

Estar al día en **ALERGIA**

Revisión de la bibliografía más relevante
en alergia clínica del año 2021-2022

XXI
Allergy Review

Con el patrocinio de



sociedad española de alergología
e inmunología clínica



Estar al día en **ALERGIA**

Revisión de la bibliografía más relevante
en alergia clínica del año 2021-2022

XXI
Allergy Review

COMUNICACIÓN MÉDICO-FARMACÉUTICA



Diseño y Edición:

YOU & US, S.A. 2022
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S. A.

ISBN: 978-84-125711-1-0

Solo para uso de profesionales sanitarios.

Con el patrocinio de



Si quiere informar de algún efecto adverso que pueda estar relacionado con un producto comercializado por Mundipharma Pharmaceuticals S. L., por favor póngase en contacto con nuestro departamento de farmacovigilancia llamando al (+34) 913 821 870 (en horario laboral) o al (+34) 630 993 900 (fuera de horario laboral), o envíe un correo electrónico a Drug.Safety@mundipharma.es.

XXI
Allergy Review

Estar al día en
ALERGIA

Revisión de la bibliografía más relevante
en alergia clínica del año 2021-2022

Con el patrocinio de



Dr. Santiago Quirce Gancedo

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Dra. Carmen Vidal Pan

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña

Dr. Joaquín Sastre Domínguez

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dr. José María Olaguibel Rivera

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona



Dr. Darío Antolín Amérigo

Facultativo Especialista en Alergología
Servicio de Alergia
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

**Resumen elaborado por
el Dr. Darío Antolín Amérigo**

Darío Antolín es especialista en Alergología en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Licenciado por la Universidad Autónoma de Madrid y con especialización en Alergología en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá de Henares.

Es secretario de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y miembro del comité de Asma y de las comisiones de Comunicación, Responsabilidad Social Corporativa y de la Comisión de Nuevas Tecnologías. Editor de la Newsletter de la EAACI y Miembro Adjunto de la Junta Directiva de la EAACI.

Es autor o coautor de diversos artículos científicos en revistas nacionales e internacionales, así como de capítulos de libros y ponencias a congresos nacionales e internacionales.

Estar al día en **ALERGIA**

Revisión de la bibliografía más relevante
en alergia clínica del año 2021-2022

XXI
Allergy Review

ÍNDICE

Dr. Santiago Quirce Gancedo

- Epidemiología de la alergia respiratoria
- Big data
- Exacerbaciones del asma
- Fisiopatología e inmunología de la rinitis y el asma alérgico
- La IL-5 en el eosinófilo: liberación de mediadores
- Fenoendotipado en asma grave
- Etiología y nuevos alérgenos. Alergia ocupacional

Dra. Carmen Vidal Pan

- Genética y medioambiente: angioedema bradikinérgico
- Prevención primaria y secundaria
- Farmacoterapia de la rinitis alérgica
- Inmunoterapia con alérgenos

Dr. Joaquín Sastre Domínguez

- Alergia a alimentos
- Urticaria crónica
- Dermatitis atópica
- Alergia a medicamentos
- Dermatitis de contacto

Dr. José María Olaguíbel Rivera

- Diagnóstico y control del asma: guías y documentos conceptuales
- Control y gravedad
- Farmacoterapia
- Terapias biológicas



Dr. Santiago Quirce Gancedo
Hospital Universitario La Paz, Madrid

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ALERGIA RESPIRATORIA

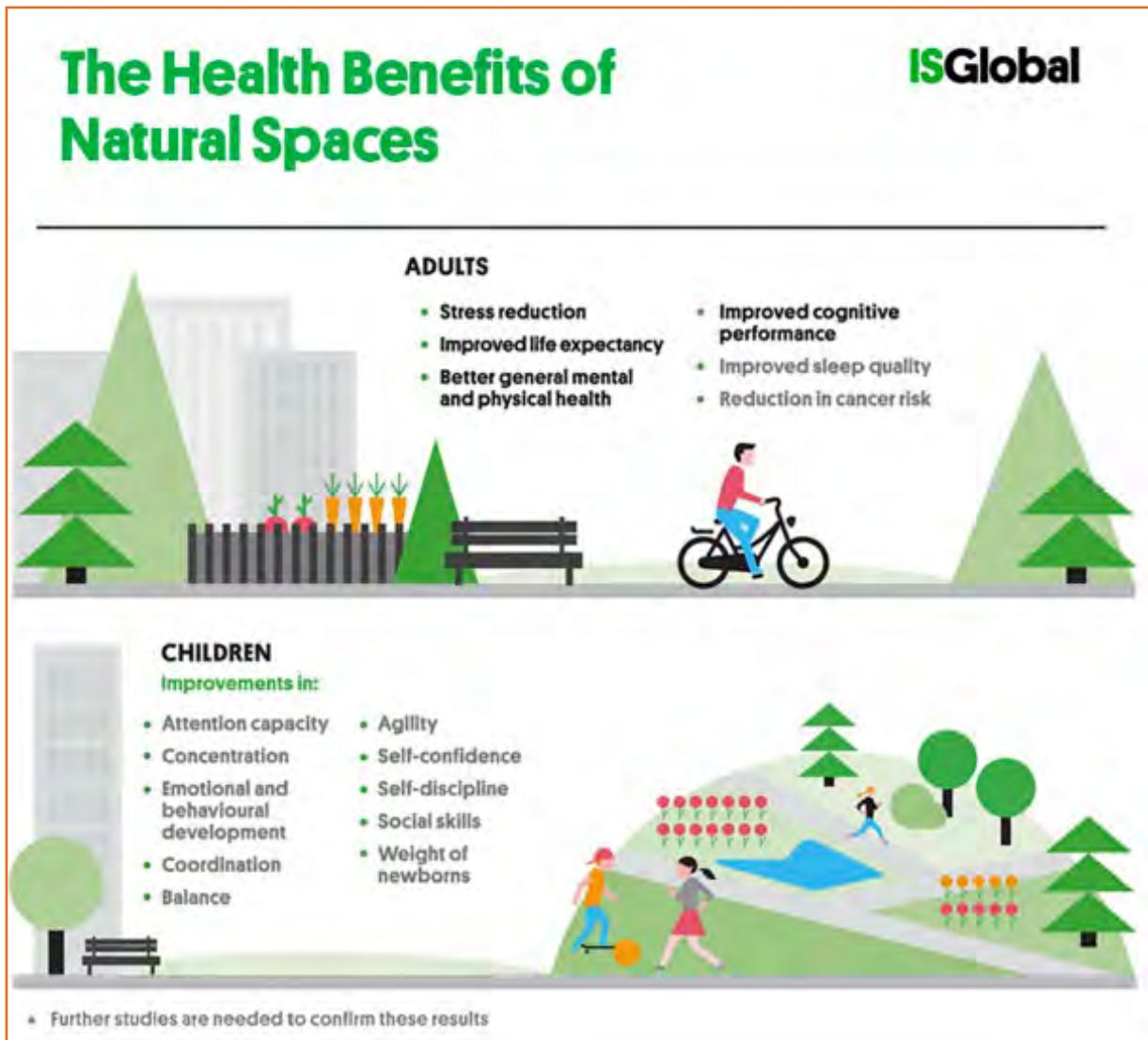


Figura 1. Beneficios para la salud de los espacios naturales.

Comienza el Dr. Quirce comentando que, según el Instituto ISGlobal, los beneficios para la salud de los espacios verdes parecen ser numerosos tanto para los adultos como para los niños. En relación a los adultos ejercen un efecto de reducción del estrés, mejoría de la expectativa de vida, mejor salud física y mental, así como mejoría del desempeño cognitivo. Se han objetivado otros posibles efectos, como una mejor calidad del sueño y una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer. En la edad infantil, los espacios naturales potencian la capacidad de atención, la concentración, el desarrollo emocional y del comportamiento, la coordinación y la agilidad, así como la confianza en uno mismo y la autodisciplina, junto con ciertas habilidades sociales y el peso al nacer.

<https://www.isglobal.org/en/archivo-multimedia>
Mueller W et al. Sci Total Environ. 2022;829:154447.

Esta revisión sistemática evalúa si los espacios verdes de las ciudades pueden tener un efecto beneficioso o adverso en la salud respiratoria. Se realizó una revisión sistemática exploratoria para sintetizar la evidencia e identificar aquellos factores que relacionan los espacios verdes urbanos y la salud respiratoria. Los autores identificaron 108 publicaciones entre las que los indicadores más habituales de zonas verdes fueron: 1) la vegetación (también denominada «verdor» por *greenness*, en inglés), el uso de zonas verdes (parques) y el arbolado. Se identificaron diversos indicadores de salud respiratoria, siendo la prevalencia del asma la más común. Dos tercios de las asociaciones en los estudios fueron relaciones positivas para la salud, siendo significativas un 31%. Solo un 9% de asociaciones fueron negativas, incluso relacionadas con el fallecimiento por fallo respiratorio. Los aspectos principales que produjeron beneficios para la salud fueron la contaminación del aire, las poblaciones físicamente más activas y la exposición a la diversidad microbiana. Los mecanismos relacionados con peor salud respiratoria incluyeron el polen y otros aeroalérgenos. Como conclusión, la mayoría de los estudios mostraron asociación positiva de las zonas verdes y la salud respiratoria, especialmente menor mortalidad respiratoria. Esto sería sugestivo, aunque no concluyente, de efectos causales. Los

resultados remarcan la importancia de los factores contextuales, la métrica de los espacios verdes empleados y la elección de algunos factores que potencialmente causen confusión.

Forster et al. Allergy. 2022;77(4):1192-766-74.

En este análisis de clases latentes, realizado en la parte alemana de la fase 2 del estudio internacional sobre asma y alergia en la infancia (ISAAC) se identificaron seis clases latentes: una de asintomáticos, dos clases con un único síntoma predominante y dos con varios síntomas asociados. Las clases latentes en las que había sibilancias se asociaban de forma positiva con determinadas exposiciones durante la adolescencia (por ejemplo: hábito tabáquico). Los autores concluyen que existen distintas trayectorias del asma y de los síntomas de la alergia que aparecen en la infancia y durante la adolescencia y que se estabilizan durante la etapa adulta. Esto sucede en mayor medida con las clases latentes con sibilancias que, además, mostraban asociaciones durante la adolescencia o la adultez temprana. Por tanto, la adolescencia, al igual que la infancia, constituye un periodo relevante en el desarrollo de patología, por lo que resulta importante la prevención y la promoción de la salud.

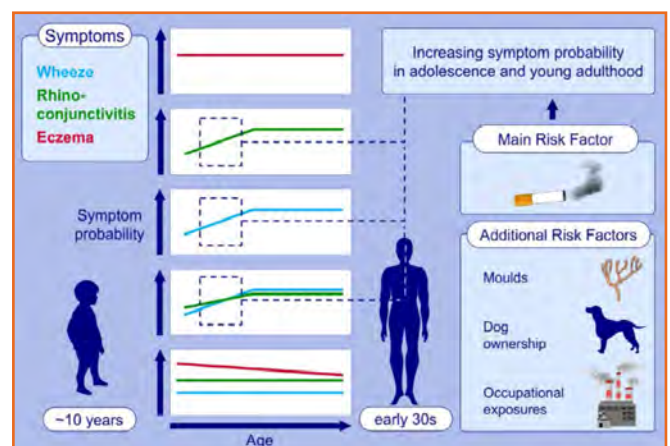


Figura 2. Abstract visual. Fuente: Forster F et al.

Delgado-Eckert E. J Allergy Clin Immunol. 2021;148:407-19.

En todas las patologías crónicas de las vías aéreas, la función de la vía aérea se ve influida por la inflama-

ción de la vía aérea y por la hiperrespuesta bronquial con limitación en la reversibilidad debido al remodelado de la vía aérea y de los pulmones, así como por la aparición de tapones mucosos. Los autores exploran la contribución relativa de cada uno de los componentes en los distintos patrones clínicos de síntomas, calidad de vida, riesgo de exacerbaciones y éxito en el tratamiento. Para ello, se utilizó un nuevo método denominado *fluctuation-bases clustering* (FBC) en las medidas de FEV₁ dos veces al día durante un periodo de un año en un grupo de 134 adultos con patologías pulmonares, como asma leve-moderada, asma grave y EPOC, extraídos de la cohorte europea BIOAIR. El FBC estratificó en cuatro grupos a los pacientes, con un grado cada vez más acusado de la función pulmonar y peor calidad de vida. Se identificaron diversos clústeres de pacientes con patología de

las vías aéreas con niveles elevados de biomarcadores relacionados con el remodelado, como la osteonectina y la senescencia celular (inhibidor del activador del plasminógeno 1), acompañados por la pérdida de la reversibilidad de la vía aérea, la hiperinsuflación pulmonar y la pérdida de la capacidad de difusión. Los cuatro clústeres generados no se modificaban con el tiempo y no se mostraron diferencias en los niveles de los marcadores de la inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre y periostina). Los autores concluyen que el *clustering* basado en la fluctuación (FBC) aporta una información complementaria, que puede resultar de utilidad para lograr el diagnóstico clínico, y no relacionada con la inflamación eosinofílica, que podría, además, identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de distintas estrategias de tratamiento o una monitorización más estrecha.

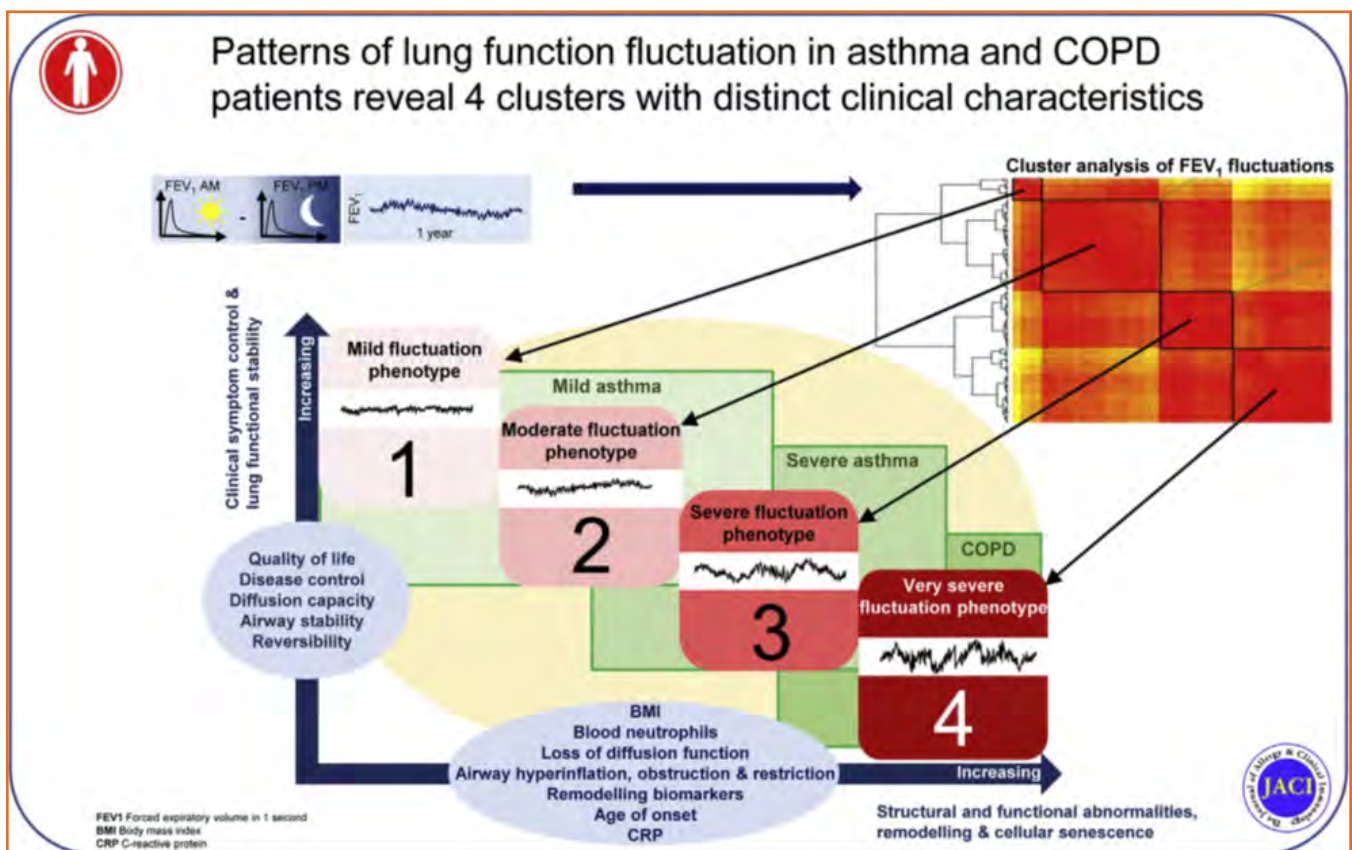


Figura 3. Resumen de los distintos clústeres de fluctuación de la función pulmonar.

BIG DATA

Izquierdo et al. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021 Nov 116749(21)00563.

Izquierdo y colaboradores han realizado un estudio observacional, retrospectivo, no intervencionista, basado en datos extraídos de historias clínicas, realizado en historias del Servicio Regional de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM), utilizando inteligencia artificial mediante el análisis de texto libre de las historias clínicas. Se diagnosticaron de asma 103.667 individuos de 10 a 90 años durante el periodo de estudio, en diferentes niveles asistenciales, de los que el 59,8% eran mujeres. Se utilizaron los corticoides sistémicos en 58.745 pacientes en algún momento del estudio. Estos pacientes eran mayores, con una mayor prevalencia de hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, depresión y hernia de hiato. Los corticoides sistémicos son ampliamente utilizados en la población general con asma (31,4% en 2015 y 39,6% en 2019) y eran más frecuentemente prescritos en Atención Primaria (59%), Neumología (20%) y Alergología (13%). La frecuencia en la prescripción de los corticoides inhalados tiene un efecto directo en los principales efectos adversos. Como conclusión, los autores indican que los corticoides sistémicos son prescritos frecuentemente a los pacientes con asma, especialmente en Atención Primaria. El uso de los corticoides sistémicos se asocia con una mayor cantidad de efectos adversos. Es necesario implementar medidas para reducir su prescripción en pacientes con asma, especialmente en Atención Primaria.

EXACERBACIONES DEL ASMA

Menzies-Gow et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jul;9(7):2578-86.

Las exacerbaciones del asma son los principales factores contribuyentes a su morbilidad en pacientes de todas las edades. En este interesante artículo se revisan las estrategias que reducen la carga de enfermedad que producen las exacerbaciones.

Existen múltiples factores que contribuyen tanto al riesgo como al desarrollo de exacerbaciones de asma, como los procesos alérgicos y los infecciosos. Las infecciones víricas respiratorias, principalmente por rinovirus, son la causa principal de exacerbación para la mayoría de los pacientes con asma.

La sensibilización alérgica y la exposición a los alérgenos contribuyen directamente y aumentan la susceptibilidad de padecer infecciones respiratorias víricas. Los virus respiratorios infectan el epitelio respiratorio y producen una inflamación subyacente de tipo 2 con eosinófilos, el principal componente celular de la inflamación. Las respuestas deficitarias antivíricas mediadas por interferón aumentan la susceptibilidad a las infecciones víricas en el asma.

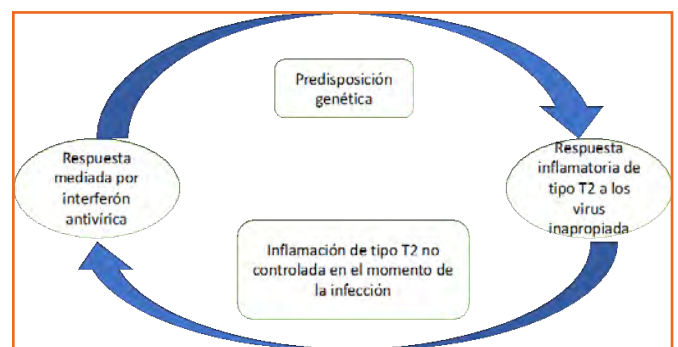


Figura 4. Interrelación entre la inflamación de tipo T2 y la respuesta inmunitaria antivírica en el asma. Fuente: Menzies-Gow et al.

El tratamiento de las exacerbaciones se focaliza en la reducción de la obstrucción al flujo aéreo y en disminuir o erradicar la inflamación, seguido de un control de la mejoría del asma a largo plazo. El uso de los fármacos biológicos selectivos para la prevención de las exacerbaciones ha supuesto un gran avance, fundamentalmente en los pacientes con una inflamación de tipo 2, unido, además, a la preocupación del uso frecuente de corticoides sistémicos.

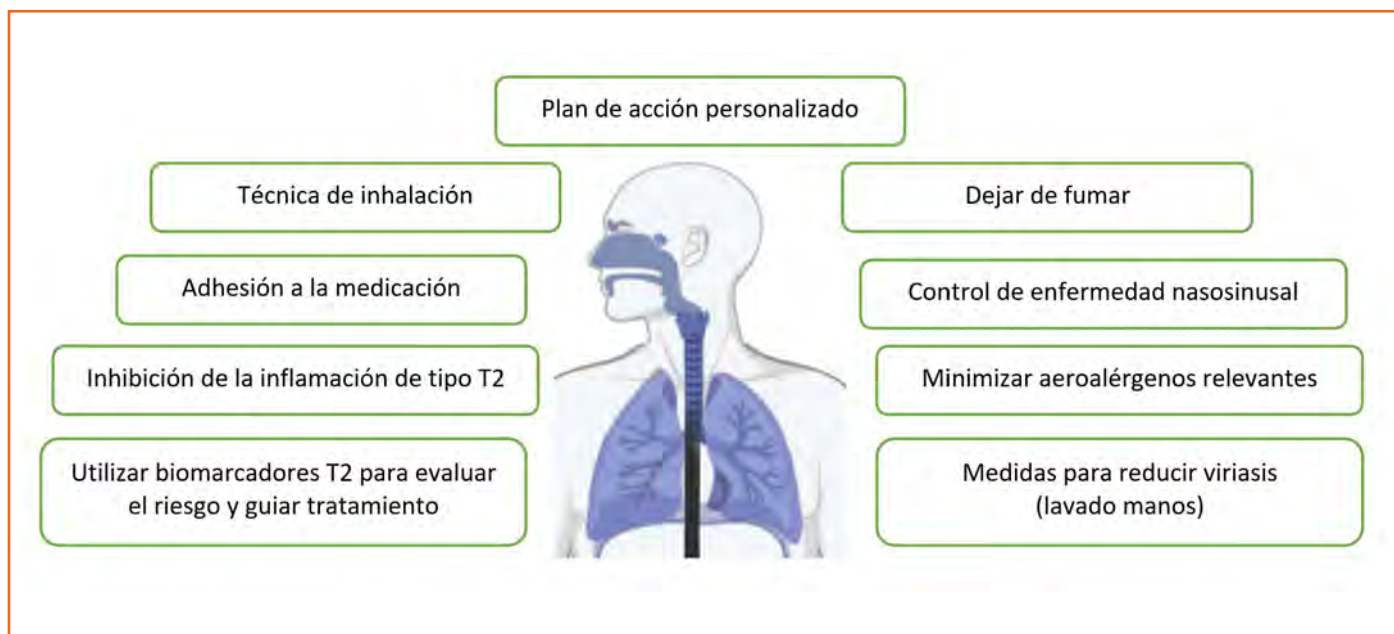


Figura 5. Componentes fundamentales en la prevención de las exacerbaciones de asma. Fuente: Menzies-Gow et al.

Tabla 1. Importancia de las exacerbaciones del asma

- Son el principal factor de la morbilidad y mortalidad del asma.
- Contribuyen de forma significativa a los costes:
 - Cuidados en Servicios de Urgencias.
 - Hospitalización.
 - Productividad de los pacientes/costes sociales.
- Riesgo de pérdida progresiva de la función pulmonar.
- Exacerbaciones no siempre evitadas por corticoides inhalados/LABA.
- Más frecuentes si la enfermedad es más grave.
- Asociadas con infecciones respiratorias.

Fuente: Menzies-Gow et al.

Peters MC et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(7):973-82.

Peters y otros exploran el fenotipo de asma más susceptible de sufrir exacerbaciones (EPA, por las siglas en inglés, *Exacerbation-Prone Asthma*), así como la utilidad de los eosinófilos en sangre periférica y los niveles de IL-6 en plasma como biomarcadores de predicción. En este estudio transversal se analizaron los datos de exacerbaciones de un periodo de tres años en 406 adultos del programa de investigación SARP-3 (*Severe Asthma Research Program-3*). Los investigadores definieron la exacerbación de asma como un ciclo de corticoides sistémicos de al menos tres días, añadido

al tratamiento habitual, debido a un empeoramiento del control del asma. Además, las exacerbaciones se recopilaron utilizando cuestionarios estandarizados administrados cada seis meses.

Se utilizaron técnicas estadísticas de modelos de regresión binomiales para evaluar los eosinófilos y la IL6. Los resultados principales fueron que 83 participantes (21%) desarrollaron ≥ 1 exacerbación cada año (EPA) y 168 participantes (41%) no presentaron exacerbación en ningún año (asma resistente a las exacerbaciones). La probabilidad de presentar una exacerbación en el tercer año, si no se había informado previamente de ninguna exacerbación, era del 13%, aunque la probabilidad aumentaba a un 63% si existía el antecedente de una exacerbación en el segundo año, y a un 82% si habían existido exacerbaciones en los años primero y segundo. El fenotipo de asma más susceptible de sufrir exacerbaciones, comparado con el asma resistente a las exacerbaciones, reúne una serie de características, como son un FEV₁ menor y una mayor prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes. En el EPA se observan mayores niveles de IL6 y la ratio de aparición de exacerbación aumenta un 10% por cada incremento en los niveles basales de IL6 de 1 pg/ μ l. Aunque no se observaron niveles elevados de eosinófilos en sangre en el EPA, la ratio de aparición de exacerbaciones aumentaba un 9% por cada incremento en el número de eosinófilos basales de 100 células/ μ l.

Como conclusiones del estudio, el análisis longitudinal del fenotipo EPA confirma diferentes aspectos que concuerdan con una disfunción metabólica. Los niveles de IL6 en sangre, aunque no los eosinófilos,

se asociaban con el EPA, y tanto los niveles de IL6 como los eosinófilos eran capaces de predecir las exacerbaciones.

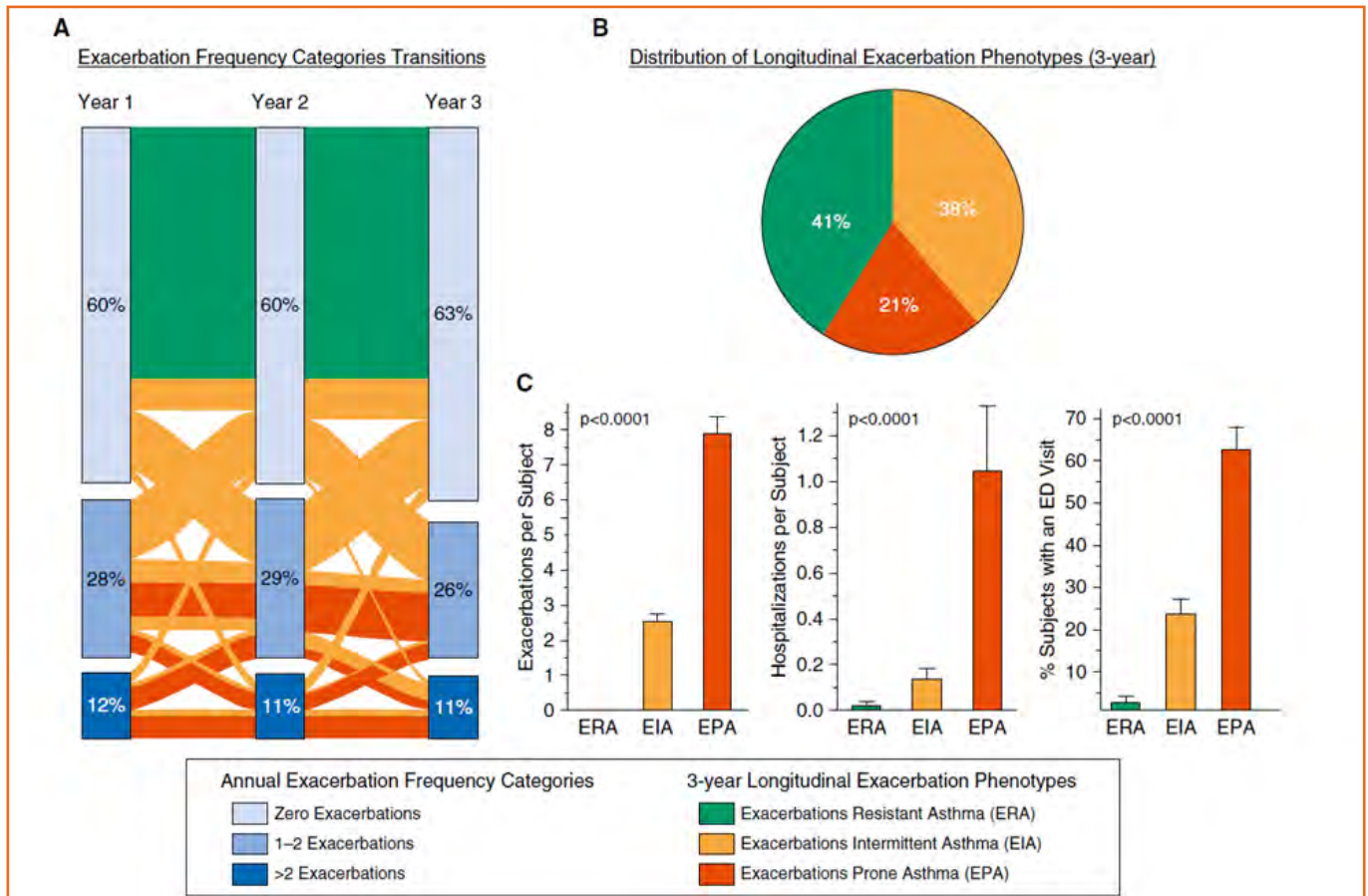


Figura 6. Frecuencia anual de exacerbaciones a lo largo del tiempo.

A) Cambio longitudinal de la frecuencia anual de exacerbaciones a lo largo del tiempo, utilizando un diagrama de Sankey. Cada área azul de forma rectangular representa el número de pacientes en cada frecuencia anual de exacerbación en cada categoría. Los pacientes sin exacerbaciones (cero exacerbaciones) están representados con azul claro, los pacientes con una o dos exacerbaciones están representados en azul, y los pacientes con tres o más exacerbaciones están representados en azul oscuro. El tamaño de las áreas rectangulares representa el porcentaje de sujetos de cada categoría de frecuencia de exacerbación anual en cada año del estudio. Las barras horizontales que conectan las diferentes áreas representan el número de pacientes que cambian de una categoría de frecuencia de exacerbaciones a otra al año siguiente. El tamaño de dichas barras horizontales representa el número de sujetos en cada transición. Verde: ERA, asma

resistente a exacerbación (por sus siglas en inglés). Naranja: asma con exacerbaciones intermitentes. Rojo: EPA (asma más susceptible de presentar exacerbaciones).

B) Porcentaje de sujetos en cada fenotipo de exacerbación. El fenotipo ERA fue el más común (41%) mientras que el menos común fue el EPA (21%).

C) Carga de exacerbación según el fenotipo de exacerbación. Los pacientes del fenotipo EPA presentaron más cantidad de exacerbaciones de asma y hospitalizaciones por asma y por paciente en los tres años de seguimiento. Los pacientes con fenotipo EPA eran más propensos a presentar una visita a Urgencias por asma en los tres años de seguimiento. ED: Servicio de Urgencias. EIA: asma con exacerbación intermitente.

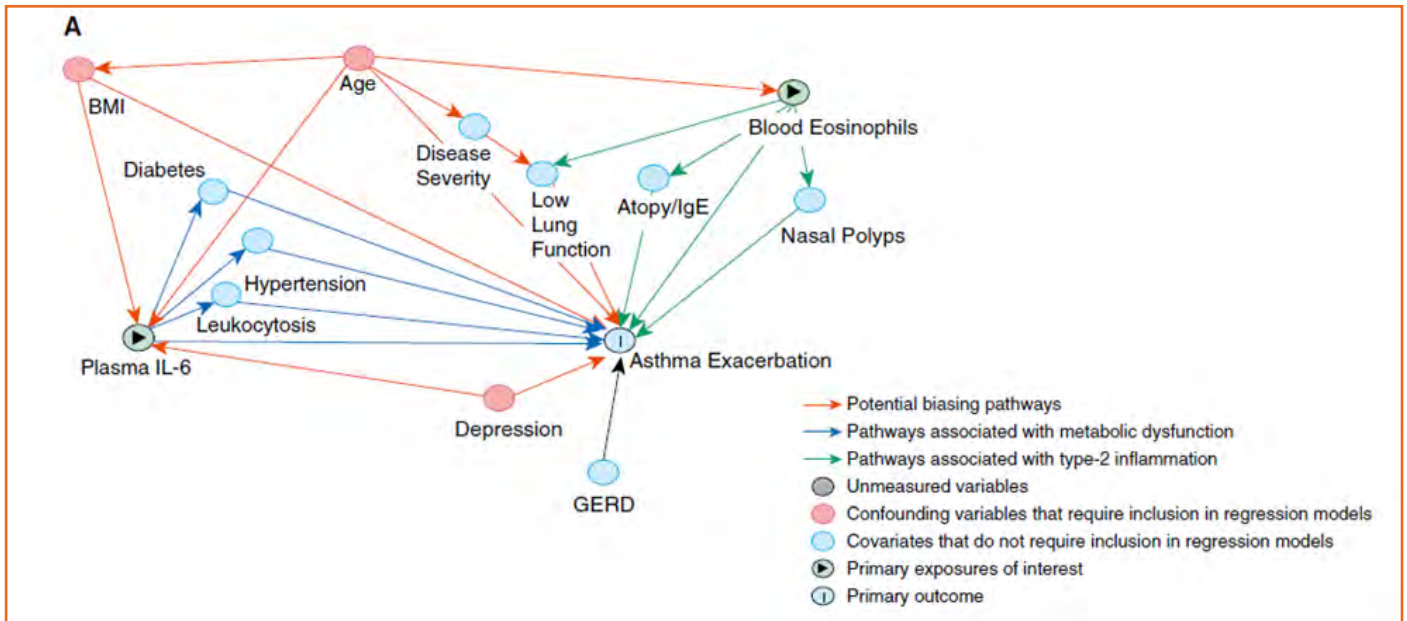


Figura 7. Gráfico acíclico que demuestra la relación hipotética entre los niveles de IL6 plasmáticos y el conteo de eosinófilos en sangre periférica en la variable: exacerbaciones de asma. El índice de masa corporal (BMI), la edad y la depresión son covariables que pueden afectar a esta correlación.

GERD: reflujo gastroesofágico.

Los autores concluyen que se deberían considerar tratamientos que inhiban la actividad sistémica de la IL6 para mejorar las tasas de exacerbaciones de asma en pacientes con asma más susceptible de presentar exacerbaciones.

Domínguez-Ortega et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022 May 2:0. doi: 10.18176/jiaci.0816

Domínguez-Ortega y otros describen las características clínicas y epidemiológicas, así como los factores predictivos de una cohorte de pacientes que han presentado al menos una exacerbación de asma en el último año, dentro del proyecto MEGA. Se registraron las siguientes variables: exploración física, pruebas de función pulmonar, niveles de FeNO, esputo inducido, pruebas cutáneas, cuestionarios sobre asma y evaluación de la morbilidad. Se registraron el número de exacerbaciones de asma moderadas-graves en el año previo. En este trabajo se incluye una población de 486 pacientes con asma (23,7% leves, 35% moderados y 41,3% graves). El 41,9% presentaban asma no controlada; el 47,3% presentó al menos una exacerbación moderada-grave de asma,

con una tasa de exacerbación media anual de $0,47 \pm 0,91$ vs. $2,11 \pm 2,82$ en asma leve y grave, respectivamente. El 56,4% presentaba algún tipo de comorbilidad (66,6% entre asmáticos graves). Los factores más frecuentemente y significativamente asociados a exacerbaciones de asma fueron las bronquiectasias, la rinosinusitis crónica, con poliposis nasal, la atopia, las enfermedades psiquiátricas asociadas, la hiperlipidemia y la hipertensión. No se halló asociación con el FeNO, los niveles de eosinófilos o los niveles de IgE total. La eosinofilia en esputo y un patrón inflamatorio de tipo T2 se asociaron de forma significativa con las exacerbaciones de asma. Los análisis de regresión logística mostraron una asociación significativa entre la gravedad del asma, la enfermedad no controlada y un nivel bajo prebroncodilatación del índice FEV₁/FVC. Como conclusiones del estudio se halló que en la cohorte MEGA existe una alta tasa de exacerbaciones de asma, que se asocia de forma importante con la morbilidad, la gravedad del asma, un control inadecuado del asma, la obstrucción al flujo aéreo, niveles altos de eosinófilos y un patrón inflamatorio de T2 pronunciado.

Tabla 2. Variables y correlación con exacerbaciones de asma

Variable	Coefficient (β)	OR (Exp(β))	OR CI 95%	p value
Current asthma control (GINA)	- 1.108	0.330	(0.202, 0.541)	<0.001
Use of systemic corticosteroids	1.387	4.001	(1.082, 14.795)	0.038
Presence of comorbidities	0,887	2.427	(1.079, 5.461)	0.032

Tabla 3. Variables y correlación con exacerbaciones de asma

Variable	Coefficient (β)	OR (Exp(β))	OR CI 95%	p value
Severity (GINA therapeutic step)	0.785	2.193	(1.209, 3.979)	0.010
Current asthma control (GINA)	-1.203	0.300	(0.162, 0.556)	<0.001
FEV ₁ / FVC PRE-BD (%)	-0.036	0.964	(0.933, 0.997)	0.031

Busse WW et al. Lancet Respir Med. 2021 Oct;9(10):1165-73.

Busse y otros evaluaron el valor pronóstico del FeNO basal añadido al conteo de eosinófilos en sangre, así como el antecedente de exacerbaciones de asma grave con respecto a futuras exacerbaciones de asma. Se realizó un análisis *post-hoc* del estudio *Liberty Asthma Quest* en el que se identificaron 620 pacientes con asma moderada-grave que fueron asignados aleatoriamente a placebo. Los pacientes presentaban un asma no controlada con uso de glucocorticoides inhalados más uno o dos tratamientos de control, una o más exacerbaciones en el último año, FEV₁ predicho del 40-80%, reversibilidad del FEV₁ ≥12% y 200 ml, ACQ-5 ≥1,5 y unos datos de biomarcadores de tipo 2 completos (FeNO, eosinófilos e IgE total) sin ningún criterio concreto de nivel. La tasa anual de exacerbaciones graves se evaluó utilizando el FeNo basal (<25 ppb, ≥25 y <50 ppb, ≥50 ppb) y se realizó una evaluación cruzada con los niveles basales de eosinófilos (<150 células por µl, ≥150 y <300 células por µl, ≥300 células por µl,) y exacerbaciones previas (1, 2 o más), todo ajustado por las siguientes variables: ACQ-5 basal, FEV₁ posbroncodilatador y otras características clínicas. Los análisis *post-hoc* se realizaron en la población con intención de tratar (ITT). Los hallazgos de este estudio fueron que los pacientes con unos niveles de FeNO ≥50 ppb (n = 144) presentaban una tasa de exacerbaciones de hasta 1,54 veces más que los pacientes con niveles de FeNO <25 ppb (n = 291; riesgo relativo de 1,54 (IC del 95% 1,11-2,14; p = 0,0097). Aquellos pacientes con un FeNO basal de 25 a <50 ppb (n = 185) presentaban hasta 1,33 veces más exacerbaciones que los pacientes con un FeNO <25 ppb [1,33 (0,99-1,78); p = 0,0572]. Los pacientes con un FeNO ≥25 ppb y unos niveles de eosinófilos en sangre ≥150

células/µl y ≥2 exacerbaciones previas (n = 157) tenían una probabilidad de exacerbación de hasta 3,62 veces más comparada con aquellos pacientes con unos niveles de FeNO <25 ppb, unos niveles de eosinófilos <150 células/µl y antecedentes de una exacerbación previa [n = 116; 3,62 (1,67-7,81); p = 0,0011]. Como resultados de este estudio, en los pacientes con un asma moderada-grave, los niveles de FeNO basales más elevados se asociaban con un mayor riesgo de exacerbaciones graves de asma, particularmente en combinación con niveles elevados de eosinófilos en sangre y si los pacientes presentaban exacerbaciones previas, lo que apoya el valor añadido del FeNO como biomarcador pronóstico. Se requieren más estudios para evaluar si el FeNO es un factor predictor independiente de las exacerbaciones de asma.

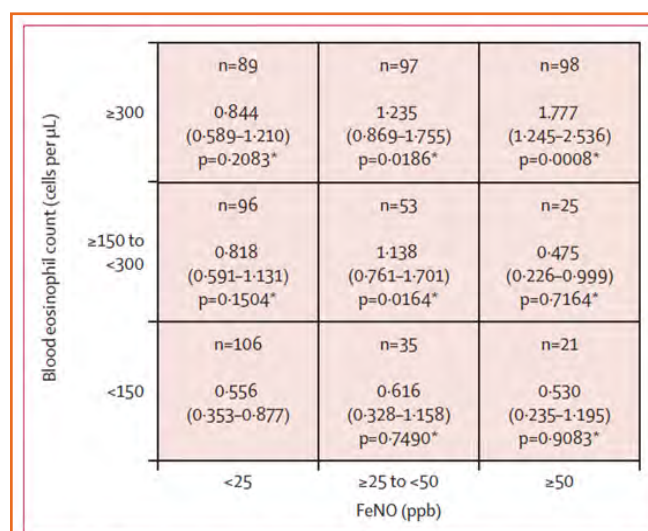


Figura 8. Análisis multivariante que relaciona la tasa anual de exacerbaciones graves de asma con los niveles de eosinófilos en sangre y los niveles de FeNO.

McDowell PJ et al. Lancet Respir Med. 2021;9(10):1174-84.

Los ensayos clínicos con mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL5, muestran una reducción de un 50% de las exacerbaciones de asma grave en los pacientes con asma grave eosinofílica. Las exacerbaciones en los pacientes tratados con mepolizumab parecen ser diferentes a las exacerbaciones de los pacientes que reciben placebo, presentando los pacientes con tratamiento activo unas exacerbaciones con menos síntomas, menores niveles de eosinófilos en el esputo y una menor caída de los niveles de pico-flujo. Los investigadores tratan de investigar el fenotipo inflamatorio y las características fisiológicas de las exacerbaciones en los pacientes con asma eosinofílica grave en los pacientes tratados con mepolizumab.

Esta cohorte observacional prospectiva multicéntrica se realizó en cuatro centros especializados en asma grave de Reino Unido. Los participantes tenían entre 18 y 80 años, presentaban asma eosinofílica con escalones de tratamiento 4 y 5, y eran candidatos a mepolizumab. Todos los pacientes habían recibido mepolizumab 100 mg subcutáneo cada cuatro semanas, tenían una visita completa con evaluación del tratamiento al menos tras tres meses del inicio con mepolizumab y registraron diariamente el pico-flujo así como los síntomas diarios durante todo el periodo de estudio. Los pacientes acudían al centro sanitario de referencia si presentaban alguna exacerbación para ser evaluados y antes de iniciar el tratamiento de rescate. En caso de que un participante no tuviera la posibilidad de acudir al centro sanitario o bien precisaba iniciar el tratamiento de rescate antes de acudir al centro sanitario para su evaluación, se registraban aquellos detalles clínicos de interés sobre la exacerbación. El objetivo era alcanzar 100 evaluaciones clínicas en todos los centros participantes, antes de iniciar el tratamiento de rescate. Se compararon las características de aquellos pacientes que padecieron una observación y estaban en tratamiento con mepolizumab, con aquellos pacientes que no estaban tratados con mepolizumab, así como el pico-flujo y los diarios de síntomas. Además, se compararon los fenotipos de exacerbación y los niveles de eosinófilos en el esputo. Los autores también utilizaron otras variables de estudio, como la utilidad del FeNO y de la proteína C reactiva para evaluar el fenotipo de exacerbación en los pacientes en tratamiento con mepolizumab.

Se evaluaron 145 participantes tratados con mepolizumab, de los que cinco se excluyeron finalmente del análisis. Entre estos pacientes hubo 172 exacerbaciones,

aunque 96 (56%) fueron evaluados antes de comenzar el tratamiento de rescate. Comparado con los pacientes que no exacerbaron, los pacientes que exacerbaron presentaban una mayor tasa de exacerbación y más visitas a Urgencias en el año anterior a comenzar el tratamiento con mepolizumab. El cambio en el pico-flujo espiratorio en el grupo exacerbador fue de media -40,5 l/min (SD 76,3) versus una media de -37,0 l/min (93,0; p = 0,84) en el grupo sin exacerbaciones, y no hubo diferencias en la carga de síntomas entre ambos grupos. Cuando se comparaban las exacerbaciones con un alto contejo de eosinófilos en el esputo ($\geq 2\%$), estas exacerbaciones contaban con un FeNO alto [diferencia mediana de 33 ppb (% CI 8 a 87; p = 0,0004], con menor nivel de FEV₁ predicho [diferencia media -15,9% (-27,0 a -4,8); p = 0,0075], menor nivel del índice FEV₁/FVC [diferencia media -10,3 (-17,0 a -3,6); p = 0,0043], y mayores niveles de eosinófilos en sangre [diferencia mediana de 40 células por μ l (20 a 70); p = 0,0009].

En contraste, aquellas exacerbaciones con eosinófilos bajos en el esputo tenían mayor concentración de proteína C reactiva [diferencia mediana de 12,7 mg/l (3,5 a 18,5); p <0,0001], mayor contejo de neutrófilos en el esputo [diferencia mediana de 52,7% (34,5 a 59,2); p <0,0001], y eran más propensos a recibir tratamiento con antibióticos (p = 0,031). FeNO (≤ 20 o ≥ 50 ppb) era el factor más importante para determinar el fenotipo inflamatorio en la exacerbación.

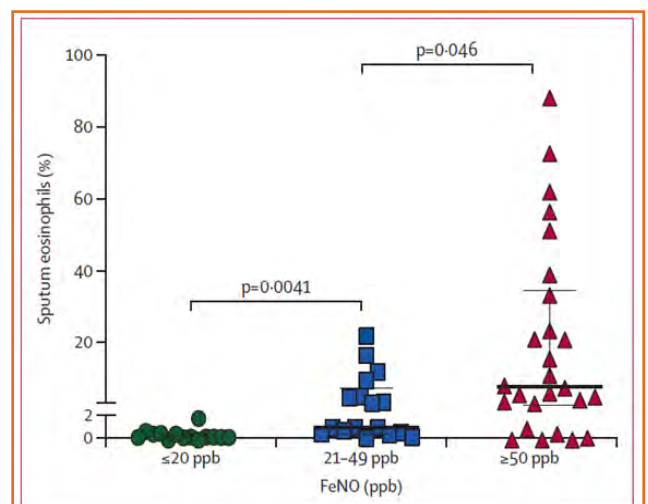


Figure 3: FeNO as a predictor of sputum eosinophilia at exacerbation
FeNO ≤ 20 ppb, n=14; FeNO 21-49 ppb, n=17; FeNO ≥ 50 ppb, n=26. Each point represents one patient at exacerbation. Midline bars are the median and error bars are the IQR. FeNO=fractional exhaled nitric oxide. ppb=parts per billion.

Figura 9. FeNo como predictor de la eosinofilia en el esputo en una exacerbación. A mayor nivel de FeNo mayor probabilidad de presentar niveles más elevados de eosinófilos en el esputo.

El evento adverso más común fue el ingreso hospitalario debido a exacerbación de asma [17 (50%) de 34 eventos adversos). Por tanto, como conclusiones del estudio, en la población estudiada, las exacerbaciones en los pacientes tratados con mepolizumab se presentan de dos formas diferentes y pueden ser determinadas utilizando el FeNO: eventos no eosinofílicos que surgen por infecciones, con un FeNO bajo y una concentración elevada de proteína C reactiva, mientras que las exacerbaciones eosinofílicas tienen un FeNO elevado. Los resultados del estudio MEX desafían el uso rutinario de corticoides orales para todo tipo de exacerbaciones de asma en pacientes en tratamiento con mepolizumab, así como el cambio o *switch* de tratamiento biológico debido a la ausencia de mejoría sin realizar una determinación del fenotipo inflamatorio de las exacerbaciones, aspecto que puede ser altamente útil desde el punto de vista clínico. En general, este estudio sugiere que tratar exacerbaciones eosinopénicas o neutrofilicas con corticoides orales no sería efectivo debido a la ausencia de inflamación eosinofílica y que, además, podría ser, incluso, perjudicial modificar el biológico a un paciente que tiene exacerbaciones eosinopénicas y/o neutrofilicas a un biológico que pudiera ejercer un efecto aún más eosinopénico.

Couillard S et al. BMJ Open. 2022;12:e058215. doi:10.1136/bmjopen-2021-058215 1

En esta revisión sistemática de ensayos clínicos controlados se han incluido aquellos estudios en los que se ha evaluado el efecto de regímenes de tratamiento fijos en las tasas de exacerbación de asma grave durante al menos 24 semanas y se han incluido como variables los niveles basales de eosinófilos en sangre y el FeNO. Se evaluó el número de ataques de asma grave en los siguientes doce meses si no se modificaba el tratamiento antiinflamatorio (número anualizado de ataques de asma que requirieron ≥ 3 días de corticoides sistémicos y/o hospitalización. Las fortalezas de este estudio fueron que, como valores pronósticos, el uso de los eosinófilos en sangre y el FeNO serían variables adecuadas para un manejo preventivo y basado en los rasgos tratables. Como posibles debilidades del estudio están que existe un número limitado de datos sobre pacientes con asma leve.

Tabla 4. Factores de riesgo clínico de las exacerbaciones de asma

Factores de riesgo	Valores
Bajo control de los síntomas de asma	Score medio de ACQ $\geq 1,5$
Función pulmonar limitada	
Nivel de FEV ₁ bajo	<60%-80% del predicho
Alta reversibilidad posbroncodilatador	>12% de cambio en FEV ₁
Baja adhesión (técnica inadecuada o uso inadecuado)	
Uso excesivo de aliviador	>1 envase-200 dosis/mes
Antecedente de intubación o ingreso en UCI por asma	
Comorbilidades	
Rinosinusitis crónica	
Obesidad	IMC ≥ 35 kg/m ²
Enfermedad psiquiátrica	Psicosis, abuso de sustancias
Exposición ambiental	
Fumador	
Exposición a alérgenos en pacientes sensibilizados	
Polución ambiental	Especialmente altos niveles de O ₃ y/o NO ₃

Asthma attack in last year?

Fractional exhaled nitric oxide (ppb)	No						Yes					
	2 or more clinical risk factors*?			GINA Step			2 or more clinical risk factors*?			GINA Step		
	No	Yes	GINA Step	No	Yes	GINA Step	No	Yes	GINA Step	No	Yes	GINA Step
≥50	0.27	0.36	0.71	0.35	0.47	0.93	0.75	1.01	2.00	0.98	1.32	2.60
25-<50	0.21	0.27	0.35	0.27	0.36	0.46	0.58	0.77	0.98	0.75	1.00	1.28
<25	0.20	0.25	0.35	0.26	0.33	0.46	0.57	0.71	0.98	0.74	0.93	1.28
≥50	0.11	0.15	0.29	0.14	0.19	0.38	0.31	0.41	0.82	0.40	0.54	1.06
25-<50	0.08	0.11	0.14	0.11	0.15	0.19	0.24	0.31	0.40	0.31	0.41	0.52
<25	0.08	0.10	0.14	0.11	0.14	0.19	0.23	0.29	0.40	0.30	0.38	0.52
≥50	0.09	0.12	0.24	0.12	0.16	0.31	0.25	0.34	0.67	0.33	0.44	0.88
25-<50	0.07	0.09	0.12	0.09	0.12	0.15	0.19	0.26	0.33	0.25	0.34	0.43
<25	0.07	0.09	0.12	0.09	0.11	0.15	0.19	0.24	0.33	0.25	0.31	0.43
≥50	0.08	0.11	0.22	0.11	0.14	0.29	0.23	0.31	0.62	0.30	0.41	0.80
25-<50	0.06	0.08	0.11	0.08	0.11	0.14	0.18	0.24	0.30	0.23	0.31	0.39
<25	0.06	0.08	0.11	0.08	0.10	0.14	0.18	0.22	0.30	0.23	0.28	0.39
	< 0.15 0.15-0.30 ≥ 0.30			< 0.15 0.15-0.30 ≥ 0.30			< 0.15 0.15-0.30 ≥ 0.30			< 0.15 0.15-0.30 ≥ 0.30		
	Blood eosinophil count (cells ×10⁹/L)											

Figura 10. Escala de crisis de asma de Oxford (ORACLE).

Los números que se incluyen en cada recuadro constituyen las tasas anuales de crisis de asma para pacientes de ≥12 años de edad si no se modifica el tratamiento. Se define la crisis de asma como aquel episodio de asma agudo que requiere el tratamiento con corticoides sistémicos ≥3 días y/o hospitalización. El conteo de eosinófilos en sangre es en el momento de la crisis o el mayor resultado de los últimos doce meses. Los niveles de FeNO son del momento de la crisis. Los factores de riesgo son aquellos definidos por la GINA: mal control de síntomas de asma (ACQ ≥1,5), niveles de función pulmonar bajos (FEV₁ <80% del predicho), problemas de adherencia al tratamiento, sobre uso de tratamiento aliviador (>200 dosis de salbutamol-1 envase/mes), intubación o ingreso en UCI por asma previa, comorbilidades (una de las siguientes: rinosinusitis crónica, obesidad, enfermedad psiquiátrica), factores ambientales (uno de los siguientes: hábito tabáquico, alérgenos, contaminación).

FISIOPATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA DE LA RINITIS Y ASMA ALÉRGICA

Brusselle GG, Koppelman GH. N Engl J Med. 2022;386:157-71.

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiología diversa, y no necesariamente común y que, además, se caracteriza por la determinación de una serie de biomarcadores, como son los granulocitos predo-

minantes en el esputo o la biopsia bronquial, o mediante biomarcadores sanguíneos o de función respiratoria.

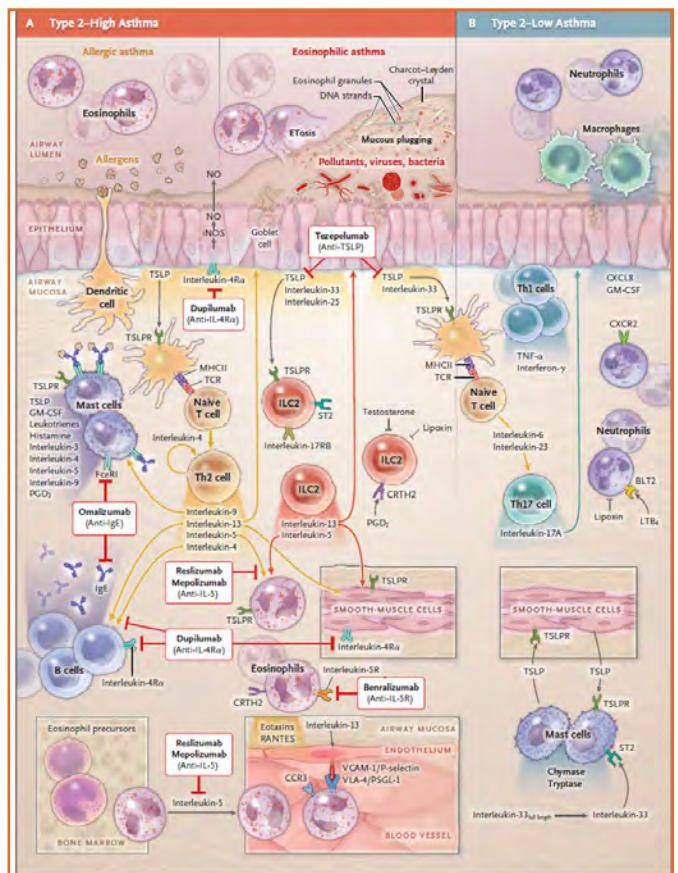


Figura 11. Las vías de la inflamación de tipo 2-alta (A) y tipo 2-baja (B) en el asma grave.

A) La inflamación de tipo 2 alta en las vías aéreas se presenta en el asma alérgica, más frecuentemente si comienza en la infancia, y en aquellos de inicio en la edad adulta, que se presenta habitualmente como un asma eosinofílica grave, menos asociada a aeroalérgenos. La exposición a aeroalérgenos, agentes polucionantes, virus o bacterias produce una liberación por parte de las células del epitelio de las vías aéreas de alarminas (citocinas epiteliales), como la IL25, IL33 y la linfopoyetina tímica estromal (TSLP). Las vías involucradas en el asma de tipo 2 alta difieren entre pacientes. En pacientes sensibilizados a alérgenos, las células dendríticas mieloides presentan a los aeroalérgenos inhalados junto a moléculas coestimuladoras a los linfocitos Th2CD4+ de memoria, residentes en los tejidos, produciendo la expresión de receptores de antígenos específicos (TCR). En el asma eosinofílica de inicio en la edad adulta, las alarminas liberadas por las células epiteliales y por los eicosanoides (cisteinil leucotrienos C4 y D4) así como la prostaglandina D2 PGD2), activan a las células innatas linfoides de tipo 2 (ILC2) que no poseen TCR específicos de alérgeno, pero expresan otros receptores para estas alarminas y para los leucotrienos. Tanto las células Th2 como las ILC2 producen una gran cantidad de citoquinas de tipo 2, como son la IL4, IL5 y la IL13. La IL4 juega un papel fundamental en la diferenciación de las células T CD4+ naive hacia células Th2 y produce una mayor producción de IgE en los linfocitos B. La IL5 estimula la proliferación y la diferenciación de los eosinófilos procedentes de los progenitores de médula ósea, prolonga la supervivencia de los eosinófilos y activa a los eosinófilos, lo que hace que se liberen cisteinil leucotrienos y gránulos tóxicos, produciendo daño tisular, agravamiento de la inflamación crónica y exacerbaciones agudas de asma. La IL13 induce la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible en las células epiteliales (iNOS), generando un aumento de los niveles de FeNO. La IL13 también produce un aumento de la secreción de moco y estimula la contracción de las células del músculo liso de las vías aéreas, produciendo broncoconstricción. Tanto la IL4 como la IL13 juegan un papel fundamental en el reclutamiento de los eosinófilos desde la circulación a la mucosa de las vías aéreas; directamente, median-

te la estimulación de la producción de moléculas de adhesión en las células endoteliales, y de forma indirecta mediante la producción de citocinas, como las eotaxinas de las células del epitelio. Los traps extracelulares de eosinófilos, los cristales de Charcot-Leyden, los oxidantes de eosinófilos generados por peroxidasa y los eosinófilos de las vías aéreas median en la formación del tapón de moco y contribuyen a la obstrucción crónica al flujo aéreo en el asma de tipo 2 alta.

B) El asma de tipo 2 bajo engloba tanto al asma paucigranulocítica como al asma neutrofílica. Los linfocitos del tipo Th1 y los Th17 CD4+ pueden estimular la inflamación eosinofílica mediante las siguientes moléculas: factor α de necrosis tumoral (TNF- α), interferón γ , IL6, IL17A, y CXCL8 (CXC *motif chemokine ligand 8*). Las alarminas TSLP, como la IL33, podrían estar involucradas en la relación entre los mastocitos y las células de la musculatura lisa de las vías aéreas, contribuyendo a la hiperreactividad bronquial.

Etosis: muerte celular debido a los traps extracelulares. BLT2: receptor de tipo 2 del LTB4. CCR3 C-C: *motif chemokine receptor 3*. CRTH2: *chemoattractant receptor-homologue* expresado por células Th2 CXCR2. CXC: *chemokine receptor 2*. Fc ϵ RI: receptor de alta afinidad para la región Fc de la IgE. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos. PSGL1: *P-selectin glycoprotein ligand 1*. RANTES: *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*. ST2: supresor de génesis tumoral. VCAM-1: *vascular-cell adhesion molecule 1*. VLA-4: *very late antigen 4*.

A continuación, se describen los anticuerpos monoclonales aprobados para su uso en el asma grave:

1. Omalizumab

El anticuerpo monoclonal anti-IgE fue el primer tratamiento biológico aprobado para el tratamiento del asma (Fig. 1). Se une a la porción Fc de la IgE, reduciendo los niveles de IgE libre en el suero e inhibiendo la unión de la IgE a su receptor de alta afinidad en mastocitos y basófilos. El omalizumab atenúa las respuestas asmáticas temprana y tardía frente a los alérgenos. Su indicación aprobada para uso subcutáneo es para personas de seis o más años de edad que presentan un asma alérgica moderada a grave, con una prueba cutánea positiva o IgE específica a un aeroalérgeno perenne positiva y cuyos síntomas no están suficientemente controlados con corticosteroides inhalados y con valores de IgE total entre 30 y 1.500 UI.

La dosis subcutánea habitualmente utilizada para asma varía de 75 mg a 375 mg cada 2-4 semanas, dependiendo del peso corporal y de los niveles de IgE totales. Los factores más determinantes en la reducción de las exacerbaciones parecen ser los niveles elevados de FeNO, los niveles elevados de eosinófilos y de periostina sérica. Los estudios en vida real han demostrado que omalizumab disminuye las exacerbaciones, mejora la calidad de vida y reduce los corticosteroides orales, independiente del estado basal de los biomarcadores analizados.

2. Anti-IL5

2 a. Mepolizumab

En los estudios fase 3, el tratamiento con mepolizumab (subcutáneo o intravenoso) redujo la tasa de exacerbaciones un 50% y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con un asma eosinofílica proclive a presentar exacerbaciones, independiente de la presencia de alergia. Aunque se han utilizado diferentes puntos de corte de eosinófilos, la presencia de eosinofilia sanguínea se considera un factor predictor más adecuado para determinar la posible eficacia terapéutica con respecto a los niveles de eosinófilos en esputo o con respecto al FeNO. En los estudios realizados, los pacientes adolescentes y adultos con asma grave eosinofílica, que fueron tratados con mepolizumab subcutáneo en dosis de 100 mg cada cuatro semanas, presentaron menos exacerbaciones (reducción de tasa anual de exacerbaciones un 32%) y hospitalizaciones, con un menor uso de corticosteroides orales (reducción de una mediana del 50%), mejor control de síntomas y mejor calidad de vida.

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica >6 años, a dosis de 100 mg SC cada cuatro semanas >12 años y de 40 mg SC cada cuatro semanas entre 6-11 años.

2 b. Reslizumab

El reslizumab administrado por vía intravenosa a una dosis de 3 mg por kilo de peso cada cuatro semanas reduce las tasas de exacerbación en un 50% y, además, mejora la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con asma grave eosinofílica proclive a presentar exacerbaciones. No se ha demostrado que el uso de 110 mg de reslizumab cada cuatro semanas reduzca la dosis de corticosteroides orales en pacientes con asma grave corticodependiente. Está indicado

en pacientes con asma eosinofílica >18 años a dosis de 3 mg/kg iv cada cuatro semanas.

2 c. Benralizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado no fucosilado que actúa frente a la subunidad alfa del receptor de IL-5, produciendo una citotoxicidad celular, lo que supone una apoptosis mediada por anticuerpos. El benralizumab produce una reducción de los niveles de eosinófilos en la mucosa de las vías aéreas y en el esputo en un 90% o más y suprime completamente los eosinófilos en sangre.

En dos estudios pivotaes fase 3 en adolescentes y adultos con asma grave y con exacerbaciones frecuentes, el uso de benralizumab en dosis de 30 mg subcutáneos cada cuatro u ocho semanas mejoró de forma significativa la tasa de exacerbaciones y el FEV₁ comparado con placebo en los pacientes con niveles de eosinófilos en sangre >300/μlitro. Además, se observa una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida relacionada con la salud y una reducción en la mediana de uso de corticosteroides orales (una reducción del 75% vs. el 25% con placebo).

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica >18 años a dosis de 30 mg sc cada cuatro semanas las primeras tres dosis y luego cada ocho semanas.

3. Dupilumab (anti IL4/IL13)

Es un anticuerpo monoclonal enteramente humano que inhibe la señalización tanto de la IL4 como de la IL13, uniéndose a la subunidad alfa del receptor de IL4. En los estudios pivotaes fase 3 que incluían a pacientes con asma moderada-grave, el dupilumab redujo de forma significativa las exacerbaciones graves (visitas a Urgencias e ingresos por asma), comparado con placebo. Además, dupilumab mejora el control, así como el FEV₁.

Los pacientes que se benefician más de la reducción de la frecuencia de exacerbaciones y con mayores mejoras en la función pulmonar son aquellos que presentan conteo de eosinófilos sanguíneos >150 por μlitro o niveles de FeNO >25 ppb. Además, los estudios en vida real demuestran que el dupilumab reduce el uso de corticosteroides orales (en un 70% comparado con una reducción del 42% con placebo).

En la indicación de asma, la dosis habitual incluye una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones subcutáneas de 200 mg) seguida de una dosis subcutánea

(sc) de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas (C2S). En el caso de los pacientes más graves, tales como aquellos con asma grave con inflamación tipo 2 que necesita tratamiento con corticoides orales, o que presentan de manera concomitante dermatitis atópica de moderada a grave, la posología recomendada es de una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones sc de 300 mg) seguida de una dosis de 300 mg por vía sc (C2S).

4. Tezepelumab

En un ensayo clínico aleatorizado controlado fase 3 que incluyó a pacientes adolescentes y adultos con asma grave no controlada, el uso de tezepelumab (anticuerpo anti-TSLP humano) como tratamiento añadido, a una dosis de 210 mg, administrado por vía subcutánea cada cuatro semanas, redujo significativamente la tasa de exacerbaciones por asma anuales en un 56%, y en aquellos pacientes con niveles de eosinófilos <300/μlitro se vio reducida en un 41%. Comparado con placebo, tezepelumab redujo las exacerbaciones en los pacientes con asma tipo T2, así como en los pacientes con asma tipo no T2, mejorando la función pulmonar, el control del asma y la calidad de vida relacionada con la salud. Tezepelumab

reduce rápidamente los niveles de eosinófilos en sangre, así como del FeNO y atenúa la respuesta al manitol.

