la mezcla de perfumes I (FM I) ha sido el alérgeno estándar para la detección de alergias a fragancias en todo el mundo. (24) Contiene ocho marcadores individuales: amil cinamal, cinamal, alcohol cinámico, eugenol, geraniol, hidroxicitronelal, isoeugenol y Evernia prunastri (obtenido del musgo de roble) (25). En la década de 1990, se añadió sesquioleato de sorbitán (SSO) para asegurar una distribución uniforme de los compuestos de fragancia en el vehículo de petrolato (26). Sin embargo, FM I por sí solo no logró detectar una cantidad considerable de pacientes con alérgenos de fragancias (27). Por lo tanto, la Mezcla de perfumes II fue creado en 2005 por el Grupo Europeo de Investigación de Dermatitis de Contacto y Medioambiental (EECDRG) para llenar este vacío diagnóstico (28).

En un metaanálisis de población europea en 2024, la tasa de sensibilización de la mezcla perfumes II registrada en la parte sur de Europa, fue del 3,33 % (IC del 95 %: 3,09 %–3,59) (29) tasa similar a la encontrada en nuestro estudio (3,61%).

6. CONCLUSIÓN

En nuestro trabajo, la presencia de sensibilización de nuevos alérgenos con relevancia clínica presente, como la Metil-isotiazolinona y Mezcla Perfumes II, aporta datos que sustentarían la importancia de su inclusión en nuestra batería estándar.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

7. 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. 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, Davis MDP, Hall MR, 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-García, 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, Gonc, Alo 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. Epidemiology of nickel sensitivity: Retrospective cross-sectional analysis of North American Contact Dermatitis Group data 1994-2014. J Am Acad Dermatol. 2019; 80:701-13.

14. Reeder MJ, Zhang D, Aravamuthan SR, Warshaw EM, DeKoven JG, Silverberg JI, et al. More than just methylisothiazolinone: Retrospective analysis of patients with isothiazolinone allergy in North America, 2017-2020. J Am Acad Dermatol. 2024; 90:319-27.

15. Gardner KH, Davis MD, Richardson DM, Pittelkow MR. The hazards of moist toilet paper: allergy to the preservative methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. Arch Dermatol. 2010; 146:886-90.

16. Lundov MD, Mosbech H, Thyssen JP, Menné T, Zachariae C. Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint. Contact Dermatitis. 2011; 65:176-9.

17. Radillo L, Riosa F, Mauro M, Fortina AB, Corradin MT, Larese Filon F. Contact Dermatitis in Construction Workers in Northeastern Italian Patch Test Database Between 1996 and 2016. Dermatitis. 2021; 01; 32:381-87.

18. Tous-Romero F, Borrego-Hernando L, García-Doval I, Mercader-García P, Silvester-Salvador JF, Sánchez-Gilo A, et al. Four-year Epidemiological Surveillance of the Spanish Registry of Research in Contact Dermatitis and Cutaneous Allergy: Current Situation and Trends. Actas Dermosifiliogr. 2024; 115 :331-40.

19. Margo J. Reeder, MD,a Donglin Zhang, BA,a Srikanth R. Aravamuthan, BS,a Erin M. Warshaw, MD, MS,b,c,d Joel G. DeKoven et al. More than just methylisothiazolinone: Retrospective analysis of patients with isothiazolinone allergy in North America, 2017-2020. J Am Acad Dermatol 2024; 90:319-27.

20. IFRA Transparency List. Accessed December 11, 2023. [Internet]. [Consultado 30 Jul 2025]. Disponible en: <https://ifrafragrance.org/priorities/ingredients/ifra-transparency-list.ç>
21. Schnuch A, Griem P. Fragrances as allergens. Allergo J Int. 2018; 27:173-83.
22. Scientific Committee on Consumer Safety. Scientific committee on consumer safety on fragrance allergens in cosmetic products. Eur Comm. 2011; 10:1-136.
23. Uter W, Johansen JD, Börje A, et al. Categorization of fragrance contact allergens for prioritization of preventive measures: clinical and experimental data and consideration of structure-activity relationships. Contact Dermatitis. 2013; 69:196-230.
24. Larsen WG. Perfume dermatitis: a study of 20 patients. Arch Dermatol. 1977; 113: 623-26.
25. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. Fragrance mix I and II: results of breakdown tests. Flavour Fragr J. 2015; 30:264-74.
26. Johansen JD, Bonefeld CM, Schwensen JFB, Thyssen JP, Uter W. Novel insights into contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149:1162-71.
27. Frosch PJ, Pilz B, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, et al. Patch testing with fragrances: results of a multicenter study of the European environmental and contact dermatitis research group with 48 frequently used constituents of perfumes. Contact Dermatitis. 1995; 33: 333-42.
28. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC, Andersen KE, Bruze M, Svedman C et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. Contact Dermatitis. 2005; 52: 207-15.
29. Botvid S, Bennike NH, Simonsen AB, Johansen JD, Uter W. Contact sensitization to fragrance mix I and fragrance mix II among European dermatitis patients: A systematic review. Contact Dermatitis. 2024; 91:177-85.

EFECTO DE DUPILIMAB EN LOS NIVELES DE IGE TOTAL EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA GRAVE

**B. Cuevas Cantero, M. C. Sánchez Hernández,
M. Tabares Gallego, C. Moreno López y
P. Guardia Martínez**

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

1. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea caracterizada clínicamente por lesiones eccematosas pruriginosas con tendencia a la descamación, que pueden progresar hacia despigmentación o hiperpigmentación y posterior liquenificación. En su fisiopatología están involucrados factores genéticos, ambientales e inmunológicos, existiendo una disfunción de la inmunidad innata y adaptativa que conlleva a una inflamación predominantemente Th2. En los últimos años, las principales estrategias terapéuticas se han centrado en la supresión de esta vía inflamatoria. (1-6)

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano aprobado para el tratamiento de pacientes con DA de moderada a grave que actúa bloqueando la subunidad α del receptor de IL-4 (IL-4R α), inhibiendo la cascada de señalización de IL-4/IL-13. Este bloqueo provoca una disminución de la respuesta inmunitaria Th2, clave en la patogénesis de la dermatitis atópica (1,2,3,7,8). Este receptor (IL-4R α) se expresa principalmente en los linfocitos B (LB) de memoria tipo 2 circulantes, donde desempeña un papel crucial en la inducción de la proliferación de LB y el cambio de isotipo, resultando en la producción de IgE (3,8). Como consecuencia, su bloqueo mediante la unión de Dupilumab produce disminución de los LB de memoria circulantes (precursores de los LB productores de IgE), traduciéndose en una reducción de los niveles de IgE sérica desde el inicio del tratamiento (5).

Hasta en un 60-80% de los pacientes con DA presentan niveles elevados de IgE sérica, existiendo una correlación significativa entre niveles más elevados de IgE y exacerbaciones agudas en estos pacientes (1). Diversos estudios han demostrado que la disminución de los niveles de IgE durante el tratamiento con Dupilumab se correlaciona con mejoras en la gravedad de la enfermedad (1, 2, 5, 6, 7).

Además de reducir los niveles de IgE total en sangre, diferentes estudios han demostrado que Dupilumab reduce otros biomarcadores séricos, entre los que se encuentran la lactato deshidrogenasa (LDH) y el recuento de eosinófilos en sangre periférica (1, 2).

En este estudio, analizamos la evolución de los niveles de IgE total séricos en un grupo de pacientes con DA grave durante 3 años de tratamiento con Dupilumab, haciendo una determinación a los 4 meses (T1), 6 meses (T2), 1 año (T3), 2 años (T4) y 3 años (T5)

2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es evaluar los cambios en los niveles de IgE total sérica en pacientes adolescentes y adultos con DA moderada-grave durante el tratamiento con Dupilumab y determinar en qué tiempo desde el inicio del tratamiento estos cambios son estadísticamente significativos.

Como objetivo secundario evaluamos si existe una estabilización del descenso.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo entre 2020 y 2025 con pacientes adolescentes y adultos con DA moderada a grave tratados con Dupilumab en la Unidad de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla). Recopilamos variables demográficas, edad de inicio de la enfermedad, antecedentes familiares de DA, comorbilidades atópicas (asma, rinitis, conjuntivitis y alergias alimentarias), y evaluamos los niveles de IgE total al inicio, a los 4 meses, 6 meses, 1, 2 y 3 años de tratamiento con Dupilumab. Las variables estudiadas se recogen en la Tabla 1.

Variables estudiadas	N
Edad (media)	36 (14-66)
Sexo (hombre/mujer) (n)	12/9
AF DA (n)	3 (14 %)
AP atopia - Rinitis/rinoconjuntivitis (n) - Asma bronquial (n)	17 (80,9 %) 16 (76,1%) 15 (71,4%)
AP alergia alimentaria (n)	9 (42,8%)
Edad de inicio: - Infancia (n) - Adolescencia (n) - Edad adulta (n)	17 (80%) 1 (4%) 2 (9%)

Tabla 1. Variables analizadas en el estudio.

Posteriormente se llevó a cabo un estudio estadístico en el que se realizó un modelo lineal mixto para analizar la evolución de los niveles de IgE total sérica en este grupo de pacientes, incorporando el efecto del tiempo como variable fija y considerando la variabilidad interindividual como efecto aleatorio. Previamente, los valores de IgE fueron transformados logarítmicamente para cumplir con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, y posteriormente, las estimaciones fueron transformadas de nuevo a su escala original para facilitar la interpretación clínica de los resultados.

4. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes (9 mujeres/12 hombres) con una edad media de 36 años con DA de moderada a grave. Diecisiete de 21 pacientes (80,9%) presentaron comorbilidades atópicas, incluyendo asma, rinitis, conjuntivitis y/o alergia alimentaria. El 14% de los pacientes tenían antecedentes familiares de dermatitis atópica.

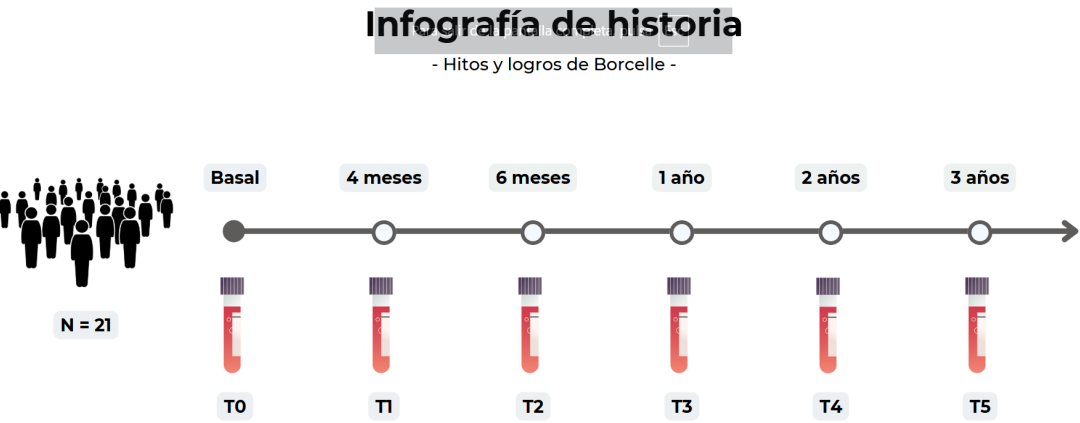


Figura 1: Tiempos de determinación de IgE sérica desde el inicio del tratamiento.

Los niveles de IgE total sérica mostraron una disminución progresiva y significativa a lo largo del tratamiento con Dupilumab. En la etapa basal, la media marginal estimada fue de aproximadamente 1.456 UI/mL. Esta disminución fue evidente a los 4 meses ($\bar{x}$ 660 UI/mL) y a los 6 meses ($\bar{x}$ 609 UI/mL), siendo ambas reducciones estadísticamente significativas respecto al valor basal (p 0.001 y p 0.002 respectivamente).

	Basal	4 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años
IgE total ($\bar{x}$) (UI/mL)	1.456 (24,8-17.904,6)	660 (13,9-11.357)	609 (220-4.716,6)	252 (11,6 -6.742,6)	168 (11.6 - 1.187.3)	91 (11.6 - 619.2)

Tabla 2. Valores de IgE total (media) en las diferentes determinaciones.

Tiempo	Valor de p
Basal – 4 meses	0.001
Basal – 6 meses	0.002
Basal – 1 año	0.000
Basal – 2 años	0.000
Basal – 3 años	0.000
4 meses – 6 meses	0.999
4 meses – 1 año	0.000
4 meses – 2 años	0.000
4 meses – 3 años	0.000
6 meses – 1 año	0.007
6 meses – 2 años	0.000
6 meses – 3 años	0.000
1 año – 2 años	0.292
1 año – 3 años	0.000
2 años – 3 años	0.062

Tabla 3. Comparación de los niveles medios de IgE total sérica en los diferentes tiempos y su significación estadística. Diferentes determinaciones.

A los 12 meses, la media descendió a 252 UI/mL, consolidando una reducción pronunciada del biomarcador, con diferencias significativas con respecto al valor basal (p 0.000) y frente a los primeros 6 meses. Esta tendencia descendente continuó durante los años siguientes, con medias de 168 UI/mL al segundo año y 91 UI/mL al tercero desde el inicio del tratamiento.

Las comparaciones entre los distintos tiempos mostraron que las diferencias fueron estadísticamente significativas en la mayoría de los casos (Tabla 3). Los niveles de IgE total sérica mostraron una disminución progresiva a lo largo de los 3 años de tratamiento (Gráfico 2) encontrándose reducciones estadísticamente significativas ($p < 0.005$) si comparamos el valor basal con los valores determinados posteriormente durante el seguimiento (4 meses, 6 meses, 1, 2 y 3 años). También se observaron diferencias significativas al comparar los niveles medios de IgE entre los primeros meses (4 y 6 meses) y los valores medios al año, dos y tres años.

Sin embargo, si comparamos los valores medios del primer año frente segundo año y del segundo frente al tercero, la disminución de IgE total no alcanzó significación estadística.

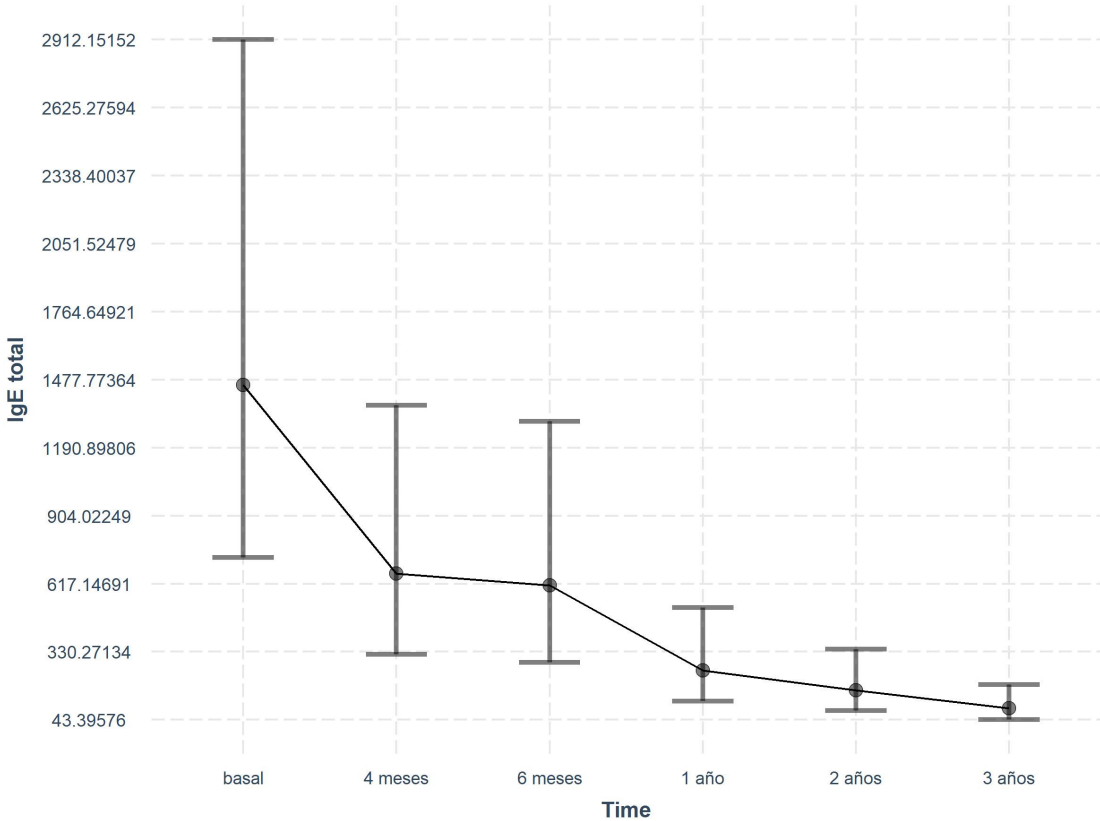


Figura 2: Valores medios de IgE total en los diferentes puntos temporales.

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se incluyeron 21 pacientes adolescentes y adultos con dermatitis atópica grave que iniciaron tratamiento con Dupilumab y se realizó una recopilación retrospectiva de los niveles de IgE total sérica durante un período de observación prolongado de 3 años.

Los niveles de IgE constituyen un biomarcador ampliamente investigado en pacientes con DA. En nuestro estudio, Dupilumab demostró una reducción significativa y progresiva en los niveles de IgE total en todos los puntos temporales (4 meses, 6 meses, 1 año, 2 años y 3 años) en comparación con el valor basal. Sin embargo, las diferencias en los valores medios de IgE entre el primer y segundo año no alcanzaron significación estadística, lo que indica una posible estabilización de la reducción durante ese período. De manera similar, la diferencia entre el segundo y tercer año no fue estadísticamente significativa, lo que sugiere la existencia de una meseta en los niveles de IgE a partir del segundo año de tratamiento.

Nuestros hallazgos son consistentes con los reportados en estudios previos, aunque la mayoría de ellos presentan seguimientos más cortos, generalmente hasta 52 semanas. El seguimiento prolongado de hasta tres años representa una fortaleza de este estudio, ya que proporciona evidencia sobre el efecto de Dupilumab en la reducción de la IgE sérica a largo plazo.

Sin embargo, nuestro estudio presenta limitaciones propias de su diseño retrospectivo, incluyendo la heterogeneidad y el tamaño reducido de la muestra, la ausencia de grupo control y la recopilación limitada de datos analíticos. En otros estudios se han evaluado, asimismo, parámetros clínicos (EASI, SCORAD, DLQI, prurito) y otros biomarcadores adicionales, mostrando que, junto con la disminución de IgE sérica, también se reducen la LDH, el recuento de eosinófilos en sangre periférica, la quimiocina regulada por activación (TARC) y la interleucina 22 (IL-22) en respuesta al tratamiento con Dupilumab (1,2,4,8).

