

PONENCIAS EN ALERGOLOGÍA 2025

Actividad científica de la Sociedad Castellano-Leonesa de Alergología e Inmunología Clínica



XLVIII Congreso • 28 y 29 de marzo de 2025 • Real Colegiata de San Isidoro (León)

PONENCIAS EN ALERGOLOGÍA 2025

Actividad científica de la Sociedad Castellano-Leonesa de Alergología e Inmunología Clínica



Editores

Ana María Callejo Melgosa
Francisco Javier Muñoz Bellido
Cristina Martín García
Mercedes Fuentes Cuesta

© Sociedad Castellano-Leonesa de Alergología e Inmunología Clínica y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-19264-85-5

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.



SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Junta directiva

Presidenta:

Ana M^ª Callejo Melgosa

Vicepresidente:

Francisco Javier Muñoz Bellido

Secretaria:

Cristina Martín García

Tesorera:

M^ª Mercedes Fuentes Cuesta

Vocales:

Sara Acero Sainz

Patricia Alloza Gómez

Yovana García Villamuza

Beatriz Fernández Parra

Silvia Karina Carrión Sari

Alejandro Sánchez Alonso





PRÓLOGO

Queridos compañeros:

Esperando que sea de vuestro interés, os quiero presentar *Ponencias en Alergología III*, publicación en la que se recoge la actividad científica de la Sociedad Castellano-Leonesa de Alergología e Inmunología Clínica (SCLAIC) presentada en el congreso regional de León en 2025.

Nos encontramos ante una recopilación científica de gran calidad, que contribuye a la formación continuada de todos nosotros, tanto de los que están en formación como de los que ya llevamos unos cuantos años en esta especialidad. La presentación de casos reales, con un análisis detallado por parte de los autores, nos ayudará sin duda a abordar mejor el diagnóstico y tratamiento de los pacientes en nuestra práctica clínica habitual.

Además, en esta edición contamos con las ponencias de grandes expertos en temas como el des Etiquetado en alergia a betalactámicos, el manejo del angioedema hereditario y la inflamación T2, que han analizado con detalle aspectos muy prácticos y de plena actualidad en estos campos.

Mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que han contribuido a la edición de este documento: a los autores, por compartir con todos nosotros su experiencia y conocimientos; y a Allergy Therapeutics por hacerlo posible y dar continuidad a este proyecto que comenzó con su patrocinio hace ya tres años. A todos, muchas gracias.

Un afectuoso saludo,

Ana M^a Callejo Melgosa
Presidenta de la SCLAIC



PROGRAMA

XLVIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Viernes 28 de marzo de 2025

- 17:00-17:30 h. **Bienvenida a los asistentes.**
- 17:30-18:30 h. **SESIÓN PLENARIA I: Desetiquetado en alérgicos a betalactámicos. Intervención precoz en pacientes hospitalizados (PROA-Alergia).**
Moderadora: Yovana García Villamuza. *Médico Adjunto. Servicio de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.*
Ponente: Ana Rosado Ingelmo. *Médico Adjunto. Servicio de Alergología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.*
- 18:30-19:30 h. **SESIÓN CIENTÍFICA I: Actualización en el manejo del angioedema hereditario (AEH).**
Moderadora: M^a Eugenia Sanchís Merino. *Médico Adjunto. Servicio de Alergología. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.*
Ponente: José Maería García Ruíz de Morales. *Jefe de la Unidad de Inmunología Clínica. Complejo Universitario de León.*
- 19:30-20:30 h. **1ª SESIÓN DE COMUNICACIONES ORALES.**
Moderadoras: Beatriz Camazón Izquierdo. *Médico Adjunto. Sección de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de León.*
Begoña Blanco Reinoso. *Alergóloga. Hospital HM San Francisco y Centro Médico Gran Vía. León.*
- 20:30-21:30 h. **SESIÓN DE HUMANIDADES: Estrategias para la humanización en la asistencia hospitalaria.**
Ponente: Álvaro Moreno Ancillo. *Médico Adjunto. Servicio de Alergología. Hospital General Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina. Toledo.*