No se ha demostrado que el uso de 210 mg de tezepelumab cada cuatro semanas reduzca la dosis de corticosteroides orales en pacientes con asma grave corticodépendiente.

Wenzel SE. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(7):809-21.

La ERS-ATS- define al asma grave como: «asma que requiere tratamiento con altas dosis de corticosteroides, más un segundo tratamiento controlador, para permanecer controlada o que permanece no controlada a pesar de este tratamiento». El control se define por los síntomas, exacerbaciones y el grado de obstrucción. El asma grave engloba a pacientes fumadores, exfumadores y no fumadores y existe un amplio rango de fenotipos moleculares y fisiopatológicos subyacentes, cuya evaluación y conocimiento aporta valor para la elección terapéutica adecuada.

Entre las comorbilidades asociadas al asma, Wenzel y otros distinguen dos tipos (tabla X).

Tabla 5. Comorbilidades asociadas al asma grave

Comorbilidades o síntomas que simulan asma	Comorbilidades, tratamientos que pueden mejorar el asma subyacente
Reflujo gastroesofágico: tos, despertares nocturnos y opresión torácica	Reacciones alérgicas: evitación de exposición, tratamiento de la rinitis, tratamiento con anti-IgE y anti-IL4R
Rinosinusitis crónica: tos, sibilancias de vías altas, producción de esputo	Obesidad: pérdida de peso y cirugía bariátrica
Obesidad: disnea	Aspiración: evitar deglución no deseada, tratamientos antirreflujo
Disfunción de cuerdas vocales: sibilancias, disnea y opresión torácica	Hábito tabáquico: tratamientos para deshabituarse
Ansiedad: disnea y opresión torácica	Enfermedades autoinmunes: utilización de fármacos no corticoides

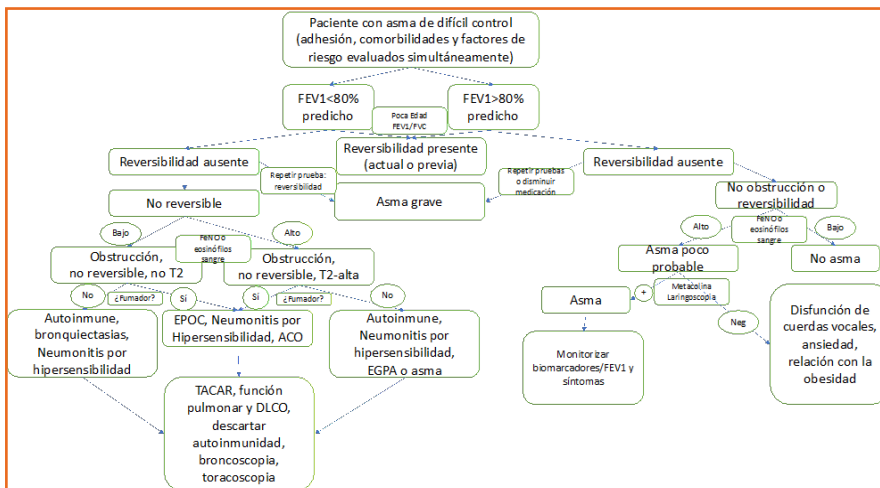


Figura 12. Posibilidades diagnósticas en los pacientes con asma de difícil control.

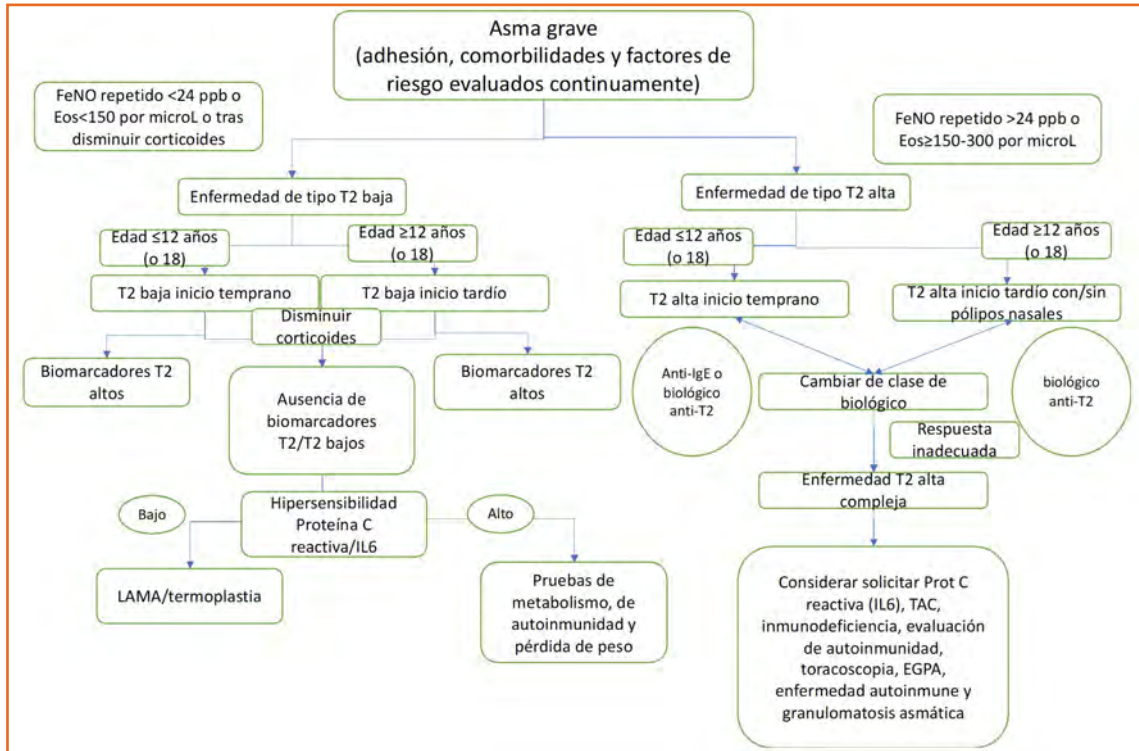


Figura 13. Manejo del asma grave según el fenotipo.

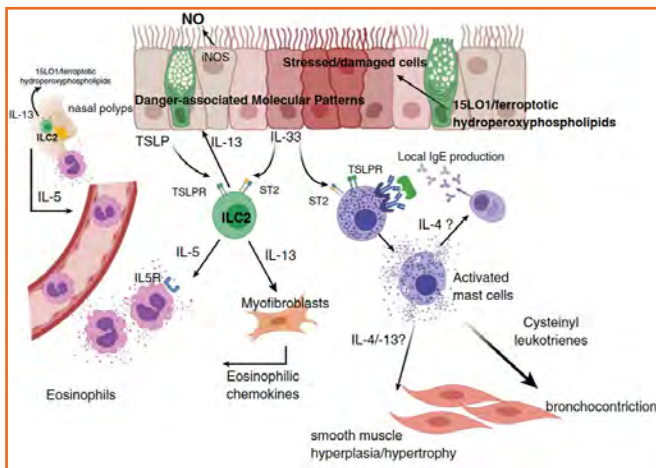


Figura 14. Representación esquemática de los potenciales mecanismos que definen a los fenotipos clínico-moleculares del asma T2 alta de inicio tardío, con el papel principal de las células epiteliales, ILC2 y mastocitos. Los signos de interrogación representan hipótesis.

15LO1: 15 lipoxigenasa-1. Hi: *high* (alto). ILC2: célula innata linfocítica de tipo T2. iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible. ST2: receptor de IL-33. T2: tipo 2. TSLP: linfopoyetina tímica estromal (*thymic stromal lymphopoietin*).

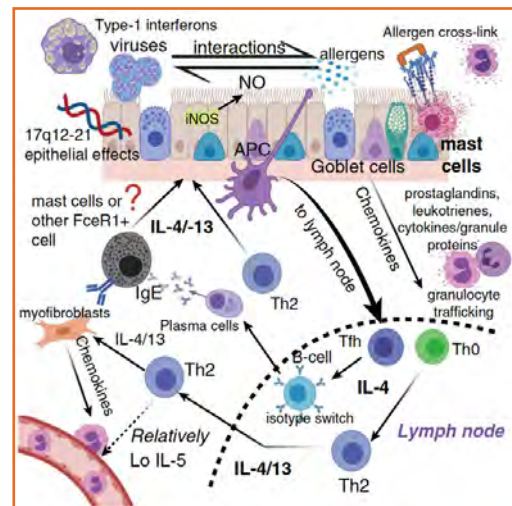


Figura 15. Representación esquemática de los mecanismos potenciales que definen el fenotipo clínico-molecular del asma T2-alta (o T2-baja). Los signos de interrogación y las líneas discontinuas representan relaciones especulativas. La línea de puntos más gruesa representa los límites de un nódulo linfático.

APC: célula presentadora de antígeno. Hi: *high* (alto). iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible. Lo: *low* (bajo). T2: tipo 2. Tfh: célula T helper folicular. Th0: célula T helper de tipo 0. Th2: célula T helper de tipo 2.

Mullol J et al. J Allergy Clin Immunol. 2021 Nov;148(5):1157-60.

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (AERD), también denominada como enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, es una triada consistente en hipersensibilidad a AINE, rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP) y asma bronquial. Es un síndrome caracterizado por la inflamación de tipo 2 de las vías aéreas con una importante infiltración eosinofílica, así como activación de mastocitos. Los síntomas de las vías respiratorias superiores e inferiores se ven exacerbados por una exposición, ya sea diagnóstica, terapéutica o accidental, a un AINE, originando una inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1). Se han

publicado diferentes prevalencias de la AERD, si bien la mayoría de los pacientes con CRSwNP la pueden presentar. La etiopatogenia de la AERD se debe a una desregulación dentro del ciclo metabólico del ácido araquidónico. Existe un desequilibrio entre la sobreproducción de eicosanoides proinflamatorios y broncoconstrictores, especialmente leucotrieno C4 (LTC4), los cisteinil leucotrienos (CysL) y la prostaglandina D2 (PGD2), y un defecto de la generación de reguladores antiinflamatorios, como son la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la prostaglandina E2 (PGE2), el receptor 2 de la prostaglandina 2 (EP2) y las lipoxinas, aunque su papel causal queda por elucidarse.

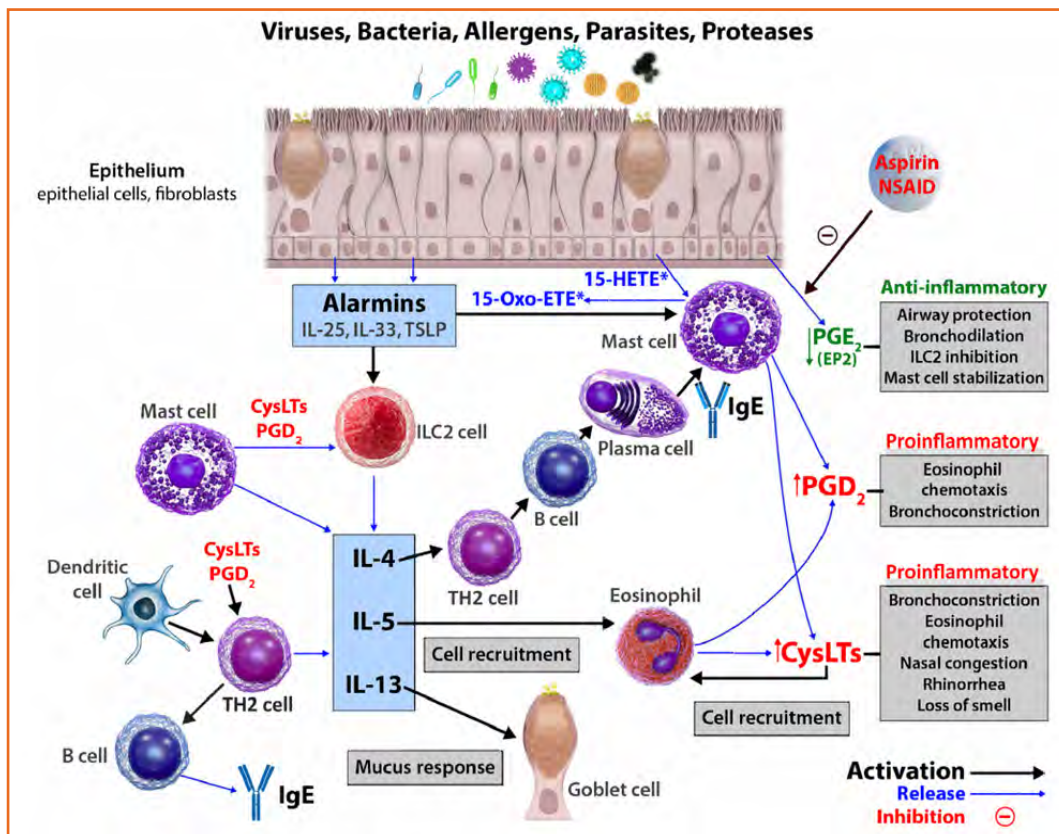


Figura 16. Acciones sugeridas de los eicosanoides en la inflamación de tipo 2 de la AERD (EREA). Las alarminas derivadas de las células epiteliales activan a las células ILC2. Las células dendríticas activan a las células Th2 que producen IL-4, IL-5, e IL-13, así como los mastocitos y las células ILC2. Estas citocinas implicadas en la inflamación de tipo 2 activan y reclutan a células inflamatorias (mastocitos, eosinófilos, basófilos, células B, macrófagos y células calciformes), que son las responsables de las respuestas inflamatorias del tejido bronquial y del tejido nasosinusal. En la EREA existe un desequilibrio entre la sobreproducción de eicosanoides proinflamatorios (CysLTs, PGD2) y un defecto en la generación de eicosanoides antiinflamatorios (COX-2, PGE2, EP2, lipoxinas), que empeora con la toma de aspirina y AINE.

HETE: ácido hidroxieicosatetraenoico. ILC: célula innata linfoide. LT: leucotrieno. PG: prostaglandina.

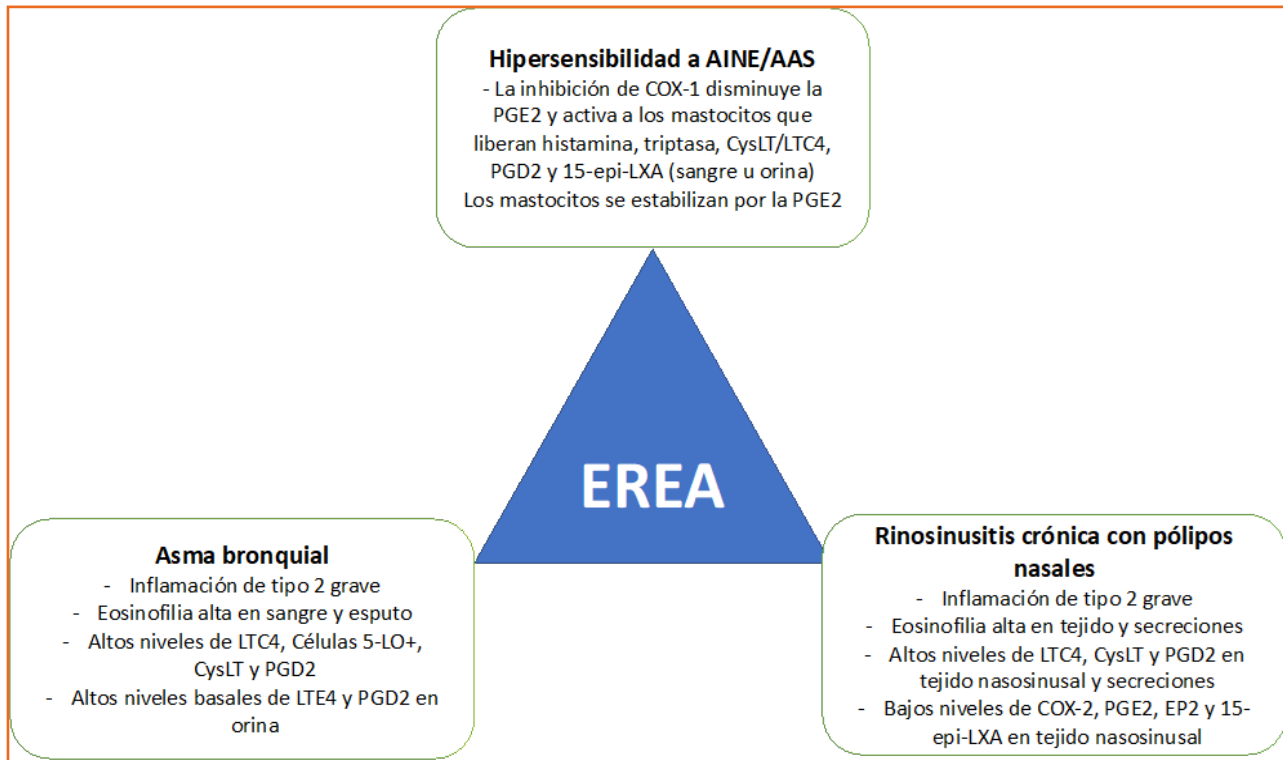


Figura 17. Perfiles de eicosanoides en los pacientes con EREA.

LA IL-5 EN EL EOSINÓFILO: LIBERACIÓN DE MEDIADORES

Bachert C, Marple B, Schlosser RJ et al. Adult chronic rhinosinusitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):86.

Lu Y, Huang Y, Li J et al. Eosinophil extracellular traps drive asthma progression through neuro-immune signals. Nat Cell Biol. 2021;23(10):1060-72.

Choi Y, Kim YM, Lee HR et al. Eosinophil extracellular traps activate type 2 innate lymphoid cells through stimulating airway epithelium in severe asthma. Allergy. 2020;75(1):95-103.

En relación a la IL5 en el eosinófilo hay tres artículos que tratan sobre los niveles de EET (*Eosinophil Extracellular Traps*: redes extracelulares eosinofílicas), que se correlacionan estrechamente con la gravedad del asma.

- Atrapamiento de microorganismos en las secreciones mucosas.
- Aumento de la secreción de moco.
- Reparación tisular.
- Potenciación de la respuesta inmunitaria innata.

Las redes extracelulares de ADN interactúan con las células pulmonares neuroendocrinas: provocando la liberación de diferentes neurotransmisores, como GABA o CGRP.

¿Qué efecto tienen estos neurotransmisores en la inflamación?: la remodelación tisular.

- 1) Aumentan la secreción de moco por la activación de las células caliciformes.
- 2) Metaplasia de las caliciformes (células ciliadas → caliciformes).

La liberación de redes extracelulares de ADN por efecto de la IL5 induce la muerte del eosinófilo. Por esto, a este proceso de liberación se le denomina EETosis (de *Eosinophil Extracellular Trap-associated apoptosis*).

Una vez liberadas, las redes extracelulares contribuyen al atrapamiento de microorganismos en las secreciones mucosas, de forma análoga a los CLC. Igualmente, las redes de ADN determinan la viscosidad del moco nasosinusal y bronquial, y sus efectos

deletéreos en pacientes con asma y RSCcPN. Además, se ha visto que están implicados en el aumento de la secreción del moco, remodelado tisular y potenciación de la respuesta innata.

FENOENDOTIPADO EN ASMA GRAVE

Seys SF, Long MB. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2102669.

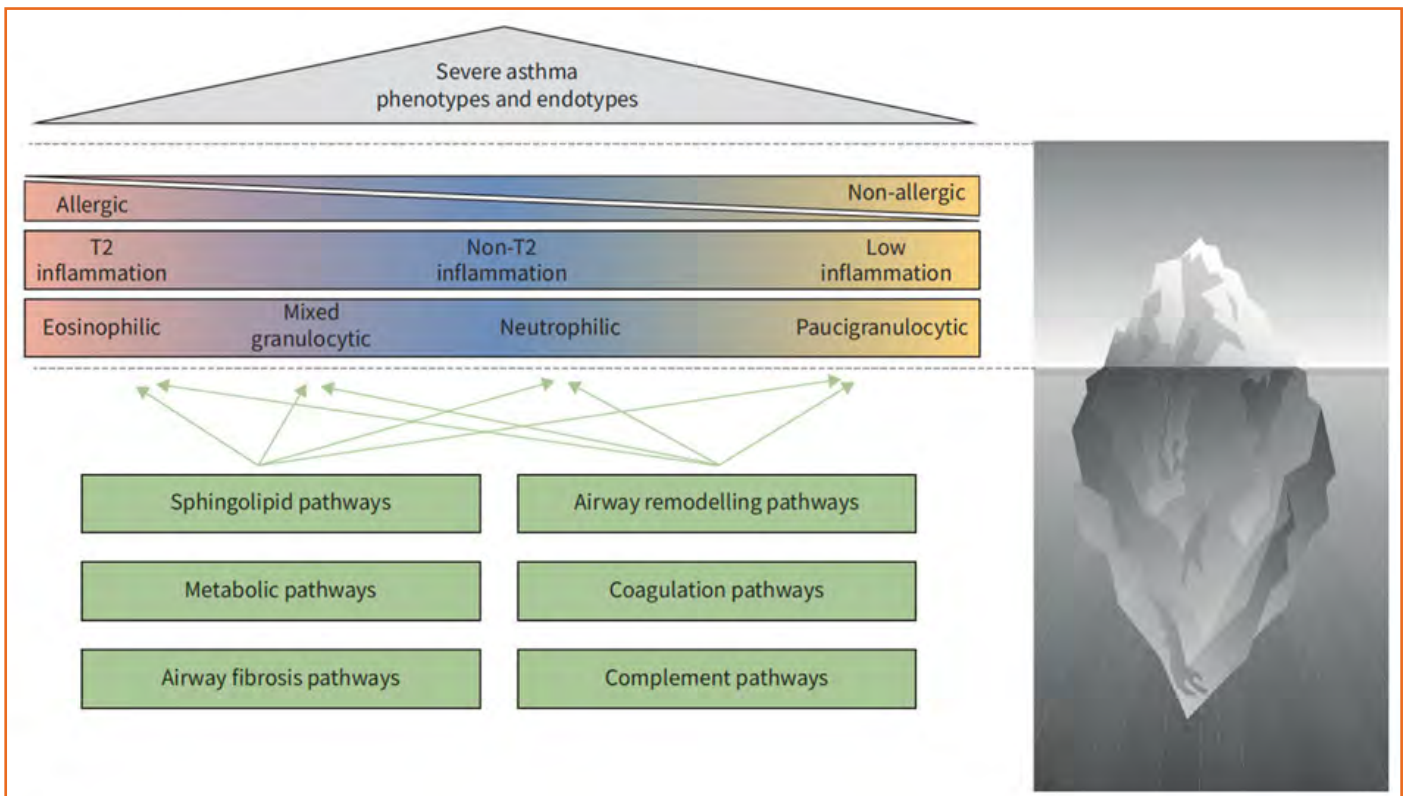


Figura 18. Cuestionando el paradigma T2 vs. no T2 en el asma.

Bajo la superficie de los actualmente establecidos fenotipos y endotipos de asma, los pacientes con asma pueden clasificarse como alérgicos y no alérgicos, pudiendo caracterizarse mediante la composición celular de las vías aéreas o del esputo. Las respuestas de tipo T2 se asocian típicamente con el asma alérgica y la eosinofilia en el esputo. La inflamación de tipo no T2 involucra a las células Th1/ILC1 o a las Th17/ILC3, así como las respuestas neutrofílicas. La evidencia de los infiltrados mixtos granulocíticos se observa en el asma grave. En el asma paucigranulocítica se objetiva una inflamación aparentemente de bajo grado.

No obstante, existen otras respuestas inmunitarias diferentes de la dicotomía T2 y no T2, incluso pueden existir algunas vías que cruzan fenotipos y endotipos ya establecidos.

Sparreman Mikus M et al. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2100142.

El objetivo de Sparreman y otros era identificar los biomarcadores que se asocian a determinados fenotipos del asma, mediante la utilización de un panel de proteómica de dos cohortes de asma grave y leve-moderada, de pacientes con EPOC y de controles sanos.

En la cohorte de U-BIOPRED, en la que se reclutaron 525 pacientes con asma, se identificaron hasta 110 proteínas elevadas en el grupo de asma grave, comparado con el asma leve-moderada y con los sujetos controles. En ambas cohortes de pacientes se hallaron diez proteínas que estaban altas en el asma grave comparadas con el asma leve-moderada y fueron las siguientes:

Tabla 6. 10 proteínas presentes en el plasma de los pacientes con asma (grave >leve-moderada)

Proteína	Gen
Alfa-1 antitripsina	SERPINA3
Apolipoproteína E	APOE
Componente 9 del complemento	C9
Factor I del complemento	CCL23
Proteína inflamatoria del macrófago 3	CFI
IL6	IL6
Esfingomielina fosfodiesterasa 3	SMPD3
Miembro 11.º de la superfamilia del receptor de TNF	TNFRSF11A
Factor de crecimiento transformador beta	TGFB1
Glutation-S-transferasa	GSTP1

El uso de corticoides orales disminuyó las proteínas, aunque a pesar de corregir por el uso de corticoides orales, se observaron diferencias entre el asma grave y el asma leve. Los datos extraídos del *clustering* de U-BIOPRED indican que existen seis clústeres asociados con el control del asma, la calidad de vida, los neutrófilos en sangre, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el IMC, pero no se objetivaron biomarcadores de la inflamación de tipo 2. La carboxipeptidasa A3, una enzima característica del mastocito, fue uno de los mayores factores que contribuyeron a la diferenciación en clústeres. El panel de la proteómica resultó útil y distinto a los biomarcadores de tipo 2 y se han conseguido validar proteínas involucradas en la fisiopatología del asma grave.

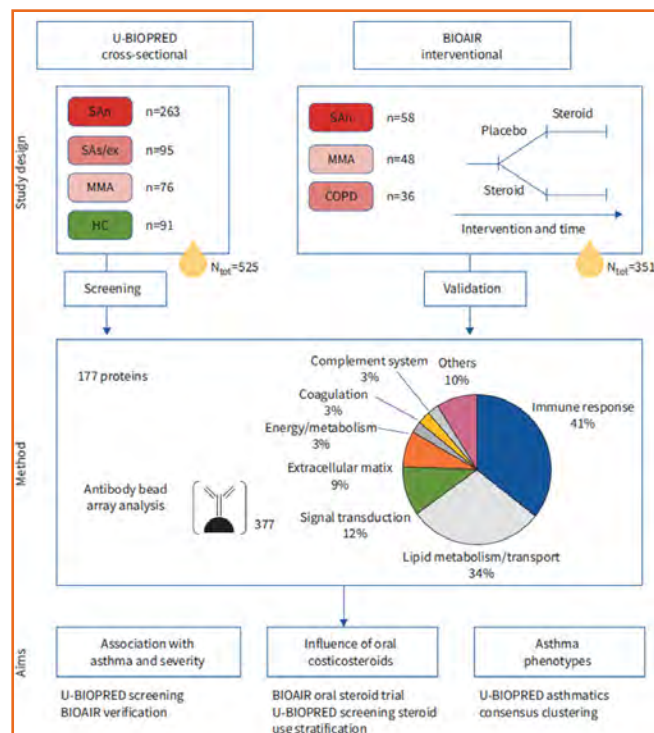


Figura 19. Se muestran dos cohortes independientes, U-BIOPRED y BIOAIR. La cohorte U-BIOPRED incluyó 525 muestras de plasma de 525 pacientes donde se detectaron 177 proteínas con 377 anticuerpos. En la cohorte BIOAIR se incluyeron 351 muestras de plasma de 142 pacientes. La cohorte BIOAIR fue incluida en un ensayo doble ciego controlado con placebo en el que el grupo placebo recibió tratamiento con corticoides de forma abierta. Estas muestras se utilizaron para estudiar la influencia de los corticoides en los niveles de las proteínas plasmáticas. Los pacientes con asma de la cohorte U-BIOPRED se utilizaron para identificar a los posibles fenotipos, utilizando clústeres de perfiles de proteínas.

COPD: EPOC. HC: controles sanos no fumadores. MMA: no fumadores con asma leve-moderada. SAN: no fumadores con asma grave. SAs/ex: fumadores o exfumadores con asma grave.

Yue M, et al. Front Immunol. 2022;13:846055.

En esta revisión se evalúa el papel de la activación plaquetaria y su acúmulo en el asma alérgica. Se hace énfasis en las interacciones de las plaquetas con

las células del sistema inmunitario y la contribución que tienen los mediadores derivados de las plaquetas. Además, se discute el manejo mediante el uso de tratamiento antiplaquetario para tratar el asma alérgica.

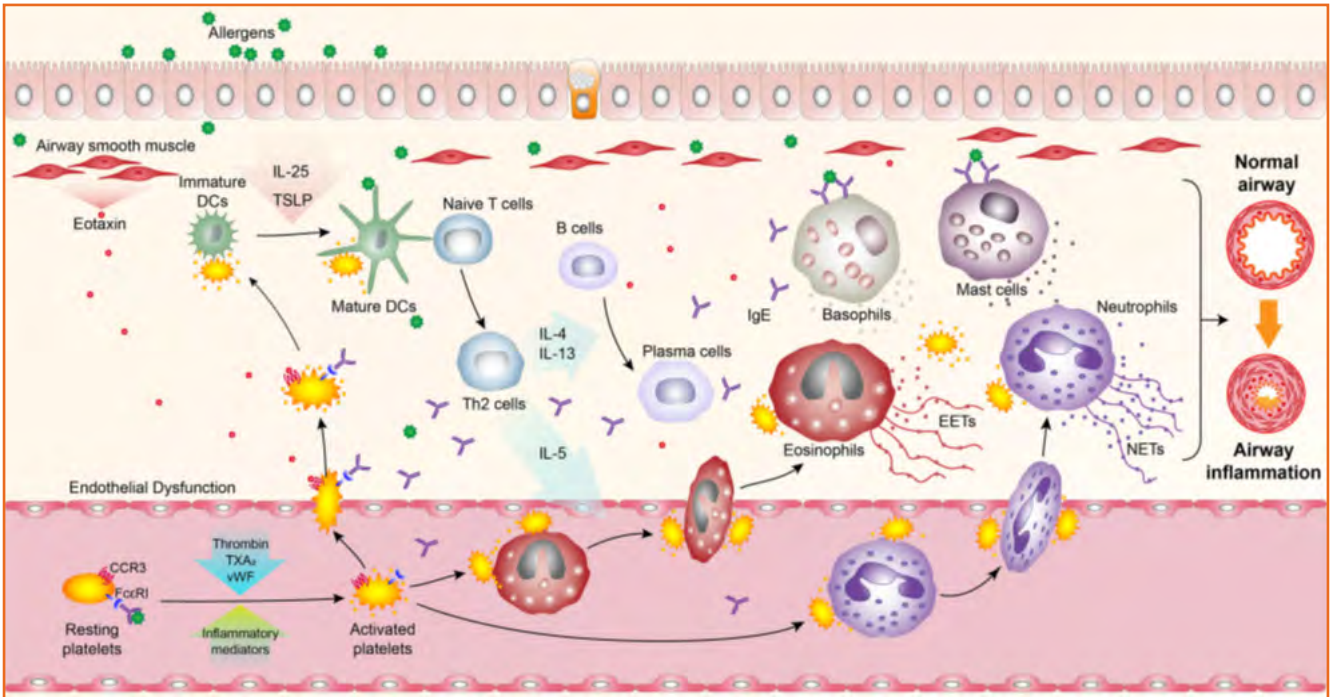


Figura 20. Activación plaquetaria, reclutamiento pulmonar, interacciones con leucocitos y secreción en el asma alérgica. Tras la exposición a alérgenos existe una activación plaquetaria, así como un reclutamiento de las mismas en los pulmones dependiente de FcεRI- y de CCR3, para unirse a las células dendríticas (DC) y secretar mediadores para promover la maduración de las células dendríticas. Las plaquetas activadas circulantes también interactúan con los eosinófilos y los neutrófilos para inducir su reclutamiento a los pulmones y promover la formación de trapp extracelulares de eosinófilos (EET) y trapp extracelulares de neutrófilos (NET). Además, los mediadores derivados de las plaquetas pueden inducir respuestas inflamatorias.

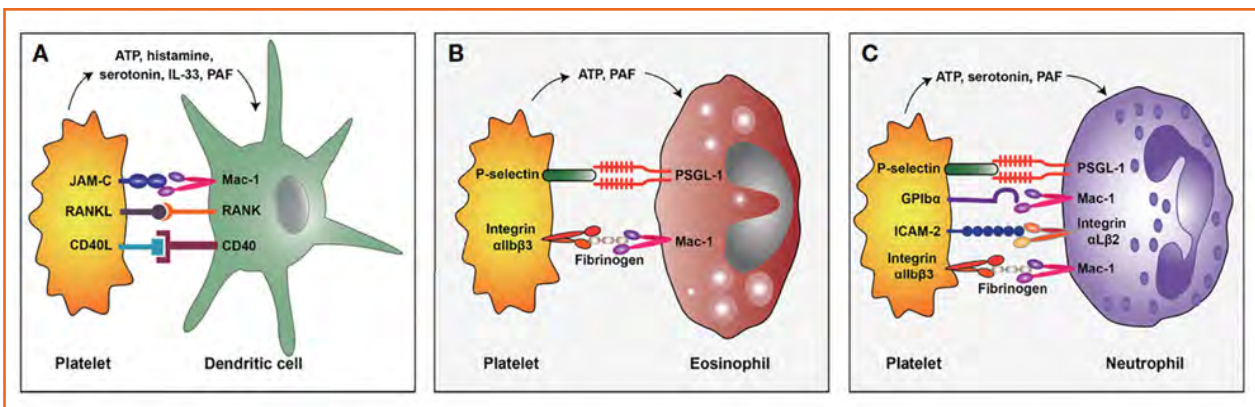


Figura 21. Interacción de las plaquetas con las diferentes células del sistema inmunitario en el asma alérgica. A) Plaqueta-célula dendrítica (DC). B) Con eosinófilos. C) Con neutrófilos.

PSGL-1: ligando 1 GP de la selectina P. ICAM-2: molécula de adhesión intercelular de tipo 2. PAF: factor activador de plaquetas.

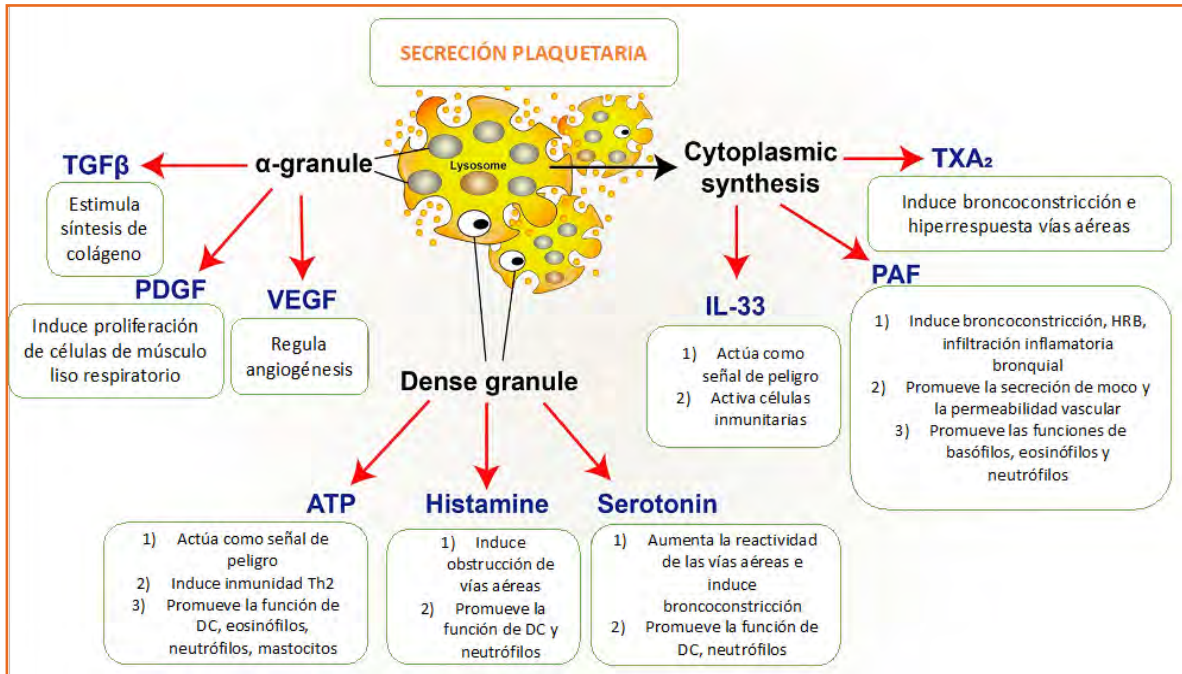


Figura 22. Relación entre las plaquetas y el asma

Tabla 7. Estrategias antiplaquetarias para el tratamiento del asma alérgica

Medicamento	Mecanismo	Hallazgos
Aspirina	Inhibidor de la COX, inhibe generación de TXA ₂	Reduce el riesgo relativo de asma <i>de novo</i> en adultos. No tiene efectos beneficiosos en pacientes con asma persistente leve-moderada.
Ozagrel	Inhibidor de la tromboxano sintetasa, inhibe generación de TXA ₂	Disminuye los síntomas clínicos y reduce el uso de corticoides en pacientes con asma.
Clopidogrel	Antagonista de P2Y ₁₂ R	Disminuye HRB, la infiltración eosinofílica, la hiperplasia de células caliciformes y la producción de citoquinas de tipo 2 en modelos animales.
Prasugrel	Antagonista de P2Y ₁₂ R	No mejora la función pulmonar en pacientes con asma leve.
MRS2179 y MRS2500	Antagonista de P2Y ₁ R	Disminuyen el reclutamiento de leucocitos en pulmón en modelos animales.
Tirofiban	Antagonista de la integrina alfa IIb beta3	Disminuye la HRB, la producción de citocinas, los agregados eosinófilos-plaquetas y la infiltración de eosinófilos.

Los autores concluyen que, si bien las plaquetas parecen interactuar con las células del sistema inmunitario, queda por determinar si interactúan con los mastocitos y los basófilos en el asma alérgica.

Gauvreau GM et al. Allergen Provocation Tests in Respiratory Research: Building on 50 Years of Experience. Eur Respir J. 2022 Jan 27:2102782.

Los siguientes dos trabajos tratan la provocación bronquial con aeroalérgenos en la investigación en pato-

logía respiratoria. Las provocaciones con alérgenos son un modelo muy utilizado en la rinitis alérgica y el asma, ampliando el conocimiento que se tiene sobre la fisiología respiratoria, así como de los mecanismos inflamatorios en los pacientes sensibilizados. En las vías aéreas superiores, la provocación con alérgenos se centra en la repercusión clínica y fisiopatológica de la respuesta alérgica temprana y se aplica como herramienta diagnóstica y como procedimiento en la investigación de la patología respiratoria alérgica. Los autores de dicho documento indican que la provoca-

ción bronquial con alérgenos se ha utilizado como herramienta diagnóstica en centros especializados, sobre todo para evaluar la respuesta asmática tardía inducida por los alérgenos y la inflamación de tipo 2 subyacente. Además, la respuesta tardía inducida por alérgenos se caracteriza por un estrechamiento prolongado de las vías aéreas, un aumento de la HRB no específica y, también, por ciertos aspectos del remodelado de las vías aéreas, incluyendo la pequeña vía. Por tanto, permite la evaluación de diversos mecanismos clave en la fisiopatología del asma. Por otra parte, la provocación bronquial con alérgenos también ha servido históricamente para el estudio de la interrelación entre las vías aéreas superiores e inferiores y para evaluar la función de fármacos durante su desarrollo. En los últimos años, la provocación bronquial ha servido como una aplicación de la medicina de precisión, dada la búsqueda de biomarcadores, los tratamientos específicos dirigidos frente a un biomarcador

concreto y ha permitido la descripción de poblaciones de pacientes, así como la seguridad de los fármacos.

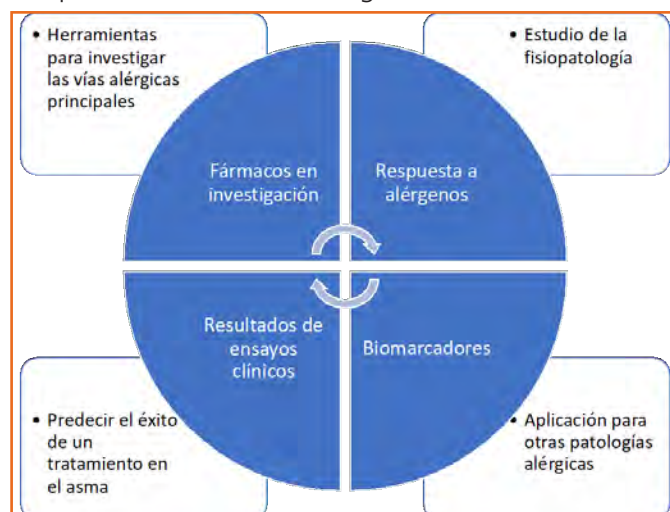


Figura 23. Aplicaciones de la provocación bronquial.

Tabla 8. Antagonistas plaquetarios

Mecanismo de acción	Fármaco	Variable						
		Respuesta asmática temprana	Respuesta asmática temprana	Eosinófilos en vías respiratorias	Neutrófilos en vías respiratorias	HRB	FeNO	PC20/PD20 de alérgeno
Vía inflamatoria: adhesión/migración								
Inhibidor de CCR3	AXP1275	-	-	-		-	-	
Antagonista de CXCR2	Navarixina	-	-			-		
Anticuerpo LFA-1	Efalizumab	-	-	+		-		
Antagonista pan-selectina	Bimosiamose	-	-	-				
Antagonista pan-selectina	Bimosiamose	-	+			-	-	
Anticuerpo PSGL-1	Selk2							
Antagonista de VLA-4	GW559090X	-	-			-	-	
Antagonista de VLA-4	HMR1031					-	-	
Antagonista de VLA-4	IVL745	-	-	+		-	-	
Vía inflamatoria: alergia								
Anticuerpo anti Fel d 1	REGN1908-1909	+						
Antagonista del receptor de H1	Cetirizina	-	-			+		
Antagonista del receptor de H1	Desloratadina		+	+		-	-	-
Antagonista del receptor de H1	Loratadina	+	+					
Antagonista del receptor de H1	Terfenadina	+	+					

Antagonista del receptor de H1	Adriforant							
Anticuerpo anti IgE	Ligelizumab							+
Anticuerpo anti IgE	Omalizumab	+	+					
Anticuerpo anti IgE	Omalizumab			+				
Anticuerpo anti IgE	Omalizumab	-						
Anticuerpo anti IgE	Omalizumab sc							
Anticuerpo anti IgE-M1 prima	Quilizumab	+	-	-		-		
Estabilizador del mastocito	Nedocromil	+						
Inhibidor de la triptasa mastocitaria	APC 366	-	+			-		
Vía inflamatoria: ácido araquidónico								
Inhibidor de 5-lipooxigenasa	Zileuton	-	-			-		
Inhibidor de 5-lipooxigenasa	GSK2190915	+	+	+		-		
Inhibidor de la COX1 y COX2	Flurbiprofeno	-	+					
Inhibidor de la COX1 y la COX2	Ibuprofeno	+	+					
Inhibidor de la COX1 y la COX2	Acetilsalicilato de lisina	+	+			+		
Inhibidor de la COX2	Etoricoxib			-		-	-	-
Antagonista del receptor del cisteinil leucotrieno1	ICI-204,219	+	+			+		
Antagonista del receptor del cisteinil leucotrieno1	BAYx7195			-		+		
Antagonista del receptor del cisteinil leucotrieno1	Montelukast	+	+	+		+	+	+
Antagonista del receptor del cisteinil leucotrieno1	Pranlukast	+	+			+		
Antagonista del receptor del cisteinil leucotrieno1	Pranlukast			+				
Antagonista del receptor del cisteinil leucotrieno1	Zafirlukast	+	+					
Antagonista del receptor de cisteinil leucotrieno 1/2	ONO-6950	+	+	+		-		
Inhibidor del FLAP	BAYx1005	+	+					
Inhibidor del FLAP	BAYx1005	+						
Inhibidor del FLAP	GSK2190915	+	+			-	-	
Inhibidor del FLAP	MK-886	+	+					
Inhibidor de la hidrolasa de LTA4	JNJ-40929837	-	-	-	+	-		
Inhibidor del receptor de LT _{B4}	LY293111	+	+	+		+		

Prostaglandina E2	Prostaglandina E2	+	+	+		+		
Vía inflamatoria: función celular								
	Ciclosporina A	-	+	+				
	Galopamil	-	-			-		
	Modulador catiónico de alineamiento de las vías aéreas			+				
	AIM-102		-					
	Senicapoc	-	-					
	RNS60					-		
Vía inflamatoria: coagulación								
Anticoagulante	Disacárido de heparina	-	-	-		-	-	
Anticoagulante	Heparina sódica no fraccionada (inhalada)	-	+			-		
Inhibidor del PAF	Acetil aldolasa PAF rh	-	-	-				
Inhibidor plaquetario	Clopidogrel							
Vía inflamatoria: complemento								
Anticuerpo anti C5a	Eculizumab	-	-	-		-		
Vía inflamatoria: dieta								
microbioma	Simbióticos	-	-	-				
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados omega-3					-		
Vía inflamatoria: inflamación								
Corticoide	Beclometasona		+					
Corticoide	Budesonida	+	+	+				
Corticoide	Ciclesonida	+	+		+			
Corticoide	Furoato de fluticasona	+	+					
Corticoide	Furoato de fluticasona							
Corticoide	Furoato de mometasona	+	+	+		+		

Agache I et al. Allergy. 2022 Jan 2.

El grupo de trabajo de la EAACI liderado por Agache y otros propone una metodología para realizar la provocación bronquial con aeroalérgenos. Los autores inciden en que la implementación de la provocación bronquial en la clínica podría suponer una mejora en el fenotipado de los pacientes con asma en la vida real, así como redundar en una selección

más precisa de los pacientes que inicien tratamientos de coste elevado de forma prolongada.

La provocación bronquial con aeroalérgenos no está recomendada actualmente para la rutina diaria, salvo para el diagnóstico del asma ocupacional. Este hecho contrasta con la amplia implementación de otras pruebas de provocación bronquial (directas e indirectas), que se realizan de rutina para evaluar la

hiperrespuesta bronquial y como paso esencial para el diagnóstico del asma. Algunos factores pueden explicar las diferencias en la implementación clínica de dichas pruebas. Aunque las pruebas de provocación bronquial constituyen un proceso laborioso que requiere, además, los recursos adecuados y personal entrenado, las pruebas de provocación bronquial con alérgenos requieren un periodo de observación mayor, debido a la posibilidad de una respuesta asmática tardía (LAR). Además, los alérgenos pueden inducir una broncoconstricción más intensa que otros estímulos. Este aspecto es particularmente complejo debido a que la medicación para el asma debe suspenderse antes de realizar una prueba de provocación bronquial. Por tanto, la mayoría de los pacientes alérgenos con asma moderada-grave no pueden someterse a una prueba de provocación bronquial.

La prueba de provocación bronquial constituye una herramienta estándar para los estudios traslacionales. La investigación a través de las pruebas de provocación bronquial con aeroalérgenos tiene como objetivo alterar la función pulmonar de los pacientes para estudiar los mecanismos de la alergia de las vías respiratorias, o analizar el efecto de la medicación para el asma. Los estudios publicados incluyen mayoritariamente a pacientes con asma leve, con una historia clínica indicativa de asma alérgica que presentan un buen control del asma sin corticoides inhalados durante un periodo prolongado y suficiente para conseguir el lavado completo. Tras la prueba de provocación bronquial con aeroalérgenos, los pacientes padecen una respuesta asmática temprana (EAR). Algunos pacientes presentan, además, una respuesta asmática tardía (LAR). La frecuencia de la LAR es específica de alérgeno, desde un 15% en pólenes a un 75-90% en ácaros del polvo. La LAR se considera el parámetro más útil para evaluar el efecto de la mayoría de fármacos antiinflamatorios para el asma. Los corticoides inhalados amortiguan en mayor medida la aparición y la gravedad de la LAR, mientras que su efecto en la EAR es menos pronunciado. Por tanto, existe poca flexibilidad en el periodo de lavado para los corticoides inhalados en los protocolos de investigación que incluyen pruebas de provocación bronquial con aeroalérgenos.

En relación a la indicación de una prueba de provocación bronquial sería investigar la capacidad de un alérgeno para inducir una respuesta asmática en un paciente sensibilizado a ese alérgeno, cuando la historia es no concluyente en relación a la relevancia clínica de la sensibilización. La reactividad bronquial específica de alérgeno también se ha descrito en pacientes con rinitis alérgica local, con pruebas cutáneas negativas e IgE específica a alérgeno negativa, pero con síntomas derivados de la exposición a alérgenos. Aunque la rinitis alérgica local y el asma alérgica local no son fenotipos bien validados, la provocación bronquial con alérgenos sería adecuada para diagnosticar a los pacientes con dichas entidades.

Tabla 9. Metodología propuesta

Condiciones preliminares	
<ul style="list-style-type: none"> ● Equipamiento completo para evaluar la función pulmonar y para tratar alguna reacción adversa asociada ● Espirometría previa en momento de control de enfermedad ● Técnica adecuada 	
Hora	Primera hora de la mañana
Pólenes	Fuera de la polinización
Alérgenos perennes	Momento de menor carga alérgica
Polisensibilizados	Asintomáticos
Aclimatación	30 minutos en lugar de provocación y sin esfuerzo previo
ICS y otros fármacos antiasmáticos	Suspender 24-48 horas antes*
Concentración y pasos	
<ul style="list-style-type: none"> ● Iniciar con 10 unidades estandarizadas biológicas X4 concentración en cada paso ● Dosis acumulada 10, 30, 70, 150 y 310 SBU ● FEV₁ basal de 82-120% ● Titulación a punto final del SPT (1/10,000, 1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1): iniciar con la menor concentración que induzca un prick ≥ 3 mm, seguido de la inhalación de concentraciones dobladas o concentraciones siguiendo una progresión geométrica hasta 1/1 	

Procedimiento para administrar el alérgeno

1. Espirometría
2. Inhalación de diluyente sin alérgeno
3. Espirometría a los 10 minutos
4. En caso de que el FEV₁ posdiluyente sea >80% del basal, continuar al paso n.º 5
5. Incremento gradual de alérgeno (dosímetro mejor que nebulizador) y espirometría tras cada concentración a los 10 minutos

Observación durante y tras inhalación de alérgeno

- Vigilancia completa del paciente durante todo el proceso.

En caso de test positivo

1. En el centro sanitario:
 - Si existe respuesta asmática temprana, se debe tratar con salbutamol inhalado 2 inh/20 minutos durante 1 hora así como con 0,5-1 mg/kg de prednisona oral. Realizar espirometría 1 hora después. Si el FEV₁ <90%: 4-10 puff de ventolín (o 5 mg/2ml de salbutamol nebulizado). Si no existe reversibilidad: administrar adrenalina 0,3-0,5 mg y contactar con UCI.
 - Al alta comprobar estabilidad clínica y comprobar técnica de inhalación + plan de acción.
2. En domicilio: utilizar su medicación para el asma habitual y, si existen síntomas, utilizar pico-flujo cada 30 minutos. Si existe respuesta tardía asmática mantenida: llamar al médico o acudir a Urgencias.

En caso de test negativo

1. En el centro sanitario: si no hay síntomas tras 3 horas de la provocación: alta. Si hay síntomas dentro de las 3 primeras horas de provocación: tratamiento igual que en el caso de test positivo y contactar para repetir la prueba.
2. En su domicilio: mismas recomendaciones que para el caso de test positivo. El médico decidirá si repetir la prueba.

Evaluación de biomarcadores

- Si no se ha realizado el periodo de evitación de inhaladores, realizar FeNO antes de inhalar el diluyente sin alérgeno.
- En el caso de prueba de provocación bronquial no concluyente, realizar FeNO 24 horas después de la provocación bronquial.

Criterios de positividad de prueba de provocación bronquial

- Respuesta temprana asmática: caída del FEV₁ ≥20% con respecto al valor del FEV₁ del salino y dentro de las 3 horas. En el caso de que el FEV₁

caiga un 15-20% hay dos posibilidades para considerarlo positivo:

- Si el FeNO aumenta 17,5 ppb en 24 horas.
- Repetir el test otro día y considerarlo positivo si hay dos resultados similares de caída del FEV₁ un 15-20%.
- Respuesta tardía asmática: caída del FEV₁ ≥15% con respecto al valor del FEV₁ posdiluyente que sucede de 3 a 7 horas tras la inhalación del alérgeno.

Tabla 10. Contraindicaciones para realizar las pruebas de provocación bronquial

Absolutas

- Pacientes con asma no controlada o parcialmente controlada (síntomas diarios ≥2días/semana, síntomas nocturnos/despertares ≥1día/semana, uso de medicación de rescate ≥3días/semana, cualquier limitación de las actividades diarias, exacerbación que requiere uso de corticoides orales ≥5 días en los 3 meses anteriores)
- Pacientes con FEV₁ <70% a pesar del uso de tratamiento para el asma adecuado
- Pacientes que pierden el control o no pueden mantener un FEV₁ >70% durante el tiempo recomendado de evitación de medicación para el asma
- Embarazadas
- Pacientes con contraindicación absoluta para la administración de beta2 agonistas, corticoides o adrenalina
- Incapacidad para cooperar
- Infección respiratoria confirmada o sospechada

Relativas

- Pacientes que no pueden suspender los betabloqueantes
- Pacientes que no pueden realizar maniobras espirométricas reproducibles (como alternativa, se puede realizar oscilometría)
- Pacientes con enfermedad no controlada o inestable, ya sea cardíaca, respiratoria, metabólica, inmunológica, oncológica o sistémica
- Antecedentes de reacción anafiláctica a inmunoterapia subcutánea o tras la ingestión de aeroalérgenos

Tabla 11. Tiempos de evitación óptimos y mínimos recomendables para los diferentes fármacos

Tratamientos inhalados	Tiempo mínimo recomendado	Tiempo óptimo
SABA	6 h	8 h
LABA	48 h	72 h
Ultra-LABA	72 h	72 h
SAMA	6 h	8 h
LAMA	72 h	72 h
Corticoides	24 h	4 semanas
Cromonas	4 h	24 h
Tratamientos sistémicos	Tiempo mínimo recomendado	Tiempo óptimo
Corticoides	8 semanas	8 semanas
Antihistamínicos	7 días	10 días
ARLT	72 h	8 semanas
Metilxantinas	24 h	24 h
Anti-IgE	6 meses	6 meses
Anti-IL5, anti-IL5R y anti-IL4/IL13R	8 semanas	6 meses

Otros parámetros de función respiratoria:

El pico-flujo no es tan sensible como el FEV₁ para la monitorización de la respuesta asmática temprana. Se considera positiva una caída del 20% o más o una

reducción ≥ 80 l/min comparado con los valores del posdiluyente tras tres horas de la provocación bronquial.

Una caída de la concentración de metacolina o histamina necesaria para inducir una bajada de al menos un 20% del FEV₁ en las siguientes 24 horas tras la provocación es habitual en pacientes con provocación positiva.

La respuesta a manitol o a adenosina también disminuye de 3 a 24 horas tras una prueba de provocación bronquial positiva.

El aumento del FeNO al menos 17,5ppb 24 horas tras la provocación bronquial con alérgenos se observa en alérgenos de alto peso molecular.



Figura 24. Intervalos mínimos recomendables.

Tabla 12. Medicamentos utilizados para el asma y para otras patologías alérgicas

Indicados para el asma				
	Respuesta asmática temprana	Respuesta asmática tardía	Hiperrespuesta bronquial	Eosinofilia en esputo
Corticoides inhalados	<ul style="list-style-type: none"> ● Budesonida ● Furoato de fluticasona ● Furoato de mometasona ● Ciclesonida ● Beclometasona 	<ul style="list-style-type: none"> ● Budesonida ● Furoato de fluticasona ● Furoato de mometasona ● Ciclesonida ● Beclometasona 	<ul style="list-style-type: none"> ● Budesonida ● Furoato de fluticasona ● Furoato de mometasona ● Ciclesonida ● Beclometasona 	<ul style="list-style-type: none"> ● Budesonida ● Furoato de fluticasona ● Furoato de mometasona ● Ciclesonida ● Beclometasona
SABA	<ul style="list-style-type: none"> ● Salbutamol 			
LAMA	<ul style="list-style-type: none"> ● Salmeterol ● Formoterol ● Vilanterol ● Indacaterol 	<ul style="list-style-type: none"> ● Salmeterol ● Formoterol ● Vilanterol ● Indacaterol 	<ul style="list-style-type: none"> ● Salmeterol ● Formoterol ● Vilanterol ● Indacaterol 	

Antileucotrienos	● Montelukast	● Montelukast	● Montelukast	● Montelukast
Metilxantinas	● Teofilina	● Teofilina		
Cromonas	● Cromoglicato	● Cromoglicato		
Anticuerpos monoclonales	● Omalizumab	● Omalizumab		● Mepolizumab ● Benralizumab ● Reslizumab
Indicados para otras patologías				
	Respuesta asmática temprana	Respuesta asmática tardía	Hiperrespuesta bronquial	Eosinofilia en esputo
Antihistamínicos	● Desloratadina ● Cetirizina ● Terfenadina			
Diuréticos del asa	● Furosemida	● Furosemida		
AINE	● ASA-lisina	● ASA-lisina		

ETIOLOGÍA Y NUEVOS ALÉRGENOS. ALERGIA OCUPACIONAL

Victorio-Puche et al. Occup Environ Med. 2021;78(2):142-4. Erratum in: Occup Environ Med. 2022;79(2):e2.

El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto del alérgeno *Prunus persica* 9 (Pru p 9), en personas que referían síntomas respiratorios tras manipular polen de melocotonero en huertos durante el periodo de floración en la región de Murcia. El estudio incluyó a 21 pacientes, con una media de edad de 45 años; la mayor parte mujeres (57%). La mayoría de los pacientes estaban sensibilizados a pólenes comunes, aunque una persona estaba sensibilizada exclusivamente a polen de melocotonero.

Todos los casos presentaban positividad a este polen y el 43% también al Pru p 9. Todos los participantes presentaban rinitis y seis de ellos referían también asma. El análisis mediante *immunoblotting* mostraba un patrón heterogéneo de IgE a varias proteínas, siendo reconocida la Pru p 9 en nueve casos. La mayoría de los participantes que estaban sensibilizados al polen de melocotonero y a Pru p 9 tenían pruebas de provocación nasal positiva, mientras que aquellos no sensibilizados a Pru p 9, tenían pruebas negativas.

Los autores demuestran por primera vez que el alérgeno Pru p 9 puede inducir síntomas respiratorios tras exposición ocupacional, especialmente en trabajadores de la industria melocotonera.

Olivieri et al. Molecules. 2022;27(4):1212.

Los alérgenos del trigo son los responsables de la alergia relacionada con el trabajo en el 60-70% de los panaderos, y su investigación y conocimiento a nivel molecular aumenta de forma progresiva. El objetivo de este trabajo fue valorar el papel de la positividad mediada por IgE en panaderos italianos alérgicos, evaluando la posible contribución de alérgenos de trigo nuevos que se incluyen en la fracción soluble agua/sal. Las proteínas de la harina del trigo en la fracción soluble agua/sal se separaron mediante electroforesis, utilizando un banco de 26 sueros de panaderos alérgicos a la harina de trigo. Tras realizar este procedimiento, se hallaron tres proteínas de 21-27 kDa. Mediante espectrometría de masas se detectaron dos nuevas proteínas alergénicas, que fueron la deshidrogenasa glucosa/rinitol y una *heat shock protein* de tipo 1 de 16,9 kDa.

A continuación, se enumeran los alérgenos del trigo, con su función bioquímica y la forma de exposición (tabla 13):

Tabla 13. Alérgenos del trigo, con su función bioquímica y la forma de exposición

Alérgeno	Actividad bioquímica	Exposición
Factor de transcripción de respuesta a etileno	Factor de transcripción de plantas	Inhalación
Factor de elongación de la transcripción 1	Factor de transcripción de plantas	Inhalación
Factor de transcripción con dominio de zinc	Factor de transcripción de plantas	Inhalación
Factor de traslación 5. ^a 2	Factor de traslación	Inhalación
Tri a 15	Inhibidor monomérico de la alfa-amilasa 0,28	Inhalación
Tri a 29	Inhibidor tetramérico de la alfa-amilasa CM1/CM2	Inhalación
Tri a 30	Inhibidor tetramérico de la alfa-amilasa CM3	Inhalación
Tri a 31	Triosa fosfato isomerasa	Inhalación
Tri a 32	Peroxiredoxina-1-cis	Inhalación
Tri a 33	Serpina	Inhalación
Tri a 34	Gliceraldehído-3 -fosfato-deshidrogenasa	Inhalación
Tri a 35	Dehidrina	Inhalación
Tri a 39	Proteína similar al inhibidor de la serín proteasa	Inhalación
Tri a 40	Inhibidor de la alfa-amilasa (proteína 17 soluble en cloroformo/metanol)	Inhalación
Endoquitinasa de 26KDa	Endoquitinasa	Ingestión
B-glucosidasa	Glucosidasa	Ingestión
Quitinasa de clase II	Quitinasa	Ingestión
Inhibidor de la amilasa/subtilisina endógeno	Inhibidor de la subtilisina/ alfa amilasa	Ingestión
TLP	Proteína similar a la taumatina	Ingestión
Tri a 12	Profilina	Ingestión
Tri a 14	Proteína de transferencia de lípidos tipo 1 no específica	Ingestión
Tri a 17	Beta-amilasa	Ingestión
Tri a 18	Isolectina aglutinina 1	Ingestión

Tri a 19	Omega-5-gliadina, proteína de almacenamiento de semillas	Ingestión
Tri a 20	Gamma gliadina	Ingestión
Tri a 21	Alfa-beta-gliadina	Ingestión
Tri a 25	Tioredoxina	Ingestión
Tri a 26	Glutenina de alto peso molecular	Ingestión
Tri a 27	Homóloga de la tiol-reductasa	Ingestión
Tri a 28	Inhibidor de la alfa-amilasa dimérica 0,19	Ingestión
Tri a 36	Glutenina de bajo peso molecular GluB3-23	Ingestión
Tri a 37	A-purotionina, familia de las PR-13	Ingestión
Tri a 41	Ubiquitina ligasa mitocondrial activadora del NFKB1	Ingestión
Tri a 42	Proteína hipotética de ADNc	Ingestión
Tri a 43	Proteína hipotética de ADNc	Ingestión
Tri a 44	Precursor de PR60 específico de transferencia celular del endosperma	Ingestión
Tri a 45	Factor de elongación 1 (EIF1)	Ingestión
Inhibidor de la a-amilasa/tripsina CMX1/CMX3	Inhibidor de la a-amilasa/tripsina	Ingestión
Proteína-1 inhibidora de la xilanasa	Inhibidora de la xilanasa	Ingestión

Macan J et al. Int Arch Occup Environ Health. 2022 Mar 22.

Se realizó una revisión sistemática, utilizando la guía PRISMA de los estudios publicados desde el año 2000 hasta julio de 2021. Se seleccionaron finalmente 42 artículos en los que las sales de persulfato son la principal causa de rinitis ocupacional y asma en peluqueros y una de las causas principales del asma ocupacional en algunos países europeos. Los blanqueadores son los principales factores de desarrollo de síntomas respiratorios, disminución de la función pulmonar y de dejar la profesión de pelu-

quería. Se estima un riesgo 3,9 veces mayor de desarrollar sibilancias y disnea en peluqueros ≥ 40 años de edad que en los controles y de hasta 20 veces más en peluqueros que desarrollan síntomas respiratorios derivados de exponerse a polvo blanqueante. Los autores concluyen que se deben implementar medidas preventivas para reducir la exposición a persulfatos inhalados en salones de peluquería y utilizar blanqueadores más seguros.

Rodríguez-Pérez R et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022 Mar 2:0.

En este trabajo Rodríguez-Pérez y otros identifican un nuevo isoalérgeno en la miel de abeja, denominado Api m 11.0301

En la actualidad se conocen doce alérgenos de la abeja; once provienen del veneno de abeja (Api m 1-10 y Api m 12), mientras que dos isoformas alérgicas o isoalérgenos de Api m 22 son derivados de las secreciones de la abeja de las glándulas productoras de jalea real (Api m 11.0101 y Api m 11.0201), correspondientes a las proteínas mayoritarias de la jalea real (*major royal jelly proteins* o MRJPs MRJP8 y MRJP9). Se aisló un alérgeno en siete pacientes que pertenecen a la familia de las MRJP de *A. mellifera*. El alérgeno se ha denominado isoalérgeno Api m 11.0301 y se ha incorporado a la base de datos como un alérgeno alimentario.

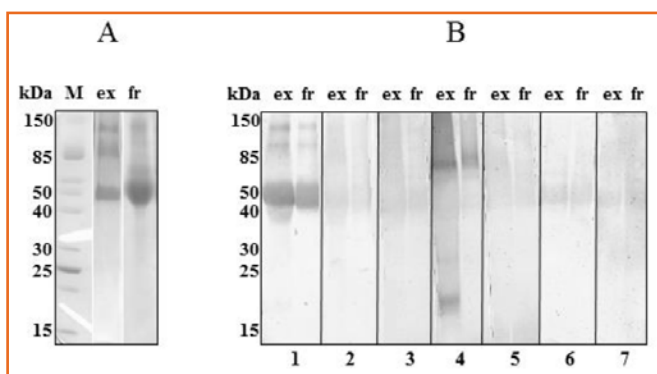


Figura 25. Bandas de reconocimiento mediante electroforesis de las proteínas de los siete pacientes incluidos en el estudio.

Dra. Carmen Vidal Pan

Complejo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela, A Coruña



GENÉTICA Y MEDIOAMBIENTE
ANGIOEDEMA BRADICINÉRGICO

Caballero T et al. Allergy. 2022;77:1060-3.