Futuros estudios deberían evaluar si esta reducción de IgE es sostenida en el tiempo, incluso tras la interrupción del tratamiento, así como su potencial utilidad como biomarcador de seguimiento en la práctica clínica, empleando muestras más amplias y grupos control para confirmar y ampliar estos hallazgos.

6. CONCLUSIÓN

Los resultados confirman que Dupilumab produce una disminución temprana y sostenida de los niveles de IgE total, con una posible estabilización del descenso a partir del primer año de tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rossi, M et al. Dupilumab Treatment Efficacy and Impact on Clinical Scores, Serum Biomarkers, and Itch in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A Retrospective Analysis. Journal Of Asthma And Allergy.2023; 16:1233-1240. <https://doi.org/10.2147/jaa.s433515>
2. Flor, D et al. Laboratory changes during dupilumab treatment for atopic dermatitis. Actas Dermo-Sifiliográficas 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.059>
3. Dekkers IC et al. gE levels in patients with atopic dermatitis steadily decrease during treatment with dupilumab regardless of dose interval. Clin Exp Allergy. 2023 Nov;53(11):12221225. doi: 10.1111/cea.14384. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37700483.
4. Kim, B et al. Dupilumab Reduction of IgE Levels and Probability of Atopic Dermatitis Flares – Analysis of A Randomized PlaceboControlled 52-Week Study. Journal Of Allergy And Clinical Immunology. 2024; 153(2):AB16. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.070>
5. Limão R, Brás R, Pedro E, Silva S, Lopes A. Dupilumab in patients with atopic dermatitis: assessing treatment response, clinical features and potential biomarkers in real-life. European Annals Of Allergy And Clinical Immunology.2024; online first. <https://doi.org/10.23822/eurannaci.1764-1489.341>
6. Askin O, Yucesoy SN, Serdaroglu S. The evaluation of dupilumab treatment response in atopic dermatitis patients. North Clin Istanbul. 2021;8(2):145–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14744/nci.2020.42375>
7. Starrenburg M. E et al. Dupilumab treatment decreases MBC2s, correlating with reduced IgE levels in pediatric atopic dermatitis. Journal Of Allergy And Clinical Immunology. 2024;154(5): 1333-1338.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.06.023>
8. Kishi R, Toyama S, Tominaga M, Kamata Y, Komiya E, Kaneko T, et al. Effects of Dupilumab on Itch-Related Events in Atopic Dermatitis: Implications for Assessing Treatment Efficacy in Clinical Practice. Cells. 2023;12(2):239. <https://doi.org/10.3390/cells12020239>

NUEVA FAMILIA DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR VARIANTE EN EL GEN DEL PLASMINÓGENO – COLABORACIÓN INTERNACIONAL DE CSUR ANGIOEDEMA

K. Baynova¹, L. Ruiz Del Barrio¹, A. Fam², A. Valerieva²
y S. Cimbollek¹

¹ UGC Alergología, CSUR Angioedema
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

² Clínica de Alergología
Hospital Universitario Alexandrovsk, Sofía, Bulgaria

1. INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario con déficit de C1- inhibidor de la esterasa (AEH-C1INH) es una enfermedad de baja prevalencia autosómica dominante y gran heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico (1-8). En la forma clásica del angioedema hereditario (AEH), la base genética está en el gen SERPING1 (serpin family G member 1 gene) que codifica la serin proteasa C1INH del sistema del complemento (5-9). El cuadro clínico se caracteriza por la formación espontánea de edemas submucosos y/o subcutáneos transitorios y recurrentes, sin eritema ni prurito, que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo: extremidades, cara, cuello, tronco, genitales, tracto respiratorio superior, tracto gastrointestinal e incluso tracto urinario y que resultan de aumentos periódicos en la permeabilidad vascular (1-9).

En las últimas dos décadas se han descrito casos de AEH de herencia dominante que tienen un cuadro clínico similar al AEH-C1INH, pero con niveles y actividad de C1INH normales. Este tipo de AEH no tiene variante en el gen SERPING1 y se denomina angioedema hereditario con C1 inhibidor normal (AEH- nC1INH). El AEH- nC1INH es una forma poco frecuente de AEH y supone un desafío en la práctica clínica. Se trata de una patología de la que no se dispone de biomarcadores bioquímicos y la sospecha es puramente clínica. El AEH-nC1INH engloba (3,7,10):

- AEH con variante en el gen F12 (AEH-FXII).
- AEH con variante en el gen del Plasminógeno (AEH-PLG)
- AEH con variante en el gen de la Angiopoyetina 1(AEH-ANGPT1)
- AEH con variante en el gen del Cininógeno (AEH-KNG1)
- AEH con variante en el gen de la Mioferlina (AEH-MYOF)
- AEH con variante en el gen de la Heparan Sulfato 3-O-sulfotransferasa 6 (AEH-HS3ST6)
- AEH con variante en el gen de la subunidad 1 de la carboxipeptidasa 1(AEH- CPN1)
- AEH-Unknown (desconocido) - cuando se hayan descartado todas variantes patogénicas conocidas y la clínica es sugestiva.

Actualmente, hay reportadas menos de 50 familias con AEH-PLG en todo el mundo. La primera y única familia española hasta la fecha con AEH-PLG se diagnosticó en la UGC Alergología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) en 2018. En el trabajo actual presentamos la primera familia búlgara diagnosticada de AEH-PLG en CSUR Angioedema (HUVR) en colaboración con el Hospital Universitario Alexandrovskia (HUA), Sofía, Bulgaria.

2. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

El caso índice es un varón de 76 años (paciente 1) con cuadros de angioedema (AE) facial recurrente grave desde los 50 años. Tuvo agravamiento claro relacionado con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). Sufrió múltiples diagnósticos erróneos e ingresos hospitalarios por crisis abdominales repetidas. En numerosas ocasiones se le administró tratamiento antihistamínico y corticoides sistémicos sin respuesta y con persistencia del edema y de los cuadros abdominales más de 48 horas. Fue evaluado en la clínica de Alergología de HUA y una vez diagnosticado con sospecha clínica de de AE no histaminérgico,

se clasificó como AE adquirido inducido por IECAs. El paciente empezó a recibir tratamiento de rescate con icatibant 30 mg vía subcutánea (SC) con respuesta adecuada y resolución de los cuadros en 12-24 horas. Se le realizaron pruebas complementarias confirmando valores normales de C1INH, actividad de C1INH, C4 , C1q en más de 2 ocasiones durante crisis y en estado basal (Tabla 1). Se descartaron patologías recurrentes autoinmunes, alérgicas y linfoproliferativas. Como co-morbilidad presentaba hipertensión arterial. Refería antecedentes familiares negativos para AE. La actitud terapéutica fue retirar los IECAs de su tratamiento habitual y seguir revisiones periódicas. Se le prescribió Icatibant 30 mg SC como tratamiento de rescate en caso de crisis.

Paciente/ Variable con valores de referencia	C1INH (0,18-0,32 g/L)	Actividad C1INH (70-100%)	C4 (0,1-0,4 g/L)	C1q (15.70 - 30.60 mg/dL)
Paciente 1	0,21	80	0,35	28,4
Paciente 2	0,28	74	0,31	19,7

Tabla 1. Valores de estudio de complemento (valores medios)

Su hija única de 52 años (paciente 2) tuvo un episodio de edema facial a los 48 años de edad que se resolvió de forma espontánea a las 48 horas y por lo cual no había consultado a Alergología ni había comentado con su padre. Tuvo un único embarazo a los 30 años sin patología intercurrente, ningún episodio de AE y sin complicaciones durante el parto y el periodo de postparto. Nunca había usado contracepción hormonal ni había precisado tratamiento con antihipertensivos ni antidiabéticos. A los 52 años de edad empezó a presentar nuevos episodios repetidos de edema de labios y lengua (Figura 1). Los episodios duraban más de 48 horas y no respondían a tratamiento con antihistamínicos ni a corticoides sistémicos a 1 mg/kg/ dosis. No relacionó ningún desencadenante. Al consultar la paciente a la clínica de Alergología (HUA) se confirmaron de forma repetida valores normales de C1INH, actividad de C1INH, C4, C1q y se descartaron patologías concomitantes (Tabla 1).

Ante la sospecha de AEH-nC1INH y al no disponer de diagnóstico genético en su centro, los compañeros del HUA, nos contactaron para evaluar en conjunto la historia de esta familia y realizar estudio genético.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

En CSUR Angioedema (HUVR) se realizó estudio genético de ADN extraído de mucosa oral, previa firma de consentimiento informado. Se realizó secuenciación masiva (new generation sequencing, NGS) de 45 genes asociados al sistema calicrein-cinina (Tabla 2). Los genes se designaron según la nomenclatura oficial del comité HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) afiliado a la Universidad de Cambridge (<http://www.genenames.org>).

4. RESULTADOS

Los estudios genéticos del caso índice y su hija se procesaron simultáneamente y se detectó en ambos pacientes, la variante patogénica c.988A>G, p.Lys330Glu en el exón 9 del brazo largo del cromosoma 6. A raíz del diagnóstico la paciente 2 empezó a recibir tratamiento con Icatibant a demanda en las crisis posteriores, con respuesta adecuada y resolución de los cuadros en menos de 24 horas. Posteriormente se realizó despistaje familiar y se estudió la nieta de 21 años del caso índice (la única hija de paciente 2) que resultó negativo y aportó gran alivio a la familia.