Sábado 29 de marzo de 2025

- 9:00-11:00 h. **SESIÓN PLENARIA II: Inflamación T2.**
Moderador: Ignacio Dávila González. *Jefe del Servicio de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.*
Mecanismos inflamatorios tipo T2: ampliando horizontes.
Ponente: José M^a García Ruíz de Morales. *Jefe de la Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León.*
Rinitis crónica con poliposis nasal: nuevos esquemas terapéuticos.
Ponente: Ignacio Álvarez Álvarez. *Jefe del Servicio de ORL. Complejo Asistencial Universitario de León.*



Actualización en el tratamiento y seguimiento de la esofagitis eosinofílica.

Santiago Vivas Alegre. *Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León.*

Paradigma actual del tratamiento de la dermatitis atópica y mi visión personal sobre su manejo.

Alejandro Sánchez Herrero. *Médico Adjunto del Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Universitario de León.*

11:00-11:30 h.

2ª SESIÓN DE COMUNICACIONES ORALES.

Moderadoras: Beatriz Camazón Izquierdo. *Médico Adjunto. Sección de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de León.*
Begoña Blanco Reinosa. *Alergóloga. Hospital HM San Francisco y Centro Médico Gran Vía. León.*

11:30-12:00 h.

Pausa café.

12:00-13:00 h.

SESIÓN CIENTÍFICA II: Interleucina 5 (IL-5): explorando su función más allá de los eosinófilos en la vía respiratoria.

Moderador y ponente: Juan Manuel Igea Aznar. *Alergólogo. Clínica Alergoasma de Salamanca.*

Implicaciones de la IL-5 en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal y el asma grave.

Ponente: Ignacio Álvarez Álvarez. *Jefe de Servicio. Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Asistencial Universitario de León.*

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal recurrente. provocada por Inflamación T2 mediada por IL-5.

13:00-14:00 h.

SESIÓN CIENTÍFICA III: Redefiniendo paradigmas: inmunoterapia con alérgenos (ITA) en asma grave.

Moderador: Alejandro Sánchez Alonso. *Médico Adjunto. Sección de Alergología. Hospital Río Hortega de Valladolid.*

Ponente: Javier Domínguez Ortega. *Jefe de Sección. Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

14:00-14:30 h.

Asamblea de la SCLAIC.

ÍNDICE

SESIÓN PLENARIA I

Desetiquetado en alérgicos a betalactámicos. Intervención precoz en pacientes hospitalizados (PROA-alergia)	10
---	----

SESIÓN PLENARIA II

Inflamación T2: ampliando horizontes.....	15
Rinitis crónica con poliposis nasal: nuevos esquemas terapéuticos	17
Actualización en el tratamiento y seguimiento de la esofagitis eosinofílica.....	19
Paradigma actual del tratamiento de dermatitis atópica y mi visión personal sobre su manejo	23

COMUNICACIONES ORALES

I. Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos complementarios y alternativos: a propósito de un caso	26
II. La piel habla: exantema fijo medicamentoso en los últimos 10 años del Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Burgos.....	31



III. ¿Reacción alérgica o tumor oculto?.....	38
IV. Caso clínico de desensibilización con lenalidomida.....	42
V. Desafíos en el manejo de la hipersensibilidad a la terapia para la diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	45
VI. Alergia al ácido fólico.....	52
VII. Hipersensibilidad a subcitrate de bismuto.....	58
VIII. Exantema maculopapuloso tras la realización de una broncoscopia.....	62
IX. Eficacia de los fármacos inmunomoduladores en el tratamiento de la dermatitis atópica en pacientes menores de 18 años	68
X. Más allá del tratamiento convencional: dos casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica tratados con biológicos	72





SESIÓN PLENARIA I

Desetiquetado en alérgicos a betalactámicos. Intervención precoz en pacientes hospitalizados (PROA-alergia)



Ponente

Ana Rosado Ingelmo

Unidad de Alergia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La etiqueta de alergia a penicilina o betalactámicos que tienen muchos pacientes supone recibir potencialmente un aumento de prescripciones de macrólidos, aminoglicósidos, quinolonas y sulfamidas, lo que conlleva un aumento de toxicidad, de resistencias a antibióticos, de la estancia hospitalaria, de incidencia de *Clostridium difficile* y también del riesgo de infección posquirúrgica. Todo ello, además de perjudicar la salud de los pacientes, supone un sobrecoste para el sistema sanitario.