El C1-inhibidor (C1INH) ejerce una inhibición a diversas proteínas del complemento, de la coagulación, el sistema quinina-caliceína y los sistemas de fibrinólisis. El descenso en C1INH funcional (fC1INH) genera un exceso de bradisinina y un aumento local en la permeabilidad vascular, produciendo un angioedema (AE). El déficit genético de C1INH es responsable de dos tipos de angioedema hereditario (HAE): el HAE debido a un déficit de los niveles de C1INH (HAE-C1INH-1) y el HAE debido a un C1INH disfuncional con niveles normales o elevados de C1INH (HAE-C1INH-2).

En la figura 26 se expone un algoritmo para el diagnóstico de HAE-C1INH y el diagnóstico diferencial de este con otros tipos de angioedema sin urticaria. La evaluación inicial debe investigar cualquier relación con alérgenos/fármacos y medir niveles de C4. En los casos en los que no haya desencadenante alérgico o fármaco se debe evaluar la eficacia y dosis de la medicación del tipo: antihistamínicos H1, corticoides, adrenalina, fármacos inmunosupresores y anti-IgE.

Si los episodios de angioedema no mejoran con ninguno de estos tratamientos se debe evaluar el papel de los basófilos y de los mastocitos.

En caso de existir una historia familiar de HAE o la historia clínica del paciente sugiere un origen de AE mediado por bradisinina se debe comenzar el estudio con los niveles de C4, C1INH, fC1INH y de C1q.

Unos niveles disminuidos de C1INH funcional y/o antigénico producen el diagnóstico de angioedema hereditario o adquirido debido a déficit de C1INH (HAE-C1INH-1, HAE-C1INH-2 y AAE-C1INH). La evaluación genética del gen SERPING1, así como determinar los niveles de autoanticuerpos anti-C1INH debe realizarse para confirmar el diagnóstico, en caso de estar disponibles.

En los casos en los que haya niveles normales de complemento, incluso durante el episodio agudo, se debe sospechar un HAE sin déficit de C1INH (HAE-nC1INH). En este caso se deben evaluar las mutaciones del gen del factor 12. Si los resultados de las pruebas son negativos se debe realizar un análisis genético que incluya los siguientes genes: PLG, AN-GPT1, KNG1, MYOF y HS3ST6.

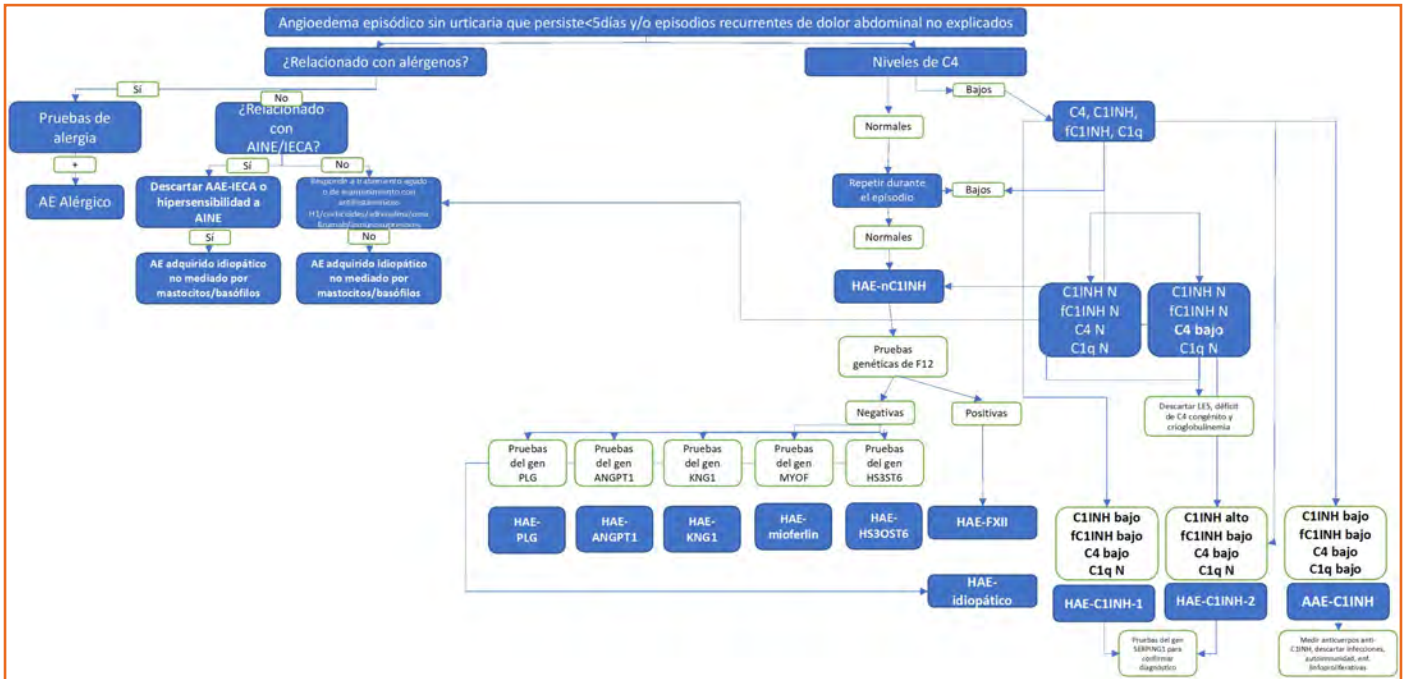


Figura 26. Algoritmo para el diagnóstico de HAE-C1INH y el diagnóstico diferencial de este con otros tipos de angioedema sin urticaria.

Fijen LM et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2022;386(11):1026-33.

En este trabajo, que es un estudio fase 2, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con veinte pacientes con angioedema por déficit de C1-inhibidor (2:1) se evalúa el fármaco donidalorsen, que es un oligonucleotido antisentido que inhibe la precalicreína. Se realiza 14 en activo y 7 con placebo, una inyección cada cuatro semanas.

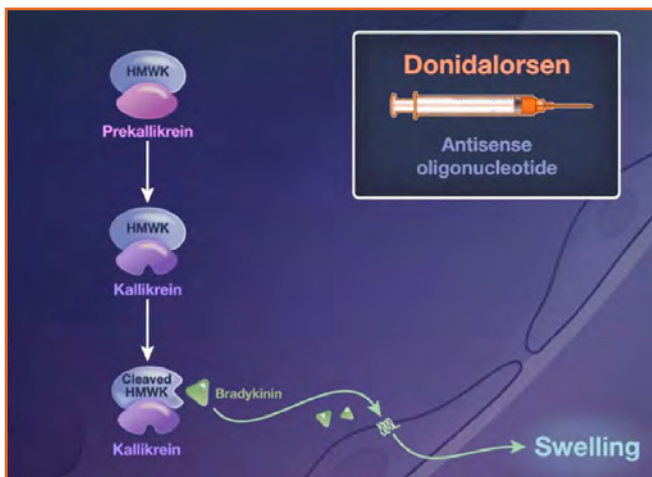


Figura 27. Mecanismo de acción de donidalorsen.

El angioedema hereditario se caracteriza por hinchazones recurrentes e impredecibles que producen incapacidad y son potencialmente fatales. La inhibición selectiva de la producción de precalicreína plasmática con el uso del tratamiento mediante el oligonucleotido denominado donidalorsen antisentido puede reducir la frecuencia de los ataques y la carga de enfermedad. A este ensayo fase 2 se asignaron pacientes con angioedema hereditario con déficit de C1 inhibidor a recibir tratamiento en cuatro dosis de donidalorsen (80 mg) o placebo, con una dosis administrada cada cuatro semanas. La variable principal fue el número de ataques de angioedema por mes (tasa de ataques) entre la semana 1 (basal) y la semana 17. Las variables secundarias fueron la calidad de vida, medida mediante el cuestionario de calidad de vida de angioedema (la puntuación va desde 0 a 100, con mayores puntuaciones indicando una peor calidad de vida), y la seguridad.

Un total de veinte pacientes fueron reclutados, de los cuales catorce fueron asignados de forma aleatoria a recibir donidalorsen y seis a recibir placebo. La tasa mensual media de ataques de angioedema fue de 0,23 (intervalo de confianza del 95%, 0,08 a 0,39) entre los pacientes que recibían donidalorsen y 2,21 (intervalo de

confianza del 95%, 0,58 a 3,85) entre los pacientes que recibían placebo (diferencia media de -90%, con un intervalo de confianza del 95% de -96 a -76). El cambio medio desde basal a la semana 17 en el *Angioedema Quality of Life Questionnaire* fue de -26,8 puntos en el grupo tratado con donidalorsen y -6,2 puntos en el grupo placebo (diferencia media de -20,7; intervalo de confianza del 95%, -32,7 a -8,7) (Fig. 28). La incidencia de eventos adversos leves a moderados fue del 71% entre los pacientes utilizando donidalorsen y del 83% entre los pacientes que recibían placebo.

Como conclusión del estudio, el uso de donidalorsen produjo una tasa más baja de ataques de angioedema con respecto al placebo.

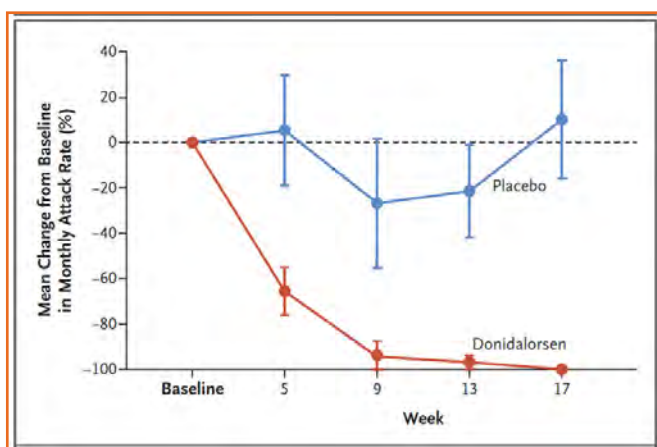


Figura 28. Cambio medio desde basal en la tasa mensual de ataques mensuales.

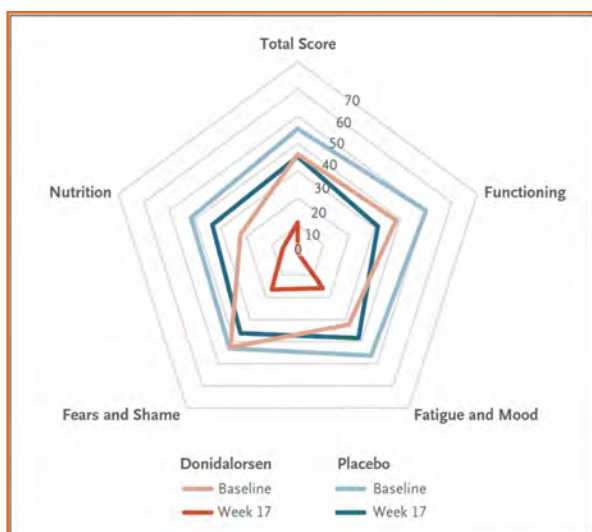
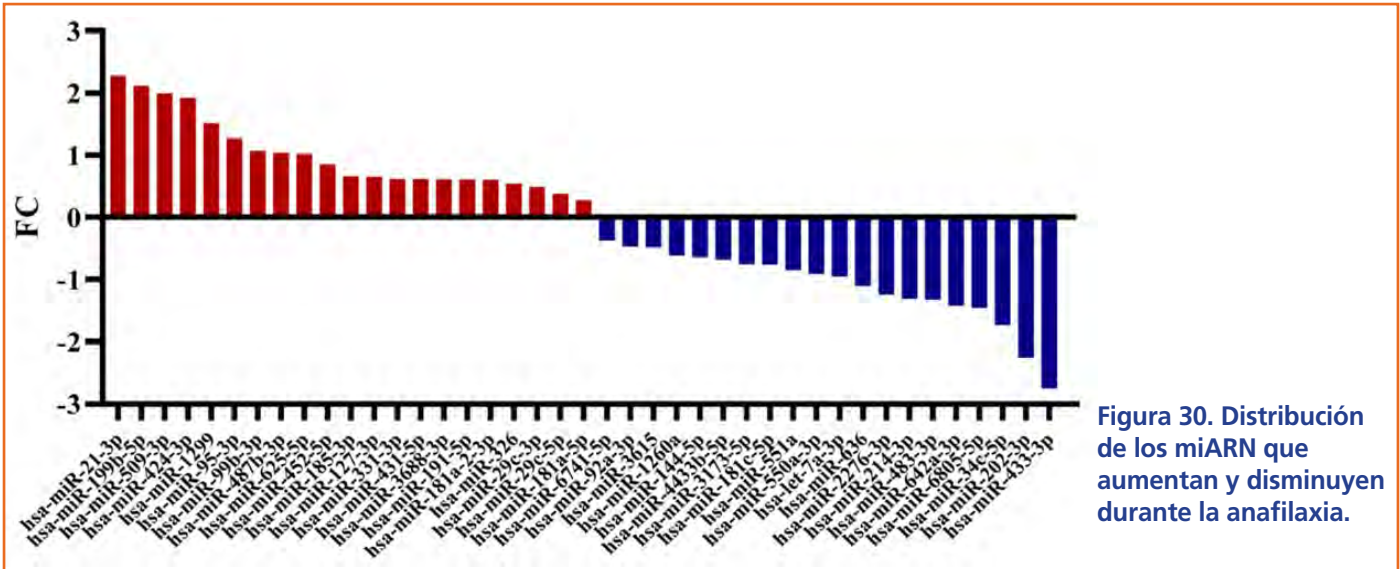


Figura 29. Puntuaciones del *Angioedema Quality of Life Questionnaire*.

Nuñez-Borque E et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:1296-306.

La escasez de conocimiento sobre los mecanismos moleculares de la anafilaxia a menudo desemboca en infradiagnóstico. La determinación de triptasa presenta limitaciones, como son el punto de corte, el momento de la extracción y la relación con la gravedad, por lo que resulta esencial buscar otros marcadores. Los microARN (miARN) regulan determinados procesos fisiológicos y patológicos, siendo considerados biomarcadores prometedores. Los autores caracterizan el perfil de miARN durante la anafilaxia y para evaluar su capacidad como marcadores diagnósticos y determinar su participación en los mecanismos moleculares de la misma. Se evaluó el perfil de miARN séricos tanto a nivel agudo (primeros 30 minutos de la reacción) como a nivel basal (14 días después) de 5 niños (<18 años) que presentaron una anafilaxia secundaria a una prueba de tolerancia oral controlada con alimentos, mediante secuenciación de nueva generación (NGS), aunque la determinación de los miARN se hizo en 19 niños. Posteriormente, se realizó un análisis mediante biología de sistemas para identificar las principales funciones de los miARN y se realizó un análisis *in vitro* incubando células endoteliales en condiciones de anafilaxia. La NGS identificó 389 miARN, hallando 41 significativamente distintos entre las muestras de anafilaxia aguda y basales. Se hallaron altos niveles de miR-21-3p y miR-487b-3p, no hallando correlación con la triptasa. El análisis mediante biología de sistemas reveló determinadas vías moleculares de la inflamación y de la regulación del sistema inmunitario (Fig. 30). El miR21-3p aumentó intracelularmente y en la fase aguda tras estimulación de las células endoteliales. El miR-21-3p interviene en la inflamación y el miR-487b-3p en enfermedades dermatológicas, pero nunca en el contexto de la alergia. Quedan dudas por resolver, no sabiendo si es importante el momento en que se hace la extracción, cuánto tiempo permanece alterado y si los valores basales orientan.



Alkon N et al. J Allergy Clin Immunol.2022;149:624-39.

Los autores investigan sobre los linfocitos relacionados con el sistema inmune innato a nivel cutáneo, utilizando células innatas linfoides (ILC) tanto de piel normal humana como de piel de lesiones cutáneas de pacientes con dermatitis atópica (DA). Biopsias de piel de sujetos sanos (reducciones estéticas) y pacientes con dermatitis atópica (*punch*) sin tratamiento activo + muestra de sangre (PBMC) de los dos grupos de sujetos. Se realizaron técnicas como la citometría de flujo, inmunohistoquímica y secuenciación de ARN de células, así como cultivos *in vivo/ex vivo*.

La mayoría de las ILC cutáneas pertenecen al subtipo CRTH2+ y residen en las capas cutáneas más superficiales. La secuenciación de ARN celular confirma la predominancia de ILC2 heterogéneas, con una coexpresión de genes tanto de tipo 2 (GATA3 e IL13) como de tipo 3/17 (RORC, IL22 e IL26) en las muestras de dermatitis atópica y, en menor medida, de los individuos sanos. Se observaron los mismos hallazgos en cultivos de ILC de origen cutáneo, así como en sangre periférica, donde se apreció una expansión de ILC.

Los hallazgos sugieren que el sistema inmunitario cutáneo consiste en una red de células flexibles que son capaces de ajustar su función a las necesidades y retos del ambiente circundante.

Las células linfoides innatas de tipo 2 están sobreexpresadas en la piel de la DA. Además, demuestran que las células linfoides de tipo 3, que característicamente se relacionan con la producción de IL-17A e IL-22, dependen de un factor de transcripción relacionado con RORC.

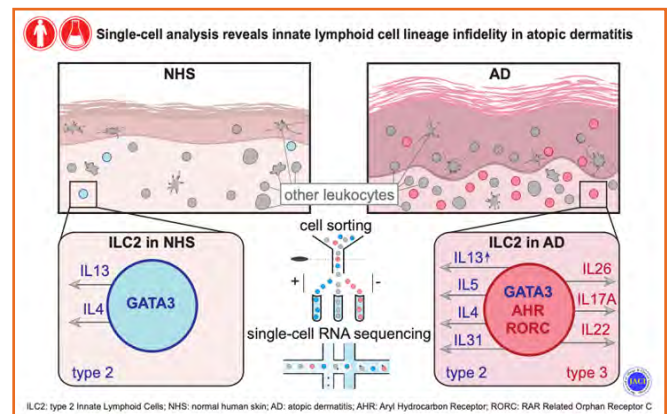


Figura 31. Estas células linfoides innatas son diferentes en el sujeto sano y en el que padece DA.

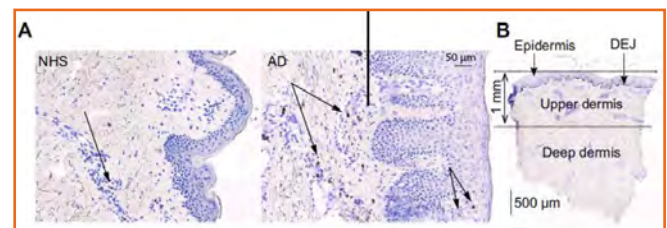


Figura 32. Las alteraciones se observan en la dermatitis superficial. NHS: piel sana. AD: dermatitis atópica.

Di Salvo E et al. IL-33 genetics and epigenetics in immune-related diseases. Clin Mol Allergy. 2021;19(1):18.

La interleucina-33 (IL-33) es una proteína de 30 kDa que pertenece a la familia de citocinas de la IL-1. Constituye un regulador crucial de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Esta interleucina está involucrada en la reacción inflamatoria frente a las infecciones helmínticas. La IL-33 actúa en las células innatas linfoides de tipo 2, en los mastocitos-macrófagos, en las células dendríticas y en las células Th2 CD4+, produciendo una respuesta inmunitaria de tipo 2. Además, esta citoquina puede activar el ST2 de las células T reguladoras, siendo capaz de regular la inflamación a la baja. Por otra parte, la IL-33 posee una función intracelular, regulando la transcripción. La IL-33 activada no se libera de forma habitual como el resto de citoquinas, sino solo cuando existe daño celular y, por tanto, actúa como una alarma. Su acción sobre la activación del sistema inmunitario puede modularse mediante interacciones metabólicas y genéticas. Los autores indican que en el futuro podríamos modular los efectos de las interleuquinas, no solo mediante anticuerpos monoclonales, sino mediante el uso de miARN que silencien o favorezcan la expresión de determinados genes.

La apigenina o la luteolina (flavonoides) regulan a la baja la IL-33. Lo mismo sucede con la inmunoterapia sublingual SLIT, aunque no está claro el mecanismo de acción. En la figura 33 se aprecia cómo estos factores regulan al alta la producción de IL-33 y se relacionan con otras enfermedades, como la esclerosis múltiple. Si se silencia el factor Rip2 se bloquea la expresión de ICAM-1, VCMA-1, RANTES, TSLP, etc., en el pulmón.

Los factores ERK-1-2 y BCL-XL, activan y mantienen los eosinófilos.

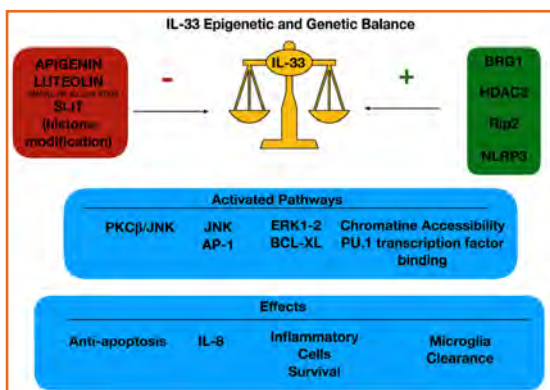


Figura 33. Factores que regulan la producción de IL-33.

Gevaert P et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;62:200-15.

La IL-33 tiene acciones extracelulares (Fig. 34) e intracelulares. Su extremo N-terminal actúa en el núcleo interaccionando con la transcripción y los genes: modificaciones epigenéticas de la cromatina.

Posible diana terapéutica: bloqueo de IL-33 de forma similar a lo que se está estudiando con TSLP.

En la figura 34 se expone el mecanismo de la enfermedad de la vía aérea superior e inferior mediada por IgE. En respuesta a una exposición de alérgenos, las células dendríticas presentan los antígenos específicos de alérgeno a las células Y nave, que se activan y diferencian a células Th2. Estas células Th2 producen determinadas citoquinas, como IL-4 e IL-13, que originan la producción de IgE específica de alérgeno en las células B. De forma alternativa, la exposición a determinados estímulos externos, como bacterias, hongos, virus y ciertas partículas, produce la expresión de IL-25, TSLP e IL-33 en el epitelio de las vías respiratorias. Estos factores estimulan a las células ILC2 a producir IL-5, IL-13 y, en menor medida, IL-4, que, a su vez, aumentan la producción de IgE por parte de las células B. Finalmente, ciertos superantígenos, como las enterotoxinas de los estafilococos, pueden provocar una unión de células presentadoras de antígenos con células T naive, eludiendo el paso de presentación de antígeno y produciendo una IgE policlonal. Una vez producida, la IgE local actúa en los receptores de FcεRI en mastocitos y en basófilos residentes de tejido, provocando la liberación de histamina, de leucotrienos, triptasa y prostaglandinas, lo que produce una vasodilatación, edema y broncoconstricción, como parte de una respuesta temprana. Además, la IgE también se une a los receptores FcεRII en las células B para aumentar la presentación de antígenos. La liberación retardada de algunas citoquinas produce un reclutamiento de células proinflamatorias, como eosinófilos y basófilos, al sitio de inflamación y, adicionalmente, produce una sobreexpresión de células caliciformes, productoras de moco, y contribuye a la hiperreactividad de las vías respiratorias. La parte inferior izquierda de la figura 34 representa a los fibroblastos y a los mastocitos en el tejido conectivo de la cavidad nasal, mientras que la parte inferior derecha representa la capa de musculatura lisa que rodea a la vía aérea inferior.

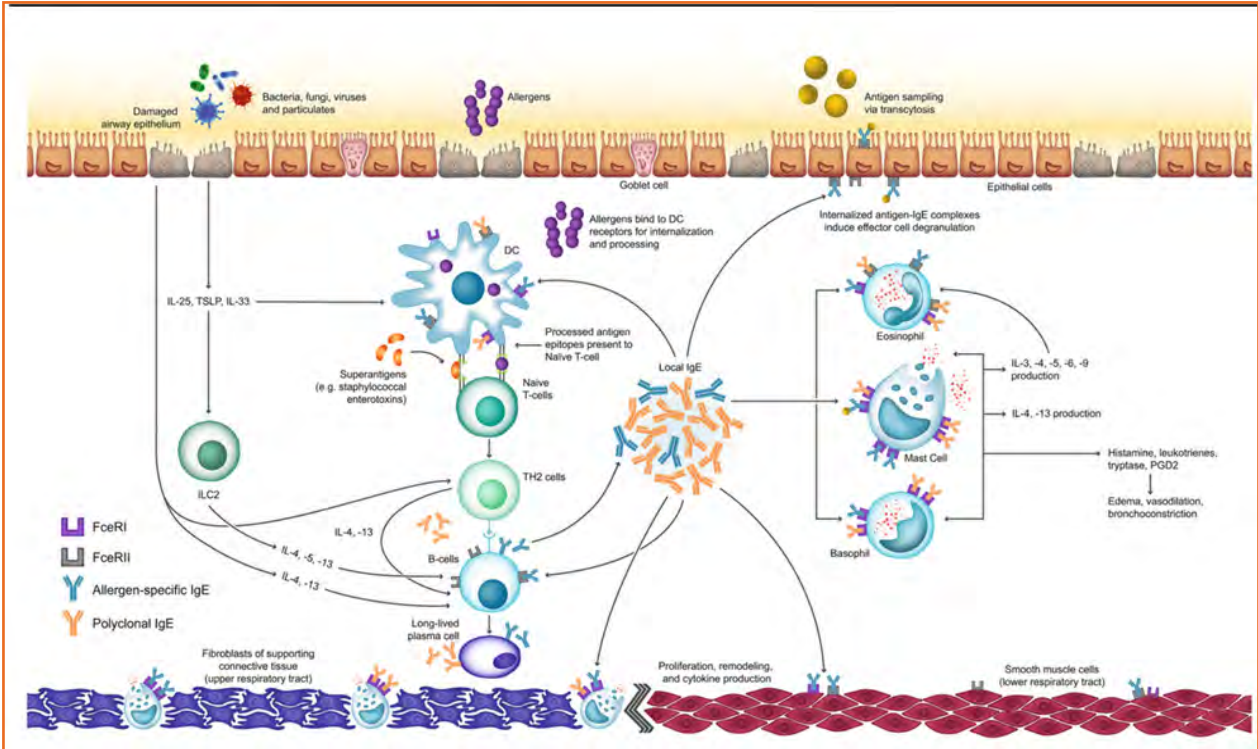


Figura 34. Producción de IgE y las respuestas de la inmunidad innata a través de IL-25, TSLP e IL-33.

DC: célula dendrítica. FcεRI: receptor de alta afinidad para la IgE. FcεRII: receptor de baja afinidad para la IgE. IL: interleuquina. ILC: célula innata linfoide. PGD2: prostaglandina D2. Th2: T helper 2. TSLP: linfopoyetina tímica estromal.

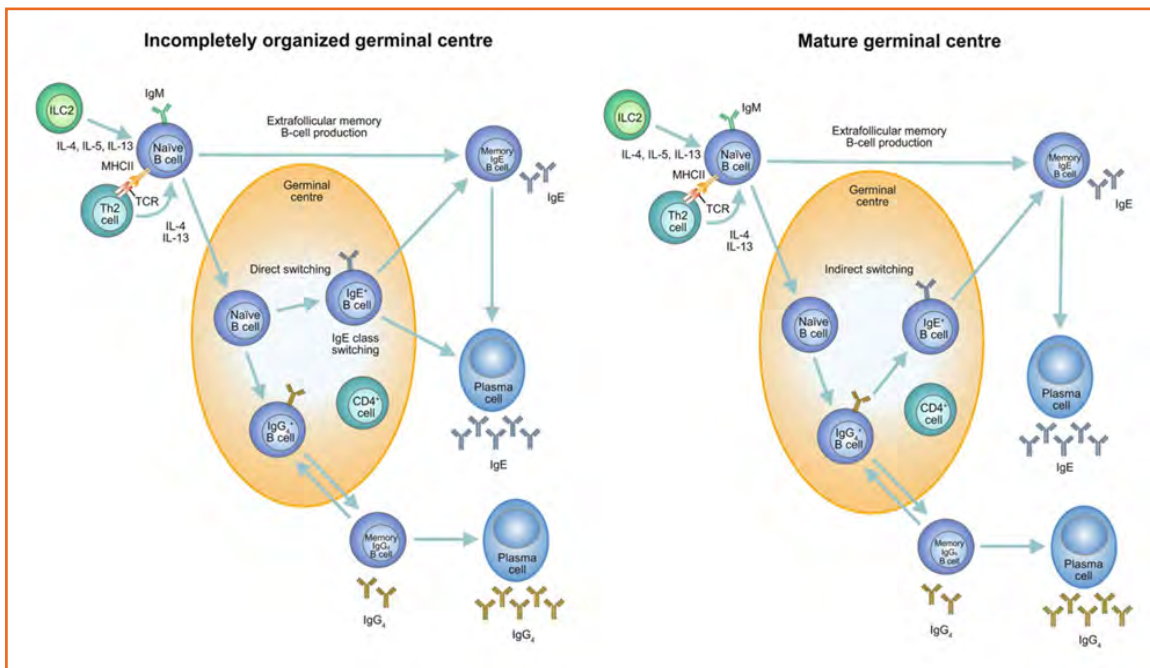


Figura 35. Escenarios de producción de IgE en relación al cambio directo de clase de célula B naive a célula B productora de IgE, o bien indirecta desde la célula B productora de IgG4 a la célula B productora de IgE.

Figura 35. Activación de células B. En esta figura se representa la respuesta a las IL-4 e IL-13 derivadas de respuestas Th2, que hace que las células B naive migren hacia folículos de células B para proliferar y para formar centros germinales. Según Gevaert y otros existirían dos escenarios:

1. En el que habría centros germinales organizados de forma incompleta. Este escenario aparece en una respuesta puramente Th2 y las células B naive sufren una hipermutación somática y un cambio de clase como parte de un cambio directo a células B productoras de IgE.
2. En el otro escenario, que sucede en centros germinales maduros, las células B naive sufren un cambio de clase indirecto, pasando a través de una fase en las que las células B son IgG4+ y, posteriormente, se transforman en células B productoras de IgE.

En cualquier caso, las células B IgE positivas pueden salir del centro germinal, siendo células B memoria o bien células plasmáticas. Las células B memoria son células que se dividen rápidamente y producen mínimas cantidades de IgE, pero permiten la producción por parte de las células plasmáticas de IgE tras una segunda exposición a antígenos en ausencia de citoquinas. No está claro dónde reside la memoria de IgE. Las células plasmáticas no se dividen, pero producen una mayor cantidad de IgE.

IgE: inmunoglobulina E. IgG: inmunoglobulina G. IgM: inmunoglobulina M. IL: interleuquina. ILC: célula innata linfoide. MHCII: complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. TCR: receptor de antígenos de células T. Th2: T helper 2.

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Kelleher MM et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021. CD013534.

En esta revisión, Cochrane Kelleher y colaboradores tratan de comprobar si los cuidados de la piel ayudan a prevenir el desarrollo de DA o de alergia a los alimentos y, a la vez, evaluar si estas medidas provocan efectos indeseables. Se incluyeron estudios en niños de hasta doce meses de edad y sin diagnóstico previo de eccema o alergia a los alimentos. Se analizaron 33 estudios de 75 publicaciones (25.827 niños) en Eu-

ropa, USA, Australia y Japón (ámbito hospitalario). Duración de la intervención: 24 horas a dos años.

Los resultados principales de esta revisión arrojan los siguientes resultados respecto a los cuidados de la piel:

1. No modifica el riesgo de desarrollar eczema a la edad de 1-2 años (siete estudios en 3.075 niños) ni retrasa la aparición de eczema (nueve estudios en 3.349 niños).
2. Aumenta ligeramente el riesgo de reacciones inmediatas a alimentos a los dos años (un estudio con 1.171 niños).
3. Aumenta el número de infecciones en la piel (seis estudios en 2.728 niños).
4. Aumenta las sensaciones desagradables (prurito) frente a los propios emolientes (cuatro estudios en 343 niños).
5. Aumenta la probabilidad de accidentes por exceso de emolientes (resbaladizo) (cuatro estudios en 2.538 niños).
6. No se demuestra que pueda prevenir el desarrollo de alergia a los alimentos o la sensibilización alérgica a la edad de 1-2 años (tres estudios en más de 2.000 niños).

Perkin MR et al. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:967-76.

La alergia alimentaria se plantea que pueda desarrollarse a través de sensibilización transcutánea, especialmente en presencia de daño de la barrera cutánea y de inflamación. El uso frecuente de emolientes en la piel puede producir sensibilización transcutánea y el desarrollo de alergia a los alimentos. Los objetivos del estudio fueron evaluar la hipótesis en la población de estudio del ensayo EAT (*Enquiring About Tolerance*). Los métodos del estudio: ensayo clínico aleatorizado controlado que comenzó el 15 de enero de 2008 hasta el 31 de agosto de 2015, reclutando 1.303 niños de tres meses con lactancia materna estricta, de Inglaterra y Gales. En el momento de reclutamiento, las familias completaron un cuestionario sobre la frecuencia y tipos de emolientes utilizados, el uso de cremas de corticoides y los antecedentes

de eczema y sequedad cutánea. Los niños fueron explorados en el momento del reclutamiento. Los resultados muestran una relación estadísticamente significativa en relación a la dosis entre el uso y la frecuencia de emolientes a la edad de tres meses y la aparición posterior de alergia alimentaria. Cada uso adicional de emoliente por semana se asociada a una *odds ratio* de 1,20 (IC del 95%, 1,13- 1,27; $p < 0,0005$) para el desarrollo de la alergia alimentaria. En los niños que no presentaban eczema en el momento de reclutamiento, la OR fue de 1,18 (IC del 95%, 1,07-1,30; $p < 0,001$) y la OR para aquellos con eczema fue de 1,20 (IC del 95%, 1,11-1,31; $p < 0,0005$). La frecuencia de uso mostró relación dosis respuesta similar tanto para el desarrollo de alergia a los alimentos y de sensibilización a aeroalérgenos a la edad de 36 meses. Los hallazgos de este estudio apoyan el concepto que la aplicación frecuente de emolientes en la piel de niños pequeños puede producir un desarrollo de alergia alimentaria mediante sensibilización transcutánea.

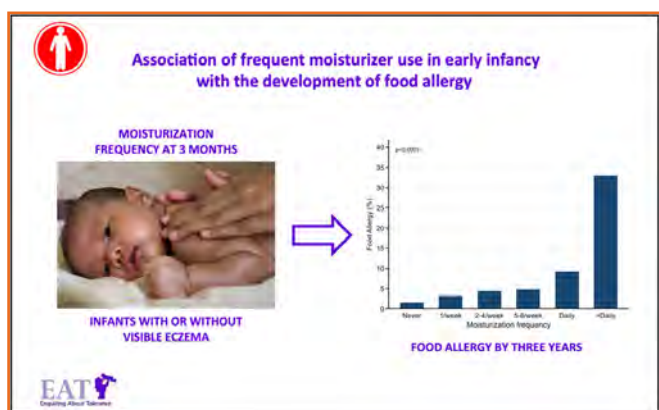


Figura 36. Abstract gráfico del artículo sobre el estudio EAT, en el que se indica que a mayor uso de emolientes, mayor porcentaje de alergia a los alimentos.

Phipatanakul W et al. JAMA 2021;326:839-50.

Los alérgenos y las partículas en las clases escolares se asocian a la aparición de asma, pero no se ha investigado suficientemente. El objetivo del estudio fue determinar si el uso de un manejo integrado de pesticidas en el colegio o bien el uso de purificadores con filtros HEPA en las clases mejoran los síntomas de asma en pacientes diagnosticados de asma. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado factorial desde

2015 a 2020 (estudio de intervención sobre el asma en colegios de los suburbios). En el estudio había 236 estudiantes con asma que acudían a 41 colegios de primaria de la región noreste de Estados Unidos, que fueron aleatorizados, o bien a realizar el manejo integrado de pesticidas o bien al uso de filtros HEPA en las clases.

Por tanto, había dos tipos de intervenciones:

- Programa IPM que incluye: uso de pesticidas para roedores, sellado de puntos de entrada, trampas para roedores.
- Purificadores portátiles con filtro HEPA que se cambian cada tres meses.

Lo más frecuente en los pacientes era que estuvieran en el escalón 2 tratamiento (17% en 4); 22-25% corticoides orales por reagudización; 60% sensibilización a aeroalérgenos.

La fecha final del estudio fue el 20 de junio de 2020. El programa integrado de pesticidas consistía en el uso de rodenticida, sellar los puntos de entradas, uso de trampas, limpieza focalizada y folletos explicativos en el colegio. Se evaluó el grado de infestación cada tres meses. Los colegios del grupo control no recibieron ni manejo integral de pesticidas, ni filtros HEPA ni educación sanitaria. Se utilizaron filtros HEPA portátiles que eran cambiados cada tres meses. Las clases del grupo control recibieron filtros que parecían y sonaban como purificadores con filtros HEPA. La aleatorización se realizó de forma independiente, para que en cada grupo hubiera 118 estudiantes. La variable principal fue el número de síntomas-días con asma durante un periodo de dos semanas. Los síntomas-días se evaluaron cada dos meses durante los diez meses posteriores a la aleatorización.

Entre los 236 estudiantes que fueron aleatorizados, edad media 8,1 (SD, 2,0) años; 113 (48%) chicas, todos completaron el ensayo. En el momento basal, la media fue de 2,2 (SD, 3,9) síntomas-días con asma durante un periodo de dos semanas y el 98% de las clases presentaron niveles detectables de alérgeno de ratón. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones. Durante un periodo de dos semanas, la media fue de 1,5 síntomas-días con asma en el grupo que utilizó el programa de manejo integral con pesticidas y en el grupo que no utilizó el manejo

integral con pesticidas fue de 1,9 síntomas-días con asma, no habiendo diferencias estadísticamente significativas con el otro grupo. Durante un periodo de dos semanas, la media de síntomas-días con asma en el grupo que utilizaba purificadores con filtros HEPA fue de 1,6, frente a 1,8 en los que utilizaban los dispositivos que simulaban filtros HEPA.

Aunque en las primeras semanas se observa una significativa mejoría, con el paso del tiempo se pierde el beneficio.

Por la época del año, se interpreta como protección frente a infecciones víricas al reducir la exposición (menor inflamación).

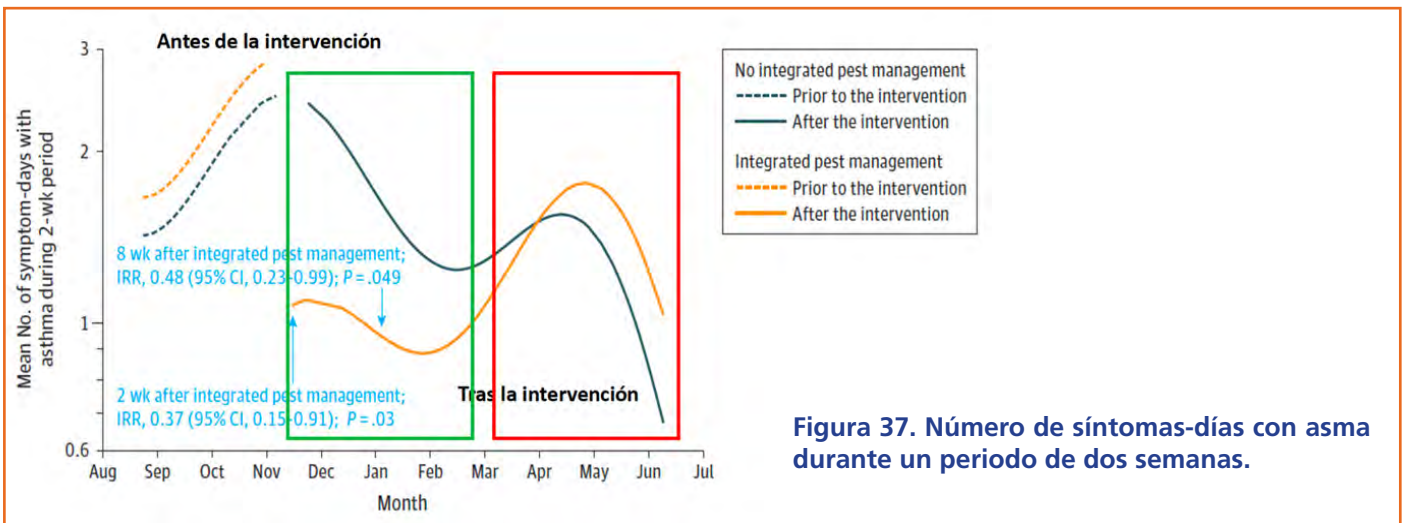


Figura 37. Número de síntomas-días con asma durante un periodo de dos semanas.

Los autores concluyen que, entre los niños con asma, tanto el uso del programa para el manejo integral con pesticidas o bien el uso de purificadores con filtros HEPA no reducía de forma significativa los síntomas-días con asma. No obstante, se deben evaluar con cautela los resultados, dado que esto depende de los niveles de alérgeno, la exposición a partículas y los síntomas de asma a nivel basal.

Marques-Mejias MA et al. Clin Exp Allergy. 2022;52:476-80.

La hipótesis de alérgeno dual consiste en que altas dosis por vía oral en el recién nacido conducen a una tolerancia a los alimentos, mientras las dosis bajas, y especialmente por vía cutánea, conducen a sensibilización.

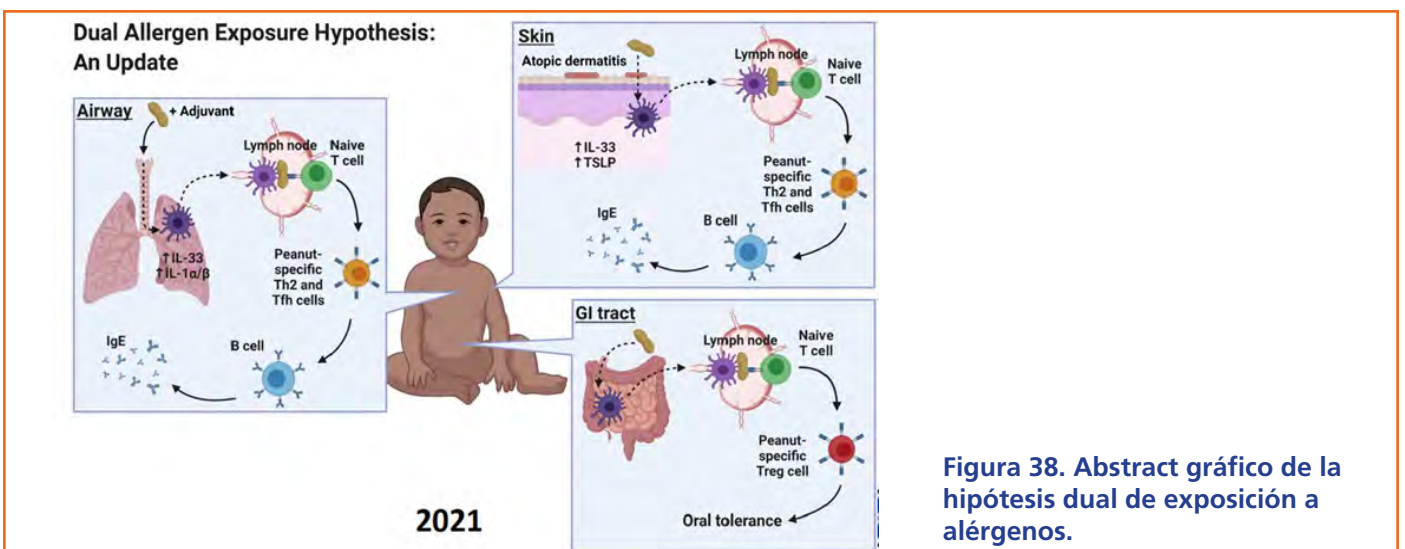


Figura 38. Abstract gráfico de la hipótesis dual de exposición a alérgenos.

A continuación, se indican determinadas intervenciones y las recomendaciones.

Tabla 14. Intervenciones y recomendaciones para profesionales sanitarios en relación con la alergia a los alimentos				
Intervención	Tiempo/tipo	Conclusión de la guía de 2014	Conclusión de la guía de 2020	Recomendaciones para profesionales sanitarios
Evitación dietética de alérgenos alimentarios	Embarazo	Muy poco o ningún efecto	Muy poco o ningún efecto	No recomendar evitación dietética de alimentos alergénicos para prevenir alergia a los alimentos en cualquier momento, ante natal o posnatal
	Embarazo y lactancia materna	Muy poco o ningún efecto	Muy poco o ningún efecto	
	Embarazo y/o lactancia materna y niños	Muy poco o ningún efecto	Muy poco o ningún efecto	
Evitar fórmula de leche de vaca	Evitar fórmula de leche de vaca	Muy poco o ningún efecto	Puede no reducir o aumentar	Promover lactancia materna si es posible, pero el uso de fórmula con leche de vaca prolongada no aumentará el riesgo de alergia
	Evitar fórmula de leche de vaca en la primera semana de vida	Muy poco o ningún efecto	La evitación puede disminuir	Considerar alternativas a la fórmula de leche de vaca si se requiere un complemento temporal en las primeras semanas de vida
Introducir nuevos alimentos	Huevo cocido desde 4-6 meses	Puede reducir	Probablemente reduce	Huevo bien cocinado: puede ser introducido cuando el niño está adecuadamente desarrollado y de acuerdo a las preferencias familiares
	Crudo/huevo pasteurizado desde los 4-6 meses	Puede reducir	Puede no reducir	La proteína de cacahuete (administrada de una forma adecuada a la edad) puede ser administrada de acuerdo a las preferencias familiares, cuando el niño está adecuadamente desarrollado
	Cacahuete	Puede reducir	Probablemente produce una gran reducción en niños con alto riesgo	En el caso de un riesgo elevado de desarrollar alergia a los cacahuets*, el aportar proteína de cacahuete a la vez que se produce el destete de lactancia materna es importante para reducir riesgos
	6 alimentos alergénicos	Puede reducir	Puede no reducir	Animar diversidad dietaria y ausencia de restricción de comidas alergénicas, salvo reacción expresa a alguna de ellas
Fórmula hidrolizada	Parcialmente hidrolizada	Puede proteger	Puede no reducir	
	Extensivamente hidrolizada	Puede proteger en niños de alto riesgo en los primeros seis meses de vida	Puede no reducir	
	Fórmula hidrolizada + evitación dietética	Puede proteger	Poco o ningún efecto	
Fórmula a base de soja	Infancia	Poco o ningún efecto	Poco o ningún efecto	

Vitaminas	Embarazo	Poco o ningún efecto	Poco o ningún efecto	Poco probable tener algún efecto beneficioso en la prevención de la alergia
	Lactancia materna	Poco o ningún efecto	Poco o ningún efecto	
	Infancia	Puede no reducir	Poco o ningún efecto	
Aceite de pescado	Embarazo	Puede reducir la sensibilización a huevo	Puede no reducir	
	Embarazo y lactancia materna	Puede reducir la sensibilización al huevo	Puede reducir ligeramente	La evidencia sobre el beneficio es incierta, pero los suplementos pueden ser beneficiosos
	Infancia	Poco o ningún efecto	Poco o ningún efecto	
	Lactancia materna y bebés	Poco o ningún efecto	Puede no reducir	
Prebióticos	Infancia	Poco o ningún efecto	Poco o ningún efecto	
Probióticos	Infancia	Poco o ningún efecto	Puede no reducir	
	Embarazo, lactancia y/o infancia	Poco o ningún efecto	Poco o ningún efecto	
Prebióticos + probióticos	Los probióticos en el embarazo y en bebés más prebióticos en bebés	Poco o ningún efecto	Puede no reducir	Poco probable de tener efecto beneficioso en prevención de la alergia
Otros	Simbióticos	No mencionados	Puede no reducir	
	Emolientes	No mencionados	Puede no reducir	
	Inmunoterapia oral profiláctica	No mencionados	Puede no reducir	
	Vacuna de TBC	Poco o ningún efecto	Poco o ningún efecto	
	Modificaciones medioambientales: evitar ácaros del polvo	Puede reducir	No mencionados	

*Riesgo elevado de desarrollar alergia a los alimentos: uno o los dos padres y/o hijos con antecedentes personales de enfermedades alérgicas (alergia a los alimentos, eccema atópico/dermatitis, asma y rinitis alérgica).

Waserman S et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1561-78.

En este trabajo se trata la importancia de la creación de guías de manejo de la alergia a los alimentos en centros educativos. Para un centro escolar con 350 alumnos se calcula que podrían ocurrir 1,3 reacciones alérgicas al año.

En 1 de cada 15 centros podría producirse una anafilaxia al año y sería necesario usar adrenalina en 1 de cada 24 centros al año.

Estiman que 1 de cada 10 episodios de anafilaxia en niños ocurrirá en su centro escolar, mientras que el resto (90%) en cualquier otro lugar.

Todas las recomendaciones aportadas en el documento presentan un bajo nivel de evidencia:

1. Los profesores y el resto de personal del centro deben estar entrenados en la prevención, reconocimiento y tratamiento de la anafilaxia.
2. Los padres deben aportar un plan de acción escrito para sus hijos diagnosticados de alergia a alimentos y se debe preparar uno para los que no lo tengan.
3. Se debe emplear la adrenalina de forma inmediata ante la sospecha de anafilaxia, pero no si se trata de otra reacción alérgica o si simplemente se ha ingerido el alimento (de forma preventiva).

- En los centros debe haber adrenalina en el botiquín para su uso si es necesario. No se debe pedir a los padres que la aporten.
- No debe haber zonas señaladas como de riesgo para el paciente alérgico ni restricciones generales de alimentos.

FARMACOTERAPIA DE LA RINITIS ALÉRGICA

Eguiluz-Gracia I et al. Allergy. 2021;76:2927-30.

CONCEPTOS

- Rinitis alérgica. Síntomas compatibles en presencia de IgE específica positiva en sangre o a través de pruebas cutáneas.

- Rinitis alérgica local. Síntomas compatibles en ausencia de IgE específica detectable por pruebas cutáneas o en sangre. Confirmación mediante prueba de exposición nasal.
- Rinitis alérgica dual. Combinación de (1) y (2). Por ejemplo, (1) con ácaros pero empeoramiento estacional sin IgE demostrable (2).

¿Hay alternativas a la prueba de exposición? Sí.

- Determinación de IgE en la secreción nasal, pero es complicado y molesto.
- Prueba de activación de basófilos (no está al alcance de todos los laboratorios).

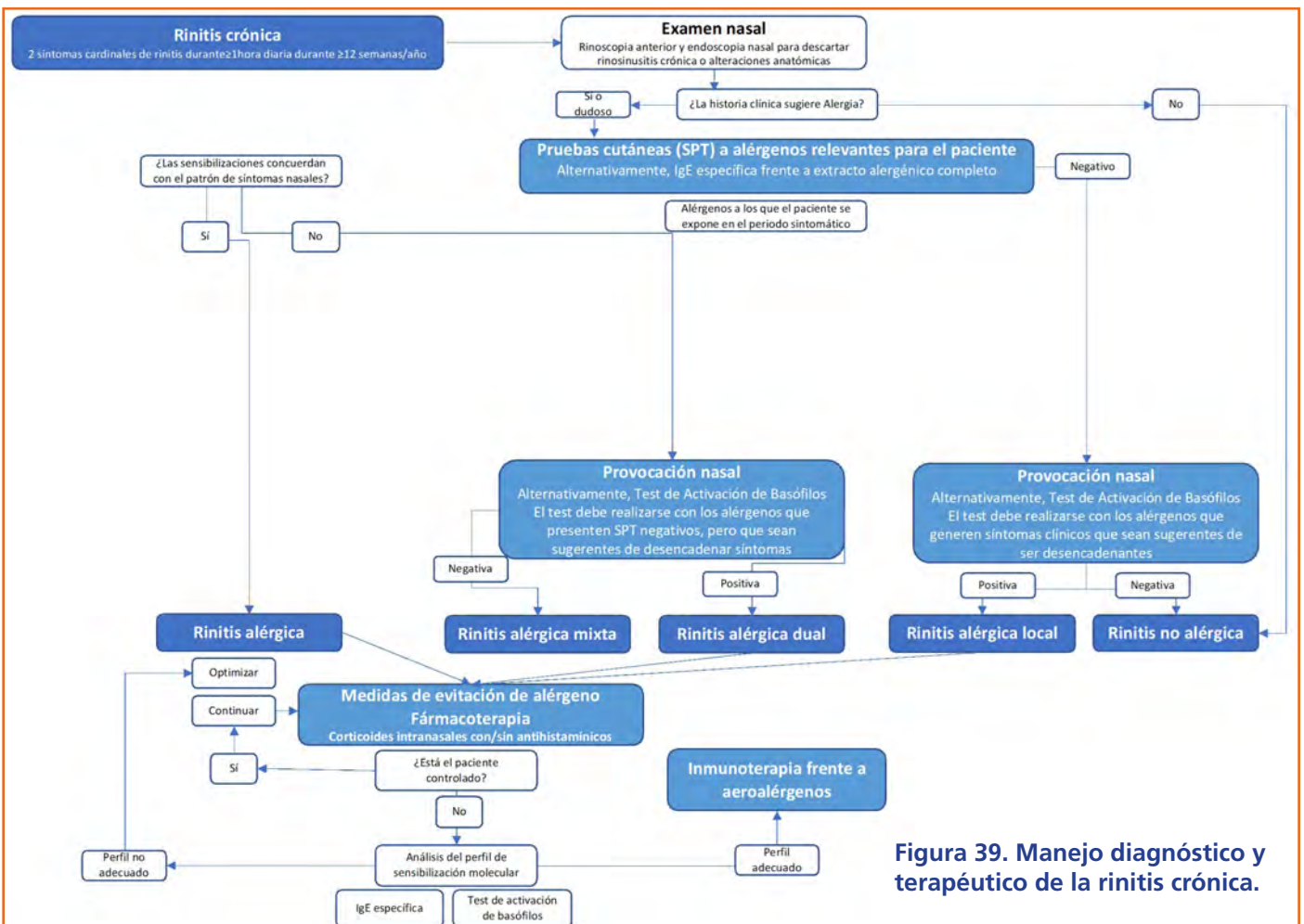


Figura 39. Manejo diagnóstico y terapéutico de la rinitis crónica.

Rinzin K et al. *intForum Allergy Rhinol.* 2021;11:1538-48.

La toxina botulínica de tipo A se está utilizando de forma experimental como tratamiento para la rinitis crónica. El estudio trata de evaluar la efectividad y seguridad de la BTX-A en el tratamiento de los pacientes para la rinitis crónica. En una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos se tuvieron en cuenta los ensayos clínicos encontrados que evalúan la eficacia de dicho tratamiento para la rinitis alérgica y la no alérgica, comparado con placebo, con el tratamiento activo. Las variables utilizadas fueron los síntomas nasales totales (TNSS), la calidad de vida específica de patología y los efectos adversos. Los resultados de la búsqueda fueron que en nueve ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que incluían 340 pacientes, los efectos de la inyección de BTX-A tras ≤ 12 semanas, comparada con placebo, mejoraba las puntuaciones de los síntomas nasales totales (TNSS). No obstante, no se hallaron diferencias significativas en relación a la congestión nasal y algunos síntomas nasales. Comparado con otros tratamientos, como la inyección de triamcinolona, el bromuro de ipratropio y la cetirizina, no había diferencias en relación al TNSS en menos de doce semanas ni en la calidad de vida, comparado con cetirizina. No obstante, los efectos tras más de doce semanas en el TNSS y en síntomas nasales individuales favorece a la BTX-A frente a la inyección de triamcinolona y, además, el perfil de riesgo era menor con la BTX-A frente a la cetirizina. Los autores demuestran una mejora de los parámetros TNSS y en la calidad de vida en los pacientes con rinitis crónica. Estos efectos se demuestran en hasta 24 semanas después de recibir el tratamiento. La BTX-A es un tratamiento propuesto, bien tolerado y debe pensar en utilizarse en pacientes que no mejoran con los tratamientos habituales. En los estudios, la BTX-A se administra o bien en el cornete inferior o en el septo, con una aplicación en pomada o mediante inyección. En general son estudios con un número pequeño de pacientes (entre 17 y 50). El total de pacientes con rinitis alérgica es de 124.

Al analizar por subgrupos de rinitis, la RA es la que menos se beneficia, aún siendo favorable, por lo que se recomienda como última medida cuando el resto ha fracasado. El efecto se ve en: congestión, rino-rrhea, obstrucción y estornudos.

Mecanismo de acción de la toxina botulínica en la rinitis:

1. Inhibición de la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas.
2. Inhibición de la liberación de acetilcolina de las terminaciones presinápticas del ganglio esfenopalatino.
3. Inducción de la apoptosis en las glándulas nasales.
4. Supresión de los mediadores inflamatorios en la mucosa.
5. Reducción de eosinófilos y vasodilatación de la mucosa.

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

Barker-Tejeda TC et al. *Allergy.* 2021;76:1199-212.

En este estudio fase IV (aleatorizado de grupos paralelos, controlado con placebo) con SLIT Grazax durante dos años en el que se incluyen 47 pacientes, aunque finalizan 31 (14, activo y 17, placebo) había dos tipos de pacientes:

- Monosensibilizados a gramíneas.
- Polisensibilizados (con o sin epitelios).

Análisis en situación basal (T0) y tras dos años (T2).

Los pacientes polisensibilizados que tenían sensibilización a epitelios fueron excluidos para evitar la interferencia de la inflamación perenne en la metabolómica y en la transcriptómica (aún si animales en domicilio).

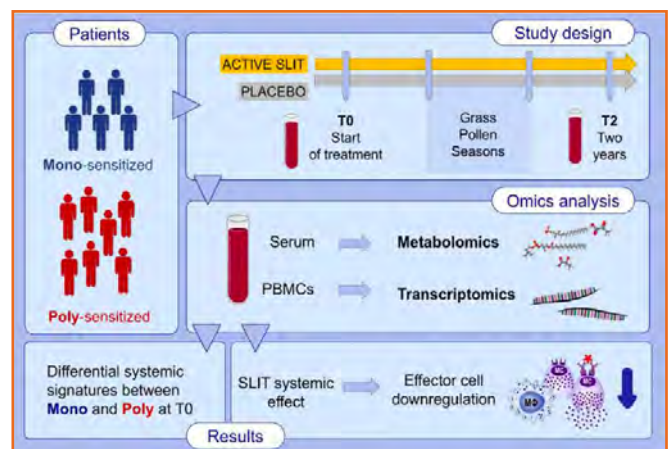


Figura 40. Abstract gráfico del diseño del estudio para evaluar el efecto de la inmunoterapia SLIT en tabletas con Grazax a nivel de metabolómica y de transcriptómica.

El estudio ha sido diseñado para entender la mecánica que interviene en la inmunoterapia con alérgenos para que funcione:

- Células efectoras.
- Cambios humorales.
- Cambios reguladores.

Una secuencia de ARN es un reflejo de la secuencia del ADN de la que fue transcrito. Por consiguiente, al analizar la colección completa de secuencias de ARN en una célula (el transcriptoma) se puede determinar cuándo y dónde está activado o desactivado cada gen en las células y se pueden detectar cambios en el nivel normal de actividad.

En el estudio se objetivaron diferencias en la evolución de la IgE e IgG4 específicas en activo y placebo. Se halló una elevación de la IgE en el primer mes de tratamiento relacionado con descenso un posterior y del aumento de la IgG4.

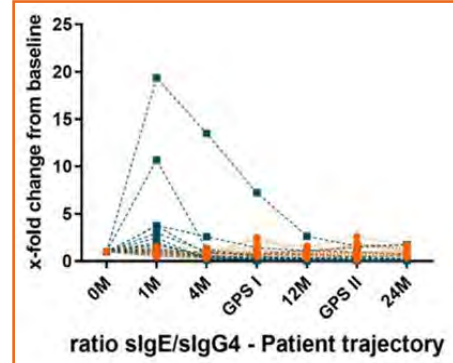
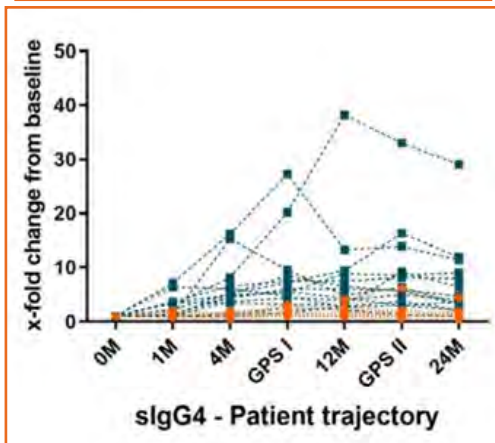
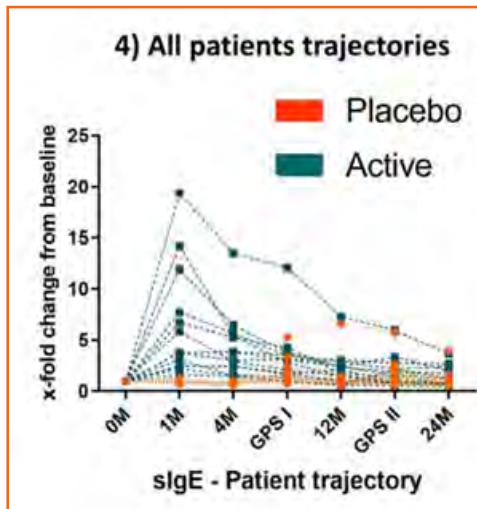


Figura 41. Evolución de la IgE específica, la IgG4 específica y la ratio de ambas a lo largo del tiempo, hasta un máximo de 24 meses.

Además, se realiza un análisis de metabolómica a los dos años de tratamiento en 22 pacientes. En dicho análisis se objetivó:

1. Aumento de LysoPC (20:4) que libera ácido araquidónico (AA) y LysoPC (18:2) que libera ácido linoleico, ambos por la acción de la fosfolipasa A2, que interpretan como una respuesta a la medicación activa.
2. Aumento de DHA (ácido docosahexaenoico) relacionado con el metabolismo del AA y asociado a la inhibición de la quimiotaxis de leucocitos y a la supresión de citocinas pro inflamatorias.
3. Descenso de tiramina y fenoles, como el p cresol, que afecta a la integridad del epitelio del tubo digestivo en el grupo activo.
4. Aumento de conjugados hidrofílicos de ácidos biliares con propiedades antiinflamatorias y que no estaban presentes en T0.

En el estudio, lo que se extrae es que los pacientes monosensibilizados y los polisensibilizados (excluyendo los de epitelios) tienen una distinta situación basal antes de iniciar el tratamiento, existiendo una mucho mayor inflamación en los polisensibilizados.

Tras dos años de tratamiento con SLIT (Grazax) en pacientes monosensibles se puede demostrar un efecto directo sobre las células efectoras.

No se observa el efecto regulador que otros estudios han confirmado tras tres años de tratamiento.

Quedan ciertas preguntas por resolver, como si estas ómicas son la mejor forma de estudiar a los pacientes, si sería aplicable a la inmunoterapia subcutánea, si funciona en todos los pacientes igual, cuánto tiempo se ha de mantener el tratamiento, etcétera.

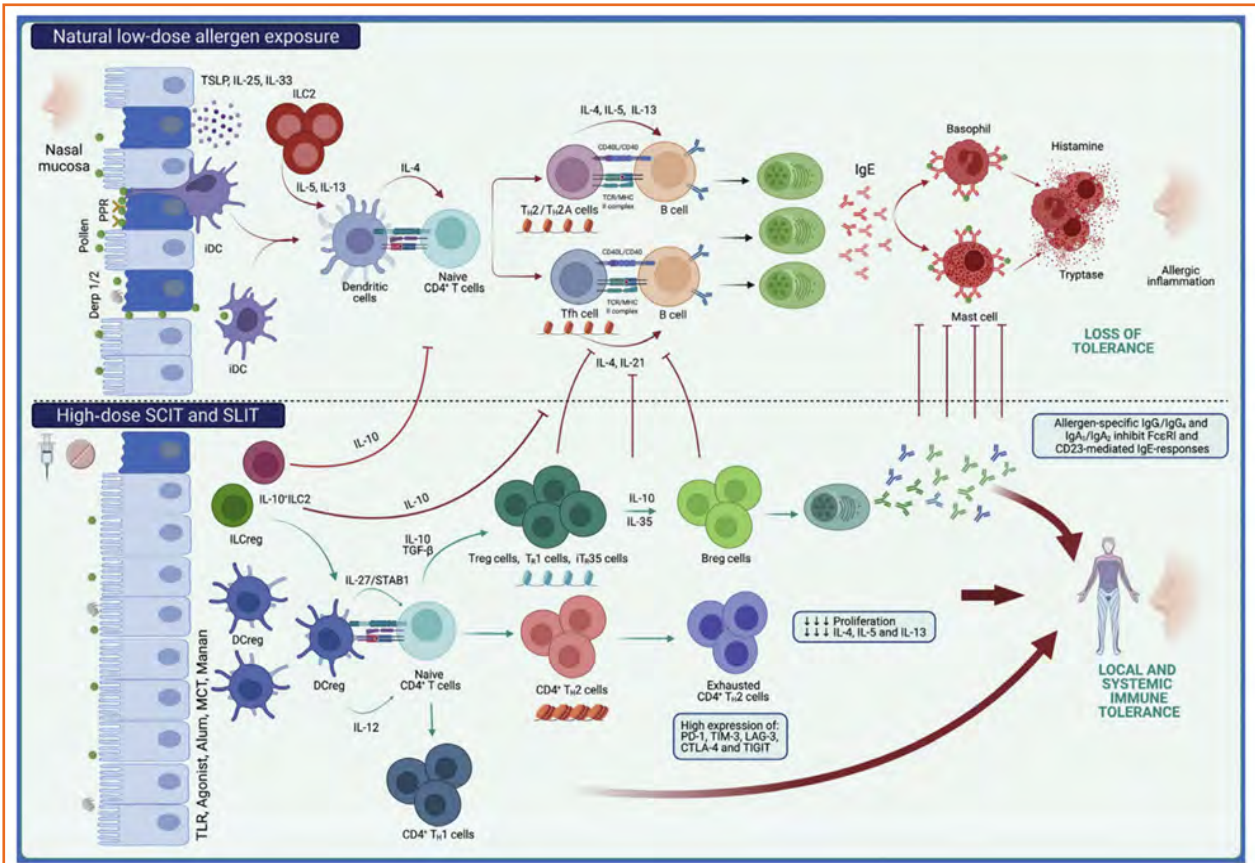


Figura 42. Representación de los diversos mecanismos inmunitarios de la inmunoterapia con alérgenos. En un individuo susceptible con alergia, la exposición a dosis bajas de alérgeno en un epitelio nasal dañado produce una inflamación alérgica mediada por IgE, células Th2, Th2A y TFH. Tanto la inmunoterapia sublingual como la subcutánea estimulan la generación de células ILC reguladoras, IL10, ILC2 y células dendríticas reguladoras. La secreción, tanto de IL-12 como de IL-27 por parte de las células reguladoras dendríticas, induce la proliferación de células T reguladoras. Los subtipos de células T reguladoras suprimen las respuestas Th2, Th2A y TFH, induciendo un cambio retardado hacia una respuesta TH1. Las células T reguladoras productoras de IL-10 e IL-35 activan a las células B reguladoras y estimulan la producción de IgG1, IgG4 e IgA1/2 a nivel nasal, pero también sistémico, que son capaces de neutralizar al alérgeno. Estos anticuerpos compiten con la IgE por la unión del alérgeno a dicha inmunoglobulina, por lo que inhiben la formación de complejos alérgeno-IgE. Esto, además, evita la unión de los complejos alérgeno-IgE al FcεRI de los mastocitos y de los basófilos y al CD23 en las células B, por lo que se inhibe la presentación de alérgeno, facilitada por la IgE a las células T.