Gen	Locus(mRNA)	Proteína codificada (en inglés)
A2M	NM 000014	alpha-2-macroglobulin
ACE	NM 000789	angiotensin I converting enzyme
ANGPT1	NM 001146	angiopoietin 1
AR	NM 000044	androgen receptor
BDKRB1	NM 000710	bradykinin receptor B1
BDKRB2	NM 001379692	bradykinin receptor B2
C1R	NM_001733	complement C1r
C1S	NM 001734	complement C1s
CPN1	NM 001308	carboxypeptidase N subunit 1
ELANE	NM 001972	elastase, neutrophil expressed
ESRA	NM 004451	estrogen receptor 1
F12	NM 000505	coagulation factor XII
F13B	NM 001994	coagulation factor XIII B chain
F2	NM_000506	coagulation factor II, thrombin
GP1R	NM_001098201	G protein-coupled estrogen receptor 1
HRH1	NM 001098212	histamine receptor H1
HSP90AA1	NM_005348	heat shock protein 90 alpha family class A member 1
IL5	NM 000879	interleukin 5
KLK1	NM 002257	kallikrein 1
KLK2	NM_005551	kallikrein related peptidase 2
KLK3	NM 001648	kallikrein related peptidase 3
KLKB1	NM 000892	kallikrein B1
KNG1	NM 001102416	kininogen 1
KRT1	NM 006121	keratin 1
MASP1	NM 139125	MBL associated serine protease 1
MASP2	NM 006610	MBL associated serine protease 2
MME	NM_007289	membrane metalloendopeptidase
MPO	NM_000259	myeloperoxidase
PLAT	NM_000930	plasminogen activator, tissue type
PLAU	NM_002658	plasminogen activator, urokinase
PLAUR	NM_002659	plasminogen activator, urokinase receptor
PLG	NM_000301	plasminogen
SERPINA1	NM_000295	serpin family A member 1
SERPINB2	NM 002575	serpin family B member 2
SERPINC1	NM 000488	serpin family C member 1
SERPINE1	NM 000602	serpin family E member 1
SERPINF1	NM 002615	serpin family F member 1
SERPING1	NM 000602	serpin family G member 1
TLR4	NM 138554	toll like receptor 4
TLR9	NM 017442	toll like receptor 9
TNF	NM 000594	tumor necrosis factor
TPSD1	NM 012217	tryptase delta 1
TPSG1	NM 012467	tryptase gamma 1
XPPE1	NM 020383	X-prolyl aminopeptidase 1
XPPE2	NM 003399	X-prolyl aminopeptidase 2

Tabla 2. Panel de genes estudiados con las proteínas respectivas que codifican

5. DISCUSIÓN

En 2018 (11,12), se describió la variante genética c.988A > G, localizada en el exón 9 del gen del plasminógeno (PLG) en pacientes con AEH-nC1-INH (11, 13). Esta variante conduce al cambio sin sentido p.Lys330Glu (K330E) en el dominio kringle 3 de la proteína PLG. PLG es la proteína precursora inactiva de la enzima plasmina. La plasmina interviene en la producción de bradicinina (BK) mediante la activación del factor XII de la coagulación. La proteína mutante induce un aumento en la producción de BK. Se demostró la cosegregación de la variante con el fenotipo de la enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia incompleta (11,13).

En 2020 en una revisión de 146 pacientes con AEH-PLG de 33 familias no relacionadas entre si (ratio hombre:mujer = 1:3) los estrógenos tuvieron una influencia negativa en la evolución de la enfermedad en la minoría de las pacientes (14 de 62). El edema de lengua fue una característica clínica importante. Se presentó asfixia en 3 de 146 pacientes. El tratamiento a demanda con icatibant y concentrado de C1INH, así como la profilaxis a largo plazo con progestágenos y ácido tranexámico, resultaron eficaces (14).

En 2018 se diagnosticó la única familia española hasta la fecha con AEH-PLG en UGC Alergología (HUVR) compuesta por el caso índice, su hija y su nieta (15). Los tres familiares tuvieron un inicio tardío de la enfermedad después de los 20 años de edad. En el caso índice, varón de 83 años, como desencadenante se detectó la toma de IECAs y en su nieta- la toma de contraceptivos con contenido de estrógenos. En la hija del caso índice no se detectaron desencadenantes. Los tres familiares tuvieron edema orofacial (incluido de lengua) y laríngeo, siendo la hija la única que presentó crisis abdominal y 6 abortos espontáneos. La nieta del caso índice tuvo 1 aborto espontáneo.

En la nueva familia con AEH-PLG que reportamos reside en Bulgaria y es la primera familia de este país diagnosticada con la variante p.Lys330Glu en gen PLG. El caso índice tuvo 27 años de retraso diagnóstico y múltiples tratamientos no eficaces y numerosos ingresos hospitalarios por crisis abdominales, orofaciales (incluida lengua) y laríngeos antes de recibir el diagnóstico definitivo. Cabe destacar que los fármacos IECAs pueden estar involucrados en la patogénesis de angioedema adquirido inducido por fármacos, pero también son un desencadenante conocido de crisis de angioedema bradicininérgico (AE-BK). En el caso índice (paciente 1) la clínica no siempre fue relacionada con la toma de IECAs y persistía después de su suspensión lo que llevó a la sospecha de otro mecanismo patológico que explicaría los episodios de AE. En su hija no se detectaron desencadenantes incluido durante sus únicos embarazo, parto y postparto. Ambos familiares tuvieron debut tardío, igual a los casos descritos previamente y un claro predominio de episodios de edema orofacial, que en la hija fueron la única expresión de la enfermedad.

El AEH-PLG es un trastorno genético, mientras que el AE inducido por fármacos IECAs es un trastorno adquirido que habitualmente remite en los siguientes meses de la suspensión de su toma (13,15-17). En ambas entidades no se dispone de biomarcadores de laboratorio, el mecanismo de acción es un aumento de la BK y el AE no responden a tratamiento habitual con antihistamínicos, corticoides y adrenalina (7, 8, 16, 17). La única clave que podría resolver el diagnóstico definitivo, en caso de duda, es el estudio genético que estaría indicado en caso de persistencia de los cuadros a pesar de la retirada del fármaco sospechoso, episodios de AE a lo largo de la vida sin toma concomitante del medicamento y una anamnesis familiar positiva. Por otro lado, el inicio tardío de los síntomas y la localización predominantemente orofacial en el AEH-PLG es similar a los del AE por déficit de C1-INH adquirido (6-8) donde si un estudio meticuloso del complemento no es concluyente, el estudio genético podría detectar o descartar variantes genéticas relacionadas con AEH-nC1INH. En los casos de AEH-nC1INH el estudio genético es fundamental para el diagnóstico, las decisiones terapéuticas y el despistaje familiar.

Los centros especializados en diagnóstico y tratamiento de AEH brindan recursos y educación sanitaria a los pacientes con AEH y sus familiares y a otros profesionales de la salud involucrados en su cuidado. Facilitan formación especializada y recursos diagnósticos y terapéuticos a centros sanitarios periféricos. Imparten formación integral sobre el AEH a personal sanitario de todos niveles. Los centros especializados suelen participar en iniciativas de investigación, lo que permite una mejor comprensión del AEH y el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas y el acceso precoz de los pacientes a ellas. La colaboración internacional entre los centros especializados y el trabajo multidisciplinar mejoran la atención de los pacientes con enfermedades raras.



Foto edema PLG - nueva familia Angioedema hereditario

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16
2. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):182–99
3. Caballero, T., Ferrer, M. & Guilarte, M. Classification and Treatment of Angioedema without Wheals: A Spanish Delphi Consensus. *Am J Clin Dermatol* 24, 135–141 (2023).
4. Hébert, J., Boursiquot, JN., Chapdelaine, H. et al. Bradykinin-induced angioedema in the emergency department. *Int J Emerg Med* 15, (2022).
5. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):373–88.
6. Maurer M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-1990.

8. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell-Mediated Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):40-49.
9. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, LopezTrascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:498-503
10. Vincent D, Parsopoulou F, Martin L, Gaboriaud C, Demongeot J, Loules G, Fischer S, Cichon S, Germentis AE, Ghannam A, Drouet C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor associated with carboxypeptidase N deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024 Feb 1;3(2):100223
11. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018 Feb;73(2):442-450.
12. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med*. 2021 May 9;10(9):2023.
13. Dewald, G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res. Commun*. 2018, 498, 193–198.
14. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Oct 15;15(1):289.
15. Germentis AE, Loules G, Zamanakou M, Psarros F, Gonzalez-Quevedo T, Speletas M et al (2018) On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. *Allergy* 73(8):1751–1753.
16. Kostis, W.J., Shetty, M., Chowdhury, Y.S. et al. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Curr Hypertens Rep* 20, 55 (2018).
17. Mihaela Leru P, Florin Anton V, Bocsan C, Muntean A, Boda D. Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors - experience of a hospital-based allergy center. *Exp Ther Med*. 2020 Jul;20(1):68-72.