En el caso de los pacientes que van a ser intervenidos, el uso de vancomicina como alternativa a la cefazolina en aquellos etiquetados de alergia a la penicilina supone que el 97% no ha recibido la dosis completa cuando empieza la cirugía, con el riesgo de infección posterior.

La prevalencia autoinformada de alergia a betalactámicos se estima en un 11%^{1,2}. En el caso de España, está alrededor del 3%³ (en realidad solo el 10-15% de los pacientes evaluados en una unidad de alergia son verdaderamente alérgicos, por lo que la prevalencia de alergia a betalactámicos probablemente está sobrestimada⁴).



¿POR QUÉ ES IMPORTANTE HABLAR DE LOS BETALACTÁMICOS?

Los betalactámicos son antibióticos de primera elección para pacientes ingresados, profilaxis quirúrgica o protocolos obstétricos.

Se conoce que un 35,7-50% del total de pacientes hospitalizados en Escocia y en Estados Unidos, respectivamente, recibieron al menos un ciclo de antibióticos durante el ingreso⁵.

En España, el 46% de los pacientes ingresados reciben antibióticos durante el ingreso (datos del Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España [EPINE], estudio epidemiológico, transversal de la prevalencia de las infecciones relacionadas con asistencia sanitaria [IRAS])⁶.

Los betalactámicos son los antibióticos más usados en múltiples infecciones, en pacientes con neutropenias o en las sepsis sin foco.

Un problema de interés a nivel nacional son las resistencias a antibióticos. Para reducirlas, entre otras estrategias, muchos hospitales han desarrollado en los últimos años los programas de optimización del uso de antibióticos (PROA)⁷ cuyos objetivos principales son:

- Mejorar la adecuación del antibiótico empírico.
- Optimizar la dosificación.
- Suspender el antibiótico si no se demuestra infección.
- Favorecer antibióticos dirigidos con espectro reducido.
- Evitar los tratamientos prolongados.

EL PROBLEMA DEL DESETIQUETADO: ¿CÓMO, CUÁNDO, DÓNDE, QUIÉN?

Existen diversas estrategias publicadas para desetiquetar a los pacientes alérgicos a betalactámicos. Dependiendo del entorno, puede haber diferentes especialidades involucradas, como medicina interna, infecciosas, farmacia, además de alergología. Los recursos para desetiquetar también son diferentes según los países donde se realice, por ejemplo en España la ratio de alergólogo por habitante es mayor que en Estados Unidos, lo que condiciona que las estrategias de desetiquetado son diferentes. Y las necesidades de desetiquetado más o menos urgente no son las mismas según si estamos en un entorno ambulatorio u hospitalario.

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI, European Association of Allergy and Immunology) también promueve el desetiquetado, en especial para betalactámicos, recomendando una estratificación del riesgo para indicar distintos abordajes⁸.



En España, se ha publicado un consenso entre la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), entre otras, con recomendaciones sobre los pacientes alérgicos para poder optimizar el tratamiento antibiótico⁹.

En el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid), la unidad de alergia está integrada en el equipo PROA, que valora diariamente a los pacientes ingresados y que están en tratamiento con antibiótico. En el caso de que esté indicado el uso de un antibiótico betalactámico de primera elección y el paciente tenga una alerta de alergia a los mismos, realizamos una valoración alérgica urgente (casi siempre es en el primer día de ingreso), estudiando el antibiótico que requiere el paciente. Posteriormente a esta intervención, se remite al paciente a la unidad de alergia para completar el estudio alérgico y realizar el desetiquetado definitivo si procede¹⁰.