CTLA-4: proteína 4 asociada a linfocito citotóxico. DCreg: células dendríticas reguladoras. iD: células dendríticas inmaduras. ILCreg: células innatas linfoides reguladoras. LAG-3: gen 3 de activación linfocítica. MCT: tirosina microcristalina. PPR: receptores de reconocimiento de patrón. TCR: receptores de células T. TIGIT: inmunorreceptor de células T con inmunoglobulina e ITIM. TIM-3: dominio de inmunoglobulina de las células T y dominio 3 tipo mucina. TSLP: linfopoyetina tímica estromal.

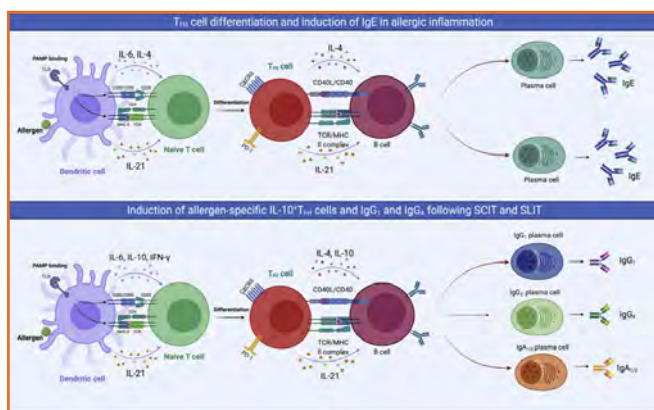


Figura 43. (A) Diferenciación de células T e inducción de IgE en la inflamación alérgica. (B) Inducción de células Th específicas de alérgeno y productoras de IL-10, así como IgG1 e IgG4 tras la administración de SCIT y SLIT.

Papel de las células TFH en la inflamación alérgica y en la inmunoterapia. La interacción entre las células dendríticas que transportan al alérgeno y las células T naive produce una diferenciación de las células TFH productoras de IL-4 e IL-21 bajo la influencia de las citoquinas IL-4, IL-6 e IL-21. Las células TFH IL-4+ ayudan a las células B a diferenciarse, proliferar y a generar un cambio de clase hacia células B productoras de IgE, lo que produce la inflamación alérgica. La SCIT favorece la inducción de las células TFH, que producen IgG1 e IgG4, mientras que la SLIT induce la producción de anticuerpos IgA1/2.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógeno. TCR: receptores de células T. Las cromatinas presentan la capacidad de unirse a los factores de transcripción para o bien motivar o bien inhibir la expresión génica.

En la imagen inferior se observa la inducción de cambios en las células T foliculares con una disminución de las células T helper foliculares en favor de las T reguladoras foliculares.

La SCIT actúa de forma diferente a la SLIT, produciendo IgG1 e IgG4 en el primer caso, e IgA en el segundo.

Estos cambios se pueden observar tras el primer año de ITA.

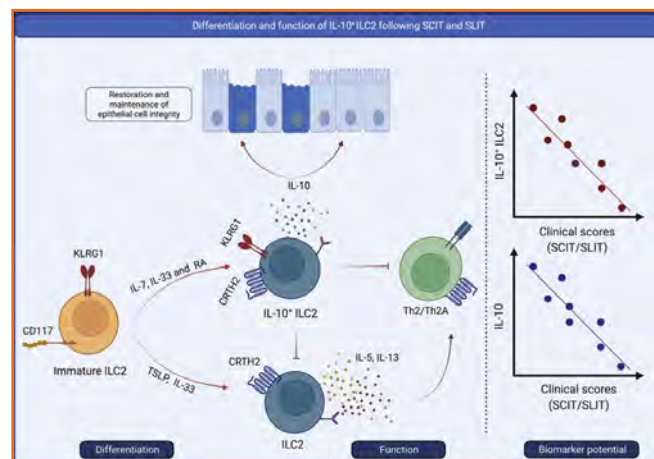


Figura 44. Diferenciación y función de las células ILC2 productoras de IL-10. Las ILC2 inmaduras pueden diferenciarse a ILC2 proalérgicas o a ILC2-IL10+. La tolerancia natural al alérgeno o también la tolerancia inducida por SCIT o SLIT, a su vez, induce a las ILC2-IL10+, confirniéndoles características inmunomodulatorias. Las ILC2-IL-10+ pueden restaurar la integridad de las células del epitelio y suprimir las respuestas Th2 alérgicas. Las células ILC2 productoras de IL-10 contribuyen a la tolerancia inmunológica de los aeroalérgenos.

KLRG1: receptor G1 similar a la lectina en célula killer. RA: ácido retinoico. TSLP: linfopoyetina tímica estromal.

Dorofeeva Y et al. Allergy. 2021 Jan;76(1):131-49.

En esta revisión, realizada por el grupo de Valenta, se evalúan las distintas formas de inmunoterapia frente a alérgenos.

Debilidades

1. Dificultad de identificar y cuantificar alérgenos.
2. Falta de reproductibilidad al provenir de fuente biológica con actividad variable.
3. No homogéneo entre distintos productos.
4. Podría sensibilizar frente a otros componentes moleculares.
5. La mayoría de los productos no tienen ensayos clínicos detrás (NPP).

¿Qué proponen?

- Usar nuevas tecnologías recombinantes como se hace para otro tipo de vacunas.
- Reconocen el esfuerzo que se ha realizado en este campo con el registro de algunos productos.

Debilidades

1. No se han hecho muchos estudios con cámaras de provocación a gran escala.
2. Importante efecto placebo.
3. Menor aceptación que la vía subcutánea.
4. Tasas de abandono muy altas (tras tres años solo el 7% continua).
5. No disponible para muchos alérgenos.

¿Qué proponen?

- Nada.

En relación a la inmunoterapia con alimentos:

- Ningún producto disponible para el tratamiento de la alergia respiratoria y encuentran dudas en el futuro para alimentos por los riesgos de anafilaxia y posibles desviaciones de la respuesta inmune.

Inmunoterapia intralinfática:

- Existen pocos estudios y dificultades técnicas para su administración.

Inmunoterapia epicutánea: elevado riesgo de sensibilización.

Nota: En esta revisión no se menciona la inmunoterapia intraepidérmica.

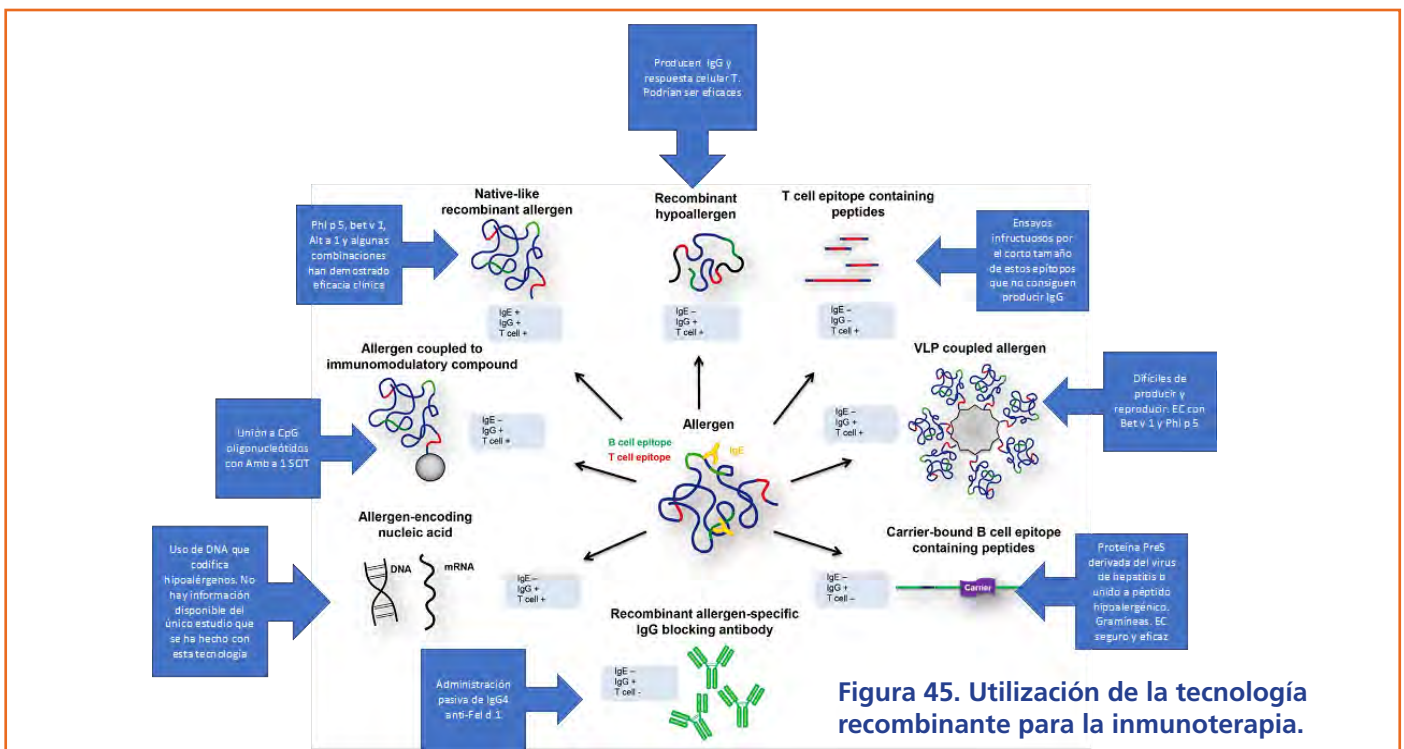


Figura 45. Utilización de la tecnología recombinante para la inmunoterapia.

Además, en el artículo de revisión existe una sección en la que se evalúa a la inmunoterapia como vía de prevención de la alergia:

1. Identificación del perfil molecular dominante en una población determinada mediante microarray.
2. Mapeado de los epítopos para IgE y células T de esos alérgenos.

3. Tres posibilidades:

- a. Carrier epítipo células B.
- b. Recombinantes hipoalérgénicos.
- c. Epítopos de células T.

4. Administración en embarazadas y en recién nacidos para prevenir el desarrollo de alergia.

Dr. Joaquín Sastre Domínguez
Fundación Jiménez Díaz, Madrid



ALERGIA A ALIMENTOS

Bird JA et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 May;126(5):506-15.

En relación a la alergia a los alimentos, tras realizar una búsqueda, se han generado 2.225 artículos.

Revisaron los antecedentes de FPIES (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrom*) y la evolución y variaciones en las pruebas de provocación para el FPIES. Una revisión reciente de la literatura sugiere que la mayoría de los pacientes con FPIES reaccionarán con el 25% al 33% de la ración de comida de la prueba de tolerancia y, por tanto, el beneficio de dividir la provocación es bajo salvo que se sospeche alergia mediada por IgE al alimento estudiado. Las reacciones aparecen habitualmente de 1 a 4 horas tras la ingestión y las reacciones durante las pruebas de provocación extraordinariamente acaban en Urgencias o en una UCI.

Resulta imprescindible una estandarización internacional de las pruebas de provocación para la FPIES, especialmente a la dosis que se debe administrar de cada alimento, el tiempo entre la reacción del paciente y la prueba de provocación para verificar la tolerancia, las características del paciente y la identificación de las características que indicarían la reintroducción domiciliar segura.

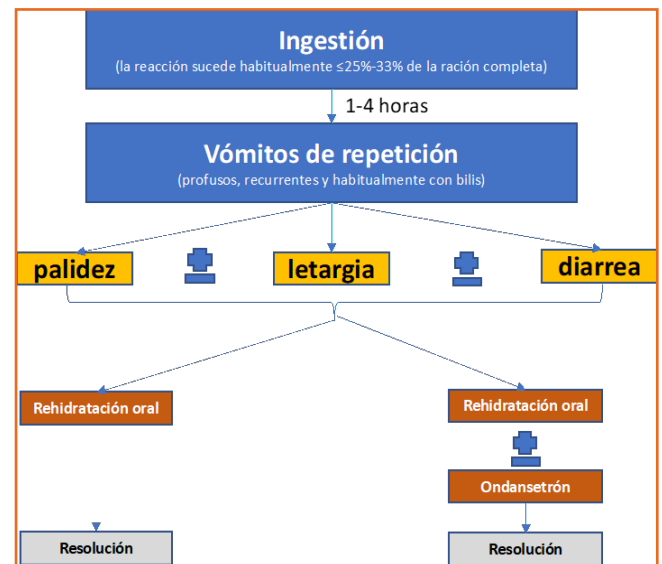


Figura 46. Síntomas y tratamiento de la FPIES.

Sánchez-López J et al. Allergy. 2021 May; 76(5):1480-92.

Sánchez-López y otros estudiaron 328 pacientes con una sospecha aguda de NSAIDH. La FDNIH se diagnosticó en los pacientes que tenían las siguientes características:

1. Tolerancia a los alimentos más temporalmente cercanos a la reacción tras el episodio.
2. Síntomas cutáneos o respiratorios o anafilaxia relacionada con AINE.
3. Prueba cutánea positiva a los alimentos y/o IgE específica a los siguientes alérgenos alimentarios (Pru p 3, tri a 19, Pen a 1) involucrados en la reacción.
4. Provocación oral negativa al AINE sospechoso.

Resultados: 199 pacientes (60%) fueron diagnosticados de NSAIDH y 52 (16%) de FDNIH. El alérgeno Pru p 3 estaba involucrado en 44 casos (84,6%) y el Tri a 19 en 6 casos (11%). Los pacientes con FDNIH eran más jóvenes ($p < 0,001$), con una mayor prevalencia de rinitis ($p < 0,001$) e historia previa de alergia alimentarias ($p < 0,001$), junto a una mayor proporción de pacientes sensibilizados a pólenes ($p < 0,001$) y alimentos ($p < 0,001$). Utilizando cuatro variables (sensibilización a Pru p 3, sensibilización a Tri a 19, anafilaxia y cualquier otro AINE distinto de las pirazolonas), el 95,3% de los casos estaban clasificados correctamente, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96%.

Como conclusiones del estudio: la evaluación de la FDNIH debería incluirse en el diagnóstico y en la evaluación de la NSAIDH.

NSAIDH: hipersensibilidad a los AINE (por sus siglas en inglés: *non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity*, NSAIDH). FDNIH: hipersensibilidad a los AINE dependiente de alimentos (por sus siglas en inglés de *food-dependent NSAID-induced hypersensitivity*). AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Brettig T et al. Perrett KPJ Allergy Clin Immunol Pract. 2021 May; 9(5):2028-49.

En esta revisión de la literatura sobre la alergia a los frutos secos se incluyeron 27 estudios que específicamente evaluaban la precisión diagnóstica de distintos frutos secos. En general, la precisión diagnóstica fue razonable, con valores predictivos positivos del 95% en unos pocos frutos secos. El anacardo es el que mayor precisión diagnóstica tenía, siendo el componente Ana o 3 el que presenta una mejor predicción. Las pruebas diagnósticas para la almendra son poco precisas y su utilidad clínica es limitada.

La revisión sistemática ensalza las limitaciones de las herramientas de diagnóstico actuales para los frutos secos y las posibilidades futuras de investigación. Además, se establece la unidireccionalidad de la reactividad cruzada entre el anacardo y el pistacho, así como la nuez y la nuez de pecan. La utilización de algoritmos mejora la precisión diagnóstica y reduce el número de provocaciones innecesarias que se van a realizar.

Kabasser S et al. Allergy. 2021 May;76(5):1463-72.

En relación con la alergia a la almendra, se han identificado tres alérgenos: legumina (Pru du 6), alfa-hairpinina (Pru du 8) y mandelonitrilo liasa (Pru du 10). El extracto de almendra, con un umbral de positividad de IgE de $\geq 0,35$ kU/l, obtuvo una sensibilidad del 94%, pero solo un 33% de especificidad. La IgE a Pru du 6 mantuvo una alta sensibilidad (83%) y proporciona una especificidad más alta (78%). El suero de sujetos alérgicos a la almendra presenta unos niveles mayores de IgE frente al extracto de almendra ($p < 0,0001$) y a Pru du 6 ($p < 0,0001$) que el suero de las personas que lo toleraban. La sensibilización a Pru du 6 fue altamente específica en relación a la alergia a la almendra, mientras que la sensibilización a las leguminas de cacahuete, nuez, avellana y anacardo fueron similares en ambos grupos. La IgE frente a Pru du 8 y frente a Pru du 10 fue menos sensible (41% y 67%), pero mostró especificidades del 100% y del 61%. Como conclusión, el uso de alérgenos de almendra aumenta de forma importante la especificidad diagnóstica comparado con el extracto de almendra. Los autores defienden que el alérgeno Pru du 6 es un potencial nuevo marcador de la alergia a la almendra.

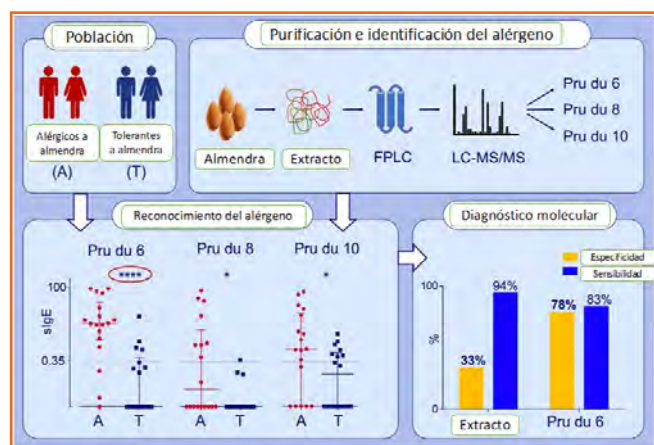


Figura 47. Abstract visual del trabajo sobre la sensibilidad y especificidad de Pru du 6 y del extracto de almendra en pacientes con alergia a almendra.

FPLC: *fast protein liquid chromatography*. LC-MS/MS: *liquid chromatography tandem mass spectrometry*. sIgE: *specific IgE*.

Tabla 15. Especificidades y sensibilidades de los distintos alérgenos y sus puntos de corte

Punto de corte (kUA/l)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice de Youden (sensibilidad + especificidad-1)
slgE almendra			
≥0,1	100	11	0,11
≥0,35	94	33	0,28
≥5,2	72	100	0,72
Pru du 6			
≥0,1	89	56	0,50
≥0,35	83	78	0,61
≥1,8	77	94	0,72
Pru du 10			
≥0,1	72	50	0,22
≥0,35	67	61	0,28
≥0,75	61	78	0,38

Santos AF et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 May;9(5):2016-27.

Santos y otros realizan un trabajo sobre la utilidad del test de activación de basófilos para el diagnóstico de la alergia a la avellana, anacardo, sésamo, almendra y cacahuete, que discrimina adecuadamente entre niños alérgicos y no alérgicos. Identifican, además, las concentraciones de alérgeno óptimas y sus puntos de corte positivos y negativos para cada fruto seco o semilla. El uso del BAT como segundo paso tras una prueba cutánea o un resultado de IgE dudoso redujo el número de pruebas de tolerancia innecesarias entre un 5% y un 15% y mejoró las pruebas de tolerancia positivas entre un 33% y un 75% (excepto para la avellana) con un 0% de falsos negativos y una precisión diagnóstica del 96% al 100%. Como conclusión, los autores indican que el BAT es una herramienta diagnóstica útil, utilizada siempre de forma secuencial o mediante el uso de algoritmos, para predecir el estatus alérgico de los individuos y reducir el número de pruebas de tolerancia a los alimentos.

Tabla 16. Puntos de corte para cada técnica y fruto seco o semilla, valores predictivos, sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica.

Allergen	Test	Cutoff	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Accuracy		
Hazelnut	SPT	19.00	23.08	100.00	100.00	74.03	79.02		
		3.00	92.31	73.68	61.54	95.45	78.76		
		2.50	96.15	70.18	59.52	97.56	77.26		
		51.80	16.00	98.25	80.00	72.73	75.82		
		0.43	96.00	45.61	43.64	96.30	59.35		
	Cor a 14	1.34	88.00	63.16	51.16	92.31	69.93		
		6.22	37.50	100.00	100.00	79.17	82.95		
		0.01	95.83	40.35	40.35	95.83	55.48		
		1.15	70.83	92.98	80.95	88.33	86.94		
		16	43.75	97.14	95.45	55.74	68.62		
Peanut	SPT	2	97.92	62.86	78.33	95.65	81.59		
		5	97.92	82.86	88.68	96.67	90.90		
		16.4	46.81	97.06	95.65	56.9	70.22		
		0.09	100	32.35	67.14	100	68.48		
		4.271	74.47	91.18	92.11	72.09	82.26		
	Ara h 2	0.29	87.5	94.12	95.45	84.21	90.58		
		0.04	95.83	73.53	83.64	92.59	85.44		
		0.64	85.42	100	100	82.93	92.21		
		Cashew	SPT	11	74.29	97.92	96.3	83.93	88.25
				2.5	94.29	81.25	78.57	95.12	86.58
4.501	91.43			93.75	91.43	93.75	92.80		
slgE	64.69		14.29	100	100	61.04	64.94		
	0.27		97.14	59.57	64.15	96.55	74.94		
Almond	SPT	0.81	88.57	80.85	77.5	90.48	84.01		
		2.53	55.88	97.87	95	75.41	80.69		
		0.38	94.12	89.36	86.49	95.45	91.31		
	slgE	0.58	94.12	95.74	94.12	95.74	95.08		
		12	66.67	97.5	50	98.73	96.81		
Sesame	SPT	12	66.67	97.5	50	98.73	96.81		
		1.5	100	66.25	10	100	67.01		
		1.544	100	79.75	15.79	100	80.21		
		1.544	100	79.75	15.79	100	80.21		
		1.544	100	79.75	15.79	100	80.21		
	slgE	16	50	100	100	92.21	95.51		
		6	75	94.37	69.23	95.71	92.63		
		4	83.33	94.37	71.43	97.1	93.38		
		50.87	25	100	100	88.61	93.26		
		0.92	83.33	67.14	30.3	95.92	68.60		
0.85	91.67	67.14	32.35	97.92	69.34				

slgE, Specific IgE; SPT, skin prick testing.

Duan L et al. Allergy. 2021 Jun;76(6):1800-12.

El estudio MONAS (por las siglas en inglés de *Markers Of Nut Allergy Study*) incluyó a pacientes de 0,5 a 17 años de edad con alergia confirmada o con sensibilización a cacahuete y/o fruto seco (almendra, anacardo, avellana, pistacho o nuez) en pacientes pediátricos de Canadá (n = 150) y Austria (n = 50) a nivel de centros terciarios de Pediatría. Se utilizó el BAT con la técnica de %CD63 + basófilos (SSC_{low}/CCR3_{pos}) como variable de resultado y con muestras de sangre completa estimulada con extractos de alérgeno de cada fruto seco (0,001-1.000 ng/ml proteína). Los resultados del BAT fueron contrastados con el estado alérgico para realizar un modelo estadístico. El efecto de integrar los resultados del BAR con 10 y 100 ng/ml de cacahuete y de los frutos secos fue el adecuado. El área bajo la curva ROC (AUROC) fue 0,98 para cacahuete; 0,97 para anacardo; 0,92 para avellana; 0,95 para pistacho y 0,97 para nuez. El test de activación de basófilos para el cacahuete y la avellana fue comparable también para la nuez. Los autores concluyen que el BAT puede predecir el estatus alérgico a cacahuete y a otros frutos secos en niños con múltiples sensibilizaciones y puede reducir el riesgo de provocación en pacientes de alto riesgo.

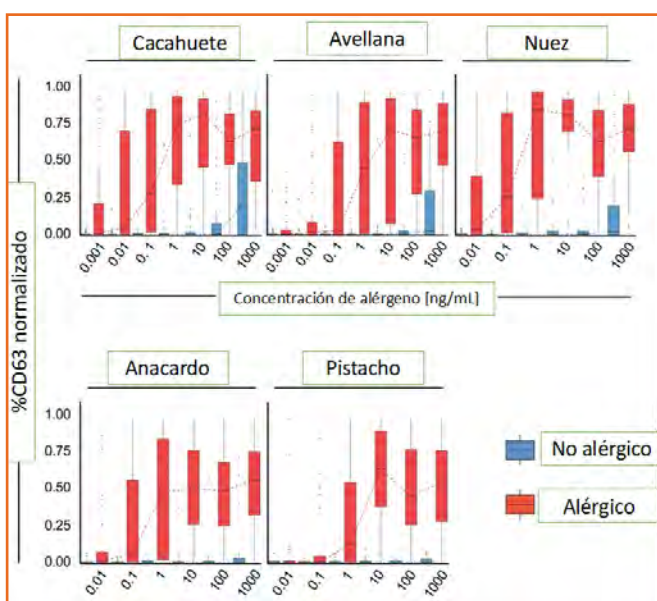


Figura 48. EL BAT muestra una mayor proporción de basófilos activados CD63+ en los pacientes alérgicos a cacahuete comparado con los individuos no alérgicos.

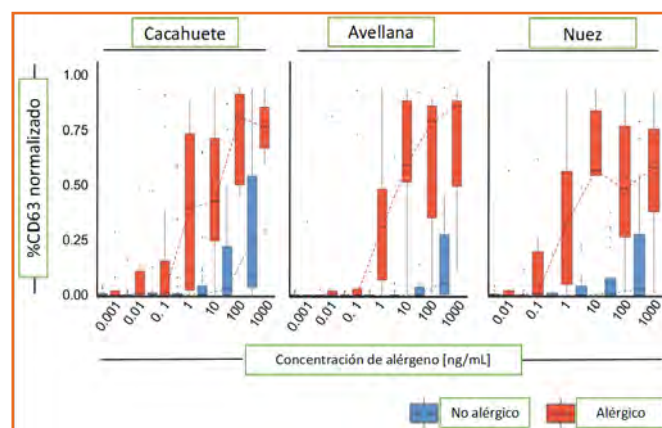


Figura 49. La activación de los basófilos distingue entre pacientes con provocación positiva y negativa entre aquellos pacientes a los que se les realizó prueba de provocación.

Ibáñez-Sandin MD et al. Pediatric Allergy Committee, Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC). J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Apr 22:0.

Se presenta el estudio AFRUSEN, uno de los estudios más importantes a nivel de alergia a frutos secos en España en el que se realizó una evaluación alergológica con los siguientes procedimientos: anamnesis, prueba de tolerancia, prueba cutánea, IgE específica a extracto completo e ISAC de 112 componentes. De los 271 niños incluidos, 260 fueron diagnosticados por primera vez de alergia a los frutos secos a los 6,5 años, 11,8 (± 21,2 SD) meses después de la reacción que motivó el estudio alergológico. Los frutos secos más frecuentemente implicados en el momento del diagnóstico fueron nuez (36,5%), cacahuete (28,5%), anacardo (10,4%), avellana (8,5%), pistacho (5,4%) y almendra (5%). La edad de aparición de la alergia a cacahuete fue más frecuente en niños ≤6 años y de la nuez en los >6 años (p = 0,032).

En el 65% de los casos, la reacción alérgica sucedió la primera vez que el niño ingirió dicho fruto seco y el 35% fueron reacciones anafilácticas. En general, el 64,9% de los pacientes presentaba polisensibilización tras realizar pruebas cutáneas, aunque esta tasa era menor en los niños alérgicos a nuez (54,7%) y cacahuete (54,1%) (p <0,0001).

La sensibilización predominante fue a las albúminas 2S (75%), especialmente frente a Jug r1 (52,8%), mientras que para la LTP fue menos relevante (37%).

Como conclusión, en la población estudiada, la aparición de la alergia a los frutos secos sucedía en torno a los seis años de edad, ligeramente mayor que las tasas referidas en países anglosajones. La nuez fue el

principal alérgeno implicado, seguido del cacahuate y de las proteínas de almacenamiento 2S, especialmente la Jug r1. Este estudio pretende servir de guía y contribuir a la implementación de estrategias preventivas en la alergia a los frutos secos a nivel pediátrico.

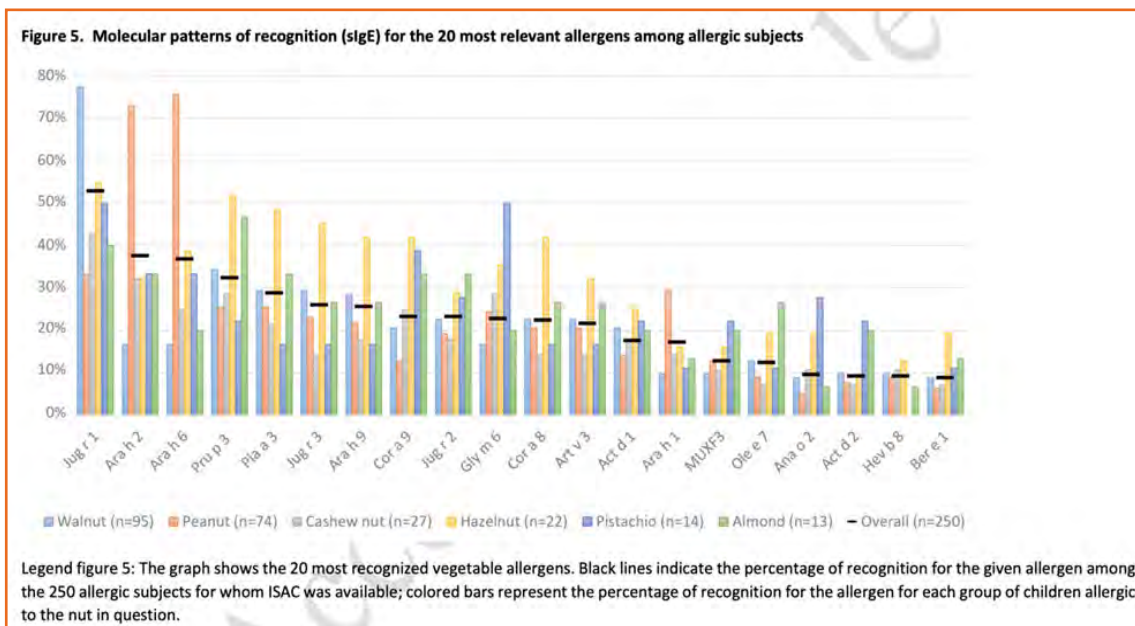


Figura 50. Los veinte alérgenos vegetales más reconocidos en la población a estudio.

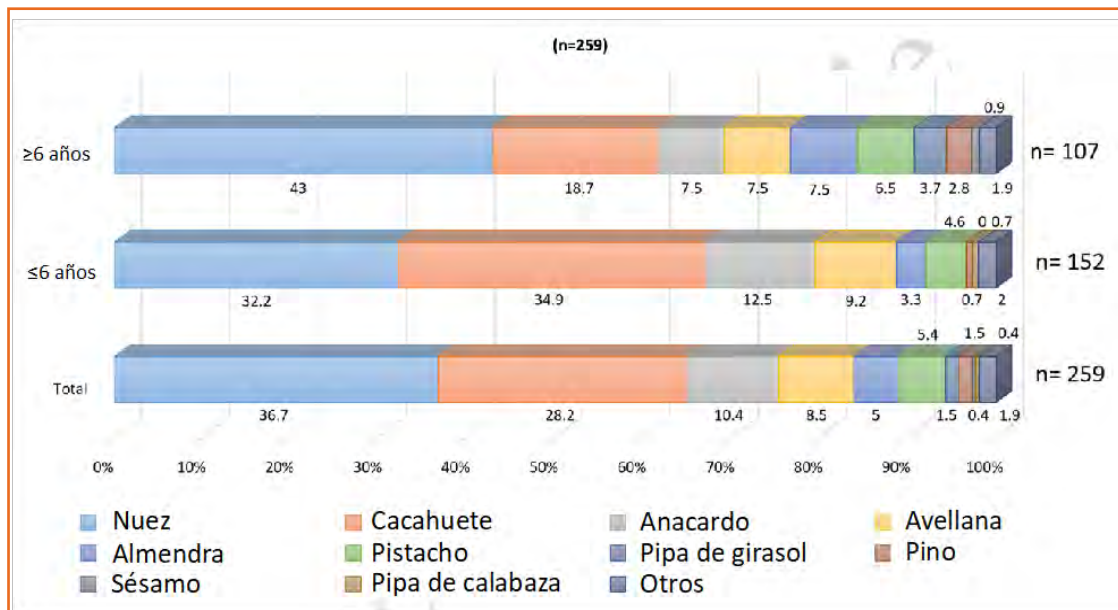


Figura 51. Prevalencia de alergia por cada fruto seco para toda la población, estratificado por edad (≤6 años vs. >6 años). Entre los niños con alergia a la nuez existe una tendencia no significativa a presentar el inicio de la alergia a una edad más tardía.

Entre los pacientes alérgicos al cacahuete, la aparición sucede de forma más temprana y los pacientes más mayores tenían más probabilidad de desarrollar reacción a las pipas de girasol ($p = 0,016$).

Kraft M et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jul;9(7):2844-52.

El trigo es uno de los alimentos más consumidos a nivel mundial y es un factor causante de anafilaxia conocido en niños y adultos. Las reacciones en adultos son habitualmente dependientes de un cofactor y se caracterizan por la presencia de un tiempo prolongado entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas, constituyendo la anafilaxia al trigo un reto. En el registro europeo, el trigo fue el alimento causante más común de anafilaxia en Europa central. Las reacciones al trigo en adultos se asociaban al ejercicio como cofactor en un 82,8% de casos y mayoritariamente retardadas (57,5%). Solo el 36,9% de los pacientes presentaban comorbilidades atópicas, siendo muy poco comunes en adultos alérgicos a otros alimentos (63,2%). La anafilaxia al trigo se presentó en un porcentaje muy importante de casos (86,7%) con síntomas cardiovasculares, incluyendo síntomas graves, como pérdida de consciencia (41%) y, menos frecuente, con síntomas respiratorios (53,6%). Las reacciones al trigo fueron más graves que las reacciones

a otros alimentos (OR 4,33), veneno de himenópteros (OR 1,58) u otros fármacos (OR 2,11).

Una de las mayores limitaciones del estudio, dado su carácter retrospectivo, es la confirmación de la sensibilización a la omega-5-gliadina (información solo disponible de 39 pacientes de un único centro). Por tanto, los datos clínicos sugieren que la mayoría de las reacciones en adultos fueron anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de trigo.

Vera-Berrios RN, Freundt-Serpa NP, Fernández-Rivas M. Allergy. 2022 Feb;77(2):698-704.

La alergia a los vegetales es la más común desde el inicio del colegio en los niños en adelante. La aproximación comienza siempre con una historia clínica detallada que incluya información sobre el intervalo entre la ingesta y la aparición de la sintomatología, qué sintomatología apareció, la reproducibilidad de las reacciones, la asociación de cofactores, la necesidad de tratamiento y la presencia de otras comorbilidades alérgicas, especialmente el polen o la alergia al látex. En pacientes adultos, los mejores predictores de alergia alimentaria probable son la aparición inmediata, la reproducibilidad, los síntomas de síndrome de alergia oral y la presencia de rinitis alérgica y/o asma asociados. Se presenta, pues, un algoritmo diagnóstico cuyo objetivo es guiar en la imbricada patología alérgica en relación con los alimentos.

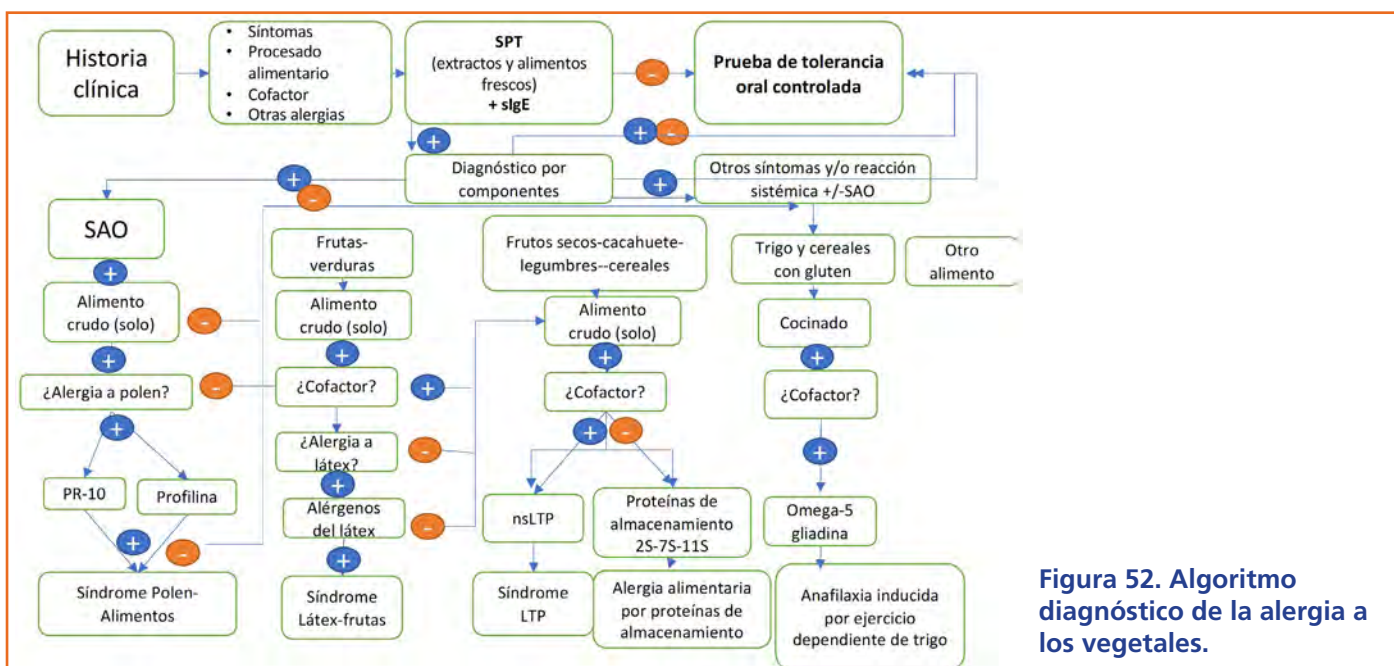


Figura 52. Algoritmo diagnóstico de la alergia a los vegetales.

Gómez Torrijos E et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Jul 26;31(4):349-50.

En este trabajo se diagnostica por primera vez una anafilaxia inducida por alimentos dependiente de profilina en dos pacientes. Las gliadinas y la LTP son los alérgenos principales involucrados en la anafilaxia inducida por ejercicio. En relación a esta entidad, el diagnóstico y la identificación del cofactor asociado es esencial, porque si existe un panalérgeno vegetal involucrado es un factor muy importante para iniciar un tratamiento precoz con adrenalina y prevenir futuros episodios, proporcionando información adecuada en relación a la reactividad cruzada entre vegetales. Se debe evitar la realización de ejercicio al menos cuatro horas tras haber ingerido los alimentos potencialmente involucrados. En las reacciones graves de anafilaxia inducida por alimentos debemos considerar a la profilina como alérgeno posiblemente implicado.

El paciente número 1 era un chico de doce años con una historia personal de rinoconjuntivitis y asma debida al polen de gramíneas. El paciente presentó múltiples episodios de FDEIA (urticaria, disnea, rinoconjuntivitis y dolor abdominal) durante el ejercicio físico intenso, tras 30-90 minutos de haber ingerido fruta y/o vegetales (melocotón, calabaza, zanahoria y tomate). El paciente tolera todas las frutas y verduras si no realiza ejercicio físico y tolera ejercicio físico si no toma fruta o verdura las cuatro horas previas.

El paciente 2 es un varón de 28 años con antecedentes de rinoconjuntivitis y asma bronquial a causa del polen de gramíneas y olivo. Presentó un único episodio de anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimento (urticaria, disnea, mareo, hipotensión y taquicardia) durante la realización de ejercicio físico tras 60 minutos de la ingesta de fruta (melocotón). Mientras comía comenzó a presentar prurito faríngeo, moqueo y estornudos durante cinco minutos. El paciente tolera el ejercicio físico si no toma melocotón u otros vegetales las cuatro horas previas al ejercicio.

Tabla 17. Características demográficas de los dos pacientes con anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimento

	Paciente 1	Paciente 2
Edad	12	28
Sexo	Varón	varón
País de residencia	España	España
Comorbilidades	Rinoconjuntivitis y asma	Rinoconjuntivitis y asma
Síntomas	Cutáneos, respiratorios y gastrointestinales	SAO, cutáneos, respiratorios, gastrointestinales e hipotensión
Episodios de anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos implicados	Múltiples. Melocotón, calabaza, zanahoria, trigo y patata	Único. Melocotón
Pruebas serológicas (kU/L)	rBet v 2: 2,6 rHev b 8:5,1 rMer a 1:3,8	rBet v 2:20 rHev b 8:39 rMer a 1:27

Haroun-Díaz E et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Jun 4:0. doi: 10.18176/jiaci.0715

Haroun y otros presentan un caso de alergia a la colleja (*Silene vulgaris*), también conocida como silena, hierba conejera, farolillo, sanjuanín o berzuela, demostrada a través de estudios *in vivo e in vitro*, en los que se objetivan unos alérgenos proteicos de 22 a 90 kDa. Se presenta el caso de un varón de 69 años que ingirió *Silene vulgaris* cocinada, fresas y polen de abeja, desarrollando urticaria, tos, disnea, náusea, vómitos y edema facial a los diez minutos de su ingesta. Acudió al servicio de Urgencias donde le pautaron dexclorfeniramina y corticoides, aliviando los síntomas a las siete horas. No había otros cofactores ni fármacos asociados. El paciente realizaba ingesta de polen de abeja a diario y hasta el episodio había ingerido fresas y *Silene vulgaris* sin presentar síntomas. No obstante, tras la reacción, evita tanto el polen de abeja como *Silene vulgaris* y ha tolerado fresas, legumbres y otros vegetales, como lechuga, espinaca, espárrago, brocoli y aguacate; frutas, como el plátano, melocotón y manzana; cacahuetes y otros frutos secos y otras plantas del tipo orégano, cilantro, perejil y tomillo. El paciente tenía antecedentes de alergia a polen desde hacía 35 años.

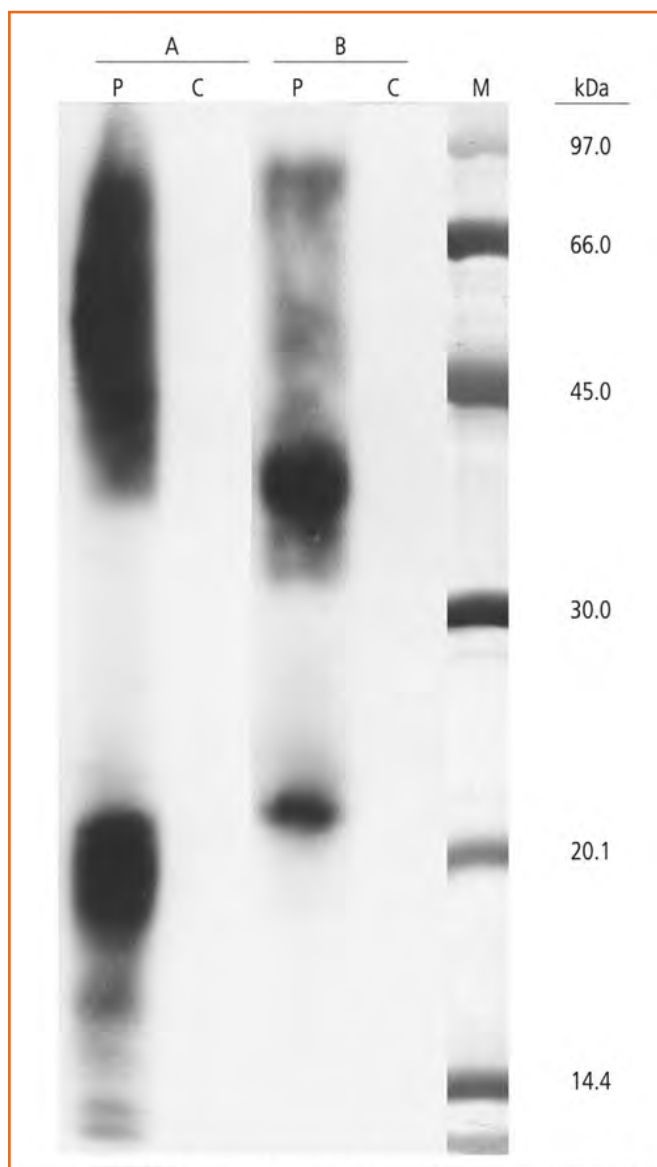


Figura 53. Resultados del SDS-PAGE. A. Extracto de *Silene vulgaris* crudo. B. Extracto de *Silene vulgaris* cocinado. Carril P: suero del paciente. Carril C: suero control (suero de un *pool* de participantes no atópicos). Carril M: estándar de masa molecular.

Gelis S et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Sep 6:0. doi: 10.18176/jiaci.0736

Gelis y otros confirman la sensibilización a gamba en 45 pacientes mediante un *prick test* a extracto de gamba comercial, estratificando entre los que toleraban la gamba y los que no toleraban la gamba, mediante una prueba con una mezcla de gamba congelada y posteriormente cocinada, o bien que habían tenido una anafilaxia tras la ingesta de gambas. Estos pacientes y diez controles sin sensibilización a gamba se sometieron a una prueba de provocación nasal con una mezcla de extracto de gamba congelada y posteriormente cocinada, evaluando la respuesta mediante rinometría acústica y escala visual analógica. Los autores hallan una diferencia significativa entre los pacientes sensibilizados y alérgicos (18/20 positivos), comparado con el grupo de sensibilizados y no alérgicos (2/18 positivos tras provocación nasal). Ninguno de los controles presentó provocación positiva. La conclusión del estudio es que la provocación nasal permite la diferenciación de los pacientes alérgicos con respecto a los no alérgicos con una sensibilidad del 90%; especificidad del 89% y un valor predictivo negativo del 89%.

Quan PL et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Mar;128(3):283-90.

Se describe una evaluación de la validación de nuevas plataformas de detección de IgE multiplex, en concreto la tecnología ALEX (*MacroArray Diagnostics*) para el diagnóstico de alergia al polen (ciprés, gramíneas, olivo), ácaros (*D. pteronyssinus*), hongos (*Alternaria alternata*), fruta (manzana, melocotón) y frutos secos (nuez, avellana y cacahuete) y compararlo con los resultados del ISAC 112 y el *ImmunoCAP singleplex*.

Se incluyeron 153 pacientes con alergia y 16 controles sin atopia. Los análisis de IgE se realizaron con ISAC112, ALEX2 e *ImmunoCAP* para extractos completos y alérgenos mayores.

Los resultados del trabajo fueron que el ALEX2 presentó una adecuada sensibilidad y especificidad para la mayoría de los alérgenos estudiados, comparable, en general, con la del ISAC112, excepto para el polen de olivo y la nuez y similar al extracto completo de ImmunoCAP. El análisis componente por componente reveló resultados comparables para todas las técnicas, excepto para el Ole e 1 y el Jug r 3, tanto en

ISAC112 como para ImmunoCAP y el Alt a 1, al compararlo con el ISAC112. Los niveles de IgE específica se correlacionan con la IgE específica de ImmunoCAP. Hubo una buena reproductibilidad y repetibilidad en el ALEX2. Las conclusiones del estudio fueron que el ALEX2 es una técnica adecuada al nivel de capacidad diagnóstica, comparable, en general, con la del ISAC112 y el ImmunoCAP.

Tabla 18. Frecuencia de sensibilización a los componentes de los alérgenos a estudio

% Sensitization	Biological source and components	ALEX2		ImmunoCAP		ALEX2 vs ImmunoCAP	ISAC112		ALEX2 vs ISAC112
		Cases	Controls	Cases	Controls	κ (P McNemar)	Cases	Controls	κ (P McNemar)
Cypress pollen	Cup a 1	85.7	3.8	82.1	3.8	0.963 (>.99)	85.7	8	0.962 (>.99)
	Grass pollen	Phl p 1	96.6	11.1	96.4	7.1	0.893 (.25)	93.1	3.7
Olive pollen	Phl p 2	48.3	3.7				37.9	3.7	0.854 (.25)
	Phl p 5,0101						Phl p 5		
	Phl p 5	37.9	3.7				34.5	3.7	0.945 (>.99)
	Phl p 6	34.5	3.7				24.1	3.7	0.811 (.25)
	Phl p 7	6.9	3.7				3.4	3.7	0.811 (>.99)
	Phl p 12	17.2	0				13.8	3.7	0.780 (>.99)
	Ole e 1	55.6	3.2	66.7	6.5	0.839 (.12)	74.1	9.7	0.734 (.01)
Olive pollen	Ole e 7	0	0				22.2	0	0.000 (<.001)
	Ole e 9	3.7	0				0	0	0.000 (>.99)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	60	0	70	0	0.889 (.5)	60	0	1 (>.99)
	Der p 2	70	0	70	0	1 (>.99)	65	0	0.946 (>.99)
	Der p 5	40	0						
	Der p 7	55	0						
	Der p 10	0	0				10	0	0.000 (.5)
	Der p 11	0	0						
	Der p 20	0	0						
	Der p 21	35	0						
	Der p 23	85	0	70	4.7	0.842 (>.99)			
	Alt a 1	88.9	0	100	0	1 (>.99)	55.6	0	0.6667 (.03)
Apple	Alt a 6	0	0				11.1	0	0.000 (.5)
	Mal d 1	6.7	0				6.7	0	0.493 (>.99)
Peach	Mal d 2	0	0						
	Mal d 3	66.7	0	86.7	0	0.691 (.37)			
Peanut	Pru p 1						0	0	
	Pru p 3	94.1	0	96.9	4.3	0.927 (.5)	97.1	0	0.893 (>.99)
Walnut	Pru p 7	0	0						
	Jug r 1	14.3	0				14.3	0	1 (>.99)
	Jug r 2	17.9	0				17.9	4.4	0.694 (>.99)
	Jug r 3	46.4	0	64.3	0	0.771 (.06)	67.9	0	0.642 (.07)
	Jug r 4	10.7	0						
Hazelnut	Jug r 6	14.3	0						
	Cor a 1,0401	5	4.3				5	0	0.656 (>.99)
	Cor a 8	90	0	90	0	1 (>.99)	80	0	0.903 (.5)
	Cor a 9	5	0				5	0	1 (>.99)
	Cor a 11	5	4.3						
	Cor a 12	0	0						
Peanut	Cor a 14	10	0						
	Ara h 1	15.8	0				15.8	0	1 (>.99)
	Ara h 2	15.8	0				15.8	0	1 (>.99)
	Ara h 3	10.5	0				5.3	0	0.656 (>.99)
	Ara h 6	15.8	0				15.8	0	0.641 (>.99)
	Ara h 8	0	0				0	0	NA
	Ara h 9	84.2	0	84.2	0	1 (>.99)	73.7	0	0.897 (.5)
	Ara h 15	0	4.3						

URTICARIA CRÓNICA

Fok et al. Allergy. 2021;76(10):2965-81.

La búsqueda de evidencia generada en relación a la urticaria crónica en el último año ha mostrado 790 resultados.

Fok y otros indican que en el algoritmo terapéutico de la urticaria crónica espontánea se escala el tratamiento desde antihistamínicos H1 de segunda generación (sgAHs) hasta omalizumab y ciclosporina, para conseguir la respuesta deseada. Existen diversos predictores del éxito de dichas opciones de tratamiento. En esta revisión se han incluido 73 estudios, categorizando la evidencia desde robusta a débil o ausente. En relación a altos niveles de actividad de la enfermedad, los niveles elevados de proteína C reactiva y de dímero D son predictores robustos de una respuesta nula o baja a antihistamínicos H1 de segunda generación. El factor predictor más importante en relación a una respuesta pobre o nula a omalizumab, son los niveles bajos de IgE total que muestran una elevada robustez de predicción. En relación con la ciclosporina se puede predecir una buena respuesta mediante un test de liberación de histamina de los basófilos, mientras que los niveles bajos de IgE son un factor predictor considerado como emergente.

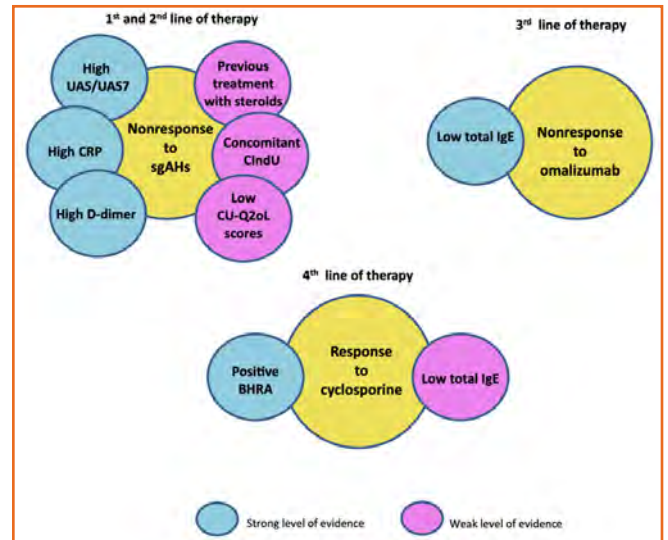


Figura 54. Factores predictores de ausencia de respuesta a antihistamínicos de segunda generación, omalizumab y ciclosporina.

BHRA (test de liberación de histamina de los basófilos) *basophil histamine release assay*. CIndU (urticaria crónica inducible) *chronic inducible urticaria*. CRP *C-reactive protein* (proteína C reactiva). CU-Q2oL (cuestionario de calidad de vida de urticaria crónica) *Urticaria chronic urticaria quality of life questionnaire*. SgAHs (antihistamínicos de segunda generación) *second-generation H1-antihistamines*. UAS (score de actividad de la urticaria) *urticaria activity score*.

Giménez-Arnau et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2195-208.

En este artículo, Giménez-Arnau y otros se plantean la importancia de los distintos elementos celulares en la etiopatogenia de la urticaria crónica espontánea.

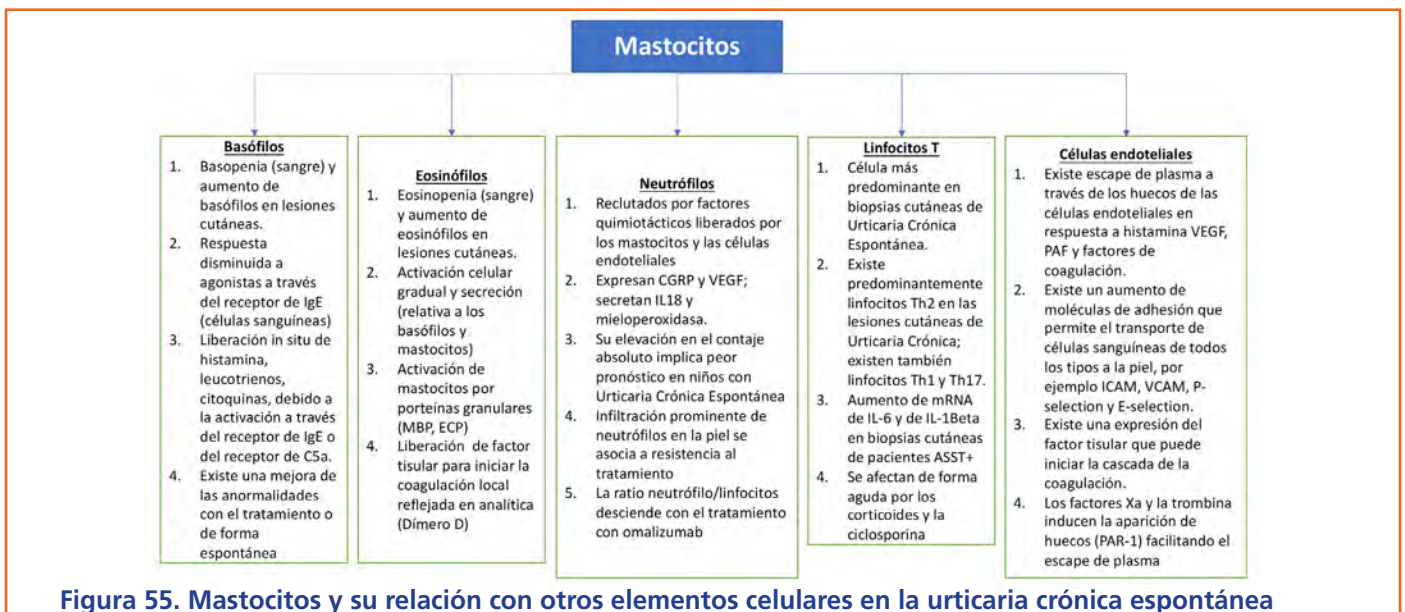


Figura 55. Mastocitos y su relación con otros elementos celulares en la urticaria crónica espontánea

López Mateos A et al. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021;112(5):406-13.

En este artículo se discuten los criterios de cuándo realizar una biopsia cutánea en urticaria crónica y qué hay que buscar.

A continuación, se incluye una tabla con las indicaciones de biopsia cutánea.

Tabla 19. Indicaciones de biopsia cutánea en urticaria crónica

- Lesiones no pruriginosas.
- Lesiones individuales no claramente evanescentes (duran más de 24-48 h).
- Hiperpigmentación o halo violáceo residual.
- Dolor o sensación de quemazón más que prurito.
- Presencia de síntomas sistémicos de forma recurrente: fiebre, poliartalgias, etcétera.
- Alteraciones analíticas recurrentes: elevación de PCR, VSG, leucocitosis, hipocomplementemia, ANA positivo, alteración proteinograma.
- Ausencia de respuesta a antihistamínicos no sedantes a dosis alta (x 4).

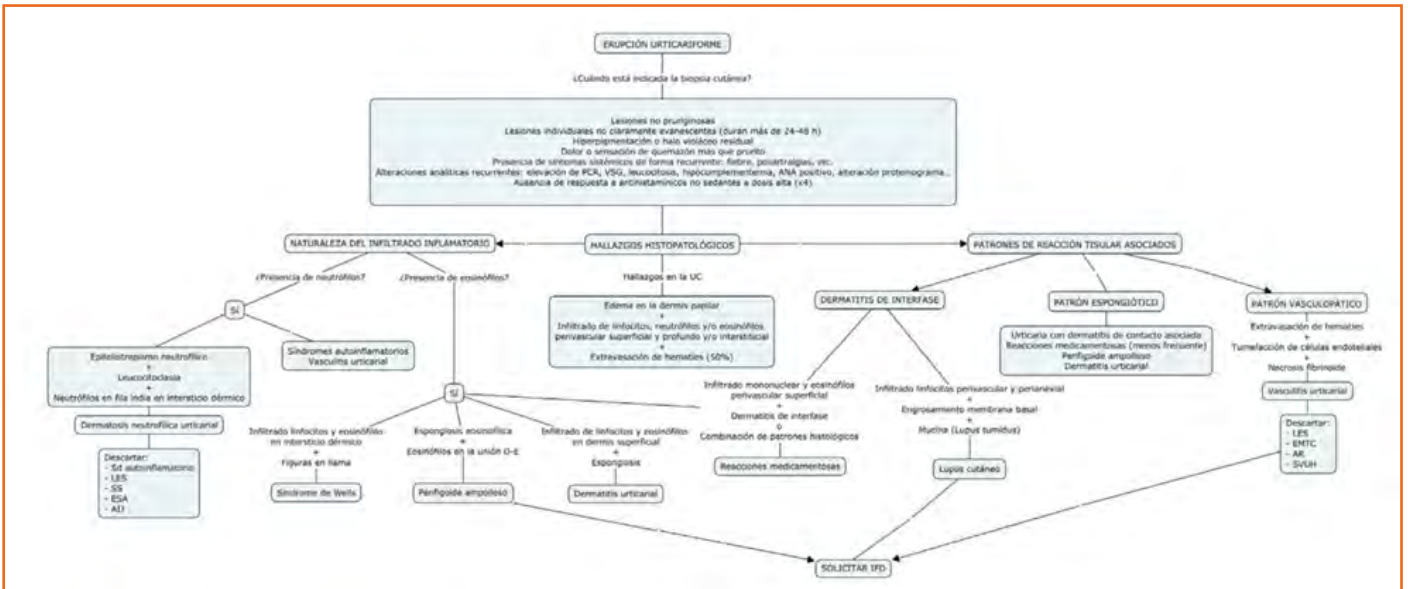


Figura 56. Algoritmo diagnóstico de la biopsia de la urticaria crónica.

Grumach AS, Staubach-Renz P, Villa RC, Diez-Zuluaga S, Reese I, Lumry WR. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2160-8.

En este estudio:

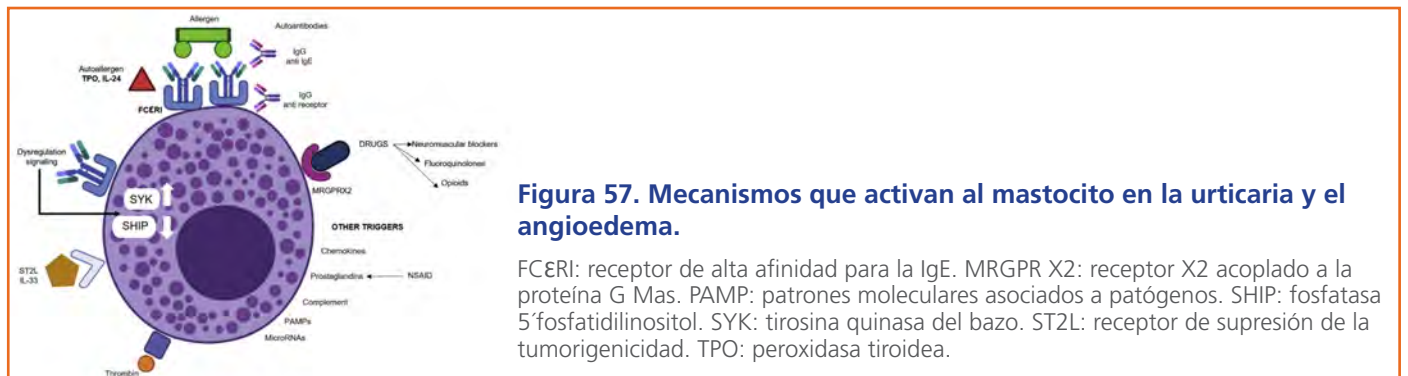


Figura 57. Mecanismos que activan al mastocito en la urticaria y el angioedema.

FCER1: receptor de alta afinidad para la IgE. MRGPR X2: receptor X2 acoplado a la proteína G Mas. PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos. SHIP: fosfatasa 5 fosfatidilinositol. SYK: tirosina quinasa del bazo. ST2L: receptor de supresión de la tumorigenicidad. TPO: peroxidasa tiroidea.



Figura 58. Factores que exacerbaban una crisis de angioedema.

Kocatürk E, et al. Allergy 2021 Oct; 76(10):3133-44

La urticaria crónica es una patología que afecta predominantemente a las mujeres y las hormonas sexuales pueden modular su actividad. No obstante, el impacto del embarazo en la urticaria crónica es mayoritariamente desconocido. Los autores se proponen analizar el curso y aspectos de la urticaria crónica durante y tras el embarazo. El estudio PREG-CU es un estudio multicéntrico e internacional de la red de centros de referencia y excelencia en urticaria (UCARE). Los datos se recopilaron a través de un cuestionario de 47 ítems, completado por pacientes con urticaria crónica, que se habían quedado embarazadas en los últimos tres años. De un total de 288 embarazos de 288 pacientes con urticaria crónica en 13 países (edad media al embarazo: $32,1 \pm 6,1$ años, duración de la urticaria crónica: $84,9 \pm 74,5$ meses; urticaria crónica espontánea en el 66,9% de casos, urticaria crónica espontánea + urticaria crónica inducible 20,3%, urticaria crónica inducible 12,8%). Durante el embarazo, el 51,1% de las pacientes mejoraron de su urticaria crónica, 28,9% empeoraron y 20% no mejoraron ni empeoraron. Las exacerbaciones de urticaria crónica sucedieron fundamentalmente durante el tercer trimestre (en 34 de 124 pacientes; 27,6%) o en el primero (28 de 124; 22,8%). Los factores de riesgo de em-

peoramiento de la urticaria crónica durante el embarazo fueron tener una enfermedad leve y sin angioedema antes del embarazo, no utilizar tratamiento antes del embarazo, urticaria crónica inducible, urticaria crónica que empeoró en un embarazo previo, tratamiento durante el embarazo y estrés como facilitador de exacerbaciones. Tras dar a luz, la actividad de la urticaria no se modificó en el 43,8% de los pacientes, mientras que en el 37,4% y en el 18,1% experimentaron empeoramiento y mejoría, respectivamente. Como conclusiones, estos resultados demuestran que existe un complejo impacto del embarazo en el curso de una urticaria crónica.