ALÉRGENOS E INMUNOTERAPIA

25

Creado por
A L E R G O S U R
en Andalucía en torno a la Alergología

ALERGOSUR25



PREVALENCIA DE SENSIBILIZACIÓN A LOS ALÉRGENOS OLE E 1 Y OLE E 7 EN PACIENTES CON ALERGIA AL POLEN DE OLIVO EN CÓRDOBA

C. Camacho Arregui, B. I. Sáez Salas,
E. Peñuelas Menéndez, J. L. Alba Rull,
S. Rodríguez Cano y B. Ruiz León

UGC Alergología
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba



25

1. INTRODUCCIÓN

La alergia al polen de olivo es una de las causas más importantes de alergia respiratoria, con especial relevancia en la cuenca Mediterránea. De los alérgenos identificados, Ole e 1 se considera el alérgeno mayoritario y marcador de sensibilización genuina a olivo (1). Una característica interesante de la alergia al polen de olivo es la dependencia de la concentración polínica y nivel de exposición, hecho que influye en la sensibilización de los pacientes a diferentes alérgenos. De esta manera, alérgenos considerados menores actúan como mayoritarios en áreas con mayor recuento de polen de olivo (2,3). En áreas con exposición muy elevada, alérgenos considerados menores pueden adquirir relevancia clínica; entre ellos, Ole e 7, clasificado como proteína transportadora de lípidos, que se ha vinculado a fenotipos más sintomáticos y a perfiles de cosensibilización relevantes en la práctica clínica. (4). En la provincia de Córdoba, con alta densidad de olivar, cabe esperar un patrón de sensibilización condicionado por la alta exposición.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron los resultados de IgE específica frente a los alérgenos Ole e 1 y Ole e 7 de 1.119 pacientes diagnosticados con alergia al polen de olivo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba entre 2023 y 2024. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos en función de su perfil de sensibilización: monosensibilizados a Ole e 1, monosensibilizados a Ole e 7 y cosensibilizados a ambos alérgenos. Para cada grupo se calculó la prevalencia de sensibilización y la media del valor de IgE específica, expresada en kUA/L. Asimismo, se analizó la prevalencia global de sensibilización a Ole e 1 y Ole e 7 en la cohorte.

3. RESULTADOS

En un total de 1.119 pacientes se analizó la IgE específica frente a Ole e 1 y Ole e 7, clasificándolos en tres grupos según su patrón de sensibilización: 415 monosensibilizados a Ole e 1, 88 monosensibilizados a Ole e 7 y 616 cosensibilizados.

La prevalencia global de sensibilización a Ole e 1 fue del 92,1%, con una media de IgE de 33,75 kUA/L, mientras que para Ole e 7 fue del 62,9%, con una media de 53,86 kUA/L.

Al analizar los subgrupos, se observó que el 55% correspondía a pacientes cosensibilizados, con medias de IgE de 50,4 kUA/L para Ole e 1 y 58,71 kUA/L para Ole e 7; el 37,1% eran monosensibilizados a Ole e 1, con una media de 9,29 kUA/L; y el 7,9% monosensibilizados a Ole e 7, con una media de 20,47 kUA/L. Por lo tanto, la cosensibilización a Ole e 1 y Ole e 7 resultó ser el perfil de sensibilización más prevalente.

4. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio confirman la relevancia de Ole e 1 como alérgeno mayoritario y marcador de sensibilización genuina en una cohorte del sur de España con alta exposición a polen de olivo, con una alta prevalencia global (92,1%). No obstante, también se evidencia una presencia significativa de sensibilización a Ole e 7 (62,9%), con valores medios de IgE incluso superiores a los de Ole e 1, lo que respalda la consideración de este alérgeno como predominante en áreas de alta exposición polínica. La elevada proporción de pacientes cosensibilizados (55%) sugiere una interacción entre ambos alérgenos, probablemente favorecida por la intensidad y persistencia del contacto con el polen de olivo en regiones como la nuestra. Asimismo, aunque los pacientes monosensibilizados a Ole e 1 continúan representando el grupo más numeroso, la existencia de un porcentaje no despreciable de monosensibilizados a Ole e 7 (7,9%) resalta la importancia clínica de este alérgeno.

Estudios recientes en áreas mediterráneas de alta presión polínica apoyan la utilidad de umbrales de IgE frente a Ole e 1 para apoyar decisiones clínicas, y señalan tasas de sensibilización a Ole e 7 comparables a las observadas en nuestra serie (5).

Villar et al. evidencian que el patrón Ole e 1 /Ole e 7 se asocia con mayor gravedad clínica, por lo que la evaluación conjunta de ambos componentes mejora la estratificación de riesgo en zonas de alta exposición al polen de olivo (6). Además, revisiones recientes indican que el diagnóstico por componentes modifica la selección de extractos para inmunoterapia en al menos el 50 % de los casos, subrayando la utilidad clínica de incluir ambos alérgenos (7,8). Ole e 1, por su parte, ha sido validado como marcador robusto para identificar a la población específicamente alérgica al polen de olivo y, por tanto, potencial candidata a inmunoterapia (9).

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de caracterizar el perfil de sensibilización en cada área geográfica para orientar tanto el diagnóstico como el abordaje terapéutico de los pacientes alérgicos al polen de olivo.

5. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en la población adulta con alergia al polen de olivo estudiada en Córdoba, destaca que la cosensibilización a Ole e 1 y Ole e 7 es el perfil más prevalente. Aunque la sensibilización a Ole e 1 es significativamente más común en los pacientes monosensibilizados, la alta prevalencia de sensibilización a Ole e 7 resalta la relevancia de este alérgeno como sensibilizante en regiones de alta exposición a olivar.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Oeo-Santos C, Mas S, Benedé S, López-Lucendo M, Quiralte J, Blanca M, et al. A recombinant isoform of the Ole e 7 olive pollen allergen assembled by de novo mass spectrometry retains the allergenic ability of the natural allergen. *J Proteomics*. 2018 Sep 15;187:39-46. doi: 10.1016/j.jprot.2018.06.001. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29883846.
2. Villalba M, Rodríguez R, Batanero E. The spectrum of olive pollen allergens. From structures to diagnosis and treatment. *Methods*. 2014 Mar 1;66(1):44-54. doi: 10.1016/j.ymeth.2013.07.038. Epub 2013 Aug 3. PMID: 23920474.
3. Esteve C, Montealegre C, Marina ML, García MC. Analysis of olive allergens. *Talanta*. 2012 Apr 15;92:1-14. doi: 10.1016/j.talanta.2012.01.016. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22385802.
4. Rodríguez R, Villalba M, Monsalve RI, Batanero E. The spectrum of olive pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001 Jul;125(3):185-95. doi: 10.1159/000053815. PMID: 11490150.
5. Manzanares B, et al. Likelihood ratios for olive and grass pollen specific IgE in clinical practice. *Front Allergy*. 2023;4:1241650. doi:10.3389/falgy.2023.1241650.
6. Alcántara Villar M, Anaya SA, Guerrero AL, Chamorro AM, Garrido CR. Sensitization profiles to olive pollen allergens and allergic respiratory disease severity in patients from Jaén, Spain: A cross-sectional study. *World Allergy Organ J*. 2025 Feb 24;18(3):101030. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101030. PMID: 40093561; PMCID: PMC11906278.
7. Izmailovich S. Molecular diagnosis in allergy: impact on immunotherapy prescription. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(Suppl 27):e13854. doi:10.1111/pai.13854.

8. Barber D, et al. Molecular allergology and component-resolved diagnosis in clinical practice. Allergy. 2021;76(1):30-52. doi:10.1111/all.14969.

9. Scala E, et al. Ole e 1 as a diagnostic marker of genuine olive sensitization: implications for immunotherapy. Clin Exp Allergy. 2016;46(4):662-671. doi:10.1111/cea.12715.

ALERGOSUR25

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

A. Muro Noa, A. M. Puentes Ortiz,
M. P. Lara de la Rosa, L. Domínguez Cereijo y
A. Ramírez Jiménez.

U.G.C. Alergología
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

1. INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) consiste en la administración controlada y repetida del alérgeno al cual el paciente se encuentra sensibilizado (1), con el fin de inducir la tolerancia frente al mismo y así reducir o suprimir las manifestaciones clínicas asociadas a su exposición. Constituye una terapia exclusivamente indicada en casos de hipersensibilidad mediada por IgE, y es el único tratamiento, hasta la fecha, con capacidad de modificar el curso natural de la enfermedad.

2. HISTORIA

La historia de la inmunoterapia comenzó con Dunbar (Hamburgo, 1903), quien desarrolló un suero llamado Pollantin para tratar la fiebre del heno, aunque sin estudios posteriores y con reacciones graves (2).

En 1911, Noon introdujo la “inoculación profiláctica” para tratar la fiebre del heno en humanos. Preparó extractos de pólenes, determinó la dilución adecuada con pruebas cutáneas e inyectó dosis crecientes a pacientes. Evaluó la eficacia mediante pruebas de provocación conjuntival antes y después del tratamiento con extractos de pólenes. Su estudio fue publicado en The Lancet (3).

Cooke llevó la terapia a EE. UU. y propuso el término “hiposensibilización” en 1922 (4). Desde los años 50, Frankland impulsó ensayos clínicos, demostrando la eficacia de dosis altas (5,6). En los 70 surgieron los alergoides, proteínas modificadas para reducir efectos adversos. En los últimos años se han desarrollado nuevas formulaciones, como alergoides sublinguales y vacunas con adyuvantes que han mejorado la eficacia, seguridad y acortamiento en las pautas de administración (6).