En la valoración del riesgo del paciente, utilizamos cuestionarios validados, como la regla de decisión sobre alergia a la penicilina (*Penicillin Allergy Clinical Decision Rule*), conocida como PEN-FAST. El PEN-FAST es una herramienta que calcula el riesgo de reacción valorando tres ítems: si la reacción ocurrió en los últimos cinco años; si hubo anafilaxia o angioedema o la reacción fue de tipo cutánea grave; y por último si la reacción necesitó tratamiento médico¹¹. Hasta el momento hemos realizado más de 300 estudios para betalactámicos en los cinco años que lleva en marcha el programa, el 97% toleran el antibiótico solicitado por el PROA.

Con esta intervención hemos visto que se ha reducido el consumo de quinolonas y de aztreonam, y el número de antibióticos que reciben los pacientes ha bajado de 1,72 a 1,16 al día, con el consiguiente ahorro económico añadido (reducción del gasto en antibióticos del 50%).

Posteriormente a la intervención realizada durante la hospitalización, en los primeros años de nuestra intervención, solo un 53% de los pacientes fueron remitidos a estudio (pacientes mayores, con limitaciones de movilidad para acudir de nuevo al hospital o fallecidos durante el ingreso). De estos, a un 74% se le realizó el desetiquetado completo, esto significa la retirada de la alerta en la historia clínica. Globalmente solo llegamos a desetiquetar del todo a un 47% de los pacientes. Esto nos ha hecho pensar en otras estrategias más eficaces que estamos comenzando a implantar y que esperamos que mejoren el desetiquetado completo.

Otro problema que hay que abordar es lo que ocurre una vez que se ha desetiquetado al paciente, ya que hay series publicadas en las que, tras el desetiquetado, el 36,8% se negaba a usar penicilinas y un 51,37% todavía tenía una etiqueta de alergia a la penicilina en su historia médica electrónica¹².

Y es que en muchas ocasiones, después del estudio alérgico realizado, las alertas no están sincronizadas en las diferentes historias clínicas del paciente (distintos hospitales, atención primaria) y esto puede producir que se reactive la alerta una vez anulada, o que persista aunque el estudio haya sido negativo.

Para mejorar todos estos aspectos, hay que promover una mejora en los diseños de los sistemas de alertas en las historias clínicas electrónicas, la adecuación



de los sistemas informáticos que sincronicen las historias clínicas y una mayor difusión de este problema entre el colectivo médico y farmacéutico.

Los servicios de alergología deberían participar activamente en todo este proceso, implementando una evaluación rápida y temprana de la alergia a la penicilina, especialmente en pacientes con comorbilidades y riesgo de infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-6.
2. Trubiano JA, Thursky KA, Stewardson AJ, Urbancic K, Worth LJ, Jackson C, *et al*. Impact of an integrated antibiotic allergy testing program on antimicrobial stewardship: a multicenter evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):166-74.
3. Pérez-Encinas M, Lorenzo-Martínez S, Losa-García JE, Walter S, Tejedor-Alonso MA. Impact of Penicillin Allergy Label on Length of Stay and Mortality in Hospitalized Patients through a Clinical Administrative National Dataset. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(5):498-506.
4. Peña-Acevedo Y, Rosado-Ingelmo A, Vargas Porras W, Brandoni-Petrone M, Tejedor-Alonso MA. Analysis of the Safety of Drug Allergy Workups in a Spanish University Hospital: Drug Characteristics, Type of Reaction, and Patients' Age at the Initial Assessment. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(4):353-65.
5. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(1):dlaa123.
6. EPINE. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana. Disponible en: <https://epine.es/>
7. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, *et al*. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-e23.
8. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, *et al*. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565-79.
9. Paño-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristán S, Cubero Saldaña JL, Periañez Párraga L, Del Pozo León JL, *et al*. Management of Patients with Suspected or Confirmed Antibiotic Allergy: Executive Summary of Guidelines from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(2):95-101.