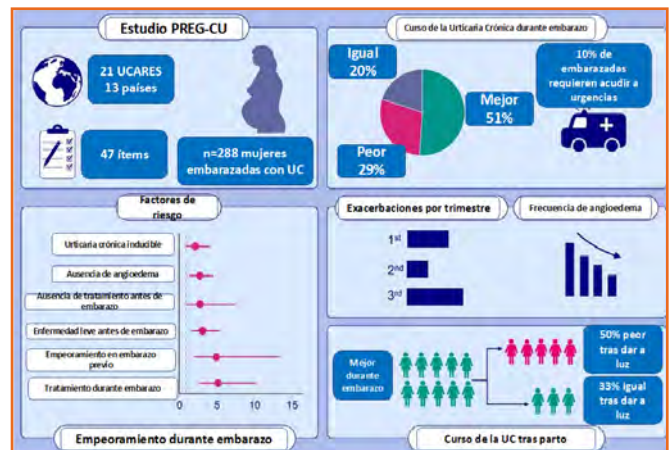


Figura 59. Abstract gráfico del estudio PREG-CU.

Wedi B. Expert Opin Investig Drugs. 2022 Mar;31(3):281-90.

En este trabajo de Wedi y otros se indentifican los fármacos que están en investigación para la urticaria crónica. Se indica que existen tres biosimilares de omalizumab que están en fase de investigación, así como la posible aprobación del ligelizumab, que expandirá la aproximación anti-IgE, que ya tiene el omalizumab para la urticaria crónica. Existen otros anti-IgE, como el UB-221, aunque en fase de desarrollo. Queda todavía evaluar los datos de fármacos anticitoquinas, como dupilumab, tezepelumab, mepolizumab, benralizumab y CDX-0159 (inhibición del c-kit), aunque el único que está en fase de investigación actualmente es dupilumab, que está en fase 3. Existen, además, tres inhibidores orales de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), como son remibrutinib, rilzabrutinib y fenebrutinib, siendo el más avanzado en fase de investigación remibrutinib (fase 3).

Mendes-Bastos P et al. Allergy. 2022 Feb 17.

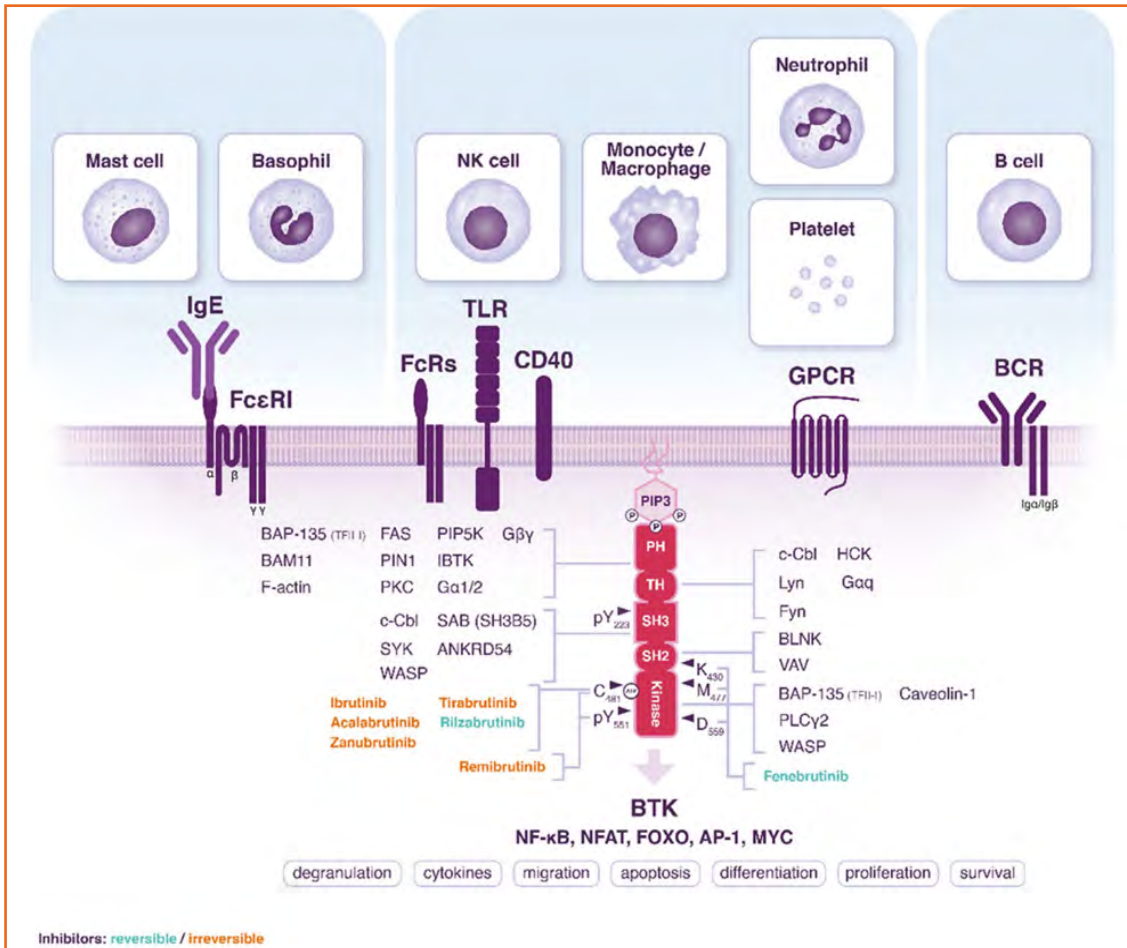


Figura 60. Papel de la señalización celular de las tirosin quinasa de Bruton. La familia de las BTK se expresa en varias células, no solo en los mastocitos y en las células B, sino también en las células NK, monocitos/macrófagos, neutrófilos y plaquetas, donde la BTK ejerce la función como principal elemento en diversas vías de señalización. Una vez que se activa el receptor, la BTK se recluta a la membrana plasmática a través del dominio de homología pleckstrina con inositol trifosfato (PIP3). La fosforilación en la tirosina Y551 ejercida por la familia Src quinasa produce una autofosforilación en la tirosina Y223, y se genera un cambio conformacional hacia la forma activa. Esto facilita la interacción con varias moléculas de señalización, produciendo una liberación de calcio y una activación de factores de transcripción, como el NF-k Beta, NFAT, FOXO, AP-1 y el MYC. En los mastocitos y en las células B, la señalización ejercida por la BTK se ha conectado con el FcεRI y con la señalización BCR, respectivamente. Las BTK controlan la activación de los mastocitos dependiente de IgE y las respuestas de degranulación, así como la supervivencia y diferenciación de las células B, por lo que se une su actividad a la alergia y a la autoinmunidad. Los inhibidores de la BTK están diseñados para unirse de forma covalente o reversible al sitio activo de la BTK, evitando que el ATP se una y estabilizando la conformación inactiva.

ANKRD54: dominio de repetición de ankyrina 54. AP-1: activador de la proteína-1. ATP: adenosina trifosfato. BCR: receptor de célula B. BLNK: proteína de unión a célula B. BTK: tirosina quinasa de Bruton. GPCR: receptor unido a la proteína G. IBTK: inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton. IgE: inmunoglobulina E. NFAT: factor nuclear de células T activadas. NF-κB: activador de cadena ligera del factor nuclear kappa de las células B activadas. NK: *natural killer*. PH: homología de pleckstrina. PIP5K: fosfatidil inositol 4-fosfato 5 quinasa. PKC: proteína quinasa C. PLC: fosfolipasa C. SYK: tirosina quinasa del bazo. TLR: *toll-like receptor*. WASP: proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

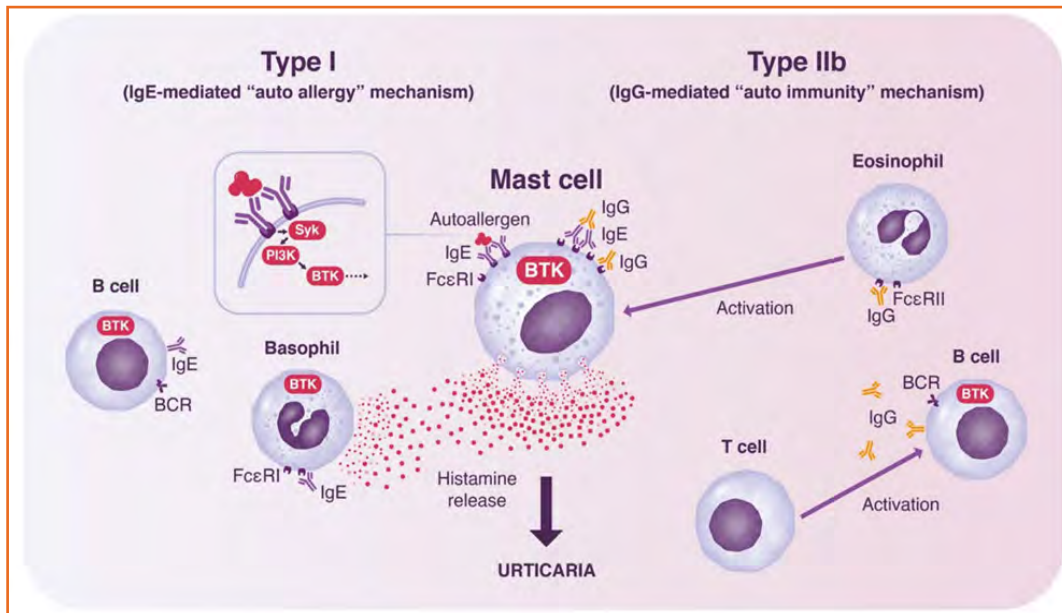


Figura 61. Fisiopatología de la urticaria crónica espontánea (CSU, por sus siglas en inglés). BCR: receptor de células B. BTK: tirosina quinasa de Bruton. CSU: urticaria crónica espontánea. IgE: inmunoglobulina E. IgG: inmunoglobulina G.

La patogenia de la CSU está mediada por anticuerpos en la superficie de los mastocitos y por una activación de los basófilos, ya sea mediante la vía de la IgE (autoalérgica o UCS tipo I) o mediada por IgG (autoinmune o tipo IIb), ambas generadas por las células B diferenciadas.

En la CSU de tipo I, la unión de las moléculas autorreactivas de la IgE frente a autoantígenos (como la peroxidasa tiroidea) al receptor de alta afinidad FcεRI produce una degranulación de los mastocitos y de los basófilos.

En la UCS de tipo IIb, las moléculas de IgG que se unen específicamente a la porción Fc de la IgE o bien al FcεRI y producen una degranulación celular espontánea.

Se debate el papel de los eosinófilos, pero las proteínas de los eosinófilos pueden producir una degranulación de los mastocitos en la CSU. La eosinopenia se ha relacionado con una alta actividad de la enfermedad, al tipo de autoinmunidad de tipo IIb y a una peor respuesta al tratamiento. La BTK no solo actúa en la señalización de células B, sino que se requiere específicamente para la activación de los basófilos mediada por IgE, así como en la secreción de citoquinas por los mastocitos inducida por FcεRI.

Metz M et al. Nat Med. 2021 Nov;27(11):1961-9.

La BTK es un factor clave para la activación de los mastocitos mediada por FcεRI y, además, resulta esencial para la producción de autoanticuerpos por las células B en la urticaria crónica espontánea (CSU). Fenebutinib administrado por vía oral es un inhibidor reversible de la BTK altamente selectivo y potente, que podría ser efectivo en la CSU. Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en fase 2, incluye a 93 adultos con CSU en los que no son útiles los antihistamínicos y se administró fenebutinib a la dosis de 50 mg al día, 150 mg/día, 200 mg dos veces al día o placebo durante ocho semanas. La variable principal fue el cambio desde basal en el *score* de actividad de la urticaria en el UAS7 en la semana ocho. Otras variables, aunque secundarias, fueron el cambio desde basal del UAS7 en la semana cuatro y la proporción de pacientes bien controlados (UAS7 ≤6) en la semana ocho. Se evaluó también la eficacia del fenebutinib en los pacientes con autoinmunidad de tipo IIb y los efectos en la IgG-anti-FcεRI. Se evaluó la seguridad. Los autores hallaron mejorías del UAS7 en la semana ocho, dependientes de dosis en el grupo de pacientes que estaban recibiendo 200 mg de fenebutinib dos veces al día y 150 mg al día, pero no con 50 mg al día. Como efecto secundario se objetivó una elevación de transaminasas de grado

2 y 3 en dos pacientes que recibieron la dosis de fenebutrinib de 150 mg al día y dos pacientes que recibían fenebutrinib 200 mg dos veces al día. Como conclusión del estudio, fenebutrinib disminuye la actividad en los pacientes de urticaria crónica espontánea en los que los antihistamínicos no han sido eficaces, incluso en los pacientes con una autoinmunidad de tipo IIb.

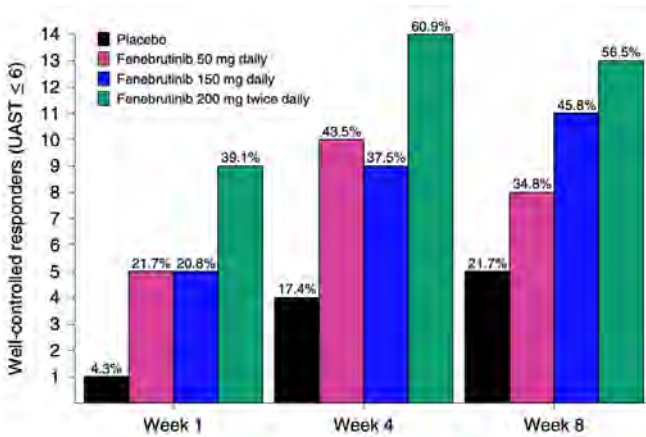


Figura 62. Evolución de los pacientes controlados y buenos respondedores con diferentes dosis de fenebutrinib y placebo a lo largo del tiempo.

Maurer M et al Allergy. 2021 Nov 13.

En este trabajo, los autores demuestran que ligelizumab es bien tolerado sin presentar alertas de seguridad. En la semana doce, el 46,5% de los pacientes presentaron una respuesta completa aumentando al 53,1% tras 52 semanas. Siguiendo las 52 semanas de extensión del estudio, el 75,8% de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento. El tiempo medio hasta la remisión completa fue de 38 semanas. Como conclusión del estudio, los autores indican que se ha demostrado un perfil de seguridad adecuado a largo plazo en los pacientes que reciben dosis de 240 mg de ligelizumab por urticaria crónica espontánea.

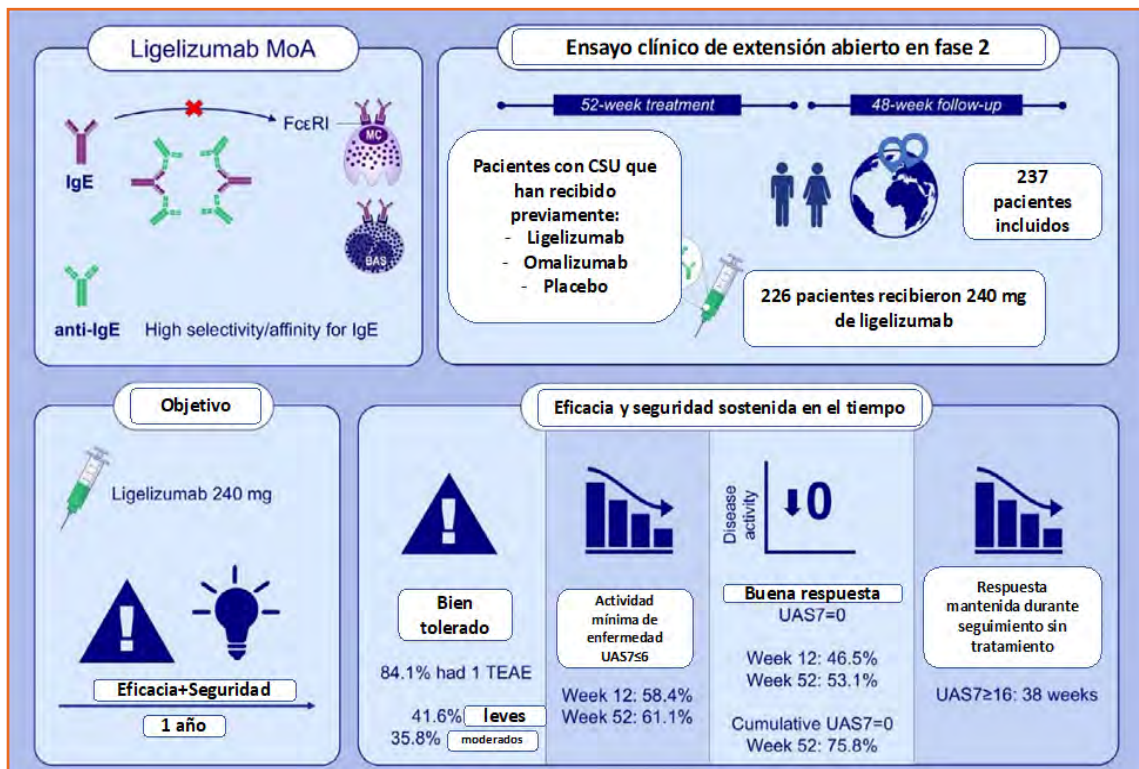


Figura 63. Abstract visual del estudio de ligelizumab, así como de su función.

Ghazanfar MN et al. Clin Exp Allergy. 2022 Mar 12.

En esta carta al editor, Ghazanfar y otros evalúan en un estudio prospectivo a tres meses si los niveles séricos de omalizumab predicen el resultado de los pacientes con urticaria crónica espontánea.

En general, indican que una concentración máxima más baja de omalizumab en los pacientes con CSU con mayores niveles de IMC podrían sugerir una peor respuesta a omalizumab. Por tanto, los pacientes con mayores niveles de IMC podrían tener unos niveles máximos de omalizumab séricos debido a una mayor eliminación de omalizumab en el lugar de la inyección, o bien por una absorción linfática retardada del fármaco, lo que produce un retraso en alcanzar la concentración máxima sérica.

Además, aquellos pacientes con concentraciones más bajas presentaban una peor respuesta objetivada con UAS7, UCT, CU-Q2oL y DLQI. Esto podría indicar una eliminación más rápida de omalizumab en algunos pacientes, lo que produciría una peor respuesta al tratamiento. En estos pacientes se podría considerar aumentar la dosis de omalizumab o bien acortar los intervalos entre inyecciones.

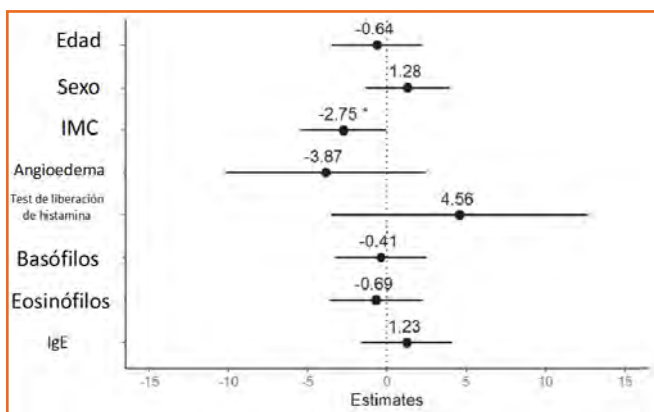


Figura 64. Efectos predictores de la concentración de omalizumab. En la imagen se muestran los predictores de respuesta en el eje de ordenadas y en el de abscisas, los estimados.

Picado C, Mascaró JM, Vlagea A, Pascal M, Muñoz-Cano R, Bartra J. J Invest Allergol Clin Immunol. 2022 Feb 17:0. doi: 10.18176/jiaci.0796

En este artículo, los autores evalúan retrospectivamente a seis pacientes con CSU asociada a déficit de IgE selectivo (IgE ≤ 2 kU/l) que fueron tratados con omalizumab, con pobre o nula respuesta al mismo.

El déficit selectivo de IgE se encuentra en procesos de autoinmunidad, infecciones de las vías aéreas, asma, enteropatía, CSU y en procesos que sugieren malignidad. No obstante, el déficit selectivo de IgE se halla infradiagnosticado, porque los niveles muy bajos de IgE son considerados como normales. En general, se ha visto que los niveles basales de IgE bajos, la basopenia y la eosinopenia son factores asociados a una peor respuesta a omalizumab si están presentes antes de comenzar dicho tratamiento.

DERMATITIS ATÓPICA

Nomura T, Kabashima K. J Allergy Clin Immunol. 2021 Dec;148(6):1451-62.

En el último año se han generado más de 2.500 citas sobre dermatitis atópica. En esta sección resumiremos los artículos más relevantes.

Existen diversos descubrimientos recientes sobre la complejidad de los endotipos de la dermatitis atópica. Las células innatas linfoides, como las células NK, las células T NK y los fibroblastos ejercen un papel importante en el desarrollo de la dermatitis atópica y en su heterogeneidad.

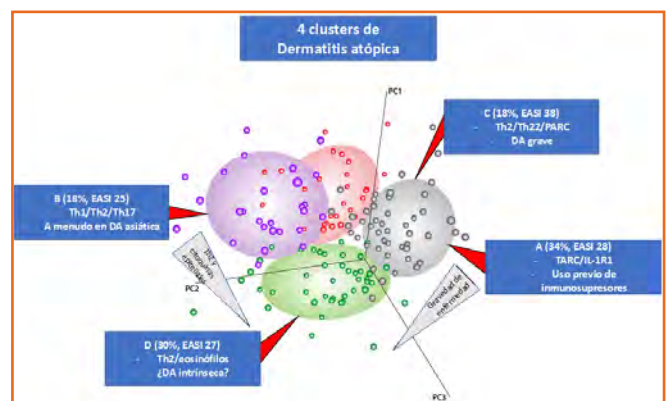


Figura 65. Clústeres de dermatitis atópica encontrados y su relación con el perfil específico.

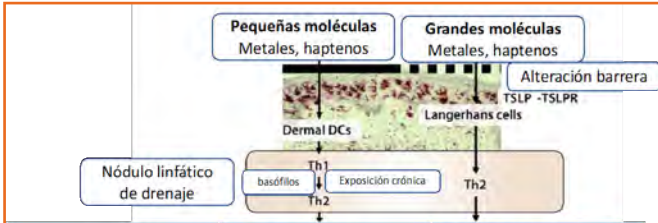


Figura 66. Tipos de dermatitis atópica y las moléculas que entran en contacto con la barrera epitelial alterada.

Tabla 20. Tipos de dermatitis atópica y las moléculas que entran en contacto con la barrera epitelial alterada.

	DA intrínseca	DA extrínseca
IgE sérica	Normal	Alta
Mutación de la filagrina	Rara	Alta
Varón vs. mujer	1:3-4	1:1
Barrera cutánea	Normal	Alterada
Características inmunológicas	Th1 y Th2	Th2
Alergia a metales	Sí	No

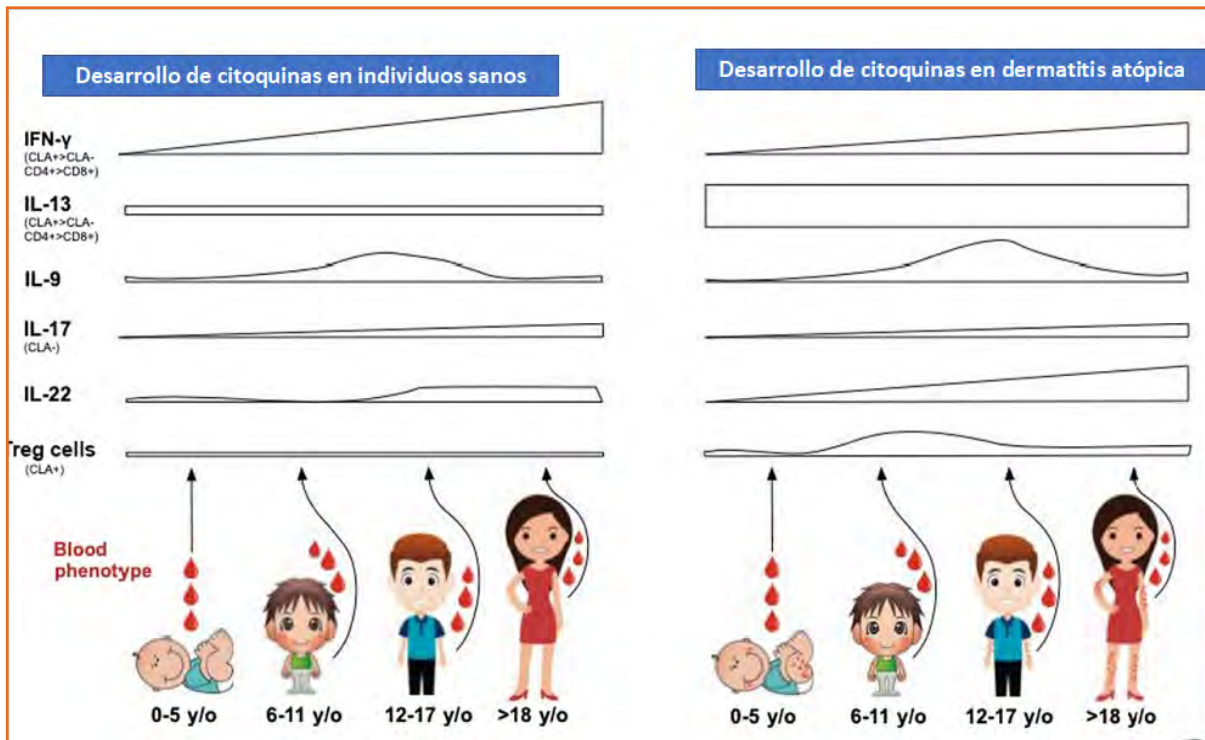


Figura 67. Desarrollo normal y desarrollo de la dermatitis atópica según la edad, por niveles de citoquinas.

Tabla 21. Tipos de células innatas linfoides y sus características

Característica	Células innatas linfoides (ILC)				
	NK	ILC1	ILC2	ILC3	LTi
TCR	-	-	-	-	-
Producción de citoquinas	IFN-gamma, TNF		IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22	
Principales factores de transcripción	TBX21, EOMES	TBX21	GATA3, RORA	RORC, AHR	RORC
Análogos	TC1	Th1	Th2	Th17, Th22	

LTi: inductor de tejido tisular.

Maintz L et al. JAMA Dermatol. 2021 Dec 1; 157(12):1414-24.

Los autores proponen realizar una identificación y fenotipado de los factores asociados a la gravedad de la dermatitis atópica (DA) en adolescentes y en adultos. Para ello, se realiza un estudio prospectivo longitudinal de los pacientes diagnosticados de DA, tanto en las consultas como ingresados desde noviembre de 2016 a febrero de 2020 en el Hospital Universitario de Bonn. Se estratificaron según la gravedad, utilizando el EASI. Se analizaron 130 factores de gravedad de dermatitis atópica, utilizando *machine learning* y regresión logística. Finalmente, se analizaron 367 pacientes (157 varones (42,8%) con una media de edad de 39 años; 94% adultos). Entre los participantes 177 (48,2%) presentaban una DA leve (EASI ≤ 7), 120 (32,7%) mostraban una enfermedad moderada (EASI >7 y ≤ 21) y 70 (19,1%) manifestaban una enfermedad grave (EASI >21). Los siguientes signos se asociaron a una mayor probabilidad de desarrollar DA grave, como son queilitis, dermatografismo blanco, signos de Hertoghe y eczema de pezón, mientras que ser mujer se asociaba con una menor probabilidad de DA grave.

La probabilidad de presentar una DA grave se asociaba con los niveles de IgE >1.708 UI/ml y niveles de eosinófilos mayores de 6,8%. Los pacientes de 12 a 21 años o mayores de 52 años presentaban una mayor probabilidad de presentar una dermatitis atópica grave; los pacientes de edades comprendidas entre 22 y 51 años mostraban una elevada probabilidad de presentar una DA leve. La edad de presentación de DA en >12 años se asocia con una mayor probabilidad de presentar una DA grave con un pico máximo a los 30 años. Si la edad de aparición de la DA es en >33 años, la DA es moderada-grave. La aparición de la DA en la infancia se asocia con una DA leve (pico a los 7 años). Los estilos de vida asociados con una DA grave eran tener una actividad física menor a un día por semana y hábito tabáquico (actual o pasado). La alopecia areata se asocia con la DA moderada o grave.

Papp K et al. J Am Acad Dermatol. 2021 Oct; 85(4):863-72.

La crema de ruxolitinib (RUX), que es un inhibidor de la janus quinasa, presenta una eficacia demostrada a nivel antiinflamatorio y antiprurítico en un estudio fase 2 en adultos con DA. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la crema de RUX en tres estudios fase 2 con una duración de ocho semanas. Los pacientes tenían ≥ 12 años con una DA ≥ 2 años y un IGA *score* de 2/3, con una afectación de un 3-20% de la superficie corporal. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 2:2:1 o bien crema de RUX al 0,75%, o crema de RUX al 1,5%, o bien placebo en crema durante ocho semanas de forma continuada. La variable principal fue el *score* de IGA en la semana ocho (0/1 o bien una mejora ≥ 2 puntos desde basal).

Los resultados fueron que más de 600 pacientes incluidos por estudio utilizaron RUX tópico, mostrando más mejoría utilizando el IGA *score* con la crema de RUX al 0,75% y al 1,5%, frente a placebo en la semana ocho. El prurito mejoró de forma significativa en las primeras doce horas tras aplicar la crema de RUX al 1,5%. Las reacciones (clínicamente no significativas) en el lugar de aplicación de la crema fueron infrecuentes ($<1\%$) y menores con RUX que con el placebo.

Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, Rosmarin D, Lynde C, Liu J, Gamelli A, Zeng J, Ladizinski B, Chu AD, Reich K. J Allergy Clin Immunol. 2022 Mar;149(3):977-87.

Los resultados obtenidos en la semana 16 del ensayo fase 3 de la combinación de upadacitinib + corticoides tópicos (TCS) en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave ($>10\%$ de la superficie corporal afectada, EASI >16 , IGA *score* validado (vIGA-AD) >3 , y peor *score* numérico de prurito >4 (WP-NRS), en pacientes de 12 a 75 años fueron positivos en cuanto a seguridad. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir upadacitinib 15 mg + TCS, upadacitinib 30 mg + TCS o placebo. Se evaluó durante 52 semanas la eficacia y la seguridad, además de la proporción de pacientes que mejoraron $>75\%$ en el EASI

(EASI-75), vIGA-AD con una mejoría de >2 puntos (vIGA-AD 0/1) y una mejora del WP-NRSP>4.

De los 901 pacientes incluidos 300 fueron aleatorizados a recibir 15 mg de upadacitinib + TCS, 297 upadacitinib 30 mg + TCS y 304 placebo + TCS.

Los resultados en la semana 52 fueron: la proporción de pacientes que obtuvieron un EASI-75 fue del 50,8% en los pacientes con 15 mg de upadacitinib y un 69% en el grupo que recibía 30 mg de upadacitinib. Además, en relación a vIGA-AD 0/1, un 33,5% de los pacientes con 15 mg upadacitinib lo experimentaron, mientras que en el grupo de 30 mg de upadacitinib el *score* vIGA-Ad de 0/1 fue en el 45,2%. En relación a la mejora del *score* WP-NRS >4, un 45,3% de los pacientes con 15 mg de upadacitinib lo obtuvieron y en los pacientes que recibieron 30 mg la mejora de *score* WP-NRS >4 sucedió en el 57,5%. Las conclusiones del estudio fueron que la combinación upadacitinib + corticoides tópicos fue bien tolerada durante las 52 semanas. No hubo riesgos de seguridad relevantes ni fallecimientos. Los eventos cardiovasculares y las tromboembolias venosas fueron infrecuentes (<0,2/100 pacientes-año). Los resultados del estudio demuestran un mantenimiento de la eficacia a largo plazo, así como un perfil adecuado de seguridad del upadacitinib + los corticoides tópicos en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave.

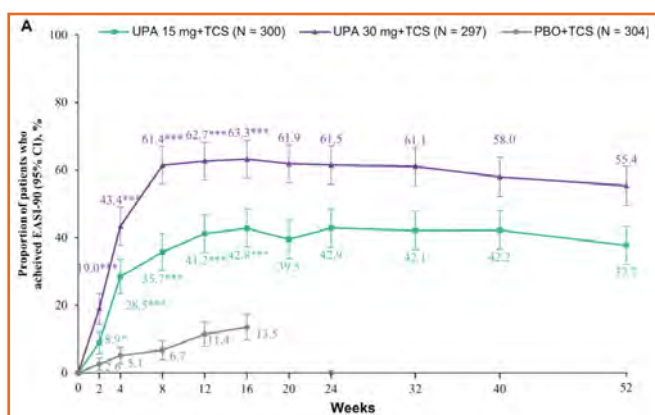


Figura 68. Demostración de la eficacia a lo largo de 52 semanas del upadacitinib mediante el EASI-90. ITT: población por intención de tratar. UPA: upadacitinib.

Blauvelt A et al. JAMA Dermatol. 2021 Sep 1;157(9):1047-55.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib vs. dupilumab en adultos con dermatitis atópica moderada a grave. Se realizó un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con tratamiento activo, comparando la eficacia y la seguridad de ambos tratamientos entre 692 adultos con dermatitis atópica moderada a grave. En el estudio participaron 129 centros de 22 países a nivel mundial. Los análisis de eficacia se realizaron mediante la técnica de población con intención de tratar.

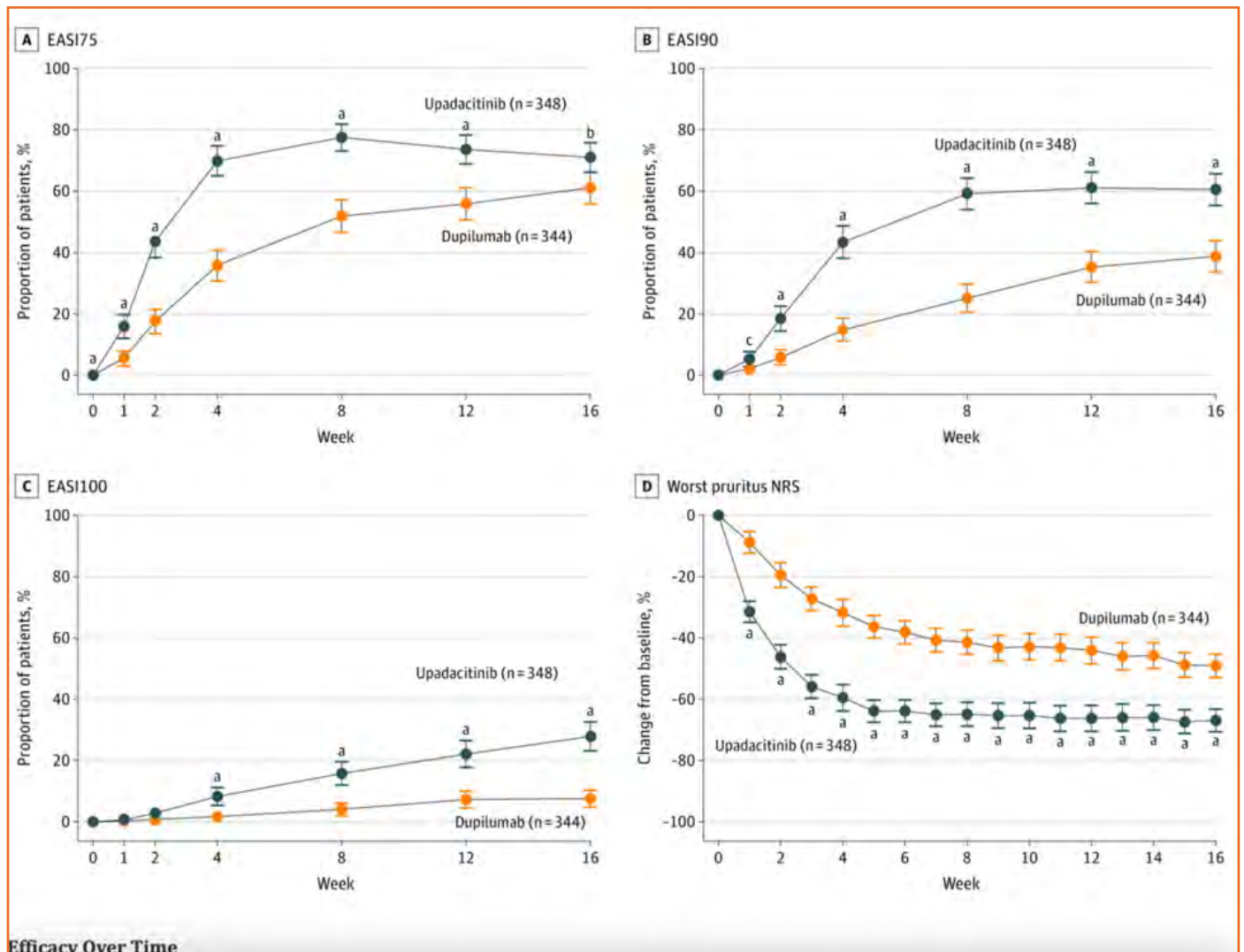
Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1:1, tratándose o bien con upadacitinib 30 mg una vez al día o dupilumab 300 mg subcutáneo cada dos semanas.

La variable principal del estudio fue la mejoría de al menos el 75% del EASI en la semana 16 (EASI75). Las variables secundarias fueron el porcentaje de cambio desde basal en el *score* WP-NRS, la proporción de pacientes que conseguían un EASI100 y un EASI90 en la semana 16, el porcentaje de cambio desde basal en el *score* WP-NRS en la semana cuatro y la proporción de pacientes que consiguen un EASI75 en la semana dos, así como otras variables, como el porcentaje de cambio del *score* WP-NRS en la semana uno, la mejora semanal de media en el *score* WP-NRS de cuatro puntos o más en la semana 16. Las variables en la semana 24 fueron EASI75, EASI90, EASI100 y una mejora de cuatro o más puntos en el *score* WP-NRS (media semanal). Se evaluó la seguridad como aquellos eventos adversos nuevos en todos los pacientes que estuvieran recibiendo una o más dosis de cada fármaco.

De 924 inicialmente valorados, 348 (183 varones (52,6% con una media de edad de 36,6 años) fueron aleatorizados a recibir upadacitinib y 344 a recibir dupilumab, 194 varones (56,4%, con una media de edad de 36,9 años). Los grupos estaban equilibrados en relación a las características demográficas y de enfermedad. En la semana dieciséis, un 71% de los pacientes que recibieron upadacitinib (247 pacientes) y un 61,1% de pacientes que recibieron dupilumab (210 pacientes) consiguieron un EASI 75

($p = 0,006$). Todas las variables secundarias fueron superiores en el grupo que recibió upadacitinib, incluyendo una mejora en el *score* WP-NRS en la semana uno, la mejora en el EASI 75 en la semana dos y la mejora del EASI 100 en la semana dieciséis. En relación a los efectos adversos, aparecieron más en el grupo de upadacitinib y fueron: infecciones graves,

eczema herpético, herpes zoster, alteraciones analíticas, aunque las tasas de conjuntivitis fueron mayores con dupilumab. Como conclusión a este estudio, el upadacitinib demuestra que durante dieciséis semanas es superior en eficacia a dupilumab en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, sin grandes alteraciones en la seguridad.



Efficacy Over Time

Figura 69. Eficacia a lo largo del tiempo de upadacitinib vs. Dupilumab.

- A)** Proporción de pacientes que consiguen una mejora de al menos el 75% en el EASI (EASI 75).
- B)** Proporción de pacientes que consiguen una mejora de al menos el 90% en el EASI (EASI 90).
- C)** Proporción de pacientes que consiguen una mejora de al menos el 100% en el EASI (EASI 100).
- D)** Porcentaje medio de cambio en el *score* WP-NRS en pacientes tratados con upadacitinib o dupilumab.

Silverberg JI et al. JAMA Dermatol. 2021 Jun 1;157(6):691-9.

Baricitinib es un inhibidor selectivo de la janus quinasa que ha demostrado mejorar los signos clínicos y los síntomas de la dermatitis atópica moderada a grave en los estudios BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2. El objetivo de este estudio de Silverberg y otros fue evaluar la eficacia a largo plazo (68 semanas) del baricitinib en adultos con dermatitis atópica moderada a grave que respondieron de forma adecuada o parcial en los estudios BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2.

El criterio para evaluar la respuesta fue el *score* vIGA-AD (*validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*) de 0 o 1, o bien de 2, al finalizar los estudios BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2, habiendo recibido el tratamiento durante 52 semanas, aunque la evaluación se realizó también a las 68 semanas.

Los pacientes recibieron 4 mg de baricitinib (edad media de 36,7 años, siendo el 60% varones), logrando un vIGA-AD de 0,1 en la semana 16 en el 45,7% de los casos y en la semana 68, el 47,1%. La mejora de un 75% o más en el *score* EASI fue del 70% en la semana 16 y del 55,7% en la semana 68. La proporción de pacientes que consiguieron una mejora del *score* WP-NRS ≥ 4 puntos en la semana 16 fue del 52,5% y en la semana 32 del 45,9%. La proporción de pacientes tratados con 2 mg de baricitinib (media de edad 32,8 años, siendo el 51,9% varones), que consiguieron un vIGA-AD (0,1) en la semana 16 fue del 46,3% y en la semana 68 el 59,3%. La mejora en el EASI 75 sucedió en el 74,1% en la semana 16 y en el 81,5% en la semana 68. La proporción de pacientes que consiguieron una mejora del WP-NRS ≥ 4 puntos en la semana 16 fue del 44,2% y en la semana 32 en el 39,5% de los casos.

En este trabajo a largo plazo, BREEZE-AD3, doble ciego y aleatorizado, que combina los resultados de dos estudios, se ha demostrado que tanto 2 mg como 4 mg de baricitinib presentan una eficacia a largo plazo en los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave.

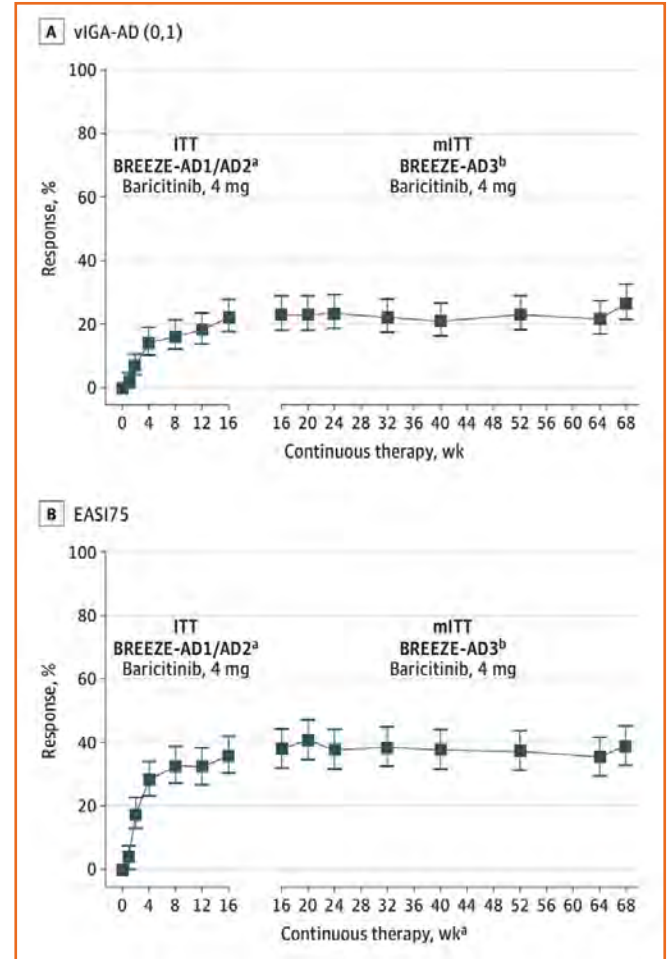


Figura 70. Estudios BREEZE-AD1 y 2 con baricitinib evaluando su eficacia en la dermatitis atópica.

- A)** Modificación del *score* vIGA-AD (*validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*) de 0 o 1 en los estudios BREEZE-AD1 y 2 y su evolución en este, que es el BREEZE-AD3.
- B)** Porcentaje de pacientes que consiguen un *score* EASI de al menos 75% (EASI 75) a lo largo del tiempo.

Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, Yao Z, Takahashi H, Barbarot S, Feeney C, Zhang F, DiBonaventura M, Rojo R, Valdez H, Chan G. JAMA Dermatol. 2021 Oct 1;157(10):1165-73.

En este estudio, denominado JADE TEEN, se evaluó la eficacia y la seguridad del abrocitinib oral + tratamiento tópico en adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave. Es un ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en la región de Asia-Pacífico, Europa y Norteamérica en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis moderada a grave y una respuesta inadecuada de al menos cuatro semanas consecutivas con tratamiento tópico o con la necesidad de tratamiento sistémico para la dermatitis atópica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir o bien abrocitinib oral en dosis de 200 mg, o de 100 mg o placebo durante doce semanas en combinación con tratamiento tópico. Las variables principales fueron conseguir un IGA (0,1) con una mejora de dos o más puntos desde basal y un EASI 75 o mejor desde basal en la semana doce. Las variables secundarias serían una mejora de al menos cuatro puntos en el PP-NRS4 en la semana doce.

El estudio incluye a 285 adolescentes con dermatitis atópica moderada-grave (145 niños (50,9%) y 140 niñas (49,1%), de los que 160 (56,1%) eran de raza caucásica y 94 (33%) eran asiáticos; la edad media fue de quince años. Mayoritariamente, los pacientes que recibieron abrocitinib (en dosis de 200 mg o 100 mg) vs. placebo, consiguieron una respuesta IGA de 0/1 (46,2% y 41,6% vs. 24,5% con placebo; $p < 0,05$), EASI 75 (72% y 68,5% vs. 41,5% con placebo; $p < 0,05$), y PPNRS4 (55,4%, 52,6% vs. 29,8% con placebo; $p < 0,01$ con la dosis de 200 mg vs. placebo) en la semana doce. Se hallaron las náuseas como efectos adversos principales, siendo el porcentaje de eventos adversos ligeramente superior en la dosis de 200 mg (62,8%) frente a los 100 mg (56,8%) y frente al placebo (52,1%). El ensayo clínico encontró que abrocitinib oral combinado con tratamiento tópico fue significativamente más efectivo que el placebo + tratamiento tópico en adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave, con un perfil de seguridad aceptable.

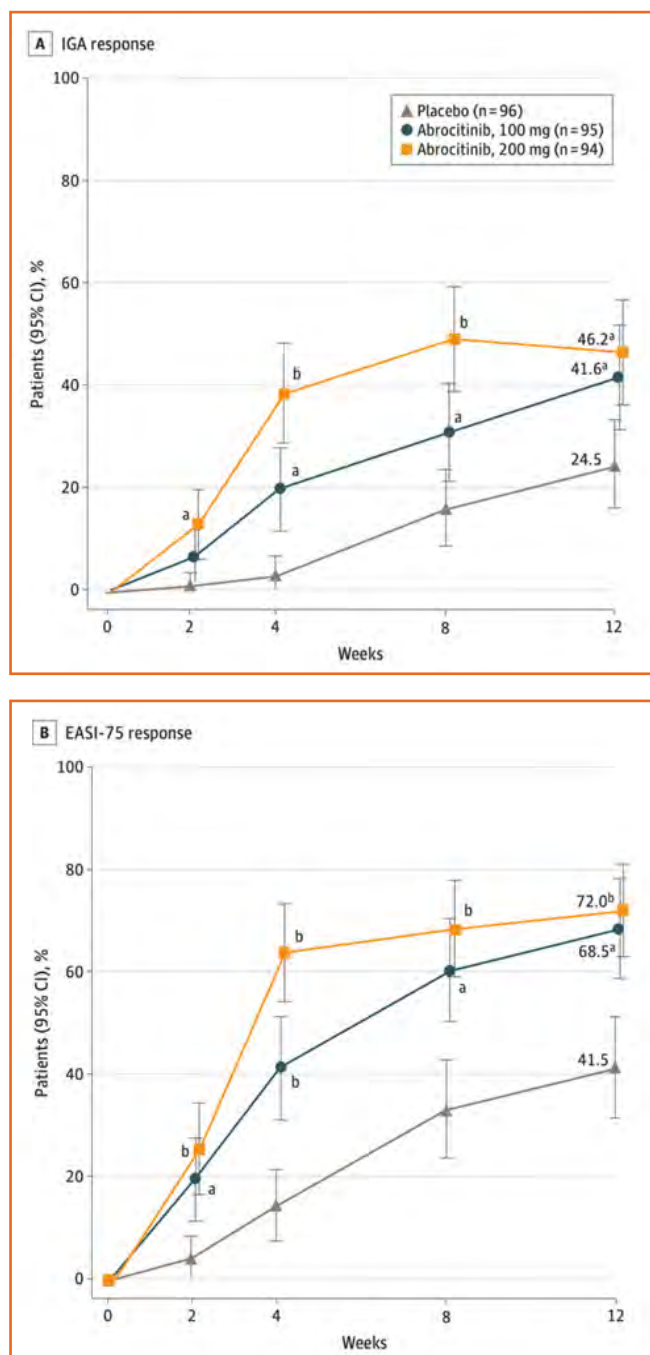


Figura 71. Respuesta de abrocitinib para la dermatitis atópica evaluando el score IGA y el EASI-75.

- A)** En la semana doce las respuestas IGA fueron superiores con abrocitinib en las dosis de 100 mg y 200 mg.
- B)** La proporción de pacientes que consiguieron un EASI 50 y EASI 90 fue mayor en los grupos que recibieron tratamiento activo.

Gutermuth J et al. Br J Dermatol. 2022 Mar;186(3):440-52.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de tralokinumab + tratamiento tópico con corticoides (TCS) en un grupo de pacientes adultos con dermatitis atópica grave, cuya enfermedad no se ha controlado de forma adecuada con ciclosporina A (CSA) o que tuvieran contraindicaciones a la CSA oral. Para ello se realizó un ensayo fase III, multicéntrico, paralelo y aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en adultos europeos con dermatitis atópica moderada que fueron aleatorizados a recibir o bien tralokinumab en dosis de 300 mg o placebo cada dos semanas + TCS durante un periodo de 26 semanas. La variable principal fue una mejora de un 75% del EASI en la semana dieciséis. En total, 277 pacientes fueron aleatorizados. En la semana dieciséis, el grupo de pacientes con tratamiento activo había alcanzado en mayor medida la variable el objetivo del EASI 75 (64,2% vs. 50,5%; $p = 0,018$), cuya respuesta mejoró aún más según pasaba el tiempo hacia la semana 26. Las mejoras en la gravedad de la DA se acompañaban de mejoras en las variables referidas por los pacientes (*patient-reported outcomes*), incluyendo el DLQI, PEM y la interferencia con el prurito y el sueño. Tralokinumab + los TCS también mostraron mayor respuesta en el EASI 75 en la semana dieciséis en los pacientes en los que no había sido eficaz el tratamiento con CSA frente a placebo + TCS (57% vs. 41%). La incidencia de eventos adversos fue similar en cada una de las ramas de tratamiento. La conclusión del estudio fue que la dosis de 300 mg de tralokinumab + TCS a demanda fue efectiva y bien tolerada en los pacientes con dermatitis atópica grave cuya enfermedad no se controlaba de forma adecuada con CSA y que tenían contraindicaciones para su uso.

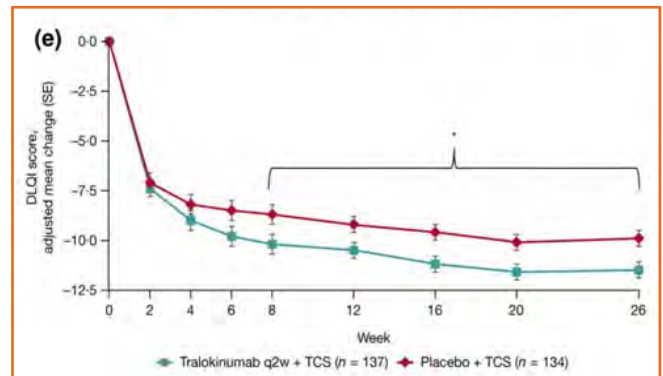
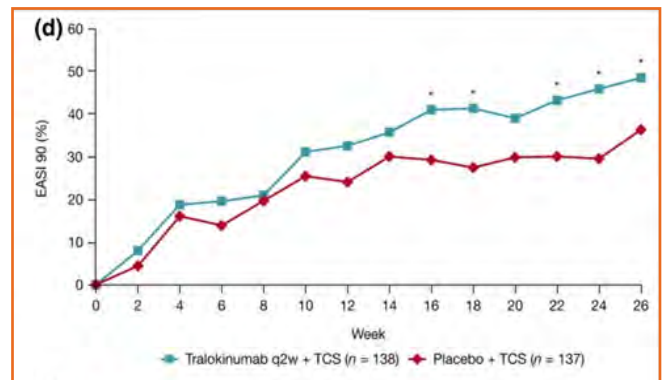
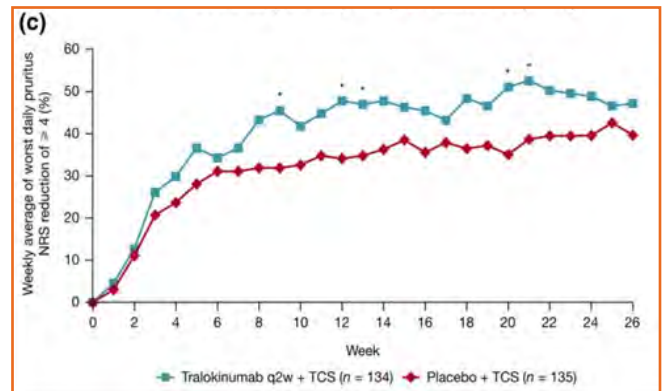
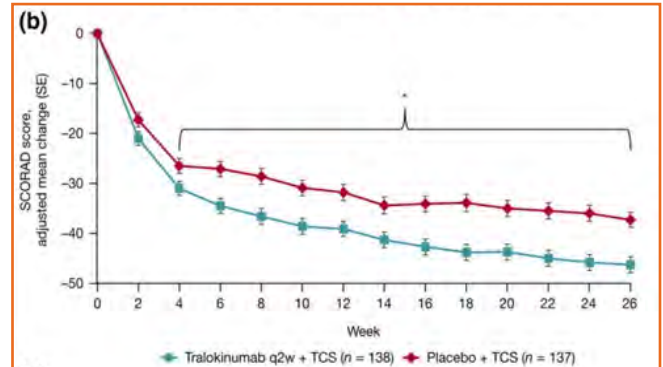
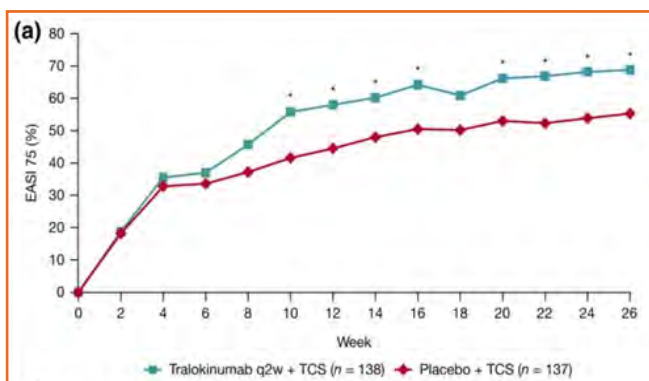


Figura 72. Variables de eficacia según visita.

- A) Mejora del EASI 75 desde basal a la semana 26.
- B) Cambio desde basal del SCORAD según la visita.
- C) Reducción de la media semanal del *score* WP-NRS ≥ 4 por visita desde basal desde la semana 26.
- D) Mejoría del EASI 90 por visita desde basal hasta la semana 26.
- E) Cambio desde basal del DLQI por visita. Aquellos pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que no continuaron con el producto farmacológico en estudio, antes del análisis de las visitas fueron considerados como no respondedores.

Tan-Lim CSC et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Aug;32(6):1255-70.

En este metanálisis de ensayos clínicos, en el que se evalúa la eficacia de los probióticos para reducir el riesgo de desarrollar dermatitis atópica al ser administrados a mujeres embarazadas, niños o ambos, se objetivó que el Mix 3, compuesto por *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis ssp* y *B. animalis lactis Bb-12*, comparado con placebo, reduce el riesgo de dermatitis atópica basado en evidencia de baja calidad cuando son administrados a mujeres embarazadas y a niños.

Yousaf M etl al. *Br J Dermatol.* 2022 Feb; 186(2):227-35.

Se ha evaluado si la dermatitis atópica tiene que ver con la hipertensión. De los estudios evaluados, 51 contenían los criterios de inclusión definidos y 19 presentaban suficientes datos para incluirlos en un metanálisis. La dermatitis atópica se asociaba con una mayor probabilidad de presentar hipertensión, comparado con los controles sanos, con una *odds ratio* de 1,16. La dermatitis atópica moderada a grave se asociaba con un mayor riesgo de hipertensión (OR: 2,33). La hipertensión se asocia como efecto secundario de algunos tratamientos sistémicos de la dermatitis atópica, en concreto en relación con la ciclosporina A. Las limitaciones del estudio son la falta de inclusión de estudios longitudinales que pudieran ser factores de confusión. Como conclusiones del metanálisis, la dermatitis atópica se asocia con presentar hipertensión en mayor medida que los controles sanos, pero con menor probabilidad que para psoriasis.

Choi YJ et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep; 9(9):3422-30.

En este trabajo se evaluó a un total de 136.253 pacientes con diagnóstico reciente de fibrilación auricular, que fueron seguidos de media 7,2 años. La incidencia de fibrilación auricular fue de 3,63/1.000 personas en el grupo atópico y 2,64/1.000 personas en el grupo no atópico. El riesgo de fibrilación auricular mostró una correlación positiva con el número de patologías atópicas, en concreto con asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Según los autores, si bien existen algunos estudios que relacionan la carga atópica sobre la enfermedad cardiovascular, este es el primer estudio en dilucidar el impacto de múltiples condiciones atópicas en las enfermedades cardiovasculares y, en concreto, en relación a la fibrilación auricular. La razón de riesgo ajustada con una enfermedad alérgica para presentar fibrilación auricular fue de 1,15 (IC: 1,14-1,17); para dos enfermedades alérgicas fue de 1,34 (1,31-1,38) y para tres enfermedades alérgicas de 1,35 (1,11-1,66 con una $p = 0,001$).

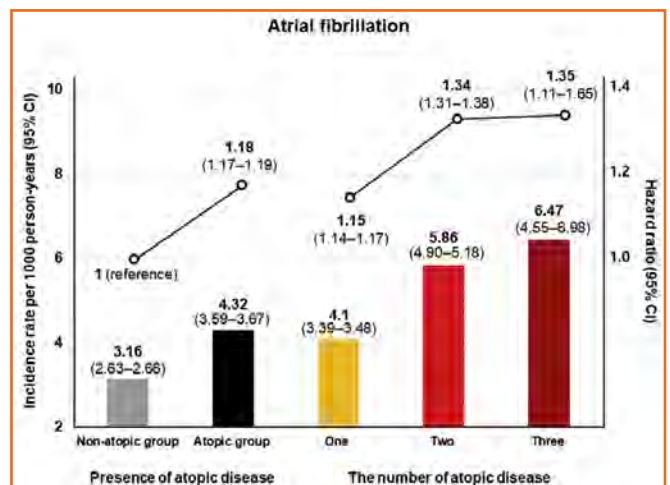


Figura 73. Aparición de fibrilación auricular en relación a la presencia y número de enfermedades alérgicas. Los datos están ajustados por edad, sexo, hábito tabáquico, hábito enólico, nivel socioeconómico, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis. Los números de la sección superior de la figura indican la razón de riesgo ajustado.

Nicholas MN, Keown-Stoneman CDG, Maguire JL, Drucker AM. JAMA Dermatol. 2022 Jan 1;158(1):26-32.

En este estudio Nicholas y otros analizaron 10.611 niños con una media de edad de 23 meses, siendo el 47,8% niñas. Los participantes tuvieron un seguimiento durante una mediana de 28,5 meses. El 17,3% de pacientes en edad infantil presentaron dermatitis atópica durante el seguimiento. La relación de los factores asociados con la presencia de dermatitis atópica fue una menor longitud o estatura al nacer, un mayor IMC y un menor peso al nacimiento, comparados con los niños que no presentaban dermatitis atópica. Las asociaciones con la altura y con el IMC cambiaban con la edad, disminuyendo a la edad de 14 años y 5,5 años, respectivamente. Los niños con dermatitis atópica eran de media 0,5 cm más pequeños con un IMC 0,2 mayor a la edad de dos años y 0,6 cm más pequeños, sin relación con IMC a los cinco años de edad. No se halló evidencia de interacción entre la dermatitis atópica y la edad con respecto al peso. Como conclusiones, en este estudio de cohortes, la dermatitis atópica se asociaba con una menor estatura, un mayor IMC y menor peso al nacimiento, pero estas asociaciones eran pequeñas, y para la talla y el IMC se atenuaban con la edad y desaparecían en la adolescencia.

Betancor D et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Nov;9(11):4162-3.

Upadacitinib es un inhibidor selectivo, de carácter reversible y oral de la janus quinasa (JAK), que ha demostrado una alta selectividad para la JAK1, comparado con la JAK2, JAK3 y la tirosina quinasa en ensayos celulares. La JAK1 tiene un papel fundamental en la expresión de la IL-4, IL-15 y la IL13, así como de la IL-31, estando asociadas a vías de señalización proinflamatorias en la dermatitis atópica. En el año 2019, la FDA y la EMEA aprobaron el uso de upadacitinib para pacientes adultos diagnosticados de artritis reumatoide moderada a grave, que no habían obtenido respuesta con fármacos biológicos. Los resultados de los estudios fase III del upadacitinib en los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave son muy prometedores. Los autores presentan un paciente varón de 45 años no fumador con antecedentes de atopia

desde la infancia, con dermatitis atópica leve, rinoconjuntivitis polínica y un asma bien controlada a pesar de presentar múltiple sensibilización a aeroalérgenos.

Tabla 22. Parámetros antes y después de utilizar el tratamiento

Característica clínica	Antes de upadacitinib	Dos años tras upadacitinib
Dermatitis atópica		
EASI	21	7
SCORAD	58	29
IGA	4	1
Asma/rinitis alérgica		
Frecuencia de síntomas respiratorios	2-3 episodios por semana de sibilancias y opresión torácica; síntomas de rinitis moderados	Asintomáticos
Contaje de eosinófilos en sangre periférica (células /μl)	600	500
FeNO	251,3 ppb	54,1 ppb
Espirometría	FEV ₁ : 95%; FEV ₁ /FVC: 66%	FEV ₁ : 109%; FEV ₁ /FVC: 74,31
Prueba de metacolina	Leve (3,93 mg/ml en PC20)	Negativa (>16 mg/ml PC20)
Prueba con adenosina	No realizada	Negativa (<520 mg/ml PC15)

Los autores finalizan comentando que sería el primer caso descrito de una mejora del asma en un paciente en tratamiento con upadacitinib, que es un inhibidor de la JAK1. Este caso clínico constituye la evidencia inicial para continuar investigando sobre el tratamiento del asma alérgica con upadacitinib.

Georas SN et al. J Allergy Clin Immunol. 2021 Oct;148(4):953-63.

Otros inhibidores de las JAK, en base a una búsqueda realizada en julio de 2021, serían las siguientes:

Tabla 23. Fármacos inhibidores de las JAK en desarrollo

Nombre del compuesto	Fase del estudio	Patrocinador	Objetivo
AZD0449 (inhalado)	Completado	AstraZeneca	JAK1
VR588 (in vitro)	Completado	Imperial College Londres	Pan-JAK

AZD4604 (inhalado)	No reclutado todavía	AstraZeneca	No especificado
TD-8236 (inhalado)	Completado	Theravance Biopharma	Pan-JAK
TD-8236 (inhalado)	Completado	Theravance Biopharma	Pan-JAK

ALERGIA A MEDICAMENTOS

Pagani M et al. Allergy. 2022 Feb;77(2):388-403. doi: 10.1111/all.15113

En relación a la alergia a los medicamentos, la quimioterapia ha sido la que mayores avances en relación a la desensibilización ha experimentado en los últimos años.

En el documento de posicionamiento de la EAACI, publicado por Pagani y otros, se pretende proveer un consenso sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico, dando recomendaciones prácticas para clínicos que traten a estos pacientes, como oncólogos, alergólogos e internistas. Dado que casi todos los agentes quimioterapéuticos

pueden inducir reacciones de hipersensibilidad, se estima que las que son referidas ascienden a un 5%, aunque este porcentaje puede estar infraestimado. La probabilidad de presentar reacciones de hipersensibilidad aumenta con los agentes derivados del platino, los taxanos, la L-asparaginasa y las epipodofilotoxinas. En relación a los platinos, el agente principal causante de hipersensibilidad es el carboplatino, sucediendo dichas reacciones hasta el 46% de los pacientes que han recibido al menos siete ciclos. El oxaliplatino produce reacciones de hipersensibilidad en un 15% de los pacientes (rango 1-25%), siendo el porcentaje de reacciones graves <1%, mientras que el cisplatino es causante de reacciones de hipersensibilidad en el 5% de los casos. Los taxanos dan reacciones de hipersensibilidad en el 30% de los casos, pero la incidencia desciende a menos del 5% si se utiliza premedicación con corticoides y antihistamínicos. La incidencia de reacciones con L-asparaginasa varía de un 6% a un 43% de los casos, aumentando tras la cuarta dosis. La incidencia de reacciones con epipodofilotoxinas varía de un 6,5% a un 41%, siendo en su mayoría no graves.