3. FISIOPATOLOGÍA

Para comprender el mecanismo de acción de la ITA, es necesario entender primero la fisiopatología de la reacción de hipersensibilidad tipo I. En una fase inicial, el alérgeno es captado por la célula presentadora de antígeno (CPA), que lo procesa y presenta a un linfocito T virgen (7). Este paso favorece la diferenciación del linfocito T virgen hacia un fenotipo Th2, a través de la interleuquina-4 (IL-4). Posteriormente, la señalización por IL-4 e IL-13 estimula la activación de linfocitos B y su transformación en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina E (IgE) específica. Esta IgE específica se une a los receptores de alta afinidad (FcεRI) presentes en la superficie de las células efectoras (mastocitos y basófilos) (7).

En la fase efectora, la reexposición al alérgeno provoca su unión cruzada con la IgE específica fijada en la superficie de las células efectoras, lo que desencadena su activación y la liberación de mediadores vasoactivos (histamina, triptasa, heparinas, proteasas, etc.). Esta degranulación produce un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, activación de nervios sensitivos y aumento de la secreción mucosa, dando lugar a la clínica característica de la respuesta alérgica.

Durante el tratamiento con ITA se inducen cambios en el sistema inmunológico a tres niveles: linfocitos T y B, células efectoras y respuesta humoral (7,8).

La administración controlada y repetida del alérgeno, en dosis superiores a las que se alcanzan por exposición natural (7,8), modula una desviación de la respuesta inmune hacia una respuesta Th1, mediada por interleuquinas como IL-10, IL-12 e IL-27. Este entorno inmunológico promueve la expansión de células T reguladoras (Treg), que a través de la secreción de IL-10 y del factor de crecimiento transformadorβ (TGF-β), inducen la producción de células B reguladoras y células plasmáticas productoras de IgA e IgG4. Estas inmunoglobulinas actúan como anticuerpos bloqueantes, contribuyendo a inhibir la respuesta de hipersensibilidad tipo I.

4. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las indicaciones para el tratamiento con ITA (9,10) abarcan un amplio espectro de patología alérgica bien definidas. Se recomienda su uso en pacientes con edades comprendidas entre los 5 y los 65 años, en las siguientes situaciones:

1. Rinitis y/o conjuntivitis alérgica.
2. Asma alérgica controlada.
3. Alergia a veneno de himenópteros.
4. Alergias alimentarias IgE mediadas.
5. Anafilaxia por sensibilización a panalérgenos (LTP).
6. Alergia al látex.

Aunque la dermatitis atópica (DA) no se considera una indicación principal para la inmunoterapia con alérgenos, algunas guías internacionales reconocen su posible beneficio en pacientes seleccionados con DA moderada o grave asociada a sensibilización clínica a aeroalérgenos, especialmente cuando coexisten otras enfermedades alérgicas como rinitis o asma. Su uso en este contexto debe individualizarse y valorarse caso por caso (11, 12).

Como contraindicaciones absolutas (9,10) de ITA se encuentran:

1. Enfermedades autoinmunes activas.
2. Inmunodeficiencias severas.
3. Enfermedades oncológicas activas.
4. Asma NO controlada.
5. Mal cumplimiento del tratamiento.
6. Trastornos psiquiátricos graves que impidan su cumplimiento.
7. Durante el embarazo habrá que evitar el inicio de ciclos de ITA.
8. Edad < 2 años.

Las contraindicaciones relativas (9,10) para la administración de ITA son:

1. Asma parcialmente controlada.
2. Uso de Betabloqueantes / IECAS.
3. Fármacos inmunosupresores.

4. Enfermedades cardiovasculares.
5. Infección VIH / Infecciones crónicas.
6. Inmunodeficiencias leves / moderadas.
7. Dermatitis atópica grave mal controlada.
8. Edad comprendida 2-5 años y > 65 años.
9. Enfermedades que contraindiquen el uso de Adrenalina.

5. CLASES DE INMUNOTERAPIA

Contamos con una amplia gama de tipos de ITA, que abarcan desde la alergia respiratoria, la alergia alimentaria, pasando por la alergia al látex, hasta la alergia al veneno de himenópteros. En este capítulo nos centraremos en la inmunoterapia específica con aeroalérgenos y con veneno de himenópteros.

6. EXTRACTOS DE INMUNOTERAPIA

“No todos los extractos sirven para todos.”¹

¿Qué es un extracto alérgico? Es una preparación biológica que contiene proteínas alérgicas y no alérgicas extraídas de una fuente natural, mediante distintos procedimientos (13).

Las empresas fabricantes de extractos, con fines diagnósticos o terapéuticos, emplean procesos específicos para su obtención, producción, estandarización y cuantificación del contenido alérgico: Por ese motivo, los extractos de los diferentes laboratorios no son comparables entre sí.

A pesar de sus diferencias, los extractos pueden clasificarse según su grado de modificación estructural en extractos no modificados (nativos) y extractos modificados. La diferencia radica en si han sido sometidos o no a alteraciones físicas y/o químicas con el objetivo de mejorar su seguridad y/o eficacia inmunomoduladora (14, 15).

Dentro de los extractos nativos (no modificados) tenemos los que son acuosos (los extractos para la Inmunoterapia frente a Venenos [ITV] y algunos extractos sublinguales) y los liofilizados²(empleados en las tabletas sublinguales y en algunos preparados subcutáneos que se reconstruyen con albúmina o agua para inyección).

Dentro de los extractos modificados, debemos diferenciar si se trata de una modificación física o química. La modificación física, consiste en acoplar las proteínas a compuestos que permiten una liberación más lenta en el lugar de administración (efecto DEPOT) y/o que actúan como adyuvantes, facilitando una respuesta inmune más tolerogénica, incluso con dosis altas de alérgeno. Los compuestos más empleados con efecto DEPOT son: hidróxido de aluminio, tirosina microcristalina y fosfato de calcio. Entre los adyuvantes investigados y comercializados hasta la fecha destacan: Monofosforil Lípido A y Manano. (13, 14, 15)

¹ Dra. Virginia de Luque Piñana. F.E.A. U.G.C. Alergología Hospital Universitario Virgen Macarena.

² Liofilización: proceso que consiste en deshidratar, en este caso, las proteínas. Se hace mediante tres pasos: congelación, sublimación al vacío (el hielo pasa de estado sólido a gaseoso sin pasar por el estado líquido) y secado (eliminación de agua a nivel molecular), de tal modo que solo quedan las proteínas en la preparación.

Por otra parte, la modificación química, consiste en alterar la estructura tridimensional de las proteínas mediante su unión a compuestos como formaldehído y glutaraldehído, logrando ocultar los epítomos reconocidos por la IgE, brindando mayor seguridad al extracto (16). Este proceso da lugar a la formación de polímeros, conocidos como Alergoídes. Existe otro proceso alternativo denominado carbamilación, que modifica la proteína dando como resultado la formación de monómeros modificados.

Adicionalmente, está descrito un paso extra, llamado despigmentación que consiste en eliminar las proteínas no alérgicas que pudieran relacionarse con efectos adversos.

Por último, ligado a los avances de nuestra especialidad en cuanto al diagnóstico molecular, existen los extractos moleculares purificados, que pueden ser nativos o modificados. Son reconocibles porque llevan el nombre del alérgeno correspondiente, por ejemplo: Alt a 1, Cup a 1, Fel d 1, etc.

El comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) desde el 2006 trabaja por brindarnos información sobre la amplia variedad de extractos disponibles, mediante la creación de la Guía Farmacoterapéutica de Inmunoterapia, disponible online en la web de la SEAIC (vacunasalergia.es).

7. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La ITA puede administrarse por diversas vías. Estas se dividen según su grado de implantación en la práctica clínica o su carácter experimental.

- Vías en investigación:
 - Intranasal.
 - Transdérmica (parche cutáneo).
 - Linfática (punción eco-guiada de ganglios linfáticos).
- Vías de uso en práctica clínica habitual:
 - Oral:
 - Sublingual: Administración de extractos acuosos o liofilizados para absorción mediante mucosa oral.
 - Ingestión: Usada de forma exclusiva en alergia alimentaria.
 - Parenteral:
 - Subcutánea: administración en tejido celular subcutáneo mediante inyección.
 - Intraepidérmica: administración en capa epidérmica mediante inyección.

Para elegir la vía de administración para nuestro paciente, debemos conocer las preferencias del paciente, sus circunstancias individuales y los pros y los contras de las formas de administrar la ITA. La Figura 1, tomada del trabajo del Grupo Europeo de Encuesta sobre Reacciones Sistémicas Adversas en la Inmunoterapia con Alérgenos (EASSI), ilustra estos pros y contras de las vías subcutánea y sublingual (17).



Figura 1. Pros y contras de las vías de administración Subcutánea (SC) y Sublingual (SL). Tomado y adaptado de Calderon MA, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy. 2017;72:462-472

8. PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

1. ¿Cómo inicio la inmunoterapia?

Depende del extracto que escojamos.

- **Pauta convencional:** generalmente se usan en extractos nativos y DEPOT, aunque también puede aplicarse a alergoides. Se reconocen los extractos, que según ficha técnica deben iniciarse de esta forma, porque los viales son de distintos colores, correspondiendo con concentraciones diferentes y ascendentes del extracto a administrar. En estas pautas se requiere de varias semanas para llegar a la dosis de mantenimiento.

Por ejemplo:

Vial A/1 [concentración baja]:

Día 1 se administra 0,05 en cada brazo³.

Día 8 se administra 0,1 en cada brazo

Día 16 se administra 0,2 en cada brazo.

³ En los inicios la administración en cada brazo está separada siempre por 30 minutos de observación, para verificar la tolerancia y poder continuar con la siguiente dosis. Se reparte en ambos brazos porque así se estimulan los ganglios linfáticos axilares de forma bilateral, y porque los efectos secundarios locales son menores al dividir la dosis. En las sucesivas dosis de mantenimiento no es necesario esperar 30 minutos entre cada brazo, pero sí se debe respetar el período de observación post-administración, que es de 30 minutos.