10. Moreno-Núñez L, Rosado-Ingelmo A, González-Moreno A, Martín-Segarra O, Hervás-Gómez R, Sanz-Márquez S, *et al.* Integration of beta-lactam allergy evaluation in a Spanish antibiotic stewardship programme. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(12):1314-7.
11. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, *et al.* Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):745-52.
12. Lachover-Roth I, Sharon S, Rosman Y, Meir-Shafir K, Confino-Cohen R. Long-Term Follow-Up After Penicillin Allergy Delabeling in Ambulatory Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):231-5.e1.





SESIÓN PLENARIA II

Inflamación T2: ampliando horizontes



Ponente

José M. García Ruiz de Morales

Jefe de Unidad. Servicio de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

PONENCIA

Las respuestas inmunes (RI) T2 cumplen **funciones homeostáticas** importantes:

- Reparación y regeneración de daño tisular: cicatrización, fibrosis, neovascularización, remodelación tisular.
- Regulación de la homeostasis metabólica y del tejido adiposo subcutáneo: termogénesis y resistencia a la obesidad.
- Regulación de la función epitelial:
 - Mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial.
 - Modulación de funciones neurosensoriales epiteliales.

Por otro lado, ante la presencia de noxas, las **funciones defensivas** de la respuesta inmune T2 tienen como objetivo la **desintoxicación y la expulsión del agente** mediante la producción de moco, secreciones, reflejos, aumento de motilidad intestinal... Si estas respuestas no son suficientes y la noxa persiste, la RI T2, vía diferenciación de macrófagos M1 a M2, se esforzará por ignorar (**tolerancia**) o regular el conflicto, resolver la inflamación y restaurar la homeostasis de los tejidos. Si a pesar de todo la agresión persiste, en un último intento de confinar la amenaza, la RI T2 iniciará un programa **fibrótico** que conducirá a la encapsulación.

La desregulación de estas funciones fisiológicas y defensivas da lugar a un grupo de patologías que afectan a la piel y a las mucosas que revisten todos los órganos. Estas enfermedades, como por ejemplo la dermatitis atópica, la rinosinusitis crónica, el asma o la esofagitis eosinofílica, entre otras, que a menudo coexisten y comparten comorbilidades, tienen mecanismos fisiopatológicos comunes:



- Las alarminas linfopoyetinas del estroma tímico, interleucina-33 (IL-33) e IL-25, producidas de forma constitutiva por células epiteliales, inician las respuestas T2 al ser secretadas tras la activación de receptores de respuesta inmune innata.
- Las alarminas inducen respuestas innatas, mediadas por células linfoides innatas de tipo 2, eosinófilos y mastocitos e instruyen a las células dendríticas para favorecer la diferenciación de células T colaboradoras vírgenes (*naives*) o no activadas de las que son de tipo 2 (RI adaptativa).
- Ambas, respuesta inmune innata y adaptativa, dan lugar a las citocinas efectoras finales características de las respuestas T2: IL-4, IL-5 e IL-13.

Actualmente se dispone de anticuerpos monoclonales que inhiben de forma específica a estos mediadores. Su uso en clínica, aunque en ningún caso es curativo, ha mejorado de forma significativa la morbilidad de las enfermedades originadas por disregulación T2.





SESIÓN PLENARIA II

Rinitis crónica con poliposis nasal: nuevos esquemas terapéuticos



Ponente

Ignacio Álvarez Álvarez

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Asistencial Universitario de León.

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa de las fosas nasales y los senos paranasales, en cuya génesis se encuentra implicada la inflamación T2 en el 85% de los casos.

Se estima una prevalencia del 4% y afecta tres veces más al sexo masculino, estando la mayoría de los pacientes alrededor de la cuarta década de la vida. Además, se asocia con el asma en un 70-80% de los casos.

Impacta severamente en la calidad de vida de quien la padece, siendo la pérdida del olfato un síntoma capital. Otros síntomas son la obstrucción nasal, la anosmia, la hipersecreción nasal, la cefalea y los trastornos del sueño.