Tabla 24. Fármacos quimioterápicos, indicaciones, tipo de reacción de hipersensibilidad y mecanismo inmunopatogénico implicado

Categoría del fármaco	Fármacos genéricos	Indicaciones clínicas	Tipo de reacción de hipersensibilidad	Mecanismo inmunopatogénico de las reacciones de hipersensibilidad
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalán Busulfán Dacarbacina Tiotepa Carmustina	Leucemia, linfomas, mieloma múltiple, Ca de mama, Ca de vesícula	Raras, habitualmente leves. Graves en pocos pacientes	No conocido
Antraciclinas y otros fármacos antitumorales	Doxorrubicina Epirubicina Bleomicina	Sarcomas, mama, vesícula, pulmón, Ca tiroides	Raras, habitualmente cutáneas	No conocido
Antimetabolitos	5-fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Fludarabina Metotrexato	Gastrointestinales, pancreáticos, pulmón, cabeza y cuello, linfomas, leucemia	Raras, habitualmente cutáneas	No conocido
Enzimas bacterianas	Asparaginasa	Leucemia linfoblástica aguda	Incidencia 6-40%, graves en <10%	IgE e IgG
Taxanos (disruptores de citoesqueleto)	Paclitaxel Docetaxel Nab-paclitaxel Cabazitaxel	Mama, ovario, páncreas, pulmón, próstata, gástrico, cabeza y cuello	Habitualmente tras la primera o segunda dosis, habitualmente dolor lumbar o de pelvis	Activación de mastocitos o complemento, en algunos casos IgE específica
Epipodofilotoxinas	Etopósido, tenipósido	Pulmón, linfomas	Casi el 40% de pacientes tratados, habitualmente leves	Activación mastocitaria directa o complemento

Tabla 24. Fármacos quimioterápicos, indicaciones, tipo de reacción de hipersensibilidad y mecanismo inmunopatogénico implicado

Categoría del fármaco	Fármacos genéricos	Indicaciones clínicas	Tipo de reacción de hipersensibilidad	Mecanismo inmunopatogénico de las reacciones de hipersensibilidad
Platinos	Carboplatino Cisplatino Oxaliplatino	Pulmón, ovario, gastrointestinal, genitourinario	Casi el 40% para carboplatino tras siete ciclos. Grave en <2%	Mediada por IgE, especialmente en casos graves. Activación mastocitaria directa en otros casos
Inhibidores de topoisomerasa	Irinotecán Topotecán	Pulmón, ovario, cáncer colorrectal	Solo anecdótico	No conocida
Inhibidores de la vinca	Vincristina Vinblastina	Linfomas, pulmón, testículos	Solo anecdótico	No conocida

Ca: cáncer.

Tabla 25. Perfil de sensibilización y características de los pacientes según el agente quimioterápico implicado

	Taxanos	Platinos	L-asparaginasa
Atopia	No	No	No
Antecedente de reacción de hipersensibilidad a otros fármacos	Sí	Sí	No
Edad	<70 años	<60 años	No
Sexo	No	Mujer	No
Tipo de cáncer	No conocido	No conocido	No conocido
Fármacos implicados	Paclitaxel, docetaxel	Carboplatino, oxaliplatino	Preparado de <i>E. coli</i> -asparaginasa
Reacción grave en reacciones previas	Sí	Sí	Sí
Antecedente de hipersensibilidad a fármacos individuales	No	No	No

Tabla 26. Concentraciones no irritantes de quimioterapia

Fármaco	Concentración de prick test	Concentración de IDR
Paclitaxel	1/10	1/1.000 1/100 1/10
Carboplatino	1/1	1/100 1/10
Cisplatino	1/1	1/100 1/10 1/1

Tabla 26. Concentraciones no irritantes de quimioterapia

Fármaco	Concentración de prick test	Concentración de IDR
Oxaliplatino	1/1	1/100 1/10 1/1 (algunos falsos positivos)
L-asparaginasa	Una gota de 5.000 KU reconstituido	1,01 ml de 5.000 KU reconstituido
Metotrexato	1/1	1/100 1/10 1/1
Procarbina	1/1	1/100
Gemcitabina	1/1	1/1.000 1/100 1/10 1/1

Tabla 27. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de oxaliplatino y carboplatino según punto de corte de 0,10 o 0,35 de la IgE específica

	Punto de corte de 0,10	Punto de corte de 0,35
IgE específica a oxaliplatino		
Sensibilidad	51%-75%	34%-38%
Especificidad	71,9%-100%	90,3%-100%
VPP	73,5%-75%	85%
VPN	48,9%-75%	45,9%
Likelihood ratio +	1,8	3,5
Likelihood ratio -	0,7	0,7
IgE específica a carboplatino		
Sensibilidad	75%	
Especificidad	75%	
VPP	75%	
VPN	75%	

Tabla 28. Estratificación del riesgo para rápida desensibilización a fármaco

Bajo riesgo	Alto riesgo
Hipersensibilidad grado I o II	Hipersensibilidad grado III
Prueba cutánea -	Prueba cutánea +
Ausencia comorbilidades	Comorbilidades (fibrosis quística, mastocitosis, enfermedad coronaria, HTA)
No betabloqueantes, no IECA	Betabloqueantes, IECA
No embarazo	Embarazo

HTA: hipertensión arterial.

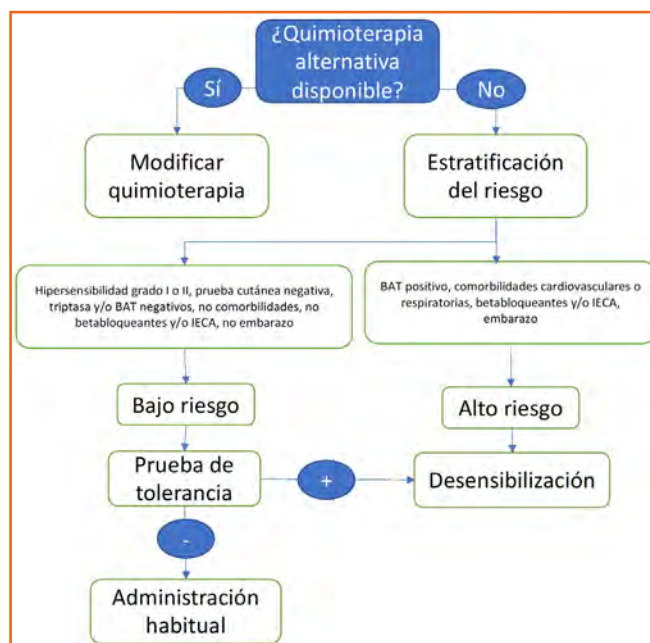


Figura 74. Algoritmo de manejo tras reacción de hipersensibilidad a la quimioterapia desde el punto de vista clínico.

Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, Bonadonna P, Cernadas JR, Chiriac AM, Gaeta F, Gimenez-Arnau AM, Kang HR, Moreno E, Brockow K. Allergy. 2021 May;76(5):1325-39.

En este documento de posicionamiento de la EAACI se evalúa la evidencia sobre la alergia a los contrastes yodados y se propone un algoritmo para su manejo.

Tabla 29. Ventajas y desventajas de las reacciones de hipersensibilidad a los contrastes

Manejo	Ventajas	Desventajas	Comentario
Evitación	Seguridad	No se diagnostica	A considerar en pacientes con otras alternativas (RMN)
Premedicación	Fácil	Reacciones en pacientes con reacciones graves previas; falsa seguridad, sin evidencia de beneficio; ausencia de consenso del régimen estándar; riesgo de efectos adversos (corticoides). Gasto de esfuerzo y medicación.	Evidencia débil de efectividad. Probablemente no útil para prevenir reacciones graves de hipersensibilidad. A veces, realizado en Estados Unidos pero controvertido en Europa.
Alternativo por historia clínica	Fácil. Reducción de tasa de reacciones.	Evidencia débil	Uso de otro contraste distinto es más efectivo comparado con premedicación; dificultad para identificar el contraste implicado en historia clínica; puede existir reactividad cruzada.
Alternativa por <i>prick test</i> negativo	Alto VPN; exclusión del contraste sospechoso; anafilaxis grave poco probable si se utiliza un contraste con <i>prick</i> negativo.	Consume tiempo. Se necesita experiencia. Solo algunos pacientes con reacciones inmediatas presentan <i>prick</i> positivo. Más útil en reacciones no inmediatas. No existe predicción para reacciones no alérgicas y no graves.	Cada vez más evidencia. Recomendado por alergólogos europeos.

Tabla 29. Ventajas y desventajas de las reacciones de hipersensibilidad a los contrastes

Manejo	Ventajas	Desventajas	Comentario
Alternativa por provocación negativa	Si la administración de contraste es necesaria la dosis de contraste puede titularse.	Consumo de tiempo. Es necesaria la hospitalización. Se necesita experiencia también para tratamiento de emergencia. Se necesita estratificación del riesgo.	Evidencia creciente de la seguridad de la provocación con contrastes; anteriormente evitada por las reacciones graves que sucedían cuando los radiólogos utilizaban dosis previas a la prueba.

Tabla 30. Cuándo, qué y cómo realizar la prueba de contrastes

Cuándo	6 meses tras la reacción
Qué	Contraste implicado en la reacción. Si el resultado es positivo o se desconoce el implicado: hacer panel amplio de contrastes.
Cómo	1.º SPT. Contraste no diluido 300-320 mg/ml. 2.º si SPT negativo: IDT 1:10.

Audicana MT et al. Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (Drug Allergy Committee). J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Oct 25;31(5):385-403.

En este artículo se indican los procedimientos diagnósticos de cada uno de los fármacos principales para los que los pacientes consultan en Alergología.

Tabla 31. Protocolo de actuación en la alergia a fármacos según la estratificación del riesgo, la vía de administración y el mecanismo de hipersensibilidad

Reacción mediada por IgE	
Administración iv	
Baja probabilidad de reacción alérgica a fármacos	Alta probabilidad de reacción alérgica a fármacos
Administrar el 10% de la dosis en 30 min, posteriormente en 30 min administrar el resto de la dosis (90%).	Administrar sucesivamente, la dosis de 1%, 10%, 50% y 100% de la dosis diaria del fármaco. Las dosis deben administrarse durante 30 min y el paciente debe permanecer bajo observación durante 30 min, antes de la siguiente dosis.
Administración oral, subcutánea o intramuscular	
Baja probabilidad de reacción alérgica a fármacos	Alta probabilidad de reacción alérgica a fármacos
Administrar el 25% de la dosis total diaria del fármaco, observación durante 60 min y posteriormente administrar el resto (75%).	Administrar dosis incrementales: 1%- 10%- 50%- 100% de la dosis total diaria y a un intervalo de 30 min.
Reacción a fármacos no inmediata sin síntomas sistémicos	
Administración iv	
Administrar el 10% de la dosis durante 30 min, entonces en 30 min administrar el resto de la dosis (90%)*.	
Administración oral, subcutánea o intramuscular	
Administrar el 25% de la dosis total diaria, observar durante 60 min y administrar el resto (75%).	

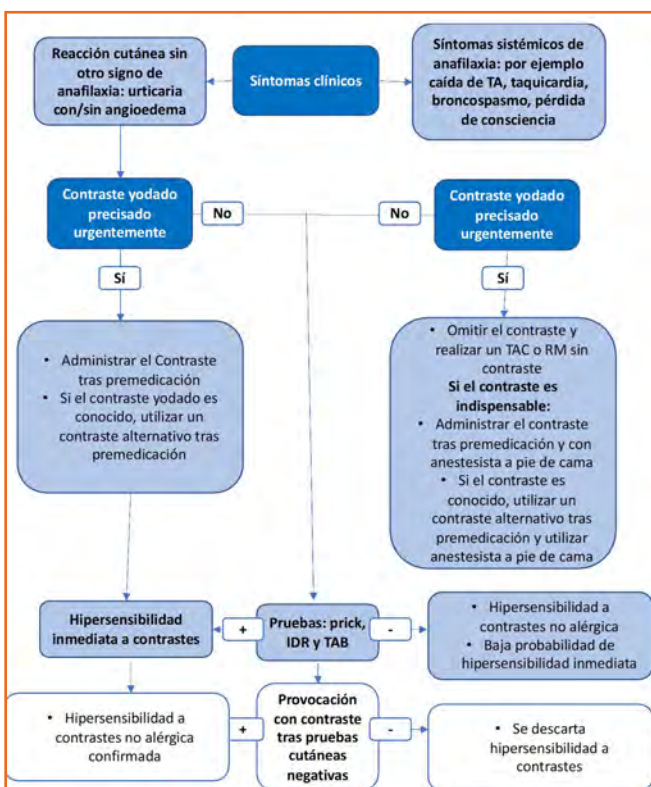


Figura 75. Algoritmo de actuación ante reacción frente a contraste yodado. Los contrastes yodados no iónicos inducen de forma significativa más reacciones cutáneas no inmediatas que los iónicos monoméricos. De hecho, más del 50% de los exantemas máculopapulares son inducidos por el contraste yodado no iónico dimérico iodixanol.

Si la provocación del fármaco es negativa, se debe realizar un ciclo domiciliario durante 2-10 días o, al menos, lo suficientemente largo para desarrollar la reacción que sucedió según está recogida en la anamnesis.

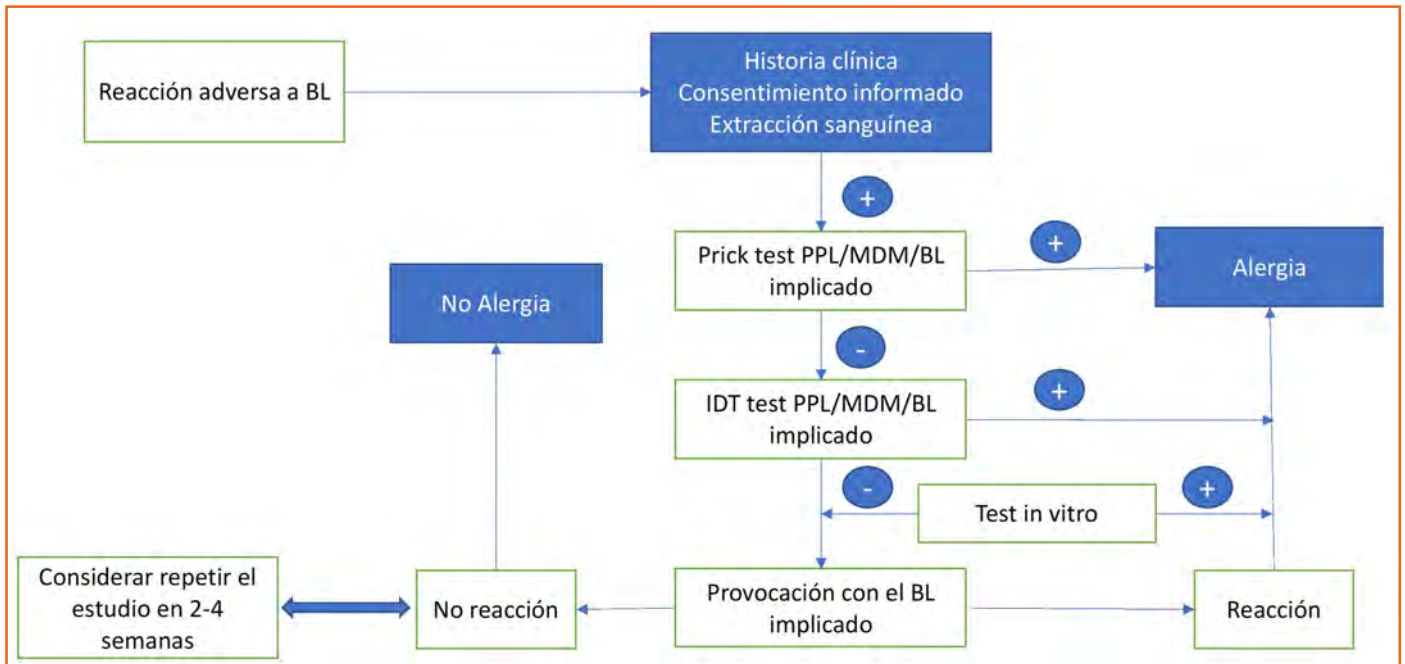


Figura 76. Algoritmo diagnóstico de alergia inmediata a betalactámicos.

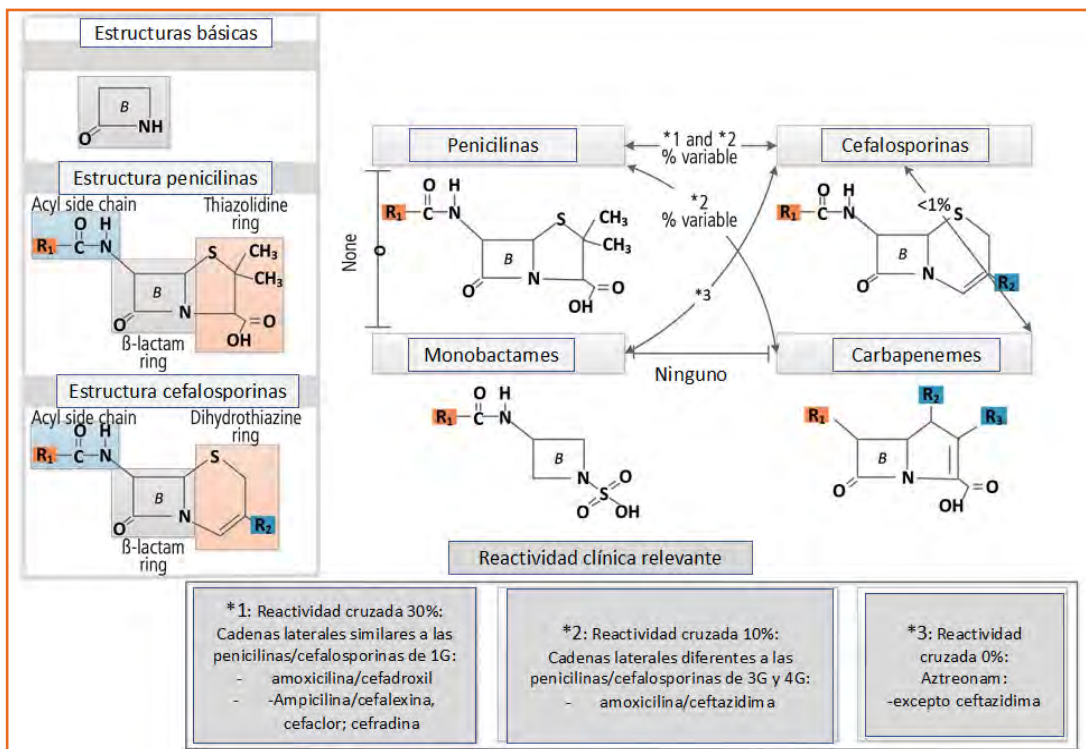


Figura 77. Reactividad cruzada entre betalactámicos y cefalosporinas.

Tabla 32. Hipersensibilidad mediada por AINE. Subtipos

Tipo de reacción	Manifestación clínica	Enfermedad	Reactividad cruzada	Mecanismo
EREA (NERD en inglés)	Obstrucción bronquial, disnea y/o rinorrea o congestión nasal	Asma y/o rinosinusitis	Reactividad cruzada	Inhibición de COX-1
Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (NECD, en inglés)	Habones y/o angioedema	Urticaria crónica	Reactividad cruzada	Inhibición de COX-1
Urticaria/ angioedema inducida por AINE (NIUA)	Habones y/o angioedema	No	Reactividad cruzada	No conocido, probablemente inhibición de COX-1
Urticaria/ angioedema o anafilaxia inducida por único AINE (SNIUAA)	Habones y/o angioedema/ anafilaxia	No	No reactividad cruzada (selectivo)	Mediado por IgE

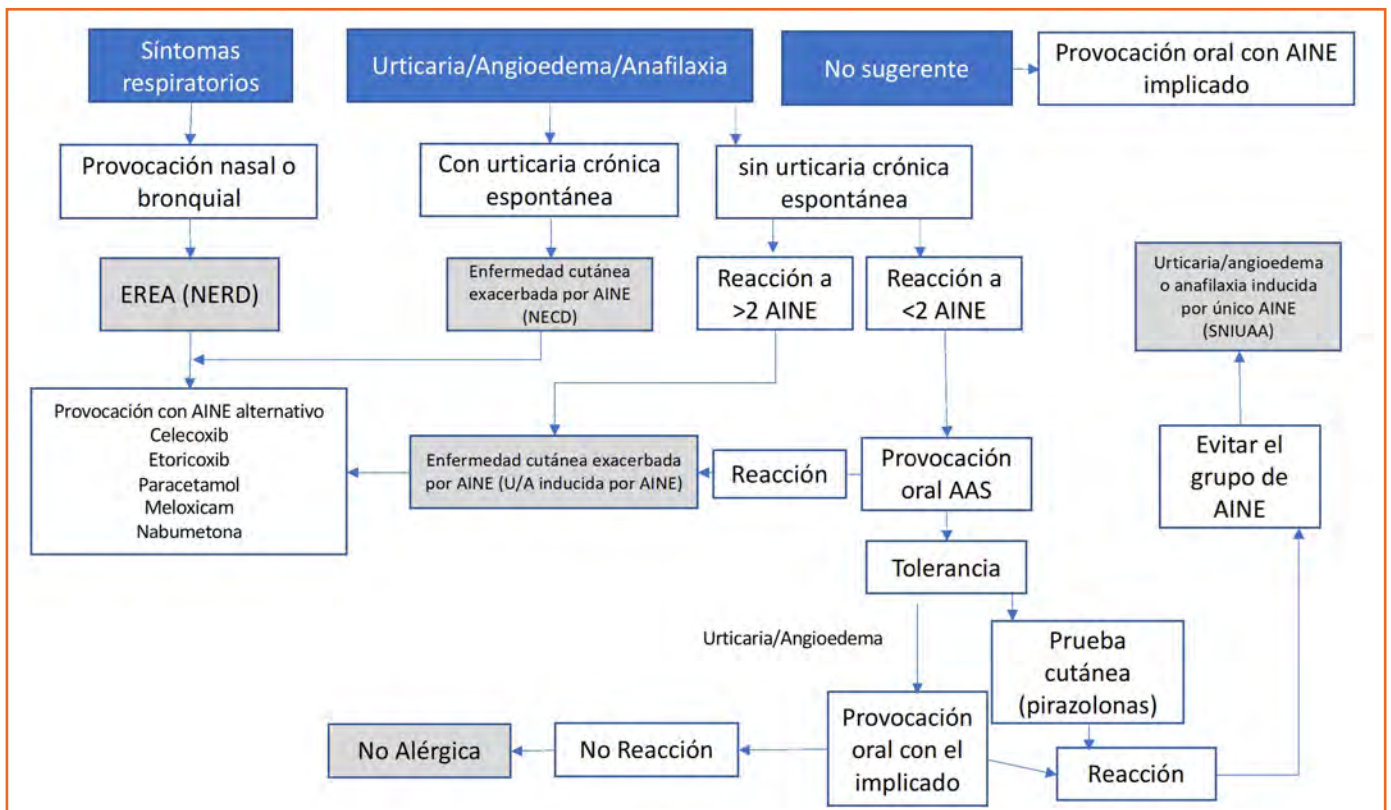


Figura 78. Reacciones por AINE.

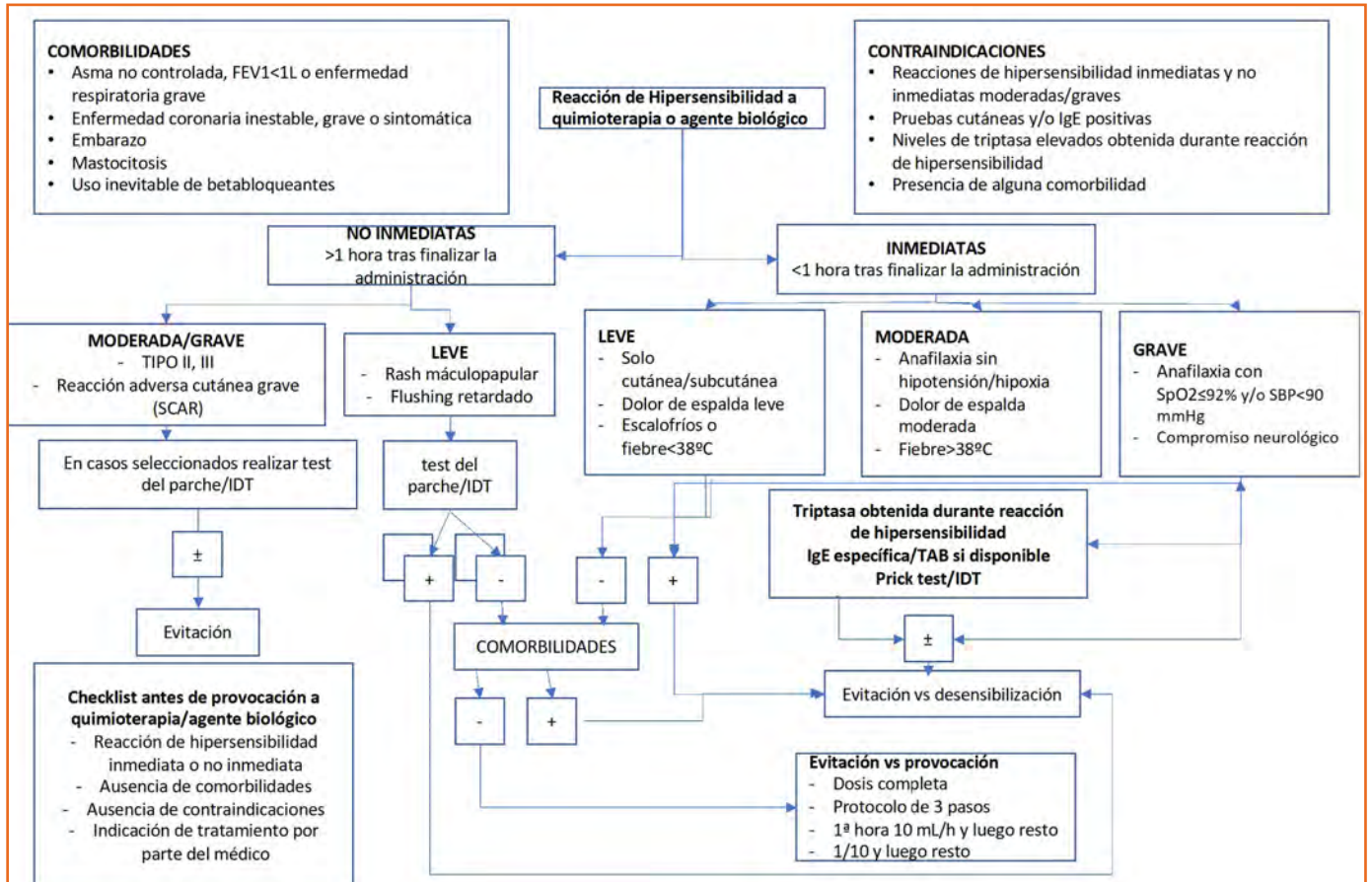


Figura 79. Manejo de las reacciones a quimioterápicos y agentes biológicos.

Blanca-López N et al. Pediatr Allergy Immunol. 2021 Oct;32(7):1426-36.

La sospecha de la alergia a los betalactámicos es común en niños y constituye un problema de salud pública importante, con un impacto sustancial en la salud de los pacientes y a nivel de costes. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones no son confirmadas mediante un estudio alergológico completo.

Los autores exploran el valor diagnóstico de las pruebas de alergia actuales. De forma general, existe aceptación de que las pruebas cutáneas no son útiles en el caso de reacciones no graves y no inmediatas a betalactámicos, realizando directamente la prueba de tolerancia oral controlada.

Sin embargo, existe debate sobre cuál es el mejor protocolo para realizar en los niños que han presentado una reacción inmediata no grave y en aquellas que han sido graves.

En la mayoría de las reacciones leves se debe comenzar la prueba de tolerancia a 1/100 o 1/10 de la dosis total, aumentando las dosis a intervalos de 30-60 minutos hasta que se alcance la dosis completa.

La literatura más reciente avala el uso de esquemas breves, de menos de 4-5 pasos, por ejemplo, el esquema 10%-20%-70% de la dosis completa, evitando una desensibilización debido a la administración de múltiples dosis.

Por último, los autores invitan a realizar una definición más clara de las reacciones leves, moderadas y graves a betalactámicos en edad infantil.

Vega A et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Oct 25;31(5):364-84.

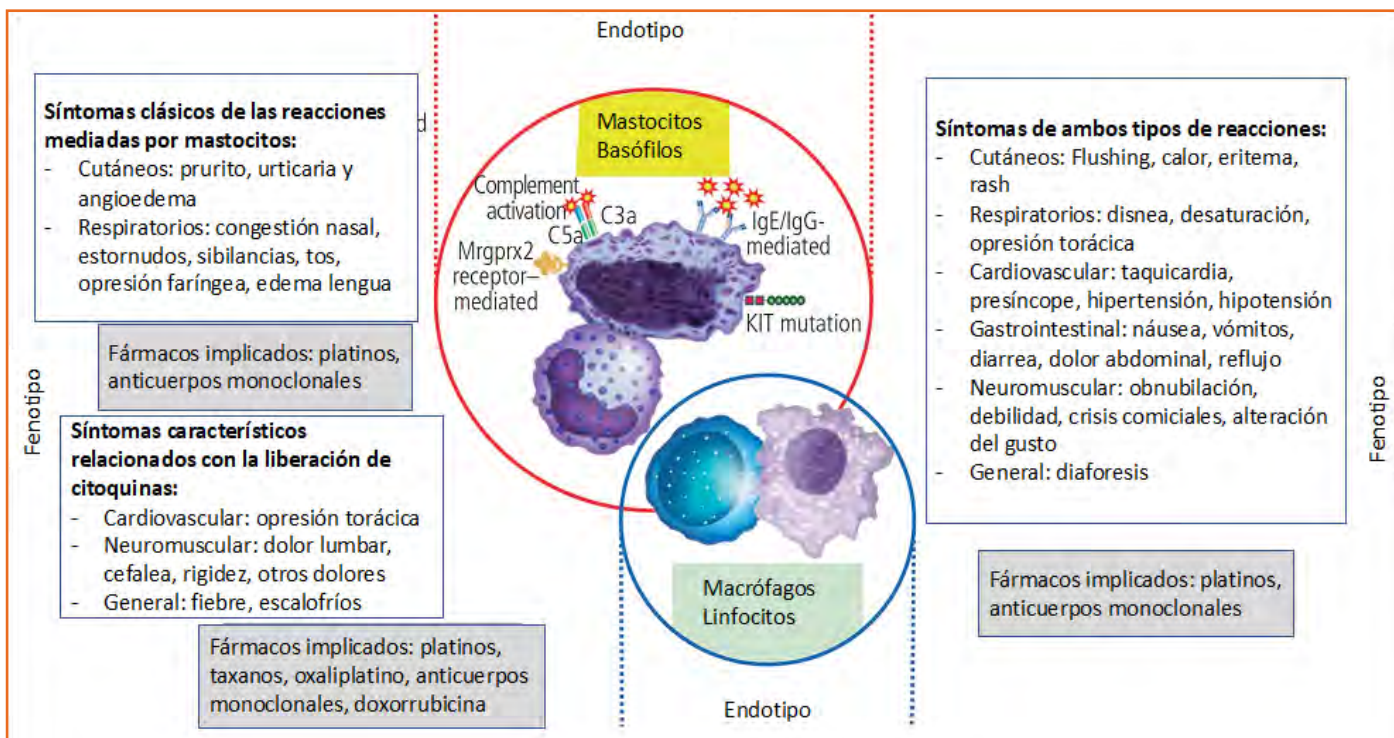


Figura 80. Endotipos y fenotipos de las reacciones a quimioterapia y a anticuerpos monoclonales.

Tabla 33. Tipos de agentes quimioterápicos y mecanismo de acción		
Fármaco	Mecanismo	Tipo
Quimioterápico		
Ciclofosfamida	Nitrógeno mostaza alquilante	Agente alquilante
Gemcitabina	Inhibidor de nucleósidos	Análogo de la deoxicidina
Irinotecan	Inhibidor de topoisomerasa	Inhibidor enzimático
Fluorouracilo	Inhibidor de nucleósido	Antimetabolito
Anticuerpos monoclonales		
rituximab	CD20	Quimérico
Cetuximab	EGFR	Quimérico
Trastuzumab	HER2	Humanizado
Pertuzumab	HER2	Humanizado
Bevacizumab	VEGF	Humanizado
Brentuximab	CD30	Quimérico
Nivolumab	PD-1	Humano

Tabla 34. Clasificación de Brown de las reacciones de hipersensibilidad		
Grado	Gravedad	Descripción
1	Leve (cutánea y subcutánea)	Eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario o angioedema
2	Moderada (afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal)	Disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo (presíncope), diaforesis, opresión torácica o faríngea o dolor abdominal
3	Grave (hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico)	Cianosis o SpO ₂ ≤92% en cualquier momento, hipotensión (TAS <90 mmHg en adultos), confusión, colapso, pérdida de consciencia o incontinencia

Tabla 35. Condiciones que se deben considerar en la estratificación del riesgo

Condición del paciente	Condiciones institucionales
Asma no controlada o enfermedad pulmonar	Enfermería: >2 pacientes/enfermera, no entrenadas
Enfermedad coronaria aguda	Alergólogo: sin acceso a alergólogo en <2 min
Mastocitosis	Factores institucionales: ausencia de áreas específicas para realizar la desensibilización
Uso inevitable de betabloqueantes	Dificultades para manejar reacciones
Embarazo	
Infecciones agudas	
Enfermo crítico	

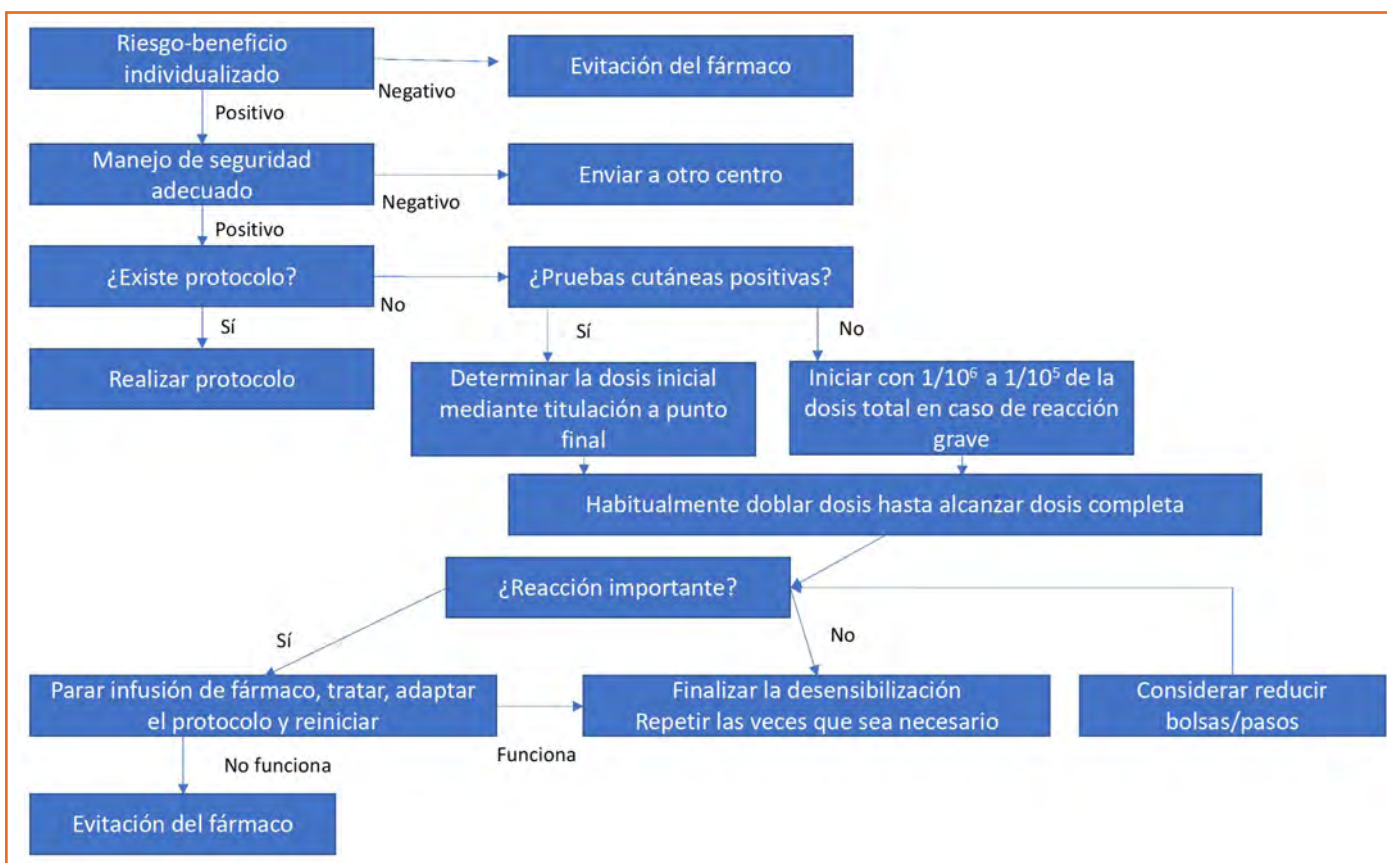


Figura 81. Algoritmo para manejar las reacciones adversas a la quimioterapia.

Tabla 36. Manejo según la estratificación del riesgo

Bajo riesgo	Riesgo medio	Alto riesgo
Provocación o administración supervisada habitual	Desensibilización en hospital de día de alergia Dosis inicial: 1/100 N.º pasos: 8-12	Desensibilización en UCI o en hospital de día de alergia Dosis inicial: 1/10.000-1.000 N.º pasos: 12-16

Tabla 37. Concentraciones de quimioterápicos recomendadas para pruebas cutáneas

Fármaco quimioterápico	SPT (mg/ml)	IDT1 (mg/ml)	IDT2 (mg/ml)
Cisplatino	1	0,1	1
Carboplatino	10	1	10
Oxaliplatino	5	0,5	5
Paclitaxel	6	1	
Docetaxel	10	1	10
Doxorubicina	NR	NR	
ciclofosfamida	10	1	10
Gemcitabina	38	3,8	38
Irinotecan	20	2	20
Fluorouracilo	0,01	0,001	0,01
Rituximab	10	0,1	1
Cetuximab	5	0,5	5
Trastuzumab	21	2,1	
Pertuzumab	1,6	0,16	0,016
Bevacizumab	25	2,5	25
Brentuximab	25	0,025	0,25 (IDT3:2,5)
Nivolumab	1	0,1	

Bavbek S et al. Allergy 2022 Jan;77(1):39-54.

Se describen los tipos de fármacos biológicos y su diana terapéutica para posteriormente establecer los tipos de reacciones de hipersensibilidad y sus mecanismos subyacentes.

Tabla 38. Fármacos biológicos y sus dianas terapéuticas

Biológico	Diana terapéutica
Infliximab	Inhibidor del TNF-alfa
Etanercept	Proteína de fusión IgG del TNF-alfa
Abatacept	Ligandos celulares solubles: IgG1-CTLA4
Adalimumab	Inhibidor del TNF-alfa
Golimumab	Inhibidor del TNF-alfa
Certolizumab	Inhibidor del TNF-alfa
Tocilizumab	IL-6
Efalizumab	CD11a
Secukinumab	IL-17A
Anakinra	IL-1R
Belimumab	BAFF

Tabla 38. Fármacos biológicos y sus dianas terapéuticas

Biológico	Diana terapéutica
Ustekinumab	IL-12 e IL-23
Rituximab	CD20
Ofatumumab	CD20
Obinutuzumab	CD20
Brentuximab	CD30
Trastuzumab	HER-2
Pertuzumab	HER-2
Cetuximab	EGFR
Mogamulizumab	CCR4
Bevacizumab	VEGF
Pembrolizumab	PD-1
Omalizumab	IgE
Benralizumab	IL-5R alfa
Reslizumab	IL-5
Mepolizumab	IL-5
Dupilumab	IL4R alfa

Tabla 39. Tipos de reacciones infusionales: inmediatas y retardadas

Reacciones inmediatas	
Reacciones infusionales	1.ª infusión <i>Flushing</i> , escalofríos/rigidez, fiebre, cefalea, dolor lumbar, taquicardia, hipertensión, disnea, náusea, vómitos y síncope. Autolimitada.
Liberación de citoquinas	1.ª infusión <i>Flushing</i> , escalofríos/rigidez, fiebre, taquicardia, hipertensión, disnea, náusea, vómitos y síncope. Autolimitada
Tipo I (IgE/no-IgE)	Varias infusiones. <i>Flushing</i> , prurito, urticaria, hipertensión, disnea, anafilaxia. Liberación de mediadores de mastocitos y de basófilos.
Mixtas	Características de las mediadas por IgE+ por liberación de citoquinas.
Retardadas	
Reacción por enfermedad del suero	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo IgM/G en tejidos (local o sistémico)
Reacciones de tipo IV	12h a varias semanas tras exposición a biológicos. Rash máculopapular a SJS/TEN. Mediado por células T.

Patogenia	Mecanismo efector	Aspectos clínicos
IgE ADA	Activación de mastocitos y basófilos mediada por IgE	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones inmediatas Urticaria/Anafilaxia
IgG ADA	Activación del complemento. Liberación de C3a y C5a ICC	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones inmediatas Urticaria/Anafilaxia
IgG ADA	Activación de basófilos mediada por IgG	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones inmediatas Urticaria/Anafilaxia

Figura 82. Mecanismos de anticuerpos antifármacos biológicos (ADA, por sus siglas en inglés).

Las reacciones a fármacos biológicos que suceden por la generación de anticuerpos antifármaco y las que suceden sin la generación de anticuerpos antifármaco pueden ser clínicamente indistinguibles. Las reacciones mediadas por IgE son responsables de algunas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata a fármacos biológicos, si bien, la mayoría de las reacciones inmediatas a fármacos biológicos suceden mediadas por IgG antifármaco.

La activación del complemento y la liberación de citoquinas son responsables de algunas de las reacciones no inmediatas a los fármacos biológicos. Las células T participan en las reacciones cutáneas a distancia.

Lisis celular (mediada por complemento)	Activación celular
<p>Biológico</p>	
Apoptosis celular	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo- Apoptosis celular



Figura 83. Síndrome de liberación de citoquinas.

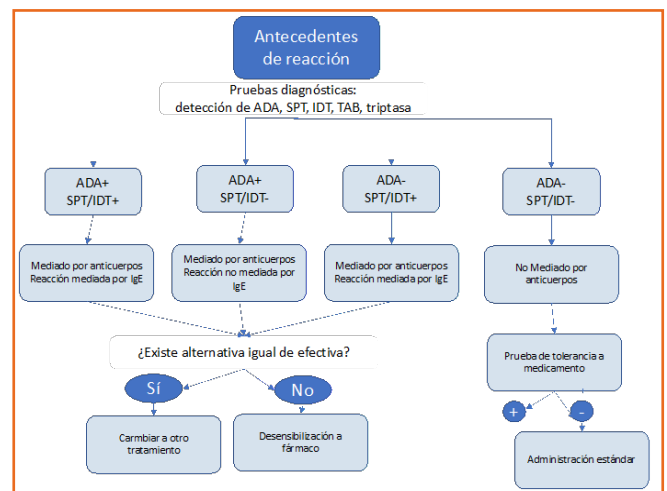


Figura 84. Algoritmo de manejo de la hipersensibilidad a fármacos biológicos.

Labella M, Castells M. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Jun;126(6):623-9.

El bloqueo de los *checkpoint* inmunitarios es una estrategia terapéutica novedosa que logra resultados satisfactorios en el tratamiento de variedad de tumores. Los inhibidores de los *checkpoints* (CPI, por sus siglas en inglés), fueron aprobados inicialmente para el melanoma metastásico y se utilizan actualmente para cánceres de riñón, pulmón, vesícula y hepatocelulares. Los CPI alteran las interacciones entre las proteínas *checkpoint*, como la CTLA-4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico) y la PD-1 (proteína de muerte celular programada) que expresan las células T con sus ligandos en las células tumorales.

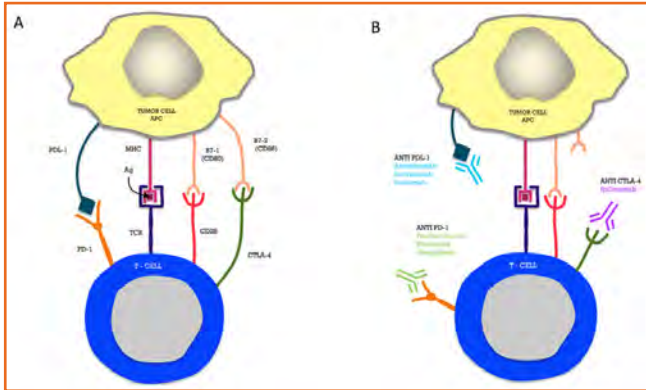


Figura 85. Mecanismo de las proteínas *checkpoint* inmunitarias y los anticuerpos monoclonales frente a los inhibidores de los *checkpoint*.

- A)** Las proteínas *checkpoint* inmunitarias se unen a sus ligandos evitando la destrucción de la célula tumoral por el sistema inmunitario.
- B)** Los anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD1 y anti-PD-L1 bloquean esta interacción restaurando la activación de células T.

CTLA-4: antígeno 4 de linfocito T citotóxico. PD-1: proteína-1 de muerte celular programada. PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada.

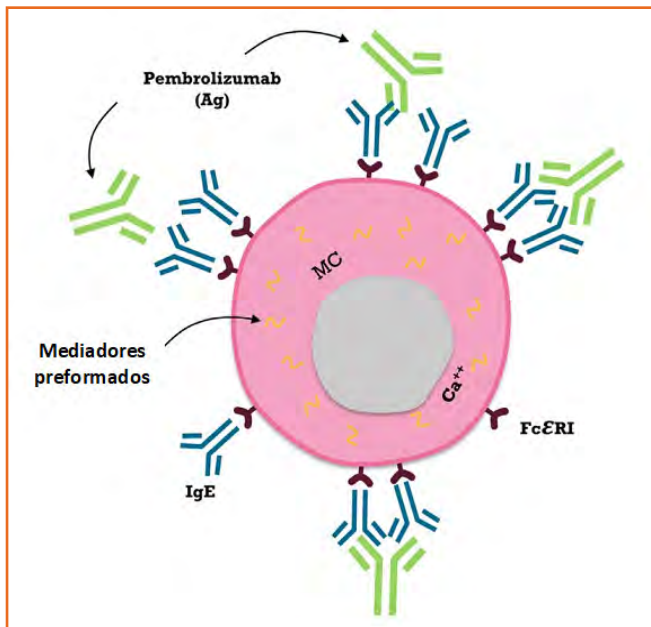


Figura 86. Se observa un mastocito desensibilizado a pembrolizumab. Los modelos *in vitro* muestran una internalización parcial de los complejos antígeno/IgE-FcεRI, la inhibición del influjo de calcio extracelular y la liberación de mediadores.

Gratacós Gómez AR et al. Contact Dermatitis. 2021 Dec;85(6):716-7.

Gratacós y otros presentan el caso de una mujer de 48 años que tras doce horas de la ingesta de Cortafriol (paracetamol, pseudoefedrina y ácido ascórbico) presenta prurito generalizado y posteriormente una erupción máculopapular en el tronco, extremidades superiores e inferiores, así como eritema y edema facial. En menos de 24 horas las lesiones progresaron rápidamente con aparición de lesiones bullosas. Acudió a Urgencias hasta en tres ocasiones por prurito intenso a pesar de recibir corticoide oral y antihistamínicos. La mujer presentaba una leucocitosis leve (11.000 leucocitos/ μ l con un 72% de neutrófilos). La evaluación alergológica se realizó tres meses tras la resolución completa de la erupción cutánea. El TRUE test fue negativo pero los parches a pseudoefedrina al 30% en agua y en vaselina fueron positivos en el día dos y en el día cuatro. La mayoría de las reacciones alérgicas este tipo de fármacos son de tipo IV.

Gratacós Gómez AR et al. Contact Dermatitis. 2022 Mar;86(3):228-9.

Se presenta el caso de un varón de 42 años no atópico al que se le había diagnosticado de infección por *H. pylori*. Le pautaron tratamiento de primera línea sin éxito por lo que le fue modificado por Pyleira (subcitratado de bismuto, tetraciclina hidrocloreuro y metronidazol) y un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol). Dos días después le aparecen lesiones cutáneas pruriginosas y una erupción micromáculopapular generalizada, para lo que le pautaron tratamiento con corticoides orales y antihistamínicos. Tras realizar pruebas del parche con los componentes al 20% se objetivó una marcada positividad al subcitratado de bismuto.

Galleani C. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2503-4.

En este caso clínico se comunica la aparición de un exantema fijo medicamentoso en una mujer de 24 años que estaba utilizando Pyleira cada ocho horas junto a esomeprazol cada doce horas como tratamiento erradicador del *H. pylori*. Era la primera vez

que utilizaba ambos fármacos y en el primer día de tratamiento, a los treinta minutos de la tercera dosis presentó mareo, vómitos, debilidad y malestar. No obstante, continuó utilizando dicho tratamiento y a la quinta dosis notó unas lesiones eritematosas y ligeramente pruriginosas en la mejilla derecha, que desaparecieron tras varios días al suspender la medicación. Se realizaron pruebas cutáneas con los componentes del Pylera con resultado negativo y, al realizarse la prueba de tolerancia, la mujer desarrolla un exantema fijo medicamentoso en la misma zona que había referido. Se diagnostica, por tanto, a la paciente de exantema fijo medicamentoso por sales de bismuto.

Garcia-Nunez I, Algaba-Marmol MA, Castro-Cost C. J. Erythema Multiforme After Intake of Risedronate: A Cross-Reactivity Study. Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Oct 25;31(5):457-8.

Se describe el caso clínico de una mujer de 53 años que acudió al Servicio de Alergología por prurito, habones generalizados y varias ampollas tras tres días de comenzar a utilizar 35 mg de risedronato para reducir la resorción ósea causada por una enfermedad de Paget. El diagnóstico clínico fue de un síndrome tipo vasculitis. El cuadro clínico no se acompañaba de fiebre ni otra clínica asociada. La reacción se resolvió de forma autolimitada sin tratamiento en 3-4 días. La biopsia cutánea mostró una necrosis de queratinocitos, infiltrado mononuclear y edema compatibles con eritema multiforme. La serología descartó otras causas, como VIH, enfermedades autoinmunes, hepatitis B y C. Se realizaron pruebas epicutáneas con resultado positivo a risedronato 10 mg/ml en vaselina y negativos para alendronato y etidronato. Se realizó un test de transformación linfocitaria con resultado muy positivo: índice de estimulación = 4 frente a risedronato y negativo frente a los otros dos bifosfonatos. Tras las pruebas se realizó una provocación a alendronato y a etidronato hasta dosis terapéuticas con resultado negativo, demostrando la utilidad del test de transformación linfocitaria para el diagnóstico del eritema multiforme por risedronato y para evaluar las alternativas terapéuticas necesarias para su enfermedad de Paget.

Lainez-Nuez A et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Apr 20;31(2):168-70.

Se presenta el caso de un varón de 47 años diagnosticado de cáncer de próstata Gleason 8, con afectación linfática y ósea. Le habían pautado previamente en 2017 bicalutamida, acetato de leuprorelina y seis ciclos de docetaxel. El tratamiento previo había obtenido respuesta satisfactoria. En septiembre de 2019, debido a la progresión bioquímica, comenzó tratamiento con acetato de abiraterona y pembrolizumab 200 mg cada tres semanas. Diez días después de iniciar este régimen el paciente comenzó a presentar un exantema morbiliforme muy pruriginoso simétrico en el tronco, las ingles y la raíz de los miembros superiores e inferiores. Acudió al Servicio de Urgencias por presentar debilidad extrema, náuseas, vómitos y fiebre de 38,8 °C, junto a lesiones cutáneas. En su casa su hijo presentaba gastroenteritis aguda y, debido a esto, el oncólogo le pautó paracetamol oral. A los dos días comenzó con hiperemia faríngea, enantema y progresión del exantema. Se realizó una prueba de provocación con acetato de abiraterona con resultado positivo, presentando, a las cuatro horas de administrar 250 mg de acetato de abiraterona (además de 5 mg de prednisona habituales para evitar un hiperaldosteronismo secundario a fármacos), eritema pruriginoso en tórax, edema palpebral bilateral y un pico de fiebre de 38 °C. La clínica alivió con 1 gramo de paracetamol, 5 mg de dexclorfeniramina y 60 mg de metilprednisolona. Se presenta pues el caso de una hipersensibilidad retardada grave a acetato de abiraterona que no pudo desensibilizarse.

Bogas G et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Dec;9(12):4421-30.

La cefazolina es causa de anafilaxia perioperatoria común. La aproximación diagnóstica es tema de debate porque la concentración óptima de las pruebas cutáneas es desconocida y porque las pruebas de tolerancia están contraindicadas en reacciones graves, no estando validadas pruebas *in vitro* fiables para la cefazolina. Los autores tratan de caracterizar un gran número de pacientes que refirieron reacciones alérgicas a la cefazolina y evalúan el papel diagnóstico de las pruebas *in vivo* e *in vitro*. Se evaluaron

a los pacientes con sospecha de reacción alérgica a cefazolina de forma prospectiva mediante historia clínica, pruebas cutáneas y, en caso de ser negativas, prueba de tolerancia. En un subgrupo de pacientes, se realizó un test de activación de basófilos y la prueba tipo ImmunoCAP.

Se evaluaron a 184 pacientes, llegándose al diagnóstico en 76 (41,3%), siendo 90 no alérgicos (48,9%) y en 18 pacientes no se pudo confirmar (9,8%). Todos aquellos pacientes que refirieron shock anafiláctico y casi todos los que refirieron anafilaxia se les confirmó la alergia. Del total de pacientes, 40 (52,6%) tuvieron pruebas cutáneas positivas, 22 de ellos mediante prueba de tolerancia (28,9%) y 14 pacientes mediante la historia clínica (18,4%). Ninguno de los pacientes que manifestaron presentar exantema o prurito eran verdaderamente alérgicos. La sensibilidad del test de activación de basófilos fue del 66,7% al utilizarse tanto CD63 como CD203c.6; de ocho pacientes con pruebas cutáneas negativas y prueba de tolerancia positiva presentaron un test de activación de basófilos positivo.

Los pacientes alérgicos a cefazolina a menudo referían reacciones graves inmediatas. Las pruebas cutáneas han sido útiles en el 50% de los pacientes cuando se utiliza la concentración de 20 mg/ml. Al ser algunas de las reacciones graves, el uso del test de activación de basófilos evita pruebas de tolerancia innecesarias.

Moya B et al. Contact Dermatitis. 2022 Apr;86(4):308-10.

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgG2 Δ /kappa que inhibe al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), indicado para la profilaxis de la migraña en adultos. Se presenta un caso de una mujer de 52 años con migraña crónica desde hace veinte años, sin tratamiento eficaz, por lo que inicia una dosis de 225 mg de fremanezumab cada cuatro semanas y tras 48 horas de la segunda administración desarrolla una placa eritematosa pruriginosa de 20 x 15 cm en el lugar de inyección, para lo que recibió tratamiento con cetirizina 10 mg y aceponato de metilprednisolona tópico, sin mejoría. Posteriormente, desarrolló microvesículas en la placa, por lo que se sospechó una

infección tipo herpes zoster, para lo que se le pautó aciclovir 800 mg cinco veces al día, así como sulfato de cobre 1 mg/l y ácido fusídico 20 mg/g tres veces al día, sin mejoría clínica. Los días siguientes la lesión aumentó de tamaño a 20 x 22 cm y apareció una segunda placa, más pequeña de 2 x 2 cm con micropústulas en ambas placas y pequeñas erosiones. Acude a Urgencias donde le pautan desloratadina oral y propionato de clobetasol, haciendo desaparecer las lesiones en una semana. Se realizó un estudio alergológico con pruebas epicutáneas a fremanezumab a 1%, 5% y 30%, con resultado negativo en lectura tardía. Las pruebas cutáneas mediante prick test fueron negativas, pero las pruebas intradérmicas resultaron positivas a 15 y 150 mg/ml, siendo negativas a 0,15 y a 1,5 mg/ml.

DERMATITIS DE CONTACTO

Gatica-Ortega ME et al. Contact Dermatitis. 2021 Nov;85(5):554-62.

En relación a la dermatitis de contacto, se han generado durante 2021 un total de 1.048 artículos.

En este trabajo se evaluaron treinta pacientes (media de edad de 20,9 años). El 66,7% eran niños y el 66,7% mujeres. El 90% utilizaban *FreeStyle* libre (FSL). 8 de 26 (30,8%) reaccionaron al IBOA (acrilato de isobornil) y 2 de 20 (10%) a DMAA (N,N dimetilacrilamida).

El tiempo medio para desarrollar dermatitis fue de nueve meses. 16 de 29 (55,2%) continuaron utilizando el mismo sensor que causaba la reacción. 13 de 29 (44,8%) no fueron capaces de utilizar el sensor por reacciones graves. De estos, cinco fueron positivos a IBOA, uno a IBA y DMAA, uno a DMAA, uno a colofonia y uno a toallitas de alcohol isopropílico. Los autores concluyen que la frecuencia de sensibilización al IBOA y al DMAA era más baja que en las series europeas, pero similares al artículo previamente publicado en España.

Joyanes Romo JB et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Sep 3:0. doi: 10.18176/jiaci.0739

Se presentan dos casos de alergia de contacto en niños que utilizan sensores de glucosa.

Caso 1: niño de doce años no atópico, diabético tipo I, que presentaba un placa eczematosa en la zona de contacto con el sensor de glucosa *FreeStyle* (Abbot). Había utilizado el sensor en los últimos dos años que fue quitado y sustituido por el sensor libre de IBOA (Dexcom G6, Novalab) que fue bien tolerado. Los test epicutáneos incluyeron la batería estándar de la GEIDAC y la batería de acrilatos (Chemotechnique). Tras dos días con parches de oclusión se realizaron lecturas a las 48 y 96 h.

Tabla 40. Resultados de pruebas epicutáneas

Alérgeno de contacto	Caso 1	Caso 2
Acrilato de isobornal (IBOA)	+++	+++
Hidroxietilmetacrilato	-	+
Trietilenglicol metacrilato	-	+++
Peróxido de beonzoilo	-	+++
Mezcla de sesquiterpeno lactona	-	+++
Colofonia	+	-
Mezcla de fragancias I	+	-

Warshaw EM et al. J Am Acad Dermatol. 2021 Dec;85(6):1446-55.

Los productos de cuidado o higiene personal (PCP por sus siglas en inglés) son responsables de dermatitis de contacto e irritativa. Habitualmente se veía más en mujeres, aunque dado el incremento de PCP para hombres en el mercado, existe un aumento de dermatitis de contacto o irritativa.

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos del grupo de dermatitis de contacto norteamericano de los años 1996 a 2016.

Se identificó el origen de la dermatitis de contacto o irritativa en 4.680 de 16.233 hombres (28,8%) y 12.730 de 32.222 mujeres (39,5%). La proporción de dermatitis de contacto por PCP ha aumentado casi tres veces en las décadas de estudio. La derma-

titis en varones sucedió en personas de mayor edad y en la región del tronco o extremidades, estando las mujeres sensibilizadas a productos del cuidado del cabello y los hombres con una sensibilización que superaba el doble en relación a los jabones, con respecto a las mujeres. Los productos de cuidado personal que más frecuentemente produjeron dermatitis de contacto fueron:

Tabla 41. Productos de cuidado personal que más frecuentemente producen dermatitis de contacto

Contactante	Varones	Mujeres
Metilisotiazolinona	28,8%	21,5%
Mezcla de fragancias I	22,3%	20,1%
Bálsamo del Perú	18,5%	14,1%
Quaternium-15	16,1%	12,3%
Parafenilenediamina	11,5%	11,1%

Los autores concluyen que la dermatitis por productos de cuidado personal está aumentando, habiendo diferencias entre el lugar de afectación y el tipo de contactante, dependiendo del género del paciente así como de su distinta exposición previa.

Warshaw EM et al. Contact Dermatitis. 2021 Dec;85(6):712-5.

En relación a los productos de cuidado ocular, el grupo norteamericano para el estudio de dermatitis de contacto encontró los siguientes contactantes como los más frecuentes:

Tabla 42. Productos de cuidado ocular que producen más frecuentemente dermatitis de contacto

Tiomersal (47,8%)
Cloruro de benzalconio (26,1%)
Oleamidopropil dimetilamina (7,7%)
Propilenglicol (7,1%)
Dihidroclorato de etilendiamina (4,8%)
Lanolina (4,6%)

No se hallaron contactantes que causaran dermatitis ocupacional.

Lossius AH, Lorentzen M, Austad J, Bergersen TK. Contact Dermatitis. 2021 Jun;84(6):470-2.

La dermatitis de contacto en pacientes con úlceras en las piernas es prevalente, debido al estasis venoso que puede retrasar la cicatrización. La exposición a distintos emolientes, curas, combinado con el vendaje oclusivo, puede predisponer a la sensibilización a contactantes. Se ha objetivado una distinta sensibilización dependiendo de los productos utilizados para realizar las curas. Se realizó un estudio incluyendo 27 productos químicos y 5 sustancias adicionales: mezcla de caínas III y V, hidrocortisona, gel IntraSite (propilenglicol 20%) y Brulidine (dibrompropamidina al 0,15%).

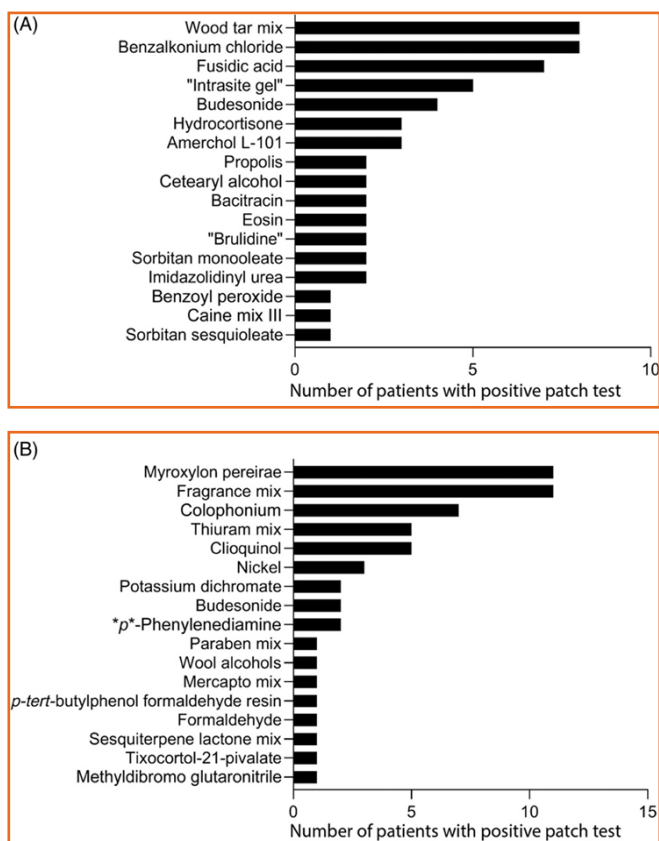


Figura 87. Contactantes más frecuentes.

- A)** Número de pacientes con prueba positiva en la serie de úlceras de pierna.
- B)** En la serie europea.

Sukakul T et al. Contact Dermatitis. 2022 Jan;86(1):15-24.

La dermatitis de contacto a linalool y a limoneno está incrementando en importancia. Se realizó un análisis retrospectivo de 5.773 pacientes, desde 2013 a 2020. Las tasas de prevalencia de alergia de contacto a linalool y a limoneno fueron de 7% y de 5,1%, respectivamente. Se ha objetivado una tendencia incremental a presentar dermatitis de contacto a dichos alérgenos. Más del 95% de los casos fueron identificados en los días tres y cuatro. Los pacientes que tenían dermatitis de contacto a linalool y a limoneno eran significativamente más jóvenes que los que presentaban dermatitis de contacto a otras fragancias. Las reacciones más graves se asociaban a una edad más avanzada y a alergia a múltiples fragancias.

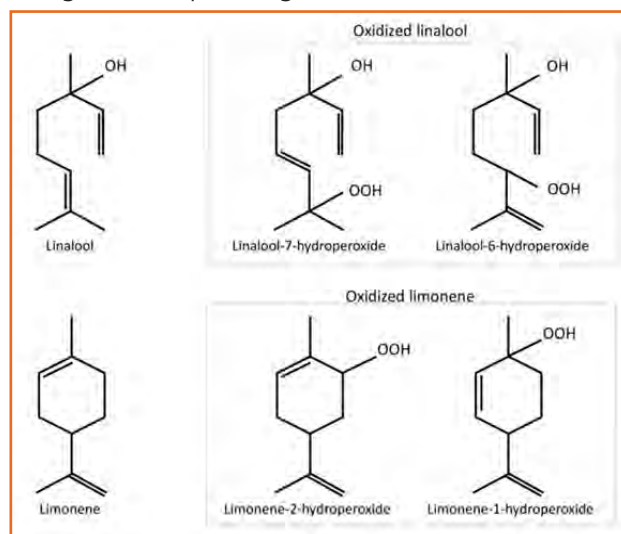


Figura 88. Estructura del linalool y del limoneno.

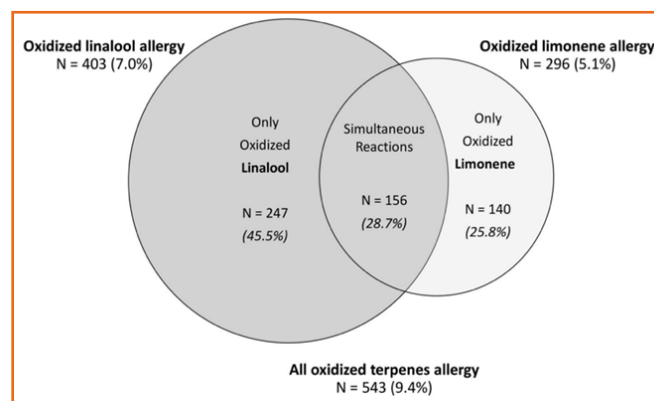


Figura 89. Reacciones a los diferentes componentes. Reacciones simultáneas a linalool y a limoneno en el 28,7%.

Bruusgaard-Mouritsen MA et al. Contact Dermatitis. 2021 Dec;85(6):650-9.

Los autores investigan la dermatitis facial entre pacientes en los que se sospechaba dermatitis facial entre 2010 y 2019. Se realizaron test epicutáneos incluyendo 27 contactantes a los pacientes con sospecha de dermatitis de contacto facial. Se realizó un estudio prospectivo a pacientes de ≥ 18 años de edad y la dermatitis facial se investigó durante un año desde junio de 2020 a mayo de 2021. A todos los pacientes se les realizó un panel de estudio de alergia estándar, así como pruebas a una serie de cosméticos naturales relevantes.