Vial B/2 [concentración media]:

Día 24 se administra 0,1 en cada brazo

Día 32 se administra 0,2 en cada brazo

Vial C/3 [concentración máxima, igual al de mantenimiento]:

Día 40 se administra 0,1 en cada brazo.

Día 48 se administra 0,2 en cada brazo (se ha alcanzado dosis de mantenimiento, en 1 mes se vuelve a administrar esta misma dosis)

- **Pauta Cluster:** generalmente se usan para extractos DEPOT, algunos nativos y alergoides también tienen esta indicación. También se usan viales de distintas concentraciones, pero en vez de alcanzar la dosis máxima de cada vial en 2-3 semanas, se agrupan las dosis (cluster) y por ello se logra llegar a la dosis de mantenimiento en menos tiempo.

Por ejemplo:

Vial A/1 [concentración baja]:

Día 1 se administra 0,2 en cada brazo.

Vial B/2 [concentración media]:

Día 8 se administra 0,2 en cada brazo

Vial C/3 [concentración máxima, igual al de mantenimiento]:

Día 16 se administra 0,2 en cada brazo (se ha alcanzado dosis de mantenimiento, en 1 mes se vuelve a administrar esta misma dosis de este último vial)

- **Pauta Rush:** Los extractos que permiten esta pauta generalmente son alergoides o monómeros y algunos liofilizados sublinguales. Los extractos vienen en viales a la máxima concentración. Se administra la primera semana 50-60% de la dosis de mantenimiento dividida en ambos brazos y a la siguiente semana la dosis total de mantenimiento. Al mes siguiente se continúa con la pauta de mantenimiento.
- **Pauta Ultra-Rush:** la dosis de mantenimiento se alcanza en 1 solo día. Se administra el 40% o el 50% en un brazo y el resto de la dosis en el otro. Al mes siguiente se administra la dosis de mantenimiento.

Cabe resaltar, que cada casa comercial recomienda en sus instrucciones cómo iniciarla y la dosis de mantenimiento a alcanzar. La vía sublingual suele iniciarse en forma de cluster, rush o ultra-rush; hay extractos sublinguales que, por indicación en ficha técnica, deben iniciarse bajo supervisión médica.

2. ¿Cuál es la posología?

Depende, nuevamente, del extracto que escojamos, pero por lo general: la vía subcutánea se administra mensualmente (algunos extractos pueden administrarse cada 6-8 semanas), en el caso de la vía sublingual depende de las instrucciones de cada fabricante.

3. ¿Debe administrarse todo el año?

No necesariamente.

La ITA puede administrarse durante todo el año (pauta perenne) en alérgenos que puedan estar presentes todo el año: alimentos, venenos, aeraeroalérgenos, mezclas de alérgenos no homólogos o pólenes que no tienen la misma estacionalidad. Y en pauta pre-estacional (antes de que empiece la estación polínica se administra todo el tratamiento) o pre-coestacional (se inicia antes de que comience la estación y se termina al finalizar la misma o cuando se acabe la vacuna, lo que ocurra antes), estas últimas se usan para pólenes.

4. ¿Durante cuánto tiempo se administra?

La respuesta a esta pregunta se basa en los primeros ensayos clínicos que se hicieron con inmunoterapia con venenos de himenópteros, y estudios posteriores con aeroalérgenos que han arrojado los mismos resultados. Para lograr eficacia sintomática, con los primeros 6 meses de inmunoterapia es suficiente (aunque hay eficacia comprobada a partir del mes de administración), pero para inducir una respuesta tolerogénica del sistema inmune que se mantenga tras la finalización del tratamiento a largo plazo, son necesarios al menos 3 a 5 años (9). Hay casos especiales de alergia a himenópteros que condicionan mantener la inmunoterapia a veneno durante toda la vida, por ejemplo, en casos de mastocitosis sistémica.

• **Cartillas de seguimiento de Inmunoterapia.**

Es recomendable entregar al paciente una cartilla de inmunoterapia al iniciar tratamiento subcutáneo, registrando dosis, fecha, brazo en el que se administra e incidencias. Su revisión en consultas favorece el seguimiento y la adherencia terapéutica.

La SEAIC ofrece un modelo de cartilla para ITA subcutánea y otro para ITA sublingual, que están disponibles para todo el territorio nacional (Figura 2). Puede usarse tanto en el ámbito público, como en el privado.

Figura 2. Modelo de Cartilla de Inmunoterapia subcutánea de la SEAIC.
Tomado de: <https://www.seaic.org/profesionales/material-de-utilidad-clinica/cartilla-seguimiento-inmunoterapia-subcutanea.html> - Administración de Inmunoterapia.

Se debe realizar un check-list previo a la aplicación de la misma siempre:

- 1. Paciente correcto y vacuna correcta.
- 2. Fecha de vacuna vigente, que no esté caducada.
- 3. Que no esté congelada, en mal estado, ni haya permanecido sin refrigeración.
- 4. El paciente NO haya tenido fiebre o sintomatología infecciosa en la última semana.

- 5. El paciente NO haya tenido sintomatología asmática en la última semana.
- 6. Que el paciente NO haya recibido en la última semana una vacuna anti-infecciosa.
- 7. Que el paciente NO tenga cualquiera de las enfermedades que contraindican la administración de IT. (Los pacientes están en seguimiento, siempre hay que preguntarles por enfermedades nuevas que se hayan diagnosticado.)
- 8. Toma de medicación que contraindique su administración, como betabloqueantes.
- 9. En algunos casos, cuando se indica, que haya tomado la premedicación pautada.
- 10. En los inicios, en mujeres, que NO esté embarazada.

En la siguiente imagen, tomada de la Cartilla de Inmunoterapia de la SEAIC, se recuerdan algunos de estos puntos, y la forma de administrar la IT, así como recomendaciones para el paciente tras su administración (Figura 3).

Figura 3. Información para el personal sanitario en la Cartilla de Inmunoterapia de la SEAIC.
Tomado de: <https://www.seaic.org/profesionales/material-de-utilidad-clinica/cartilla-seguimiento-inmunoterapia-subcutanea.html>

Retrasos de dosis, ¿qué hacer?

Pueden presentarse múltiples situaciones clínicas o personales que condicionen retrasos en la administración de las dosis. Lo primero que debemos tener claro es cómo contabilizar dichos retrasos.

En ITA el retraso de dosis se calcula a partir del día en el que correspondía administrar la siguiente dosis, no desde la última dosis administrada.

Por ejemplo: Si la última dosis administrada fuera el 24 de abril de 2025, la próxima dosis correspondiente sería el 24 de mayo de 2025 (aproximadamente).

- Si el paciente acude el 27 de mayo, el retraso sería de 3 días, no de 4 semanas.
- Si acude el día 15 de junio de 2025, el retraso sería de 3 semanas.

En el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla seguimos la siguiente pauta para los retrasos de dosis (Figura 4):

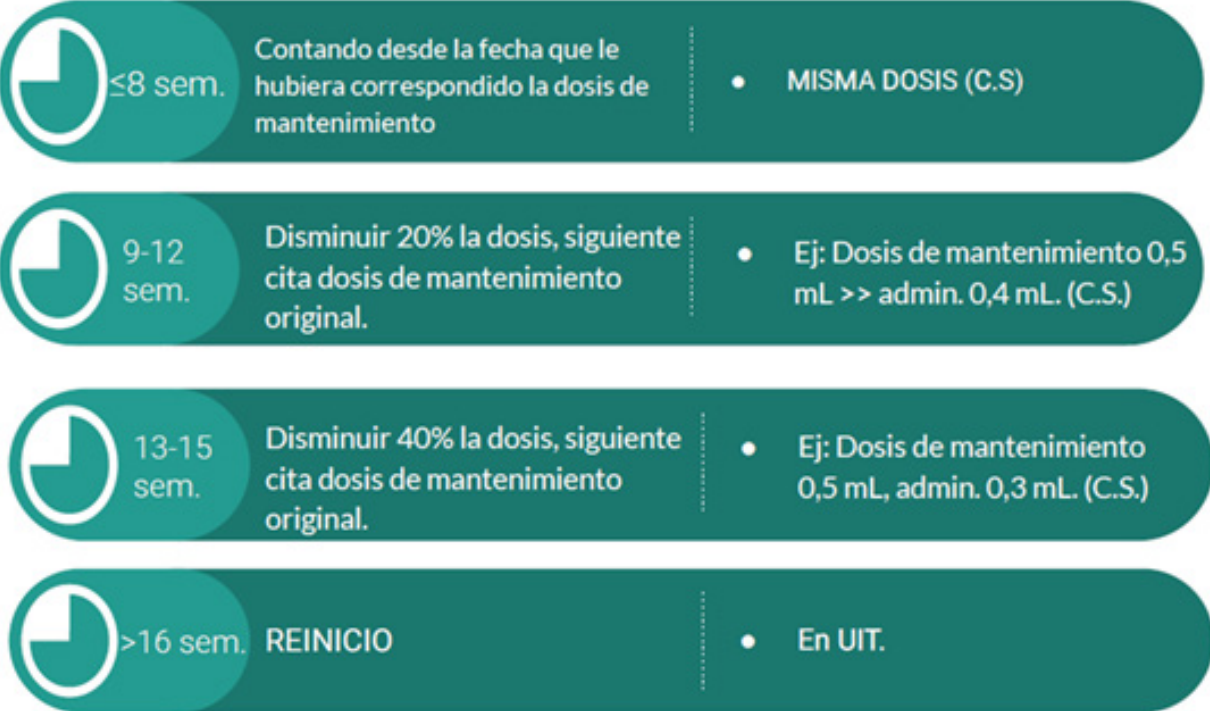


Figura 4. Instrucciones para administrar Inmunoterapia en caso de retraso. Pauta del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

*Nosotros iniciamos la inmunoterapia en nuestra Unidad de Inmunoterapia (UIT), por eso el reinicio, en nuestro caso, se realiza en la UIT.