En 2.292 pacientes diagnosticados de dermatitis facial, 201 (30,6%) finalmente fueron diagnosticados de dermatitis facial debida parcial o totalmente por cosméticos. Del total, 637 pacientes (90,9%) tuvieron un diagnóstico de una verdadera dermatitis facial alérgica por cosméticos, 56 pacientes (8%) fueron diagnosticados de dermatitis irritativa por cosméticos y 8 pacientes (1,1%) tuvieron ambos diagnósticos. La población con dermatitis de contacto por cosméticos era significativamente mayor que la población con dermatitis de contacto por otros productos no cosméticos ($50,1 \pm 15,8$ años, frente a $47,7 \pm 17$ años). Más mujeres (87,6%) que hombres (12,4%) tuvieron un diagnóstico de dermatitis facial por cosméticos. Además, la población era mayoritariamente mayor de 40 años (72,2% vs. 46,6%). Ser mujer y tener más de 40 años se asociaban con presentar un mayor riesgo de tener una dermatitis facial por cosméticos, con una *odds ratio* de 2,1 y de 1,3, respectivamente. No había una asociación significativa con dermatitis a nivel de manos, de piernas u ocupacional. Los alérgenos o contactantes más relevantes relacionados con los cosméticos son las fragancias y los conservantes. Los más habituales fueron el limoneno y el linalool, así como propóleo.

Otros contactantes no relacionados con los cosméticos fueron la patata y el cacahuete. Además, en el trabajo se constató que la dermatitis de contacto facial altera en casi la totalidad de los casos la calidad de vida de los pacientes y causó limitaciones a su vida diaria.

Sánchez-Pujol MJ et al. Contact Dermatitis. 2021 Jun;84(6):395-406.

Se realizó un estudio de los contactantes de fragancias en 1.013 pacientes. Los más comunes en hombres, mujeres niños y jubilados fueron la *Evernia prunastri* (16%), el geraniol (16,6%), isoeugenol (17,9%) y el geraniol (22,4%), respectivamente. El citral (20,5%) y el hidroxiohexil 3-ciclohexano carbohidraldehído (HICC) (14,5%) fueron los alérgenos más comunes en los eczemas ocupacionales y se asociaron con una gran proporción de manos y dermatitis facial.

Tabla 43. Componentes de la mezcla de fragancias I y II

Mezcla de fragancias I	Mezcla de fragancias II
<ul style="list-style-type: none"> • Evernia prunastri • Isoeugenol • Alcohol de cinnamil • Eugenol • Cinnamal • Geraniol • Alfa-amilcinnamaldehydo • Hidroxicitronela 	<ul style="list-style-type: none"> • HICC • Farnesol • Citral • Hexyl cinnamal • Citronellol • Cumarina

Las fragancias más frecuentemente involucradas en la alergia de contacto dependen de la edad, sexo, antecedente de dermatitis atópica u ocupacional, región del cuerpo afectada, probablemente porque los productos perfumados contienen fragancias distintivas en su composición dependiendo de la persona a la que van comercializadas (hombres, mujeres, determinados grupos de edad) y el uso particular para los que son diseñados (producto de higiene corporal, producto de cosmética facial, tratamiento tópico, producto de limpieza, producto de uso ocupacional). Las fragancias en productos de higiene y en cosméticos también dependen del clima y de las preferencias culturales, por lo que este tipo de estudio sería interesante realizarlo en otros países.

Sanz-Sánchez T et al Contact Dermatitis. 2021 Sep;85(3):358-9.

La concentración óptima de formaldehído para incluir en test epicutáneos ha sido motivo de debate continuo. Algunos estudios apoyan la concentración de formaldehído al 2% en solución acuosa como la concentración más efectiva para identificar una ver-

dadera sensibilización a dicho contactante sin causar reacciones irritativas. En 2016, la GEIDAC actualizó la concentración de formaldehído del 1 al 2%. No obstante, diversos parámetros pueden alterar los resultados. Un total de 52 pacientes que resultaron positivos a formaldehído al 2% y, por contraste, solo 13 (1,14%) reaccionaron al formaldehído en el *true test*.

En los 39 pacientes que reaccionaron de forma positiva a formaldehído al 2% en forma acuosa, pero no en el *true test*, solo tres casos fueron evaluados y diagnosticados como reacciones irritativas. De 21 pacientes en los que fue posible relacionar la relevancia actual (15 pacientes) o pasada (6 pacientes) y 15 pacientes no tuvieron relevancia. 5 pacientes de este subgrupo con datos discordantes mostraron sensibilización a los liberadores de formaldehído.

Los autores indican que el *true test*, aunque es una preparación con una elevada especificidad (100% especificidad), presenta una muy baja sensibilidad (33% sensibilidad) para detectar la sensibilización al formaldehído, comparado con la preparación de formaldehído al 2%. El *true test* es una forma rápida y sencilla de realizar unos test epicutáneos que garantizan una cantidad fija del contactante alergénico aplicado, pero si consideramos la fórmula acuosa de formaldehído al 2%, sería interesante realizar dicha prueba en los pacientes con una dermatitis a pesar de presentar una prueba con *true test* negativo.

Goossens A et al. Contact Dermatitis. 2022 Mar 1.

Esta revisión aporta evidencia sobre el papel del formaldehído y sus cinco liberadores más comunes: quaternium-15, diazolidinil urea, DMDM hidantoina, urea imidazolidinil y 2-bromo-2nitropropano-1,3-diol (bronopol).

Estos conservantes están comúnmente presentes y no siempre son declarados en cosméticos, fármacos, dispositivos médicos, detergentes domésticos y productos químicos. En Europa, el uso de cosméticos con formaldehído y de quaternium-15 en los cosméticos está prohibido y las tasas de dermatitis de contacto están decreciendo. No obstante, estos componentes pueden provocar dermatitis local, aerotransportada,

generalizada o puede complicar una dermatitis atópica o una dermatitis por estasis o, incluso, desembocar en una dermatitis numular. Se han comunicado dermatitis de tipo seborreico, rosácea e impétigo. Para un diagnóstico correcto, se deben utilizar por separado el formaldehído al 2% en solución acuosa, el bronopol al 0,5% en vaselina y la diazolidinil urea al 2% en vaselina. Si existe una sensibilización a formaldehído, tanto el formaldehído como sus vehículos o liberadores deben evitarse, excepto, tal vez, el bronopol en el caso de que los test sean negativos. Si un paciente reacciona frente a uno o más de los liberadores de formaldehído (por ejemplo, a bronopol o diazolidinil/imidazolidinil urea), pero no a formaldehído, se debe evitar aquel/los liberador/es de FA y no el formaldehído en sí mismo.

DeKoven JG et al. J Am Acad Dermatol. 2022 Apr;86(4):782-90.

DeKoven y otros elaboran un análisis de la enfermedad cutánea ocupacional y la dermatitis de contacto ocupacional en los pacientes norteamericanos a los que se realizó test epicutáneos entre 2001 y 2016. Los pacientes con enfermedad cutánea ocupacional fueron analizados según la frecuencia de reacciones alérgicas, su relevancia ocupacional, la localización de la enfermedad cutánea y las fuentes de exposición. Se registraron adultos demográficos, de ocupación e industriales. De los 38.614 pacientes evaluados, 4.471 (11,76%) presentaron una enfermedad cutánea ocupacional, de los que 3.150 (70,5%) presentaron una dermatitis de contacto. Los tipos de alérgenos ocupacionales más comunes fueron aceleradores de gomas, conservantes y bisfenol A (resina epoxi). Las manos (75,8%), los brazos (30%) y la cara (15,9%) fueron los lugares de aparición de la dermatitis más frecuentes. Las ocupaciones más afectadas por dicha patología fueron el sector servicios y operadores de maquinaria. Los autores indican que si bien su cohorte puede no reflejar la población trabajadora en general, el estudio ha servido para identificar alérgenos de ocupaciones comunes, fuentes de exposición y ocupaciones/industrias con cierto riesgo. Esta información puede ayudar al clínico a evaluar y a manejar a los pacientes con dermatitis de contacto ocupacional.

Tabla 44. Serie americana de dermatitis de contacto con los contactantes más frecuentemente implicados (2001-2016)

Allergens/allergen mixes	Number of patients with OSD tested	Total positive reactions	Occupationally relevant positive reactions				
			Number of patients	Occupational positives/patients tested (%)	Rank order	Occupational positives/total positives (%)	Rank order
Carba mix (3% pet)	4454	549	434	9.7%	1	79.1%	3
Thiuram mix (1% pet)	4460	536	429	9.6%	2	80.0%	2
Methylisothiazolinone (0.2% aq) *	1025	200	95	9.3%	3	47.5%	22
Bisphenol A Epoxy resin (1% pet)	4471	298	250	5.6%	4	83.9%	1
Diphenylguanidine (1% pet) *	1025	80	55	5.4%	5	68.8%	11
Formaldehído (2% aq) †	1023	116	40	3.9%	6	34.5%	34
Formaldehído (1% aq)	4470	433	174	3.9%	7	40.2%	24
Nickel sulfate hexahydrate (2.5% pet)	4438	809	170	3.8%	8	21.0%	44
Potassium dichromate (0.25% pet)	4458	260	161	3.6%	9	61.9%	13
2-hydroxyethyl methacrylate (2% pet) *	2461	113	83	3.4%	10	73.5%	5
Cobalt (ii) chloride hexahydrate (1% pet)	4442	449	144	3.2%	11	32.1%	36
4-phenylenediamine (1% pet)	4452	280	140	3.1%	12	50.0%	20
Methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone (0.1% aq)	4455	281	133	3.0%	13	47.3%	23
Glutaraldehyde (1% pet) ‡	3899	131	92	2.4%	14	70.2%	9

Tabla 45. Contactantes más frecuentes según el porcentaje de positivos de la muestra estudiada

1. Mezcla de carbas
2. Mezcla de tiuram
3. Metilisotiazolinona
4. Bisfenol A (resina epoxi)
5. Difenilguanidina
6. *Formaldehído*
7. Sulfato de níquel hexahidrato
8. Dicromato potásico
9. 2-hidroxietil metacrilato
10. Cloruro de cobalto hexahidrato
11. 4-fenilendiamina
12. Metilcloroisotiazolinona
13. Glutaraldehído

Herreros-Montejano F et al. Contact Dermatitis. 2022 Feb 19. doi: 10.1111/cod.14079

Este interesante estudio evalúa a trece trabajadoras de una cadena especializada en la venta de protectores de pantalla de teléfono. Todos los pacientes eran mujeres (edad media de 25 años) y presentaban una dermatitis de yema de dedos importante. Los datos de la etiqueta del pegamento de la pantalla es que contenía isobornil acrilato (IBOA), que es un fotoiniciador y, además, contenía un oligómero de poliuretano. La compañía informó a los autores que los componentes eran acrilato de poliuretano, metacrilato, ácido acrílico, hidroxietil metacrilato, propilmetoxi siloxano y el fotoiniciador 184. El acrilato de isobornil o IBOA y el DMAA (N,N-dimetilacrilamida) se estudiaron en ocho y en dos casos respectivamente, con resultados negativos. Un análisis químico reveló que contenían (acrilamida ACMO); metacrilato de isobornil (IBMA) y acrilato de lauril en una muestra de pegamento. A un total de siete pacientes se les estudió con diluciones de las sustancias y seis eran positivos a ACMO 0,5% en vaselina.

Como conclusiones del estudio, se ha evidenciado una oleada de casos de dermatitis de contacto ocupacional por ACMO incluido en un pegamento.

Silverberg JI et al. Contact Dermatitis. 2021 Jul;85(1):46-57.

Este trabajo evalúa la sensibilización alérgica en pacientes con eczema numular discoide de los datos de la cohorte de dermatitis de contacto norteamericana desde el año 2001 al año 2016.

Se realizó un análisis retrospectivo de 38.723 pacientes del grupo de estudio de dermatitis de contacto norteamericano. En general, 748 pacientes (1,9%) fueron diagnosticados de eczema numular; 23,9% presentaban un diagnóstico de dermatitis de contacto. La prevalencia de eczema numular no ha aumentado desde 2001 a 2016, aunque existen algunos factores como la edad y el sexo masculino, así como la raza asiática y de forma inversamente proporcional a los antecedentes de dermatitis atópica y polinosis. Los pacientes con eczema numular presentaban menos proporción de una o más reacciones alérgicas y menor probabilidad de una reacción positiva a múltiples alérgenos. Los contactantes más frecuentes fueron formaldehído al 2%, metiisotiazolinona, quaternium 15, mezcla de fragancias I y propilenglicol. El eczema nummular es una enfermedad heterogénea con distintos tipos de distribución lesional y un perfil de alérgenos relevantes, fundamentalmente el formaldehído y los liberadores de formaldehído. Casi uno de cada cuatro pacientes con eczema numular presentaban dermatitis de contacto alérgica.

Dr. José María Olaguíbel Rivera
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona



DIAGNÓSTICO Y CONTROL DEL ASMA: GUÍAS Y DOCUMENTOS CONCEPTUALES

Sheikh S et al. Thorax. 2022 Mar;77(3):292-4.

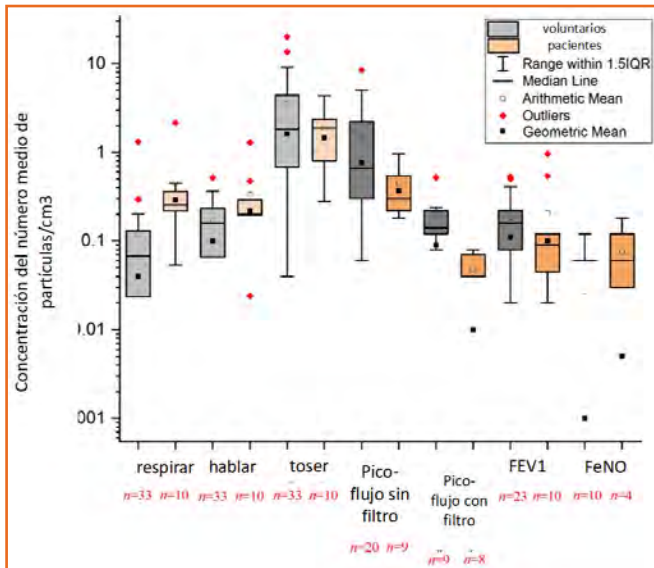
En este documento se evalúa la potencialidad de la generación de aerosoles que pudieran ser infecciosos durante los procedimientos de evaluación de la función pulmonar y que existen datos limitados sobre determinadas estrategias que ayuden a mitigar o reducir el riesgo del personal que las realiza. En este trabajo se evaluó tanto a voluntarios sanos como a pacientes con enfermedad pulmonar a los que se realizó una espirometría, pico-flujo y FeNO. Se evaluó la concentración de los aerosoles utilizando un medidor de partículas aerodinámicas y óptico. Se compararon los niveles de las concentraciones de aerosoles durante la respiración, el habla y la tos voluntaria. Las estrategias de contención incluyeron un filtro antivirico y una mascarilla de cara completo utilizado para el test del ejercicio (para reducir la tos inducida). Se realizaron 147 mediciones de 33 voluntarios sanos y de 10 pacientes con enfermedad pulmonar. La concentración de aerosoles fue mayor en las toses (1,45-1,61 partícula/cm³), seguida por pico-flujo sin filtro (0,37-0,76 partículas/cm³). El añadir un filtro antivirico al pico-flujo redujo la emisión de aerosoles por un factor de 10 sin afectar los resultados. De media, las toses produjeron 22 veces más aerosoles que la espirometría estándar y 56 veces más aerosoles en voluntarios sanos. Medir el FeNO no produce un aumento de aerosoles. Las mascarillas para el test de ejercicio cardiopulmonar redujeron la emisión de aerosoles al respirar, hablar y toser, de forma significativa. Las pruebas de función pulmonar

producen menos aerosoles que la tos voluntaria. Las mascarillas para realizar las pruebas cardiopulmonares pueden reducir la emisión de aerosoles de la tos inducida. Los filtros antiviricos estándar son suficientemente efectivos para permitir la realización de espirometrías y otras pruebas de función pulmonar.

Tabla 46. Producción de aerosoles según la actividad evaluada

	Voluntarios (n = 33) [concentración geométrica/cm³]	Pacientes (n = 10) [concentración geométrica/cm³]
Basal	<0,001	<0,001
Respiración	0,04	0,29
Hablar	0,10	0,22
Tos voluntaria	1,61	1,45
Pico-flujo (sin filtro)	0,76	0,37
Pico-flujo (con filtro)	0,09	0,01
FEV ₁	0,11	0,10
FeNO	<0,001	0,005
Prueba de ejercicio cardiopulmonar (respirando)	0,003	No realizado
Prueba ejercicios cardiopulmonar (hablando)	<0,001	No realizado
Prueba ejercicios cardiopulmonar (tos)	0,16	No realizado

A)



B)

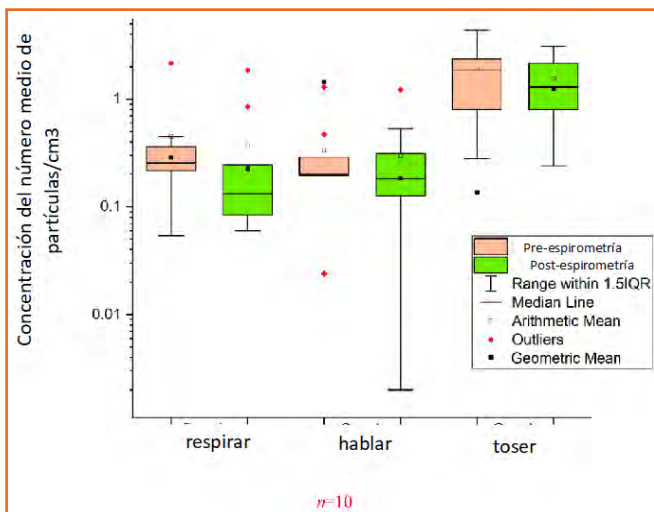


Figura 90. Concentración del número medio de partículas/cm³ de aerosol según la actividad.

A) Durante prueba de función pulmonar.

B) Antes y después de espirometría.

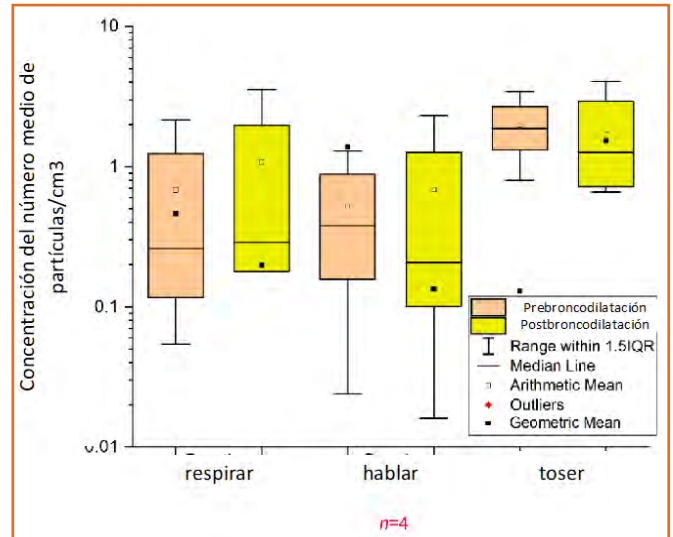


Figura 91. Partículas antes y después de la broncodilatación.

Vempilly JJ et al. JACI: In Practice 2022; 10: 250-6.

En este otro trabajo se evalúa la respuesta a la administración de broncodilatador en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La respuesta del volumen residual no se ha estudiado de forma formal en el asma. Para el estudio se reclutaron a pacientes adultos en tratamiento con asma al menos doce meses y se les realizó espirometría y pletismografía antes y tras administrar 360 mg de salbutamol. De los 120 pacientes, el 76% eran mujeres y el 64% caucásicos, 32% de raza hispana y el 13% afroamericanos. La edad media fue de 52 ± 15 años. El porcentaje de cambio del volumen residual fue de $-7,74 \pm 14$. Aquellos pacientes con el FEV₁ basal más bajo mostraron una mejor tasa media de respuesta. Se define, por tanto, una respuesta significativa del volumen residual como aquella de $-7,74\%$ y $\pm 12\%$ y ≥ 200 ml para definir la respuesta de FEV₁. Se halló que hasta el 37% de los pacientes mostraron una respuesta aislada del volumen residual comparado con el 6% de respuesta del FEV₁ aislado y con el 14% de ambos FEV₁ y RV. Se halló una correlación entre la respuesta del FEV₁ y la respuesta del volumen residual. La respuesta del RV se asoció de forma significativa al score de sibilancias ($p = 0,006$) y de disnea ($p = 0,029$). Los autores invitan a realizar la prueba de respuesta del volumen residual en la espirometría

para mejorar la identificación de la obstrucción de las vías aéreas reversible en el asma.

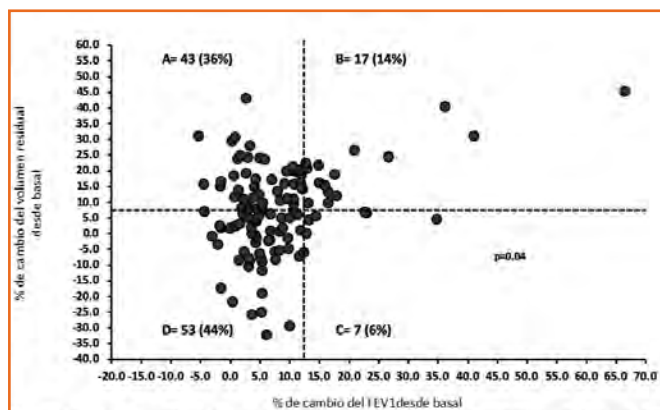


Figura 92. Evaluación de los cambios de FEV₁ y de RV tras la broncodilatación.

Cuadrante A: respuesta del volumen residual pura. B: respuesta del FEV₁ y del volumen residual. C: respuesta pura del FEV₁. D: ausencia de respuesta del FEV₁ y del volumen residual;

Thamrin C et al, on behalf of the authors of the ERS Technical Standards for Respiratory Oscillometry.

Los autores indican que los puntos de corte de respuesta a los broncodilatadores en adultos y en niños deben ser diferentes, como se especifica en la siguiente tabla.

Tabla 47. Variables evaluadas de la oscilometría de impulsos en relación a la respuesta broncodilatadora

	Adultos	Niños
Rrs5	-32%	-40%
Xrs5	-44%	50%

Coker RK et al. Thorax. 2022 Apr;77(4):329-50.

Estos autores indican el interés en la prueba de hipoxia para predecir el grado de hipoxemia durante el vuelo en avión, aunque puede ser una prueba costosa en términos de equipamiento. El documento va dirigido a personas con enfermedades respiratorias que estén planificando realizar un viaje en avión, incluyendo a aquellos que se hayan recuperado de una crisis. Aporta información no solo a pacientes, sino a cuidadores, grupos de apoyo, líneas aéreas y servicios médicos de las mismas.

El documento de la Sociedad Británica de Respiratorio va dirigido específicamente a pacientes con las siguientes patologías:

- Obstrucción al flujo aéreo: asma y EPOC.
- Displasia broncopulmonar.
- Fibrosis quística.
- Bronquiectasias.
- Enfermedad respiratoria restrictiva (enfermedad intersticial, enfermedades musculares y torácicas).
- Efusión pleural y neumotórax.
- Cirugía torácica u otras intervenciones.
- Infecciones respiratorias.
- Síndrome de apnea hipopnea del sueño y síndrome de obesidad hipoventilación.
- Tromboembolismo venoso.
- Hipertensión pulmonar.
- Cáncer de pulmón y mesotelioma.
- Hiperventilación y síndrome disfuncional.

Todo paciente debe evaluarse por un médico que realice la historia clínica y una exploración física adecuada. La historia debe incluir: síntomas, capacidad de ejercicio basal, historia de exacerbaciones recientes, tratamientos y experiencias de viajes previos. En cuanto al viaje: número y duración del viaje (incluir si es por el día o por la noche); paradas previstas y destino (calidad del aire, altitud y centros médicos disponibles), tiempo fuera de domicilio.

Niños:

- A término: >37 semanas: volar tras una semana de nacimiento si están sanos.
- Prematuros (<37 semanas) con/sin historia de enfermedad respiratoria que no hayan cumplido la fecha de parto en el momento del vuelo deberán tener oxígeno disponible en el vuelo. La prueba de hipoxia puede no servir en este grupo. Si el viaje en avión es indispensable, deben viajar con oxígeno a bajo flujo (mínimo 1 l/min).

- Los niños menores de un año con antecedentes de problemas respiratorios deben acudir a un pediatra especialista en respiratorio y se debe valorar realizar el test de la hipoxia. Aquellos con una $SpO_2 < 85\%$ en la prueba de la hipoxia deberían disponer de oxígeno durante el vuelo. Los pediatras deben indicar a los padres que el sueño o la infección respiratoria puede reducir la saturación en este tipo de pacientes.
- Los niños con enfermedad respiratoria crónica que sean capaces de realizar una espirometría y tengan un $FEV_1 < 50\%$ del predicho deben realizar la prueba de la hipoxia.
- Aquellos niños que hayan requerido un soporte de oxígeno en los últimos seis meses deberán ser evaluados por un pediatra que valorará realizar la prueba de la hipoxia.

En el documento se indican los pacientes que requieren prueba de hipoxia:

- Pacientes con EPOC y $SpO_2 \leq 95\%$, $MRC\ score \geq 3$ o desaturación $< 84\%$ en el test de la marcha y en los que haya sospecha de hipercapnia.
- Bebés y niños con antecedentes de afección respiratoria neonatal o existencia de enfermedad pulmonar crónica con FEV_1 permanentemente $< 50\%$.
- Adultos y niños con asma grave, con síntomas persistentes y/o exacerbaciones frecuentes a pesar de un tratamiento adecuado independientemente del SpO_2 a nivel del mar.
- Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial en los que la SpO_2 baja a $< 95\%$ con el ejercicio y aquellos en los que al descansar a nivel del mar tengan una $(PaO_2) \leq 9,42\ kPa$ o un $TLCO \leq 50\%$.
- Aquellos pacientes con debilidad muscular respiratoria o con deformidad de la pared torácica en los que la FVC sea $< 1\ l$.
- Aquellos con hipercapnia actual o previa y aquellos con riesgo de hipercapnia o que estén utilizando medicación que pudiera producir una depresión respiratoria.

- Los pacientes con un fallo respiratorio de tipo 2 que tengan oxigenoterapia desde hace tiempo. No obstante, si no existe evidencia de hipercapnia, parece razonable recomendar un aumento del flujo de O_2 en 2 l/min durante el vuelo, siempre que el equipo pueda realizarlo.

Resultados de la prueba de hipoxia:

- $PaO_2 \geq 6,6\ kPa$ ($\geq 50\ mmHg$) o $SpO_2 \geq 85\%$ durante el vuelo: no requieren oxígeno.
- $PaO_2 < 6,6\ kPa$ ($< 50\ mmHg$) o $SpO_2 < 85\%$ durante el vuelo: requieren oxígeno.
- En caso de requerirlo, monitorizar el oxígeno para mantener una $PaO_2 \geq 6,6\ kPa$ o $SpO_2 \geq 85\%$ en adultos, o $SpO_2\ 90\%$ en los niños de un año o más.

En relación al asma:

- El paciente debe ser evaluado antes del viaje, con especial atención a la técnica de inhalación y dejar de fumar.
- Toda la medicación debe llevarse en el equipaje de mano y la medicación aliviadora, como el salbutamol y los espaciadores deberán estar a mano.
- Los pacientes que tengan prescritos autoinyectores de adrenalina deberán tenerlos a mano.
- En el caso de exacerbaciones durante el vuelo, debe administrarse el inhalador de rescate al paciente, valorando utilizar cámara espaciadora.
- El pasajero deberá alertar a la tripulación si los síntomas no responden al uso de inhalador o si vuelven a aparecer rápidamente.
- Si el pasajero no tiene su propio inhalador o no lo tiene accesible, la aerolínea puede incluir un inhalador en el kit médico. Habitualmente los kits no incluyen cámaras espaciadoras.
- Los pacientes con asma grave deben consultar con el especialista en respiratorio antes del vuelo y deben considerar llevar corticoide oral en su equipaje de mano añadido a su medicación habitual.

- Los pasajeros con asma deben llevar su plan de acción para el asma (impreso o en su dispositivo móvil).
- La alergia alimentaria afecta hasta al 8,5% de los niños y de los adultos con asma y el asma es un factor de riesgo para presentar una anafilaxia grave o fatal.
- Se deben limpiar las bandejas y las manos e informar a la tripulación de las alergias alimentarias para ingerir comidas que sean seguras.

Prueba de hipoxia

La prueba se realiza inspirando una mezcla de gases que contenga un 15% de oxígeno, que aporta una PO_2 similar al aire respirado a la máxima presión de cabina permitida según la altitud (2.438 m u 8.000 pies). Se realiza en una unidad especializada en fisiología respiratoria. El consenso es recomendar oxígeno si la PaO_2 baja por debajo de 6,6 kPa (50 mmHg) o si la SpO_2 baja del 85%.

Los resultados de la prueba de hipoxia no predicen los síntomas durante el viaje en avión. Los síntomas no derivan directamente de la hipoxemia, pero sí de una combinación de una mecánica respiratoria no adecuada y de una reserva respiratoria reducida, alterando la respuesta de la hipoxemia. Los síntomas son más frecuentes en el caso de presentar disnea a nivel del mar. Existe limitada evidencia que permita sugerir que aquellos pacientes que se desaturen con la prueba de hipoxia y que hayan presentado síntomas respiratorios durante un vuelo puedan evitar dichas dolencias utilizando oxígeno. En ocasiones, los síntomas pueden derivarse de la ansiedad al volar.

En general, la evidencia de las últimas dos décadas sugiere que el 65% de las emergencias durante un vuelo se debieron a exacerbaciones de condiciones previas, siendo los problemas respiratorios los más comunes, ascendiendo a un 50% el asma o las presentaciones tipo asma.

Para la disnea funcional:

- Estos pacientes deben acudir a un especialista en fisioterapia respiratoria para recibir consejos sobre manejo de los síntomas antes del viaje.
- Además, las personas con ansiedad deben ser evaluadas antes de viajar y que estén utilizando de forma adecuada su medicación, recomendándoles ansiolíticos de acción corta.
- Se deben descartar otras patologías que produzcan disnea y que sean amenazantes para la vida.
- Si la pérdida de aire no tiene un origen claro, debe administrarse oxígeno durante el vuelo y no se recomienda dar una bolsa para recircular el aire.

Lukaszewicz R et al. Allergy 2021.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad pulmonar en la que sucede una hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus fumigatus* (Af) causada por una inhalación repetida de esporas en hospedadores susceptibles. Su identificación no siempre es sencilla y su diagnóstico retardado y su ausencia de tratamiento causa una pérdida de función pulmonar y algunas complicaciones, como la fibrosis pulmonar o bronquiectasias.

A continuación, se presenta el algoritmo de diagnóstico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y de la micosis broncopulmonar alérgica.

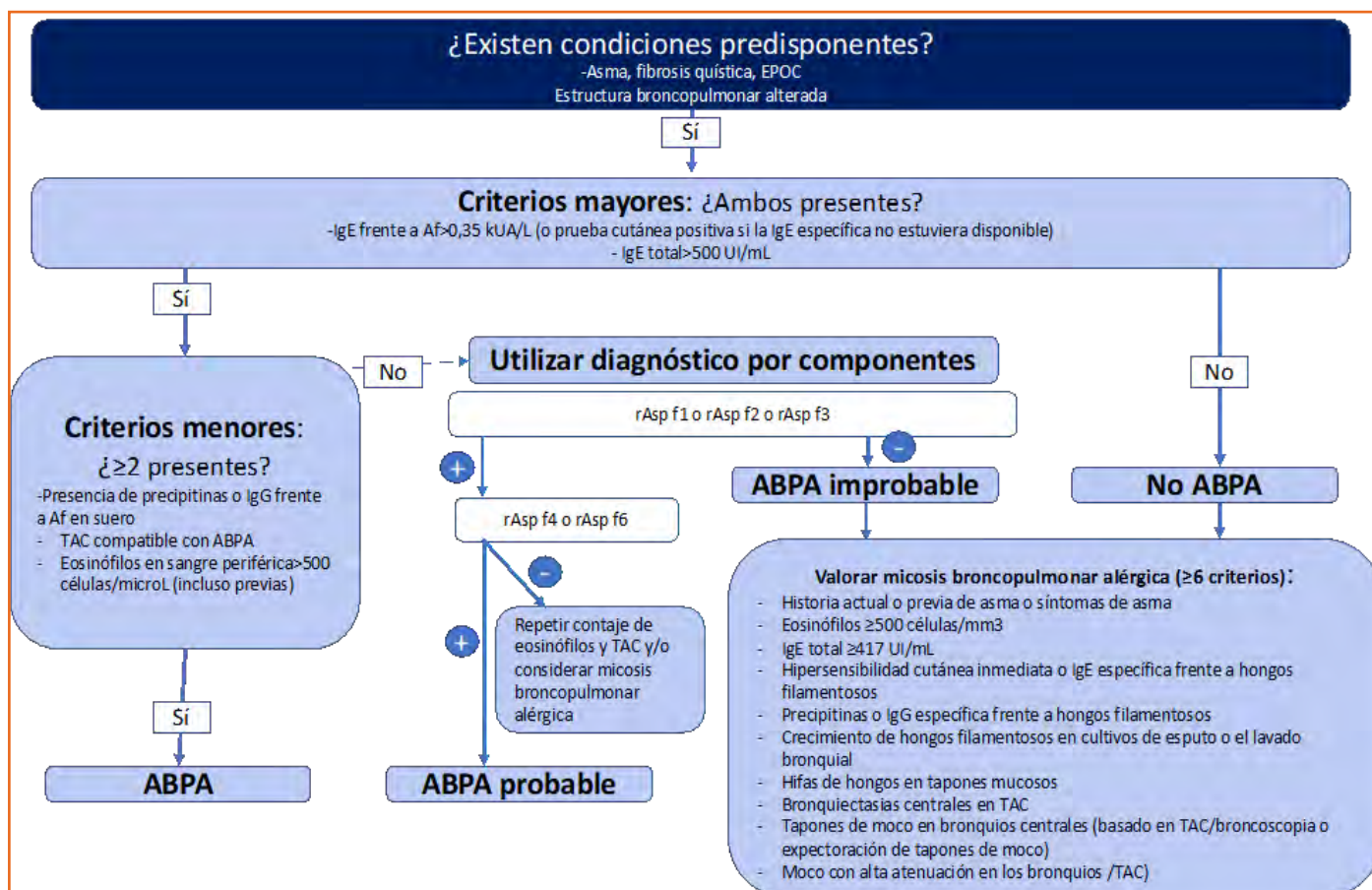


Figura 93. Algoritmo de diagnóstico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y de la micosis broncopulmonar alérgica.

CONTROL Y GRAVEDAD

Izadi N et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2021. May 24;204(7):776-87.

El programa denominado *The Childhood Asthma Management Program (CAMP)* es el mayor programa y el ensayo clínico de asma más prolongado en el tiempo, realizado en niños entre 5-12 años con asma leve a moderada. Evaluaron a 682 participantes del programa con datos analizables en la adolescencia tardía (17-19 años) y en la adultez temprana (21-23 años).

Se analizaron las características clínicas, los biomarcadores y la función pulmonar predictiva de persistencia de asma grave. En la adolescencia tardía y la adultez temprana entre el 12% y el 19% de los pacientes presentaban asma grave, respectivamente; solo el 6% eran graves en ambos periodos. Por cada

5% de descenso en el índice FEV₁/FVC posbroncodilatador, la probabilidad de persistencia de asma grave se aumentaba 2,36 veces (IC del 95%: 1,70-3,28; p <0,0001). Para los participantes cuya madre hubiera fumado durante el embarazo, la probabilidad de persistencia de asma grave aumentaba 3,17 veces (IC del 95%: 1,18-8,53, p = 0,02). La disminución del crecimiento pulmonar se asociaba significativamente con la persistencia de asma grave comparado con un crecimiento normal.

Las conclusiones fueron que la función pulmonar y el hábito tabáquico materno durante el embarazo fueron predictores significativos del asma grave desde la adolescencia tardía a la adultez temprana. Todas aquellas intervenciones para preservar la función pulmonar pueden preservar la progresión de la enfermedad.

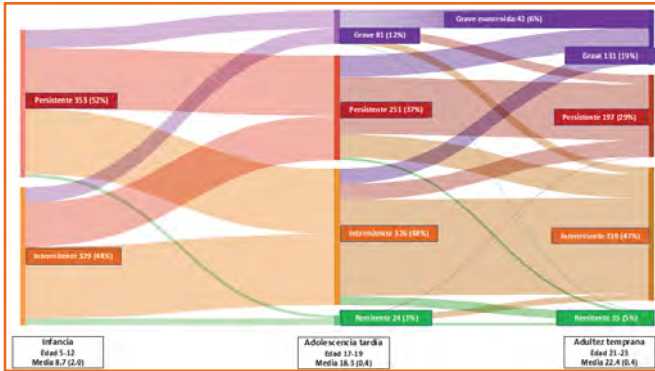


Figura 94. Diagrama de Sankey de los cambios en la gravedad del asma, demostrando la proporción de pacientes con cada categoría de gravedad de asma a lo largo del tiempo: a nivel basal en la infancia, la adolescencia tardía y la adultez temprana. La gravedad del asma es una entidad dinámica desde la infancia a la adultez temprana. La gravedad mantenida es aquella en la que el asma grave persistió desde la adolescencia tardía a la adultez temprana.

Los factores predictores de la persistencia de asma desde la adolescencia tardía a la adultez temprana fueron los siguientes (tabla X).

Tabla 48. Factores predictivos de la persistencia de asma grave desde la adolescencia tardía a la adultez temprana

Característica	Persistencia de asma grave [OR (IC 95%)]	Valor de p
Índice de FEV ₁ /FVC posbroncodilatador	0,84	<0,0001
Hábito tabáquico durante el embarazo	3,17	0,02
Asma parental	2,09	0,06
Fiebre del heno	0,50	0,09

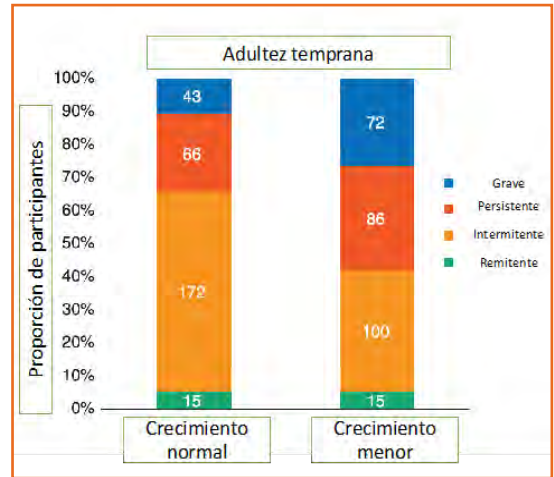
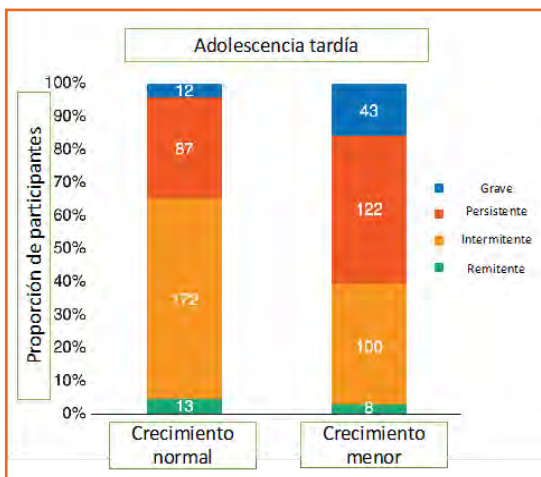


Figura 95. Gravedad del asma según la trayectoria de la función pulmonar. La distribución de participantes con asma remitente, intermitente, persistente y grave es distinta entre los participantes con crecimiento pulmonar normal que aquellos con reducción del crecimiento. Los patrones de crecimiento fueron: crecimiento normal (crecimiento de FEV₁ casi siempre por encima del percentil 25) versus crecimiento menor (crecimiento de FEV₁ casi siempre por debajo del percentil 25) y declive temprano (descenso más temprano del esperado en el FEV₁) vs. no descenso.

Khatri SB et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Nov 15;204(10):e97-e109.

Un panel de expertos americanos en respiratorio evaluaron la evidencia sobre la utilidad del uso del FeNO a la hora de influir en el manejo del asma. El panel de expertos recomienda, dado el bajo grado de la evidencia, utilizar de forma condicional el uso de FeNO como una técnica añadida al manejo habitual del asma. Esta recomendación se basa en el balance beneficioso de la intervención, la aceptabilidad, facilidad, disponibilidad y los costes.

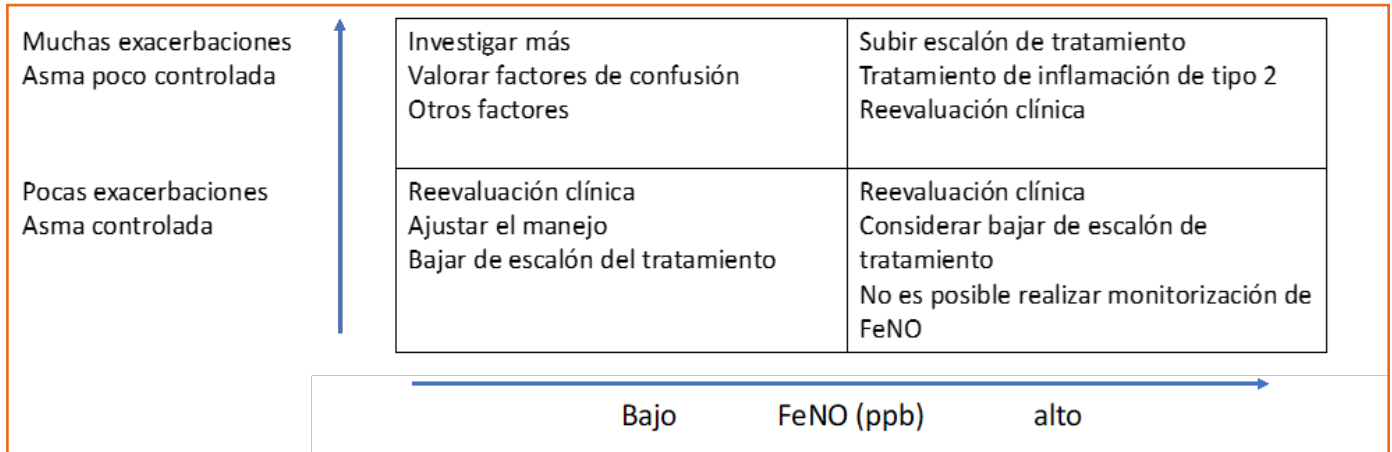


Figura 96. Mapa conceptual del uso del FeNO para guiar las decisiones del tratamiento para pacientes con asma. La decisión de actuar según un nivel específico de FeNO en cada paciente requiere que el médico combine la evaluación de los síntomas y la probabilidad de beneficio, teniendo en cuenta las variables con relevancia clínica y los resultados esperados, y teniendo en cuenta los posibles riesgos de exacerbación.

Couillard S et al. Thorax 2022; 77: 199-202.

La reducción del riesgo de las crisis de asma es un objetivo crucial para el manejo del asma. Los autores proponen una escala de riesgo para predecir crisis de asma basada en el conteo de eosinófilos en sangre periférica y de óxido nítrico exhalado. La estratificación del nivel de los biomarcadores fue extraída

de diferentes estudios, como Noel STAR, CAPTAIN, QUEST, PATHWAY, STRATPS 1-2 y DREAM, con una población total de 3.051 pacientes. Se utilizaron todos estos datos para predecir las crisis de asma para diferentes grupos de pacientes. La escala resultante muestra una prometedora herramienta para predecir las crisis de asma.

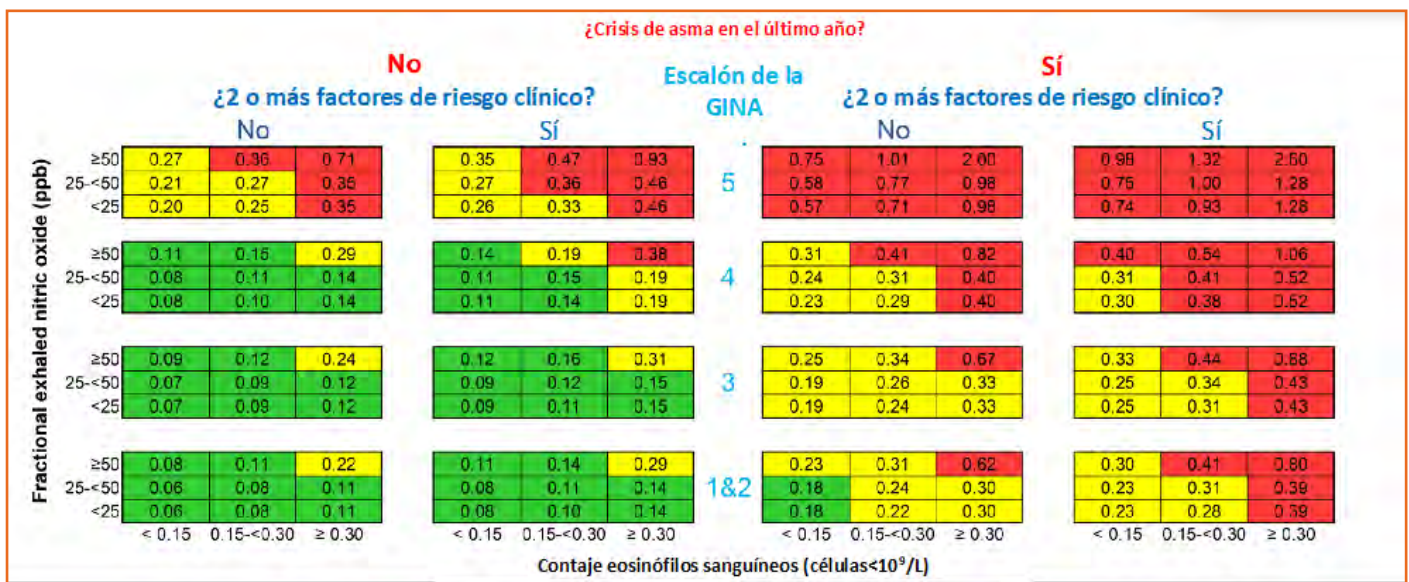


Figura 97. Prototipo de la escala de riesgo para el asma. Los números incluidos en cada casilla son las predicciones de las tasas de crisis de asma para los pacientes de 12 años en adelante si no se modifica el tratamiento. Se define la crisis de asma como un episodio agudo de asma que requiere el uso de corticoides sistémicos ≥ 3 días y/o hospitalización. El conteo de eosinófilos puede ser contemporáneo o bien el resultado más alto en los últimos doce meses. El nivel de FeNO es contemporáneo.

Los factores de riesgo se definen según la guía GINA: mal control de síntomas ($ACQ \geq 1,5$), pobre función pulmonar (FEV_1 200 dosis de salbutamol/mes), intubación o ingreso en UCI, comorbilidades (una de las siguientes: rinosinusitis crónica, obesidad, enfermedad psiquiátrica) y exposiciones ambientales (una de las siguientes: hábito tabáquico, alérgeno y contaminación).

Los eosinófilos en sangre y el nivel de FeNO proporcionan información pronóstica adicional y complementaria. El FeNO refleja la actividad de tipo 2 y la activación quimiotáctica a las vías aéreas, mientras que los eosinófilos en sangre reflejan la cantidad de células efectoras disponibles y de IL-5 circulante. Los *scores* de síntomas no se correlacionan con la inflamación de las vías aéreas ni con la limitación de flujo aéreo y no predicen las exacerbaciones cuando se evalúa el fenotipo inflamatorio.

En el trabajo se habla de que existen ciertas inconsistencias entre el nivel de FeNO y el riesgo de presentar crisis de asma en la población con asma leve, que podría reflejar un tamaño muestral insuficiente. Sin embargo, existen diferencias en el mecanismo de crisis de asma y en el valor pronóstico del FeNO en la población tratada con corticoides inhalados.

Kraft M et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. Eur Respir J. 2021; 58.

Las tasas de exacerbaciones de asma anuales fueron evaluadas en relación a las características de los pacientes, hallándose que las siguientes variables estaban relacionadas: exacerbaciones frecuentes o graves en los últimos doce meses, poliposis nasal, mantenimiento de corticoides orales, raza asiática y vivir en una región occidental o asiática. La tasa anual de exacerbaciones de asma aumenta en los pacientes con niveles elevados de eosinófilos y de FeNO, sucediendo en aquellos con ≥ 300 eosinófilos/ μL y con un FeNO ≥ 50 ppb. No se halló asociación con la concentración basal de IgE. Combinar los criterios de inflamación de tipo 2 de los eosinófilos y de FeNO tiene valor pronóstico. Las conclusiones del estudio fueron que los antecedentes de exacerbaciones, el uso de corticoides de mantenimiento, la poli-

posis nasal, la raza asiática, la elevación de los niveles de eosinófilos y de FeNO (particularmente cuando se combina y/o se cumplen criterios de inflamación tipo 2) se asocian a un mayor riesgo de exacerbaciones en los pacientes con asma grave no controlada.

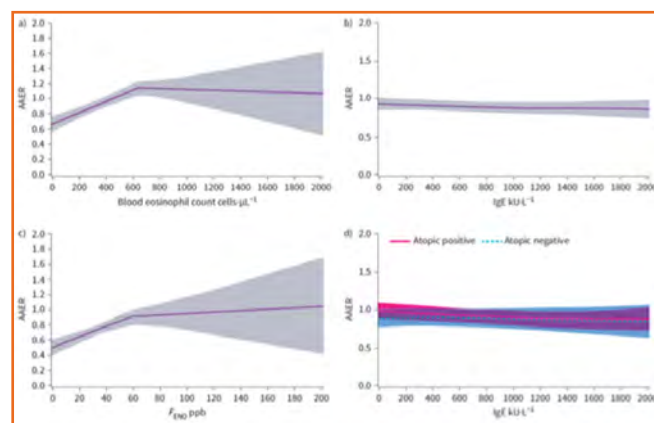


Figura 98. Efecto de las concentraciones de los diferentes biomarcadores en la tasa anual de exacerbaciones de asma.

- A) Contaje de eosinófilos.
- B) Concentración sérica de IgE.
- C) FeNO (ppb).
- D) Concentración sérica de IgE con estatus atópico.

Tabla 49. Tasa de exacerbación de asma anual según niveles de FeNO y de eosinófilos en sangre

		Eosinophils cells μL^{-1}		
		<150	≥ 150 –<300	≥ 300
F_{ENO} ppb	<20	0.58 (65/211, 30.8%)		
	≥ 20 –<50	0.58 (157/467, 33.6%)		
	≥ 50	0.83 (125/312, 40.1%)		1.00 (45/108, 41.7%)

Tasa de exacerbación de asma anual según los niveles de FeNo y de eosinófilos en sangre. Los datos están representados como AAER [número de pacientes que presentaron una exacerbación/número de pacientes por subgrupo (porcentaje de pacientes con una exacerbación) en el grupo placebo].

En esta cohorte de pacientes con asma grave no controlada, los antecedentes de exacerbación, el uso mantenido de corticoides orales, las características clíni-

co-demográficas de los pacientes, la región geográfica, el número de eosinófilos a nivel basal y los niveles de FeNO basales fueron predictores relevantes del riesgo de exacerbación. Se objetivó un aumento del riesgo en los pacientes que presentaban una combinación de inflamación T2 según la guía GINA para los eosinófilos y para FeNO. Además, la persistencia en las elevaciones de FeNO y de eosinófilos se asociaba con mayor riesgo de exacerbación de asma que los valores que fluctuaron durante el periodo de observación de un año.

FARMACOTERAPIA

Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma. *Jama* 2021; 325: 2466.

En esta revisión sistemática y metanálisis que abarca veinte ensayos clínicos controlados y 11.894 pacientes, la triple terapia (ICS, LABA y LAMA), comparada con la terapia doble (ICS + LABA), se asociaba significativamente con menos exacerbaciones de asma grave (ratio de riesgo 0,83) y con una ligera mejoría del control del asma, sin diferencias en la calidad de vida o efectos adversos. Hasta la fecha añadir los antagonistas muscarínicos de acción prolongada a los corticoides inhalados y a los agonistas β_2 de acción prolongada para el asma moderada a grave no quedaba del todo clara. Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos, comparando la doble terapia frente a la triple terapia en pacientes con asma moderada a grave. Se evaluaron los siguientes aspectos: exacerbaciones graves, control del asma (ACQ-7, con una diferencia mínima clínicamente importante de 0,5), calidad de vida (utilizando el AQLQ), la mortalidad y los efectos adversos.

Se trata de veinte ensayos clínicos controlados, utilizando tres tipos de LAMA, incluyendo a 11.894 niños y adultos (edad media de 52 años, 9-71 años de rango y 57,7% mujeres). Se observó, con un alto nivel de evidencia, que la triple terapia frente a la doble terapia se asociaba de forma significativa con una reducción en el riesgo de exacerbación grave y una mejora en el control del asma. No hubo diferencias en la calidad de vida relacionada con el asma;

diferencia media de la escala de ACQ-7 de -0,04 y del *score* AQLQ de 0,05, ni de la mortalidad entre la terapia triple y la doble. La triple terapia se asociaba de forma significativa con la presencia de boca seca y disfonía, aunque no hubo diferencias en relación a los eventos adversos graves entre grupos.

Las conclusiones del estudio es que tanto en los niños (6-18 años) como en los adultos con asma moderada a grave, la triple terapia, comparada con la doble terapia, se asociaba de forma significativa con menores exacerbaciones graves de asma y mejoras modestas en el control del asma sin diferencias significativas en la calidad de vida o en la mortalidad.

Sicras-Mainar A et al. *BMJ Open* 2022; 12: e053964.

En este trabajo de Sicras-Mainar se evaluó de forma retrospectiva una cohorte durante un año mediante la historia clínica electrónica. Los pacientes incluidos presentaban una edad de ≥ 18 años que habían comenzado el tratamiento con un ICS/LABA [propionato de fluticasona/salmeterol (FP/SAL), beclometasona/formoterol (BDP/FORM), budesonida/formoterol (BUD/FORM), furoato de fluticasona /vilanterol (FF/VI) y propionato de fluticasona /formoterol (FP/FORM)]. Las variables principales de estudio fueron: persistencia, tasa de posesión de medicación y exacerbaciones. Se reclutaron 3.203 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 52,2 años y el 60,8% eran mujeres, presentando asma persistente moderada el 44,9%. La persistencia de tratamiento fue de media el 61,7%, constituyendo los siguientes porcentajes desglosados por combinación FP/SAL: 60,7%, BDP/FORM: 61,2%, BUD/FORM: 60,3%, FF/VI: 66,7% and FP/FORM: 67,6% ($p = 0,046$). La tasa de posesión de la medicación fue FP/SAL: 74,3%, BDP/FORM: 73,8%, BUD/FORM:

74,6%, FF/VI: 79,4% y FP/FORM: 80,6% ($p = 0,028$). La tasa de mortalidad fue del 2,9%. Por grupo de tratamiento, las exacerbaciones fueron: FP/SAL: 21,9% (IC del 95%, 19,3% a 24,5%), BDP/FORM: 22,2% (IC del 95%, 19,5% a 24,9%), BUD/FORM: 22,8% (IC del 95%, 19,9% a 25,7%), FF/VI: 17,9% (IC del 95%, 14,9% a 20,7%) y FP/FORM: 16,0% (IC del 95%, 12,2% a 19,3%), $p = 0,036$.

Los pacientes que utilizaron el tratamiento con FP/FORM y con FF/VI *versus* FP/SAL, BDP/FORM y BUD/FORM presentaron más adhesión al tratamiento (en términos de persistencia) y menores tasas de exacerbaciones.

En las siguientes tablas 50 y 51 se describen las características clínico-demográficas de los pacientes.

Tabla 50. Características clínico-demográficas de los pacientes

Study groups	FP/SAL	BDP/FORM	BUD/FORM	FF/VI	FP/FORM	P value
Patients, n (%)	996 (31.1)	917 (28.6)	802 (25.0)	263 (8.2)	225 (7.0)	
Medication use, %						
Oral corticosteroids	24.6	22.8	26.7	25.5	24.9	0.465
Oral corticosteroids for chronic use	22.0	18.5	20.2	18.6	18.7	0.373
Systemic antibiotics	10.0	9.2	10.1	10.3	10.1	0.959
Short-acting beta-2 agonists	90.0	93.0	91.2	89.5	92.2	0.221
Long-acting anticholinergics	17.0	15.2	13.8	16.0	13.8	0.414
Systemic beta-2 agonists (xanthines)	3.8	3.5	3.2	5.7	3.1	0.431
Leukotriene receptor antagonists	17.7	17.4	19.5	17.5	19.6	0.782
Biologicals: omalizumab	1.3	1.4	1.2	1.5	1.3	0.997
Inhaled corticosteroid doses, %						
Low	10.5	9.8	10.1	11.1	10.7	
Medium	47.1	46.5	45.0	46.2	47.1	
High	42.4	43.7	44.9	42.7	42.2	0.547
Other variables						
Time from diagnosis, years	12.5 (4.5)	12.7 (4.4)	12.8 (4.2)	12.6 (3.9)	12.3 (3.9)	0.373
Treatment possession, months	8.9 (3.6)	8.9 (3.4)	9.0 (3.3)	9.6 (3.3)*	9.7 (3.1)*	0.046
Duration of treatment, months	9.9 (3.5)	9.7 (3.6)	10.0 (3.5)	10.2 (3.4)*	10.3 (3.2)*	0.036
Medication possession rate, %	74.3	73.8	74.6	79.4*	80.6*	0.028
95% CI	71.6 to 77.0	70.5 to 76.3	71.6 to 77.6	74.5 to 84.3	75.4 to 85.8	
Treatment persistence, months						
6	81.9%	81.2%	82.4%	86.0%*	87.6%*	0.014
12	60.7%	61.2%	60.3%	66.7%*	67.6%*	0.046
Death, %	3.0	2.7	3.1	2.3	2.7	0.954

Tabla 51. Características socio-demográficas de los pacientes

Study groups	FP/SAL	BDP/FORM	BUD/FORM	FF/VI	FP/FORM	P value
Patients, n (%)	996 (31.1)	917 (28.6)	802 (25.0)	263 (8.2)	225 (7.0)	
Follow-up period (1 year)						
Exacerbations, %	21.9	22.2	22.8	17.9*	16.0*	0.036
Mean exacerbations	0.4 (0.8)	0.4 (0.8)	0.4 (0.8)	0.3 (0.8)	0.3 (0.8)	0.087
Number of exacerbations/year, %						
0	78.1	78.3	77.2	82.1	84.0	
1	15.0	14.9	13.8	9.9	7.1	
2	2.9	2.6	5.5	1.9	5.3	
3+	4.0	4.1	3.5	6.1	3.6	<0.001
Patients with exacerbations, %						
Mild-moderate	20.1	21.7	22.2	17.5*	16.0*	<0.001
Severe (hospital admission)	7.9	6.0	7.9	6.8	4.0*	<0.001
Previous year (preindex)						
Exacerbations, %	28.7	28.1	28.9	25.5	25.3	0.698
Mean exacerbations	0.5 (0.9)	0.5 (0.9)	0.5 (0.9)	0.5 (1.0)	0.4 (0.9)	0.973
Number of exacerbations/year (%)						
0	71.3	71.9	71.1	74.5	74.7	
1	17.1	15.3	15.1	14.1	15.6	
2	5.9	8.4	9.1	3.0	2.7	
3+	5.7	4.5	4.7	8.4	7.1	<0.001
Patients with exacerbations, %						
Mild-moderate	27.5	27.4	28.7	24.1	25.4	0.111
Severe (hospital admission)	11.7	10.8	12.2	10.6	10.7	0.217
Differences between the two periods, %						
Exacerbations	-6.8	-5.9	-6.1	-8.6*	-9.3*	0.037
Mild-moderate	-7.4	-5.7	-6.5	-7.6	-8.4	0.282
Severe (hospital admission)	-3.8	-4.8	-4.4	-5.8*	-6.7*	0.044

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Brusselle G et al. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386: 157-71.

En este trabajo, comentado previamente en la sección del Dr. Santiago Quirce, se propone un algoritmo de decisión en base a una serie de criterios.

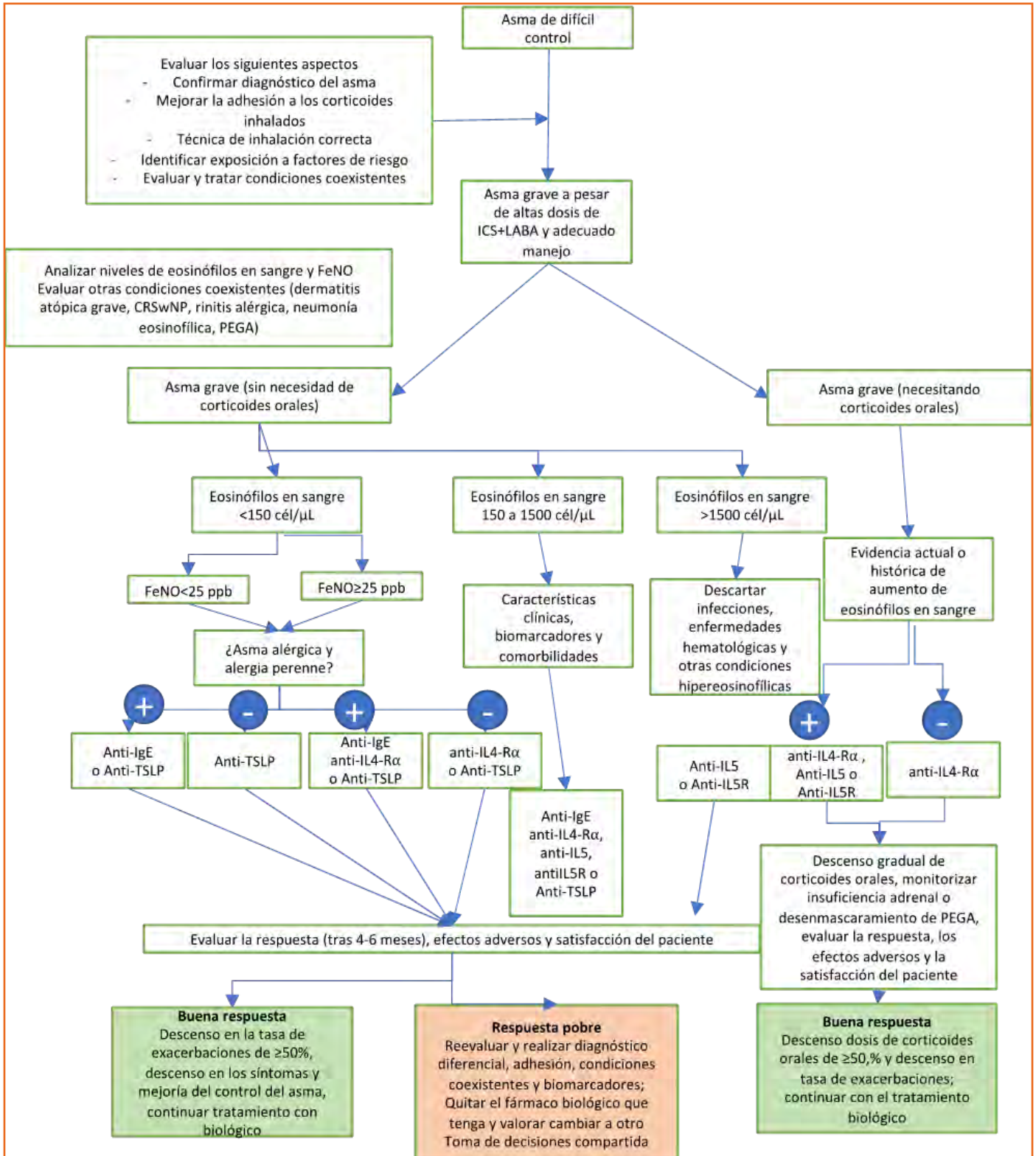


Figura 99. Algoritmo de decisión para el uso de fármacos biológicos para el asma.

Upham JW et al. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2021;9(11):3997-4004.

Se realizó un proceso delphi, contando con 81 especialistas (neumólogos y alergólogos) en el que se definió el concepto de superrespondedor para los pacientes con asma grave, que debería estar basado en la mejoría de tres o más criterios (al menos dos de los cuales deben ser criterios mayores) y deben ser evaluados durante doce meses.

Tabla 52. Concepto de paciente súperrespondedor a fármacos biológicos para el asma

Criterios mayores	Criterios menores
Eliminación de exacerbaciones	Reducción del 75% de exacerbaciones
Mejoría de control del asma (mejoría de $\geq 2x$ de la diferencia clínica mínimamente importante)	Asma bien controlada (ACQ $< 1,0$ o ACT > 19)
Cese de los corticoides orales de mantenimiento (o evitar insuficiencia adrenal)	Mejoría de ≥ 500 ml de mejoría de FEV ₁

Kavanagh JE et al. Chest. 2021 Feb;159(2):496-506.

En este trabajo se evaluaron determinadas variables de 133 pacientes de asma grave eosinofílica que estaban en tratamiento con benralizumab. En cada visita se registró la historia de exacerbaciones, el uso de corticoides orales, los valores espirométricos y los *scores* de ACQ6 y miniAQLQ. La respuesta al tratamiento se definió con una reducción del 50% en la tasa anual de exacerbaciones o en la toma de corticoides orales tras 48 semanas de tratamiento. Se definió superrespuesta a aquella que presentaba 0 exacerbaciones y no utilización de corticoides orales.

Se incluyeron 133 pacientes en el análisis y, a las 48 semanas, se objetivó una reducción de la tasa de exacerbaciones del 72,8%, de 4,92 por año el año previo al inicio de benralizumab a 1,34 al año ($p < 0,001$), incluyendo a 57 pacientes (43,8%) que estuvieron libres de exacerbaciones con benralizumab. El uso de prednisolona cayó de 10 mg en el 56,9% a 0 y un 51,4% pudo suspender completamente el tratamiento con corticoides orales. Se objetivaron

mejoras significativas en los *scores* ACQ6 y miniAQLQ y el FEV₁. Un 39% tuvieron la definición de superrespondedor y un 86% fueron respondedores.

Las variables que determinaron el ser superrespondedor fueron: fenotipo eosinofílico y enfermedad menos grave. Un 13,8% de los pacientes no respondieron a benralizumab. En dichos pacientes se objetivó una infección de las vías aéreas y un aumento de la eosinofilia en relación a la generación de anticuerpos.

Como conclusión del estudio, en una cohorte amplia de pacientes con asma grave eosinofílica, el benralizumab logró una mejora significativa en todos los parámetros clínicos, en un gran porcentaje de pacientes.

Jackson DJ et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jun;10(6):1534-44.e4.

Este estudio retrospectivo compara las variables clínicas antes y después del inicio de benralizumab en adultos con asma grave eosinofílica con tres o más exacerbaciones de asma en los doce meses previos o que estuvieron utilizando corticoides orales de mantenimiento.

Las variables incluían exacerbaciones, uso de corticoides, variables de resultado de pacientes y utilización de recursos sanitarios, incluyendo visitas al Servicio de Urgencias y hospitalizaciones. Se reclutaron a 208 pacientes, incluyendo a 90 (43,3%) con experiencia previa con un tratamiento biológico alternativo por asma grave eosinofílica. El benralizumab consiguió una reducción del 81% en la tasa de exacerbaciones, con un 48% de los pacientes con exacerbaciones previas que no experimentaron ninguna tras 48 semanas. En total, el 67% de los pacientes que requerían corticoides orales de mantenimiento consiguieron una reducción mayor o igual al 50% de la dosis diaria de corticoides orales y el 53% eliminaron los corticoides orales de mantenimiento. Se objetivaron mejorías clínicas en las variables de resultado de los pacientes, con respuesta a las cuatro semanas, lo que predijo también el beneficio a largo plazo. Se redujo la utilización de recursos sanitarios. Las mejorías observadas no dependieron de la experiencia previa con otro biológico, ni de las concentraciones

de FeNO, ni del estatus atópico o de otras características basales. Como conclusión a este estudio, en una recogida de datos en vida real a nivel multicéntrico, los pacientes con asma grave no controlada consiguieron mejoras sustanciales en todas las medidas clínicas con benralizumab independientemente del uso de biológicos, del estatus atópico o de la concentración basal de FeNO.

Por tanto, en más de 200 pacientes, con 90 pacientes con fallo previo de biológicos, se hallaron un 50% de superrespondedores y un 90% de respuesta a las cuatro semanas.

McDowell PJ et al. The Lancet Respiratory Medicine 2021;9(10):1174-84.

El mepolizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la IL-5, muestra una reducción del 50% en las exacerbaciones de asma grave en las personas con asma grave eosinofílica.

Las exacerbaciones en los pacientes tratados con mepolizumab parecen diferentes a aquellas que suceden con placebo, porque los pacientes tratados con mepolizumab reportan menos síntomas, presentan menor cuantía de eosinófilos y presentan una caída inferior en el pico-flujo espiratorio.

Los autores investigan el fenotipo inflamatorio y las características fisiológicas de las exacerbaciones en los pacientes con asma grave eosinofílica tratados con mepolizumab.

Se trata de un estudio, el estudio MEX, multicéntrico, prospectivo y observacional realizado en cuatro centros de asma grave de Reino Unido.

Los participantes tenían entre 18 y 80 años, con asma grave eosinofílica (escalón de GINA 4 y 5) y que eran candidatos a tratamiento con mepolizumab.

Todos los pacientes recibieron 100 mg de mepolizumab subcutáneo cada cuatro semanas y en cada visita (a partir de los tres meses de tratamiento) se les evaluaban determinados parámetros y, además, se recogían los valores diarios del pico-flujo y de los diarios de síntomas.

Además, en caso de exacerbación no programada, los pacientes podían dirigirse a su centro para evaluación y previo al uso de tratamiento de rescate.

En caso de que el paciente no pudiera acudir al centro, una persona se encargaba de recopilar los datos clínicos de la misma.

Se incluyeron a 145 pacientes que fueron tratados con mepolizumab, de los que cinco fueron excluidos del análisis.

Sucedieron 172 exacerbaciones, siendo evaluadas el 56% antes de comenzar el tratamiento de rescate. Los pacientes que exacerbaban con más frecuencia presentaban una tasa mayor de visitas a Urgencias en el año anterior a comenzar el mepolizumab.

La modificación del pico-flujo fue de -40,5 l/min en el grupo en que se evaluaron las exacerbaciones frente a -37 l/min en el grupo en el que no se registraron las exacerbaciones por alguna causa, de media, y no hubo diferencias en la carga de síntomas referida.

Cuando se comparaban las exacerbaciones con un alto conteo de eosinófilos en esputo ($\geq 2\%$), con las exacerbaciones con niveles bajos de eosinófilos en esputo ($< 2\%$), las exacerbaciones tenían un FeNO más alto, con menor FEV₁ predicho, menor ratio FEV₁/FVC y mayores niveles de eosinófilos.

Las exacerbaciones con bajo conteo de eosinófilos en esputo presentaban concentraciones mayores de proteína C, mayores niveles de neutrófilos en esputo y fueron tratadas con mayor probabilidad con antibióticos.

El FeNO (≤ 20 o ≥ 50 ppb) fue el mejor discriminante del fenotipo inflamatorio o de exacerbación.

El efecto adverso más común fue el ingreso hospitalario debido a exacerbación de asma.

Este estudio indica que las exacerbaciones en los pacientes con mepolizumab son de dos tipos que se pueden diferenciar mediante el uso de FeNO: efectos no eosinofílicos que son derivados de la infección, con un FeNO bajo y una proteína C reactiva baja, mientras que las exacerbaciones eosinofílicas presentan un FeNO alto. Los resultados del estudio MEX

cuestionan el uso rutinario de los corticoides orales para el tratamiento de todas las exacerbaciones de asma en los pacientes tratados con mepolizumab, así como el cambio de fármaco biológico sin realizar la evaluación del fenotipo inflamatorio de la exacerbación.

Los resultados remarcan la importancia de poseer herramientas clínicamente relevantes para evaluar el perfil de estas exacerbaciones residuales en los pacientes tratados con mepolizumab.

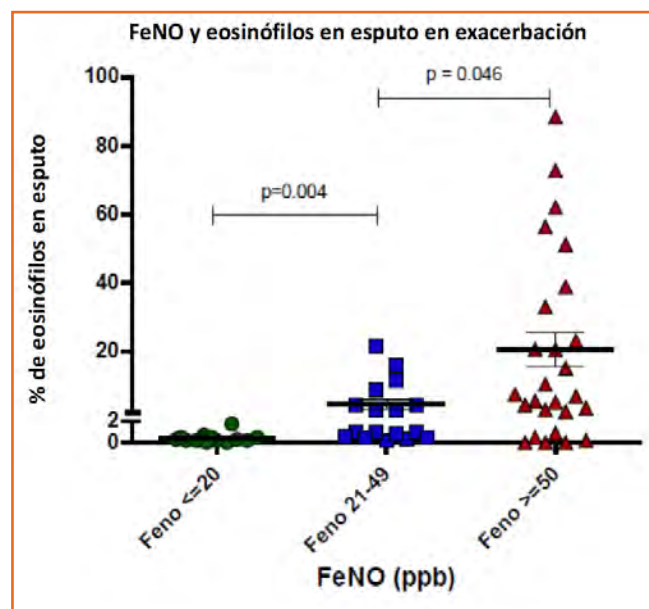


Figura 100. Representación de los niveles de FeNo según el porcentaje de eosinófilos en el esputo en pacientes en los que ha habido una exacerbación.

Tabla 53. Representación de los pacientes en tratamiento estable con mepolizumab (al menos tres meses) con eosinófilos <2% comparado con eosinófilos ≥2% en su primera exacerbación.

	Eos<2% (n=24)	Eos≥2% (n=21)	Effect Size (95% CI)	p
Mantenimiento de prednisona en paciente con mepolizumab	18 (75.0%)	16 (76.2%)	1.1 (0.2,5.3)	0.93
Dosis en mg de prednisona en paciente con mepolizumab	8.8 (5.0,10.0)	10.0 (7.5,20.0)	1.3 (-2.5,12.5)	0.34
FENO (ppb)^b	22.0 (15.0,37.0)	68.0 (29.5,116.0)	46.0 (11.0,88.0)	<0.001
FEV ₁ (% Predicted) ^b	79.3 (23.4)	70.4 (15.1)	-8.9 (-20.9,3.2)	0.16
ACQ5 Total Score ^b	1.8 (1.0,3.4)	2.1 (0.9,2.6)	0.3 (-1.2,1.2)	0.72
Mini-AQLQ	4.6 (3.5,6.5)	4.6 (3.1,6.0)	-0.05 (-2.1,1.2)	0.52
SGRQ	47.6 (18.6,66.3)	46.3 (26.0,70.3)	-1.3 (-22.1,33.8)	0.80
Eosinófilos (células/microL)	40 (30,70)	50 (20,110)	5 (-20,50)	0.58
Proteína C reactiva (mg/L)	4.9 (2.9,7.0)	2.2 (1.2,6.0)	-2.7 (-4.3,1.5)	0.18
Contaje celular totalx10 ⁶ /g (n=24)	2.3 (0.5,6.8)	1.7 (1.0,3.0)	-0.6 (-5.1,1.6)	0.71
Neutrófilos en esputo % de células (n=24)	59.5 (40.3,80.5)	30.7 (29.4,40.3)	-28.8 (-42.5,-3.0)	0.06
Linfocitos en esputo % de células (n=24)	0.0 (0.0,0.8)	0.0 (0.0,0.3)	0.0 (-0.6,0.4)	0.59
Eosinófilos en esputo % de células (n=24)	0.8 (0.0,2.5)	3.4 (1.3,31.8)	2.7 (0.4,31.5)	0.01
Macrófagos en esputo % de células (n=24)	32.5 (17.3,41.0)	34.9 (15.7,64.7)	2.4 (-18.4,32.7)	0.82



Figura 101. Representación de los eosinófilos en esputo en fase estable y en la primera exacerbación.

Poznanski SM et al. Allergy. 2021;76:375-9.

Los autores plantean la hipótesis sobre si una respuesta subóptima a benralizumab, ya sea por la aparición de exacerbaciones o por fallo para reducir la prednisona al menos un 50% podría estar asociada a una supresión inadecuada de la sangre y de la eosinofilia en esputo, determinada por una función alterada o por un número alterado de las células NK. Para valorar esta hipótesis evaluaron de forma prospectiva a 104 pacientes con asma grave corticodependiente a los que se les había prescrito el benralizumab. Las variables evaluadas fueron la espirometría, la dosis de corticoides de mantenimiento, las diferencias antes y después de los eosinófilos en sangre y en esputo, el ACQ-5, tanto a nivel basal como tras al menos cuatro inyecciones. El análisis finalmente se limitó a 74 pacientes (66% corticodependientes). En un subgrupo de 23 pacientes se evaluaron las células circulantes NK. La mediana de tratamiento fue de 14 meses. Se observa una respuesta subóptima en 20 de los 74 pacientes (27%). 8 de los 20 pacientes presentaron empeoramiento de su asma y solo dos exacerbaciones fueron asociadas a eosinofilia en esputo (una de ellas presentaba elevado conteo eosinofílico en sangre). 16 presentaron evidencia de exacerbaciones infecciosas (con un esputo neutrofílico intenso) y 2 presentaron esputo normal (exacerbación con hiperreactividad bronquial). La incidencia de infecciones respiratorias aumentó de forma significativa en el grupo tratado con benralizumab de 0,62 con paciente a 2,01/paciente ($p < 0,0001$) y se asoció con un aumento de neutrófilos en esputo.

Los patógenos hallados con más frecuencia fueron: *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y metapneumovirus.

Para evaluar si el aumento en la frecuencia de infecciones respiratorias podría estar relacionada con la supresión efectiva de la eosinofilia, los autores compararon la frecuencia de las exacerbaciones de veinte pacientes que recibieron reslizumab y mepolizumab (pareados por edad, sexo, gravedad y dosis de prednisona). Los autores indican que el reslizumab, y no mepolizumab, suprimía de forma significativa la eosinofilia en esputo, comparado con benralizumab y, además, presentaba menos infecciones que benralizumab.

Se objetivó un descenso del número de células NK circulantes evidente en los que presentaron una respuesta subóptima, con una expresión disminuida de CD16, especialmente en la población CD56dim, que es esencial para la muerte celular dependiente de anticuerpo (ADCC, por sus siglas en inglés de *antibody-dependent cytotoxic killing*) y para la función óptima de las células NK.

Aunque hubo un descenso de las células NK, que habían disminuido en los respondedores subóptimos, hubo un aumento significativo de las células NKT (CD56+CD3+), cuya función consiste en reclutar y activar a los neutrófilos.

Los autores concluyen que hubo una respuesta subóptima en el 27% de los pacientes con asma y eosinofilia de carácter corticodependiente. Resulta fundamental reconocer las exacerbaciones, siendo mayoritariamente no eosinofílicas en los pacientes tratados con benralizumab, y eosinofílicas en los tratados con mepolizumab/reslizumab, posiblemente debido a una dosis inadecuada y/o activación de inmunocomplejos mediados por el complemento. La mayoría de las exacerbaciones son no eosinofílicas, mayoritariamente neutrofílicas y asociadas con infecciones de las vías aéreas. Esto es relevante para el manejo de las exacerbaciones y para el cambio a otro biológico de tipo T2.

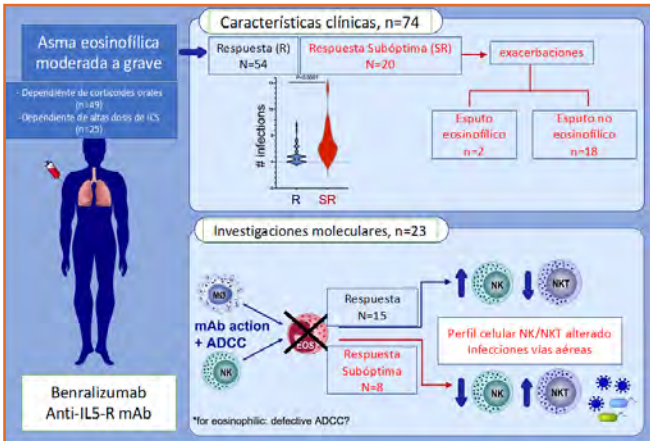


Figura 102. Abstract visual en el que se explica el perfil de 74 pacientes tratados con benralizumab tras un seguimiento prospectivo.

Oykhman P et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021.

En este metanálisis de Oykhman y otros se evaluaron 29 ensayos clínicos aleatorizados, evaluando ocho tratamientos diferentes (n = 3.461). Comparado con

placebo y con un nivel de evidencia moderada a alta, la calidad de vida relacionada con la salud mejoraba con dupilumab, omalizumab, mepolizumab, desensibilización a ácido acetil salicílico y benralizumab. El riesgo de precisar una intervención por poliposis disminuyó con dupilumab, omalizumab, mepolizumab y desensibilización al ácido acetil salicílico. Las diferentes comparativas muestran una evidencia moderada a alta sobre el dupilumab, siendo el más beneficioso en siete de siete variables, omalizumab dos de siete variables, mepolizumab una de siete variables y la desensibilización a aspirina una de siete variables. Como conclusiones se indica que diversos biológicos y la desensibilización a ácido acetilsalicílico mejoran las variables de resultados de los pacientes, con diferencias clínicamente importantes en los efectos entre agentes. Dupilumab es el que mejores resultados dio en todas las variables estudiadas.

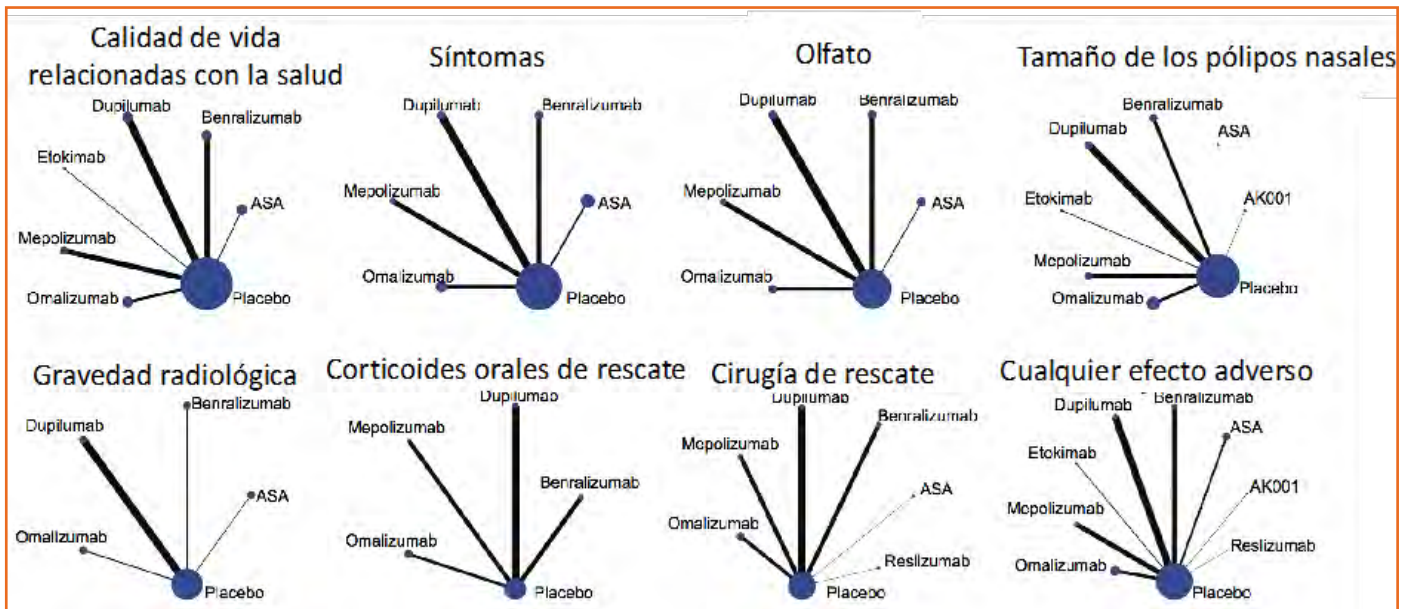


Figura 103. Plot del metanálisis de las variables estudiadas. Los nodos indican el número de estudios evaluando cada tratamiento y el grosor de cada línea es proporcional al tamaño del estudio.

	Variables importantes						Variables surrogadas	
	Calidad de vida SNOT-22 (0-110) [‡]	Síntomas VAS (0-10 cm)	Olfato UPSIT (0-40) [‡]	Corticoides orales	Cirugía de rescate pólipos	Efectos adversos	Tamaño de pólipos (0-8)	Score CT LMK (0-24)
Standard care*	50.11	6.84	14.04	31.96%	21.05%	73.78%	5.94	18.35
Dupilumab	-19.91 (-22.50, -17.32)	-3.25 (-4.31, -2.18)	10.96 (9.75, 12.17)	-21.73 (-24.61, -18.22) RR 0.32 (0.23, 0.43)	-16.35 (-18.13, -13.48) RR 0.22 (0.14, 0.36)	0.13 (-8.12, 9.88) RR 1.00 (0.88, 1.13)	-2.04 (-2.73, -1.35)	-7.51 (-10.13, -4.89)
Omalizumab	-16.09 (-19.88, -12.30)	-2.09 (-3.15, -1.03)	3.75 (2.14, 5.35)	-12.46 (-23.65, 12.78) RR 0.61 (0.26, 1.40)	-7.40 (-11.04, -2.43) RR 0.65 (0.48, 0.88)	-2.60 (-15.58, 13.28) RR 0.96 (0.79, 1.18)	-1.09 (-1.70, -0.49)	-2.66 (-5.70, 0.37)
Mepolizumab	-12.89 (-16.58, -9.19)	-1.82 (-3.13, -0.50)	6.13 (4.07, 8.19)	-10.23 (-15.98, -2.88) RR 0.68 (0.50, 0.91)	-12.33 (-15.56, -7.22) RR 0.41 (0.26, 0.66)	-3.07 (-13.44, 9.07) RR 0.96 (0.82, 1.12)	-1.06 (-1.79, -0.34)	
Benralizumab	-7.68 (-12.09, -3.27)	-1.15 (-2.47, 0.17)	2.95 (1.02, 4.88)	-9.91 (-16.30, -0.96) RR 0.69 (0.49, 0.97)	-2.53 (-9.05, 7.16) RR 0.88 (0.57, 1.34)	-1.48 (-13.28, 12.54) RR 0.98 (0.82, 1.17)	-0.64 (-1.39, 0.12)	-1.00 (-3.83, 1.83)
Reslizumab					-18.82 (-20.93, 20.56) RR 0.11 (0.01, 1.98)	-2.55 (-19.49, 19.18) RR 0.97 (0.74, 1.26)		
AK001						2.54 (-27.11, 51.03) RR 1.03 (0.63, 1.69)	-0.20 (-1.61, 1.21)	
Etokimab	-1.30 (-8.99 to 6.40)					188.14 (-59.76, 4879.1) RR 3.55 (0.19, 67.13)	-0.33 (-1.58, 0.92)	
Desensibilización AAS	-10.61 (-14.51, -6.71)	-2.74 (-3.92, -1.57)	2.72 (-1.17, 6.61)		-16.00 (-19.79, 0.21) RR 0.24 (0.06, 1.01)	209.21 (8.30, 901.87) [‡] RR 1.34 (1.11, 1.52)	-0.95 (-2.44, 0.55)	-0.31 (-3.50, 2.88)
Classification of intervention (colour)²⁴							Certainty (shading)^{24, 29}	
Among most beneficial		Among intermediate beneficial		Among least beneficial/not clearly different from placebo		No data (blank)	High/moderate (solid)	
Among most harmful		Among intermediate harmful					Low/very low (shaded)	

Figura 104. Riesgo esperado de cada variable con respecto al cuidado estándar (en fila de color gris). Color verde: entre los más beneficiosos. Color rojo vivo: entre los más perjudiciales. Color verde claro: beneficio intermedio. Color rojo claro: perjuicio intermedio. Color gris: no está claro si es más beneficioso con respecto a placebo. Color blanco: ausencia de información.

LMK: score de TAC (Lund-Mackay).

Biológico	Diana terapéutica	IgE sérica total	FeNO	Eosinófilos en sangre	Eosinófilos en vía aérea
Benralizumab	IL-5R8	No afectado (=)	Sin cambio (=)	Deplecionados (↓↓↓)	Disminuidos (↓↓↓)
Dupilumab	IL-4R8	Disminuido (poco o mucho) Reducción gradual de IgE total en 12 meses	Disminuido (↓↓)	No afectado (=) o temporalmente aumentado (↑)	No conocido
Mepolizumab	IL-5	No afectado (=)	Sin cambio (=)	Disminuido (↓↓)	Disminuido (↓↓)
Omalizumab	IgE	Disminución de IgE libre; no reducción en la IgE total circulante (debido a complejos IgE-anti IgE)	Ligeramente disminuido (±↓)	No afectado (=)	Disminuido (↓)
Reslizumab	IL-5	No afectado (=)	Sin cambio (=)	Disminuido (↓↓)	Disminuido (↓↓)
Tezepelumab	Linfopoyetina tímica estromal (TSLP)	Disminuido (↓); reducción gradual de IgE total sérica en 12 meses	Disminuido (↓)	Disminuido (↓)	Disminuido (↓↓)

Descamps V et al. Respir Med Res 2021; 79: 100821.

En este artículo de Descamps y otros se discute la aparición de una vasculitis eosinofílica en un paciente con hipereosinofilia secundaria al uso de dupilumab en un paciente con asma grave.

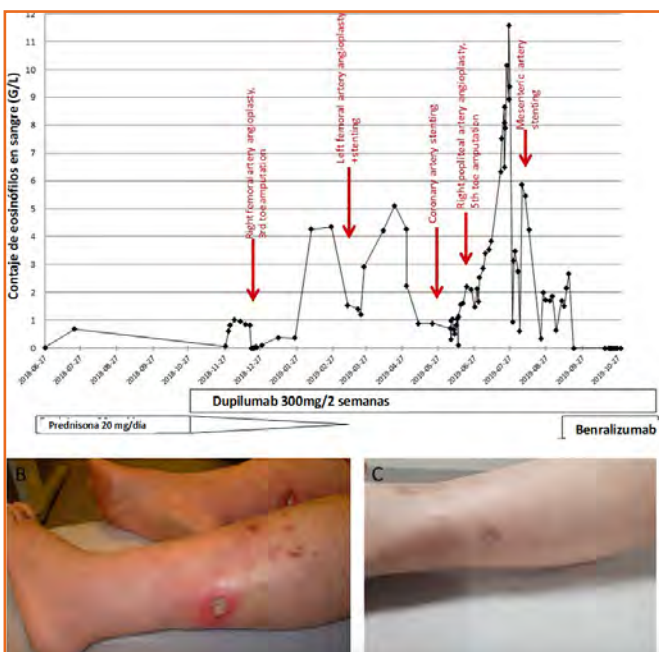


Figura 105. Vasculitis eosinofílica y dupilumab.

Eger K et al. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021; 9: 2913-15.

Una gran diferencia entre estas dos clases de biológicos es que los antiIL-5 inducen un profundo descenso del número de eosinófilos en sangre, mientras que los biológicos antiIL-4/IL-13 inducen un incremento transitorio de los eosinófilos en sangre, que produce que en los estudios fase 3 se objetivó una eosinofilia asintomática en el 4% al 14% de los pacientes. En esta serie de casos se describen cuatro pacientes que presentaron complicaciones por la eosinofilia derivada del uso de dupilumab. Todos los pacientes fueron tratados previamente con un biológico antiIL5 para el asma corticodependiente. Aunque la mayoría habían sido capaces de reducir o suprimir el uso de prednisona durante el tratamiento

con anti-IL5 3 fueron corticodependientes, mientras todos presentaron enfermedad nasosinusal refractaria al tratamiento y/o una función pulmonar reducida con niveles elevados de FeNO.

Tabla de las ca4ra????

Aunque los pacientes 2 y 3 no tuvieron los criterios, los autores tienen la hipótesis de que podrían haber sufrido una EGPA con ANCA-negativos, previamente mal diagnosticado de asma grave eosinofílica con altos niveles de eosinófilos enmascarados por tratamiento de mantenimiento con corticoides orales. El cambio a un antiIL4/IL13 desde antiIL-5 se realizó sin utilizar corticoides orales suplementarios. La eosinopenia inducida por los anti-IL5 desapareció de forma progresiva, mientras que el anti-IL4/IL13 tenía un efecto elevado de los eosinófilos. Estos eventos pueden haber contribuido a un conteo alto de eosinófilos con una exacerbación de EGPA junto a una infiltración eosinofílica en los tejidos y alteración del órgano diana final. En el paciente n.º1 se objetivó un aumento muy rápido de los eosinófilos, por lo que se actuó de forma rápida.

Tabla 55. Variables de asma antes del tratamiento con antiIL5, y antes y después del inicio con dupilumab

Outcome	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age (y)	59	35	48	63
Sex (F/M)	F	M	F	F
Before anti-IL-5 treatment				
Asthma exacerbations (n/y)	"Frequent"	>10	"Frequent"	"Frequent"
ACQ score	>4	>4	>2	>3
Prednisolone (mg/d)	15	40	40	32.5
FEV ₁ (% predicted)	58%	38%	54%	68%
Blood eosinophils (cells/ μ L)*	1190	1670	2200	760
Fino (ppb)*	159	>300	221	NA
Total IgE (IU/L)	1663	753	366	96
Specific IgE to aspergillus (IU/L)	<0.35	1.63	0.37	0.61
ANCA IFT screening	Negative	Negative	Negative	Negative
Successful biologic treatments	Mepolizumab Benralizumab	Reslizumab Benralizumab	Mepolizumab Reslizumab	Mepolizumab Reslizumab Benralizumab
Before dupilumab†				
Asthma exacerbations (n/y)	1	2	3	2
ACQ score	2.00	4.17	2.83	1.17
Prednisolone (mg/d)	5	0	7.5	32.5
FEV ₁ (% predicted)	84%	35%	30%	43%
Blood eosinophils (cells/ μ L)	100	500	90	60
Fino (ppb)	39	112	64	205
After dupilumab‡				
Asthma exacerbations	No	No	No	No
ACQ score	2.50	1.33	0.17	0.00
Prednisolone (mg/d)	10-20	0	3	22.5
FEV ₁ (% predicted)	NA	NA	NA	71%
Blood eosinophils (cells/ μ L)	5080	4864	1010	3956
Fino (ppb)	NA	NA	NA	19
Complications and acute therapies				
Rapid asthma worsening	Yes	Yes	Yes	No
Cardiovascular events	Yes	No	No	Yes
Pulmonary infiltrates	Yes	NA	NA	Yes
Prednisolone (mg/d)	60	30	20	30
Anti-IL-5 therapy	No	Reslizumab	Benralizumab	Mepolizumab

De estos casos se puede extraer las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con asma grave corticodependiente podrían tener un EGPA con ANCA negativos.

- Los antil4/IL13, como dupilumab, pueden inducir eosinofilia, con un empeoramiento repentino del asma, con infiltración de los eosinófilos en los tejidos y con síntomas EGPA-like como eventos tromboembólicos. Por ello, los autores proponen como estrategia suspender dupilumab y reiniciar el tratamiento anti-IL5 si los eosinófilos aumentan a más de 1.000 células/l y empeoran los síntomas de asma.
- Pueden aparecer complicaciones derivadas por eosinofilia tras modificar un antil5 a un antil4/13, a pesar de una respuesta inicial satisfactoria. Este resultado puede significar que tanto la vía de la IL5 como de las IL4/IL13 contribuyen de forma simultánea a la inflamación de las vías aéreas en los pacientes con asma grave, y que sería preciso valorar el bloqueo de ambas vías para un control óptimo del asma.

Sverrild A et al. European Respiratory Journal. 2022;59:2101296.

En este estudio (UPSTREAM) se evalúa si tezepelumab, que es un anticuerpo humano cuya diana terapéutica es la TSLP, disminuye la hiperreactividad bronquial y la inflamación de las vías aéreas en los pacientes con asma sintomático en tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados.

Es un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de pacientes adultos con asma e hiperreactividad bronquial a manitol, que recibieron o bien 700 mg de tezepelumab o placebo intravenoso en intervalos de cuatro semanas durante doce semanas. Se realizó un test de manitol y una broncoscopia tanto a nivel basal como a las doce semanas. La variable principal fue el cambio en la hiperreactividad bronquial desde basal a la semana doce y las variables secundarias fueron los cambios en la inflamación de la vía aérea. Se reclutaron 40 pacientes que fueron aleatorizados a recibir o bien tezepelumab (n = 20) o placebo (n = 20). El cambio medio de la dosis de manitol que producía una reducción de un 15% del FEV₁ (PD15) con tezepelumab fue de 1,9 (IC del 95%, 1,2–2,5) versus 1,0 (IC del 95%, 0,3–1,6), doblando las dosis con respecto a placebo (p = 0,06). Nueve (45%) pacientes del grupo de tezepelumab y 3 del grupo placebo (16%) obtuvie-

ron una PD15 negativa en la semana doce (p = 0,04). El tejido aéreo y el lavado broncoalveolar (BAL) mostraron niveles de eosinófilos con un descenso de un 74% (IC del 95%, –53–86%) y de un 75% (IC del 95%, –53–86%), respectivamente, con tezepelumab comparado con un aumento del 28% (IC del 95%, –39–270%) y un descenso del 7% (IC del 95%, –49–72%), respectivamente, con placebo (p = 0,004 y p = 0,01).

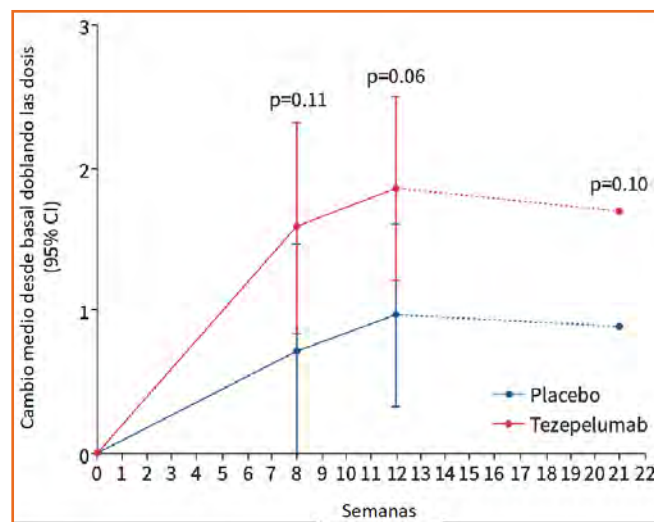


Figura 106. Diferencias del cambio desde basal con tezepelumab frente a placebo.

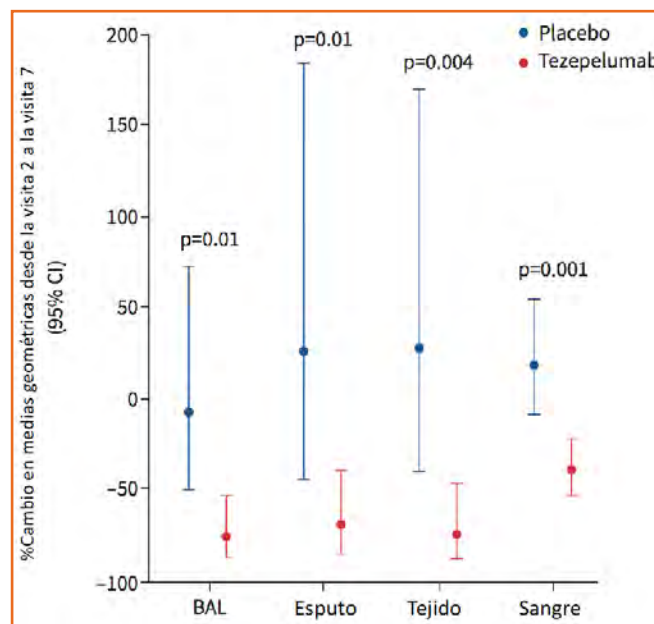


Figura 107. Se objetivan los % de cambio en las medias geométricas desde la visita 2 a la visita 7, en el lavado broncoalveolar, esputo, tejido y sangre, en relación al tezepelumab y al placebo.

Las conclusiones del estudio fueron que la inhibición de la señalización de TSLP con el tezepelumab redujo la proporción de pacientes con hiperreactividad bronquial y disminuyó la inflamación eosinofílica en el lavado broncoalveolar y en los tejidos de las vías aéreas.

Diver S. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9:1299-312.

En los estudios fase 2b y fase 3, tezepelumab redujo de forma significativa las exacerbaciones frente a placebo en los pacientes con asma no controlada grave, sin tener en cuenta los biomarcadores de inflamación de tipo 2.

Los autores investigan en este estudio (CASCADE), la acción del tezepelumab en las células de las vías aéreas inflamatorias, en el remodelado de las vías aéreas y en la hiperrespuesta de las vías aéreas.

El estudio CASCADE es un ensayo fase 2 exploratorio, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos realizado en 27 centros médicos de Norteamérica y Europa, incluyendo a adultos de 18 a 75 años, con un asma no controlada, moderada a grave, que recibían tezepelumab 210 mg o placebo, administrados de forma subcutánea cada cuatro semanas durante 28 semanas, aunque se extendió el estudio durante 52 semanas finalmente, en el caso de que la COVID-19 hubiera afectado a los participantes y al análisis.

La aleatorización se estratificó por el conteo de los eosinófilos en sangre.

La variable primaria fue el cambio desde basal al final del tratamiento en el número de células inflamatorias submucosas en las muestras de biopsia realizada por broncoscopia.

Se evaluaron los eosinófilos, los neutrófilos, las células T CD4+, los mastocitos triptasa+, así como quimasa+. Se evaluó el remodelado de la vía aérea mediante el cambio desde basal en el grosor de la membrana reticular y en la integridad del epitelio (se evaluó si estaba roto, dañado o intacto).

Se realizó una prueba de provocación bronquial con manitol.

Todos los pacientes completaron al menos veinte semanas de tratamiento y tuvieron una visita ocho semanas después de la última dosis del fármaco, siempre que tuvieran broncoscopias viables a nivel basal y al final del tratamiento.

Todo participante que recibió al menos una dosis del fármaco, se incluyó en el análisis de seguridad.

Se incluyeron 250 pacientes, 116 de los cuales fueron aleatorizados a recibir: 59 tezepelumab y 57 placebo. 48 en el grupo de tezepelumab y 51 en el grupo de placebo completaron el estudio y fueron evaluados buscando la variable principal.

Aquellos pacientes tratados con tezepelumab presentaron una reducción significativa desde basal en los eosinófilos submucosos de la vía aérea *versus* placebo.

No hubo diferencias significativas en los otros tipos celulares evaluados: células T CD3+, células T CD4+, mastocitos triptasa+ y quimasa +.

En la evaluación de las variables secundarias, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el grosor de la membrana basal reticular ni en la integridad epitelial.

En un análisis exploratorio, la reducción en la hiperreactividad de la vía aérea al manitol fue objetivada en el grupo en tratamiento con tezepelumab *versus* placebo.

El número de efectos adversos y su gravedad fue similar y leve tanto en el grupo activo como en el control.

La mejoría de las variables de asma objetivadas con el uso de tezepelumab es probablemente derivada, al menos en parte, de la reducción en la inflamación eosinofílica, como se muestra por unos niveles de eosinófilos en sangre menores que los basales.

Además, el tezepelumab redujo la hiperrespuesta a manitol, indicando que el bloqueo de TSLP podría tener beneficios adicionales, además de la producida por una atenuación de la respuesta inflamatoria de tipo 2.

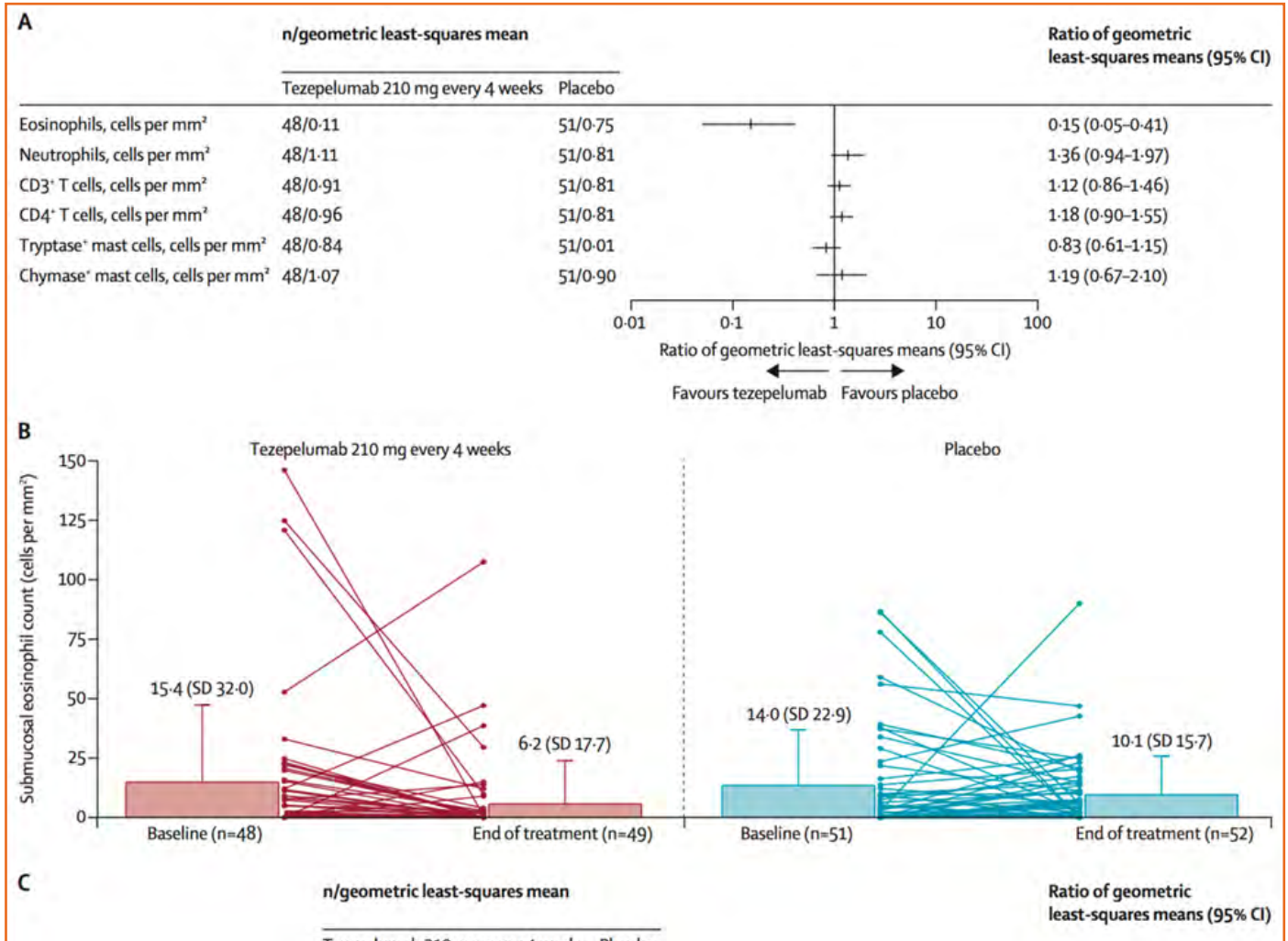


Figura 108. Cambio desde basal hasta el final del tratamiento de las células inflamatorias submucosas.

- A)** Ratio de cambio desde basal hasta el final del tratamiento. La línea vertical representa la no diferencia entre ambos tratamientos.
- B)** La media aritmética de los eosinófilos absolutos desde basal hasta el final del tratamiento.

- C)** Ratio de cambio en los eosinófilos desde basal hasta el final del tratamiento, según el tipo de biomarcador.
- D)** Mediana de IgE basal total 106.15 IU/ml; mediana de IL-5 sérica: 0,5425 pg/ml; concentración mediana basal sérica de IL-13 0,034 pg/ml. FEIA = inmunoensayo de fluorescencia (por sus siglas en inglés de *fluorescence enzyme immunoassay*).

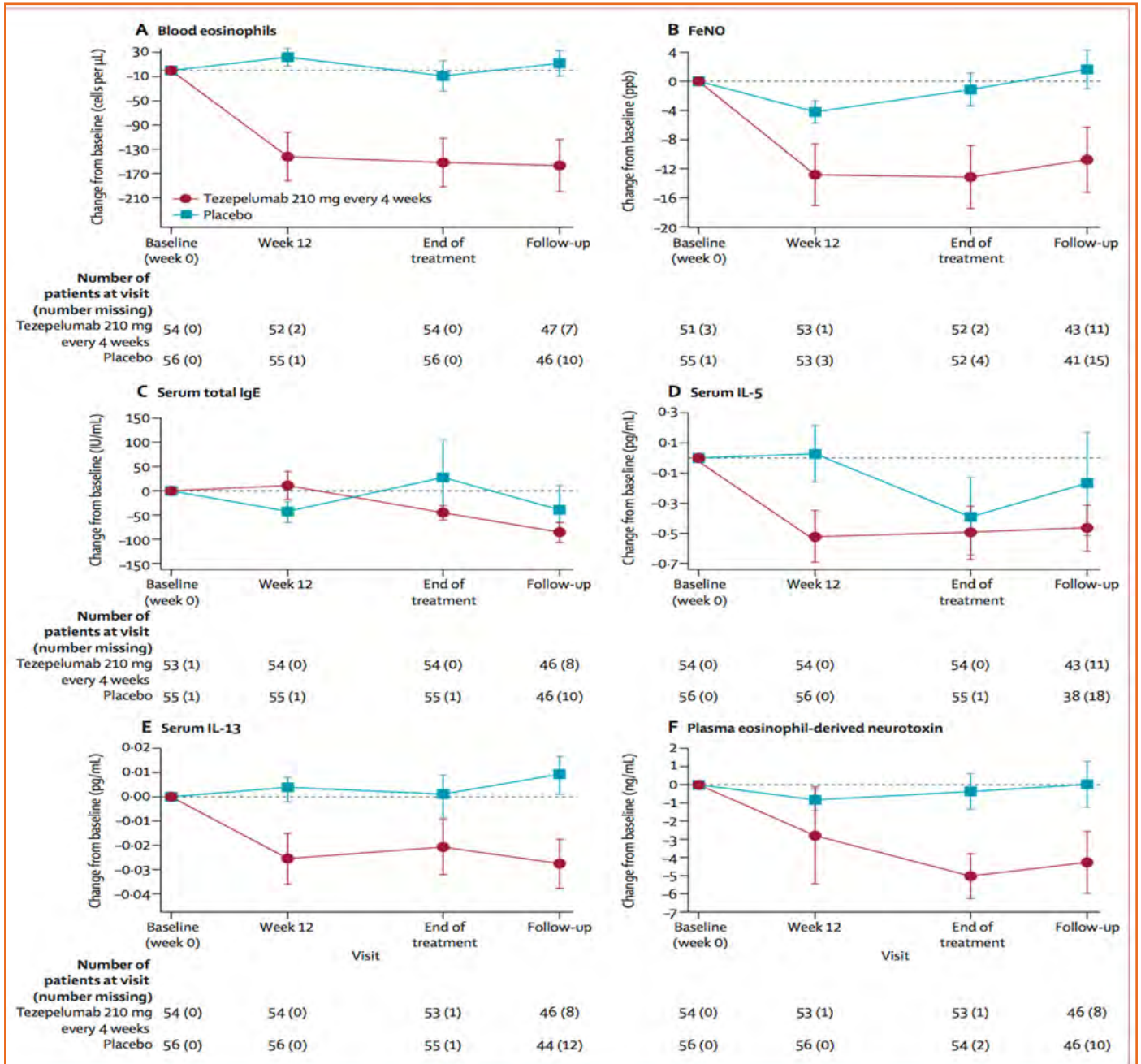


Figura 109. Se objetivan los cambios desde basal de cada uno de los biomarcadores en el grupo activo y en el grupo control.

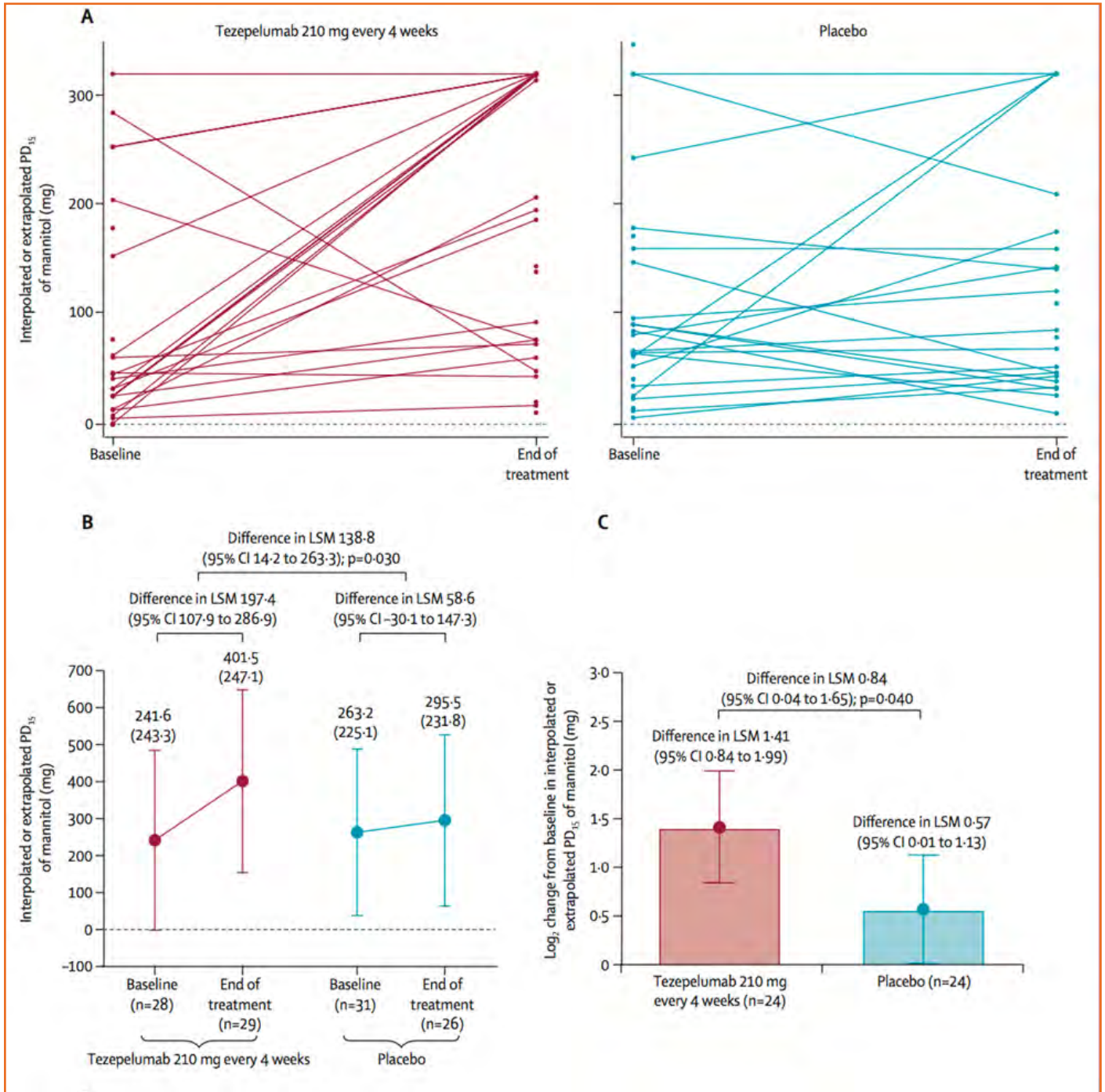


Figura 110. Se objetivan los cambios en el test de manitol antes y después de cada tipo de tratamiento (tezepelumab en rojo *versus* placebo en azul).

LSM: diferencia de mínimos cuadrados.

Wechsler ME et al. New England Journal of Medicine. 2021;385:1656-68.

Weschler y otros evalúan la eficacia y la seguridad de itepekimab, que es un nuevo anticuerpo monoclonal, frente a la IL-33, en monoterapia como combinado con dupilumab.

En un ensayo fase 2 se asignaron los pacientes adultos con asma moderada a grave que estaban recibiendo tratamiento con corticoides inhalados + LABA a recibir itepekimab (a una dosis de 300 mg), itepekimab + dupilumab (ambos a 300 mg; trata-

miento combinado), dupilumab (300 mg) o placebo cada dos semanas durante doce semanas. Tras la aleatorización, se suspendió el LABA en la semana cuatro y los corticoides inhalados se disminuyeron desde la semana seis a la nueve. La variable principal fue presentar un evento con pérdida del control del asma. Las variables secundarias fueron función pulmonar, control del asma, calidad de vida, biomarcadores de tipo 2 y seguridad.

Un total de 296 pacientes fueron aleatorizados.

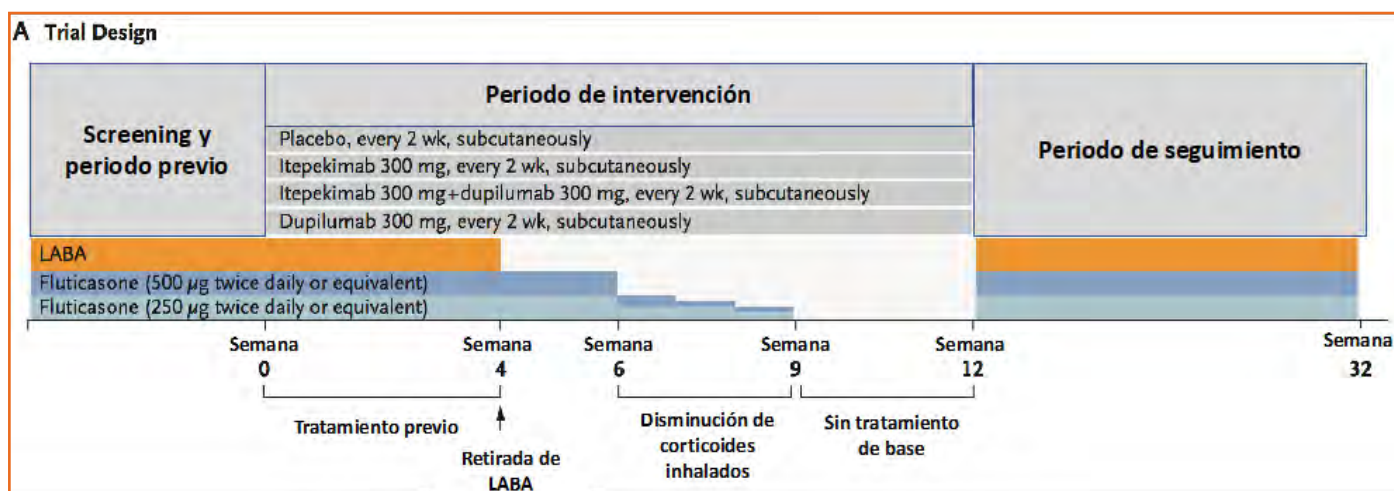


Figura 111. Diseño del estudio.

En doce semanas, un 22% de los pacientes en el grupo de itepekimab y un 27% de los pacientes en el grupo de itepekimab + dupilumab, así como un 19% del grupo de dupilumab presentaron un evento que pudiera ser considerado de pérdida de control comparado con el 41% de los pacientes que estaban en el grupo placebo. Las *odds ratio* en los diferentes grupos fueron las siguientes:

Tabla 57. Eficacia y la seguridad de itepekimab, que es un nuevo anticuerpo monoclonal, frente a la IL-33, en monoterapia como combinado con dupilumab.

	<i>Odds ratio</i>	Intervalo de confianza 95%	p
Itepekimab	0,42	0,26-1,06	0,02
Itepekimab + dupilumab	0,52	0,26-1,06	0,07
Dupilumab	0,33	0,15-0,70	

Por otra parte, la FEV₁ antes de broncodilatador aumentó en el grupo con itepekimab en monoterapia y en el de dupilumab en monoterapia, pero no con la combinación de itepekimab + dupilumab. El tratamiento con itepekimab mejoró el control del asma y la calidad de vida, comparado con placebo y consiguió una mayor mejoría o reducción de los eosinófilos en sangre. La incidencia de eventos adversos fue similar en los cuatro grupos.

Como conclusiones del estudio, el bloqueo de la IL33 con el itepekimab provocó una menor incidencia de efectos que indicaran una pérdida del control del asma con respecto a placebo y, además, mejoró la función pulmonar en los pacientes con asma moderado a grave.

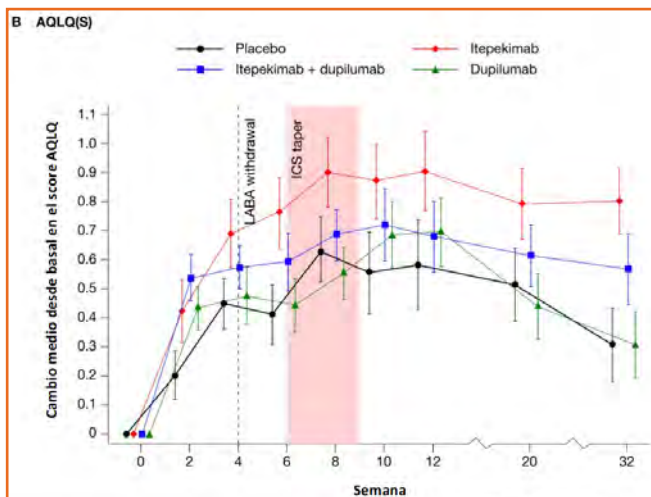


Figura 112. Cambio en el *score* de AQLQ a lo largo del estudio con los diferentes tratamientos, combinados o en monoterapia (itepekimab y dupilumab), antes, durante y después de bajar la dosis de corticoides inhalados.

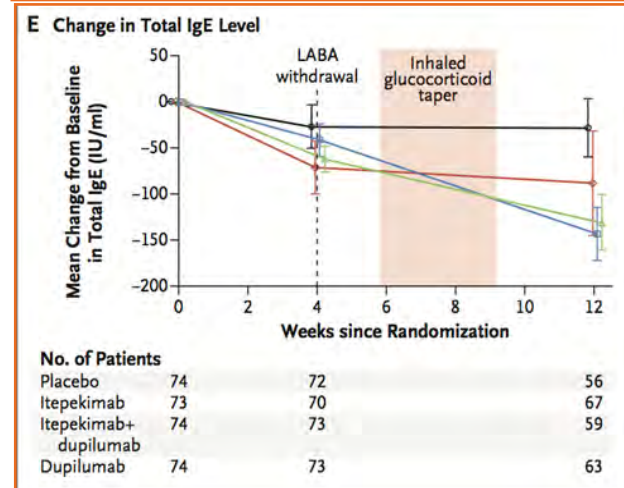
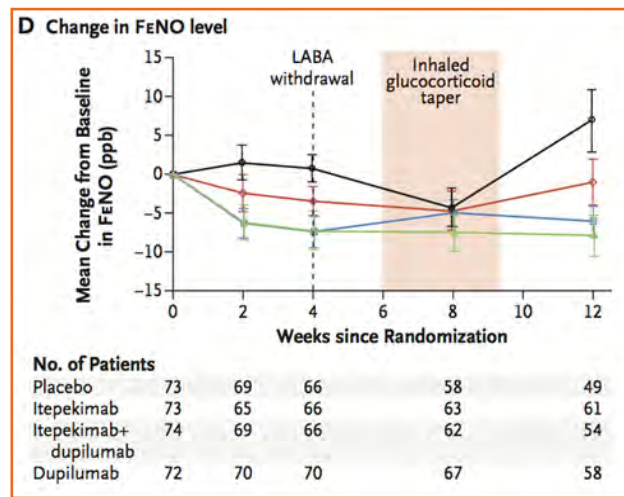
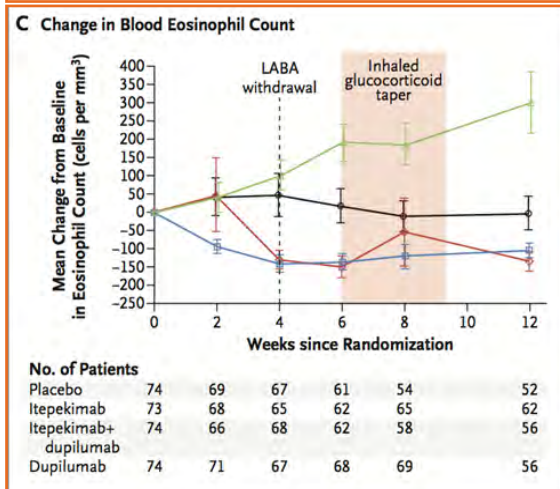
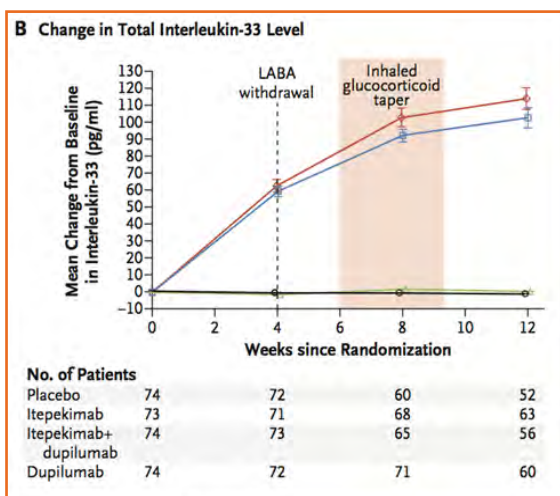


Figura 113. En relación a las diferentes variables secundarias como la IL-33, el nivel de eosinófilos, el FeNO y el cambio en la IgE total, se objetivan diferencias entre los grupos de tratamiento que se pueden observar en las gráficas superiores.

Kelsen SG et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021;148:790-8.

La vía de la IL/ST2 se ha relacionado con la susceptibilidad para desarrollar asma. Los alérgenos ambientales, los agentes polucionantes y los virus respiratorios, que inducen exacerbaciones de asma, pueden inducir la liberación de IL-33, que es una alarmina derivada del epitelio. Astegolimab es un anticuerpo monoclonal IgG 2 que inhibe de forma selectiva al receptor de IL-33, el ST2. Los tratamientos biológicos aprobados para el asma grave producen beneficio a los pacientes con niveles de eosinófilos elevados (tipo 2-alto),

aunque hay opciones limitadas para los pacientes con niveles bajos de eosinófilos (tipo 2-bajo). La inhibición de la señalización de la IL-33 podría suponer una mejora para este tipo de pacientes. En el estudio se evalúa la eficacia y la seguridad de astegolimab en los pacientes con asma grave.

El estudio ZENYATTA evalúa la eficacia y la seguridad del MSTT1041A en 502 pacientes con asma grave no controlada a recibir dosis de placebo o de astegolimab en dosis de 70 mg, 210 mg, 490 mg cada cuatro semanas. La variable principal fue la tasa anual de exacerbaciones de asma en la semana 54. Se reclutaron a 30 pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl y a 95 pacientes con < 300 eosinófilos/ μl .

Los resultados fueron que la tasa anual de exacerbaciones se redujo un 43% (dosis de 490 mg de astegolimab), un 22% (dosis de 210 mg) y un 37% (dosis de 70 mg).

La tasa anual de exacerbaciones ajustada para pacientes con eosinófilos bajos (< 300 eosinófilos/ μl) fueron comparables a las reducciones en la población del estudio: 54% (490 mg de astegolimab; $p = 0,002$), 14% (210 mg; $p = 0,48$) y 35% (70 mg de astegolimab; $p = 0,18$).

Los eventos adversos fueron similares en el grupo control y en el activo.

Los autores concluyen indicando que el astegolimab redujo la tasa anual de exacerbaciones en un amplio rango de pacientes, incluyendo aquellos que presentaban bajos niveles de eosinófilos, con asma grave no controlada. Además, demuestran la seguridad y la tolerancia del astegolimab.

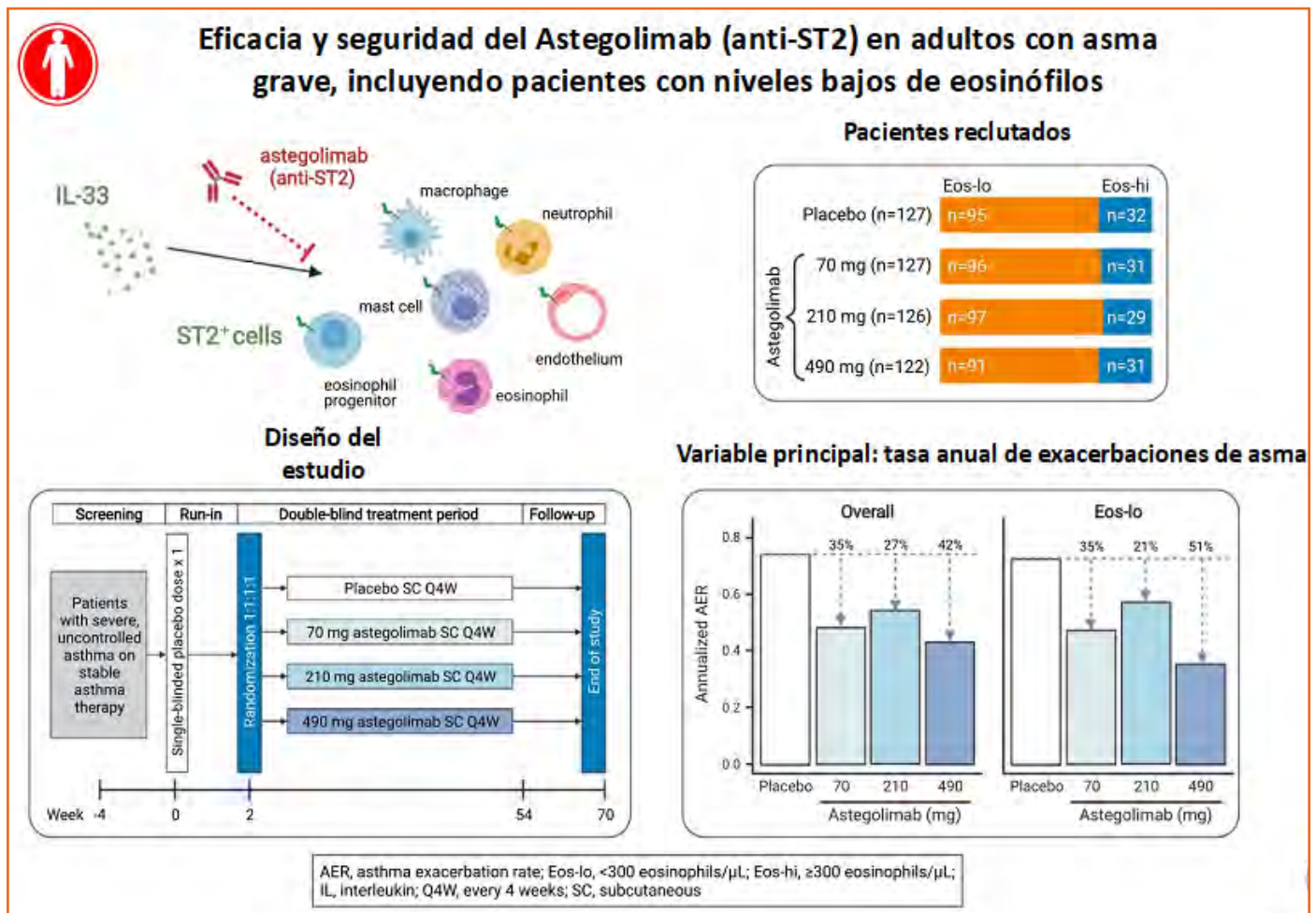


Figura 114. Abstract visual del estudio.



Con el patrocinio de