Para los retrasos en la vía sublingual deben seguirse las instrucciones del fabricante.

9. REACCIONES ADVERSAS EN INMUNOTERAPIA

Las reacciones adversas (R.A.) a la ITA se clasifican según su localización y temporalidad. Según localización pueden ser: locales (limitadas al lugar de administración) o sistémicas; y según temporalidad: inmediatas (aparecen en los primeros 30 minutos) o tardías (aparecen > 30 minutos después de la administración). (18)

La World Allergy Organization (WAO) ha establecido un consenso para la clasificación de las R.A. locales en ITA sublingual y para las sistémicas, independientemente de la vía de administración.

Reacciones adversas locales

Las R.A. locales en la ITA sublingual incluyen síntomas de prurito/edema labial, de lengua o de boca; irritación faríngea; náuseas; dolor abdominal; vómito; acidez; diarrea; edema de úvula. (18)

La WAO en 2013 propuso la siguiente clasificación para las R.A. en ITA sublingual (Tabla 1):

Grado 1 (Leve)	Grado 2 (Moderada)	Grado 3 (Grave)
No es molesta	Es molesta	Grado 2
Y	O	Y
No requiere tratamiento sintomático	Requiere tratamiento sintomático	Se discontinúa la ITA por la R.A. local.
Y	Y	
No se discontinúa la ITA por la R.A. local.	No se discontinúa la ITA por la R.A. local.	

Tabla 1. Clasificación de la WAO de las reacciones adversas locales en la Inmunoterapia Sublingual. Adaptado de Turner et al. World Allergy Organization Journal (2024) 17:100876 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100876>

En el caso de las R.A. locales en ITA subcutánea, no existe un consenso formal, pero se emplea habitualmente la clasificación de: local (eritema, edema o habón <10 cm o < de la palma del paciente) y local extensa (>10 cm o a la palma del paciente).

Reacciones adversas sistémicas

Las R.A. sistémicas, independientemente de la vía de administración se clasifican por grados, según el consenso de la WAO 2024 (Figura 5).

Tratamiento y manejo de las reacciones adversas

Los sistemas de gradación de las R.A. no son guías de tratamiento, en especial en las R.A. sistémicas.

Las reacciones locales se pueden tratar con frío local o antihistamínicos. Las R.A. sistémicas deben tratarse según criterio clínico. A partir del Grado 3 de la WAO 2024, se considera anafilaxia y estaría indicado la administración de adrenalina.

	UN SOLO ÓRGANO	1 O MAS ÓRGANOS	
1	GRADO	✗	- Cutáneo: Localizado ≠ Sitio de Inyec. - Síntomas nasales - Molestias faring. leves - Náuseas, dolor abdominal leve no persistente - Sabor metálico o Conjuntivitis
2	GRADO	Mod. ✗	- Cutáneo generalizado/ Angioedema moderado - Dolor abdominal persistente y/o - Vómito y/o diarrea
3	GRADO	M-G ✗	- Broncoespasmo que responde a 1ª línea de Tto. - Odinofagia pers/ Estridor laríngeo sin Tr. Resp/ Bolo faríngeo-Disfonía - Síntomas cutáneos + Abdominales intensos. / Calamb. uterinos.
4	GRADO	G. ✗	- Broncoespasmo que no cede a 2 A / Estridor con Tr. Resp. - Bajada de TA / Síncopa / Hipotonía / Mareo. - Glasgow <13
5	GRADO	✗	- Insuf Resp con VM / Parada Respiratoria - Shock anafiláctico (aminas para mantener TA) - Parada cardíaca

Figura 5. Clasificación de la WAO de las reacciones sistémica en Inmunoterapia.

Mod: Moderada. M.G: Moderada-Grave, G: Grave. Inyec: Inyección. Faring: Faringeas. Pers: persistente. Tr. Resp: Trabajo respiratorio. Calamb: calambres. A: Adrenalina. TA: Tensión Arterial. Insuf. Resp: Insuficiencia respiratoria. V.M.: Ventilación mecánica. Adaptado de: Turner et al. World Allergy Organization Journal (2024)17:100876 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100876>

• Tratamiento y manejo de las reacciones adversas

Los sistemas de gradación de las R.A. no son guías de tratamiento, en especial en las R.A. sistémicas. Las reacciones locales se pueden tratar con frío local o antihistamínicos. Las R.A. sistémicas deben tratarse según criterio clínico. A partir del Grado 3 de la WAO 2024, se considera anafilaxia y estaría indicado la administración de adrenalina.

Sin embargo, el uso de adrenalina no es exclusivo de los grados altos. Por ejemplo, si estamos ante una dosis de inicio de una ITV con Apis mellifera y el paciente presentara eritema y prurito generalizados y refiere prurito palmar, debe administrarse adrenalina, teniendo en cuenta que el paciente es alérgico a lo que le estamos administrando (veneno de abeja) y que el prurito en palmas es un pródromo de anafilaxia; aún así a la hora de graduar la reacción, correspondería a un Grado 2.

Habíamos mencionado anteriormente, en el check-list, la premedicación. En el caso de tener una R.A. siempre hay que detenerse y evaluar que se nos ha podido escapar del check-list, ¿estaba el paciente en condiciones óptimas? ¿Se le ha administrado la vacuna y la dosis correcta? En caso de que todo esto esté en orden, debemos valorar la gravedad de la reacción y sopesar el riesgo-beneficio de continuar con la ITA. En caso de reacciones locales o sistémicas leves-moderadas podemos premedicar al paciente con antihistamínico - corticoide para evitar su aparición. En algunos casos donde el beneficio supera claramente el riesgo de la R.A. (ITV, Inmunoterapia oral con alimentos) aún con una R.A. grave nos podemos plantear mantener la ITA con premedicación con Omalizumab, por ejemplo. Otras opciones de premedicación, que se pueden añadir, son: Cromoglicato, Montelukast.

Las Unidades de Inmunoterapia (UIT)

Las UIT gestionan la administración segura y eficaz de la inmunoterapia, supervisadas por personal formado y un especialista en Alergología. Pueden acreditarse según criterios de la SEAIC, garantizando calidad y buenas prácticas clínicas.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Zubeldia Ortuño JM, Betancor Pérez D. Inmunoterapia específica con inhalantes. Manual Cajmir. Disponible en: <https://manualcajmir.com/home/init>
- Ring J, Gutermuth J. 100 años de hiposensibilización: historia de la inmunoterapia específica para alérgenos (ASIT). Alergia 2011; 66 : 713–724.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911 Jun 10;177(4580):1572–3. doi:10.1016/S0140-6736(00)78276-6.
- Cooke RA. Studies in specific hypersensitiveness. IX. On the phenomenon of hyposensitization: the clinical lessened sensitiveness of allergy. J Immunol. 1922;7:219–35.
- Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hayfever and asthma: controlled trial comparing crude grass pollen extracts with isolated main protein component. Lancet. 1954;4:1055. doi:10.1016/S0140-6736(54)91620-7.
- Durham SR, Nelson H. Allergen immunotherapy: a centenary celebration. World Allergy Organ J. 2011 Jun 15;4(6):104–6. doi:10.1097/WOX.0b013e3182218920.
- Wantang, Baños, Felix. . La respuesta mastocitaria como diana terapéutica en el proceso inflamatorio. (2021) DOI 10.13140/RG.2.2.19765.14562.
- Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2017 Dec;140(6):1485-1498.
- Tabar Purroy AI, Serrano Delgado P, Beitia Mazuecos JM, Núñez Acevedo B, Tipos de inmunoterapia . p 1198. Tratado de Alergología. Ergon. 2016.
- Pérez Pimiento A. Capítulo 15. Anticuerpos e Inmunoterapia. p 642-654. Fundamentos de Alergia e Inmunología Clínica. McGraw-Hill. 2020.
- Roberts G, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73(4):765–98.
- Cox L, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. World Allergy Organ J. 2011;4(Suppl 3):S1–52.
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et. al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31(Suppl. 25): 1-101.
- Puggioni F, Durham SR, Francis JN. Monophosphoryl lipid A (MPL) promotes allergen-induced immune deviation in favour of Th1 responses. Allergy. 2005 May;60(5):678–84. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00762.x.

15. Sirvent S, Soria I, Cirauqui C, Cases B, Manzano AI, Diez-Rivero CM, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1. J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug;138(2):558–67. e11. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.029.
16. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. Allergol Select. 2022; 6: 167-232. DOI 10.5414/ALX02331E
17. Calderon MA, Vidal C, Rodriguez del Rio P, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy. 2017;72:462-472.
18. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. World Allergy Organ J. 2024 Feb 10;17(3):100876. doi:10.1016/j.waojou.2024.100876.



ALERGOSUR

Sociedad Andaluza de Alergología
e Inmunología Clínica

25

Creado por
ALERGOSUR
en Andalucía en torno a la Alergología