El tratamiento más efectivo es el uso de corticoides, siendo el estándar los corticoides intranasales, pero también los lavados con soluciones salinas, evitar la exposición a tabaco, tóxicos y alérgenos ambientales y, en los casos más severos, corticoides orales o inyectados y antibióticos.

Aún hoy los casos más severos se tratan con cirugía, siendo la endoscópica nasosinusal en sus distintas modalidades el único tratamiento de rescate para los no respondedores.

El recurso a la cirugía para una patología médica, benigna e inflamatoria, da la medida de la importante carga de enfermedad que arrastran estos pacientes durante años, con una severa merma en su calidad de vida. Además, resulta una cirugía compleja por las trascendentes relaciones anatómicas de la base del cráneo, tiene una larga curva de aprendizaje y riesgos significativos.

Con cualquiera de los tratamientos actuales, incluida la cirugía, los resultados son modestos: solo un 50% de los pacientes mantienen una mejoría a medio plazo



y, a largo plazo, la mayoría vuelven a tener síntomas. Esto es especialmente frecuente en los pacientes con asma o enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico.

Este escenario se ha visto recientemente modificado con la irrupción de anticuerpos monoclonales que bloquean diferentes vías de activación para la inflamación T2, que ya venían utilizándose en el tratamiento del asma grave, comprobando en muchos de estos pacientes comórbidos también la mejoría en los síntomas de la RSCcPN.

En este momento contamos con la prescripción financiada en el Sistema Nacional de Salud de mepolizumab y dupilumab. Tiene también indicación, pese a no estar financiado, omalizumab, y estamos a la espera de nuevas autorizaciones para monoclonales, que ya están siendo usados en el asma grave, y podrían ser también eficaces en sinusitis.

Para su dispensación financiada, se exige que el paciente haya sido intervenido quirúrgicamente en al menos dos ocasiones, y es importante hacer una cuidadosa selección basada en características fenotípicas y endotípicas, fundamentalmente buscando marcadores de enfermedad grave y de inflamación T2. Además, el paciente debe seguir usando los corticoides intranasales durante el tratamiento biológico.

Si la selección es acertada obtenemos mejorías significativas, tanto clínicas como anatómicas, que reducen a un 30% la necesidad de corticoides sistémicos, y casi del todo la de cirugía mientras reciben el biológico.

Este nuevo escenario abre una ventana de esperanza para el tratamiento de la RSCcPN evitando los riesgos de la cirugía de rescate y los corticoides sistémicos.

Es esperable contar en el futuro inmediato con nuevos biológicos que, por diferentes mecanismos de acción, nos permitan ofrecer un tratamiento más personalizado a estos pacientes.



SESIÓN PLENARIA II

Actualización en el tratamiento y seguimiento de la esofagitis eosinofílica



Ponente

Santiago Vivas Alegre

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León.



CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA



La esofagitis eosinofílica (EoE) se define como una enfermedad esofágica crónica mediada por una respuesta inmune de tipo 2. Su diagnóstico se basa en la conjunción de dos criterios fundamentales: la presencia de síntomas de disfunción esofágica y un infiltrado significativo de eosinófilos en el epitelio esofágico, cuantificado en la biopsia.

Los datos epidemiológicos demuestran un aumento constante de la EoE a nivel mundial, estableciéndola como una condición cada vez más prevalente. Las estimaciones de prevalencia global se sitúan en torno a 1 de cada 1.000 personas, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 10.000 personas al año.

La enfermedad muestra una marcada predilección por el sexo masculino (razón 3:1). Se observan dos picos de incidencia: uno en la infancia y otro en la edad adulta, típicamente entre los 30 y 50 años.

Existe una fuerte asociación con condiciones atópicas. Aproximadamente el 70% de los pacientes con EoE tienen antecedentes personales de rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica o alergias alimentarias inmunoglobulina E mediadas.

La evidencia sugiere un componente genético significativo. Se ha observado una tasa de concordancia del 60% en gemelos monocigóticos, del 36% en gemelos dicigóticos y una prevalencia del 3% en hermanos de pacientes con EoE.



PATOGENIA

La EoE es una enfermedad multifactorial en la que interactúan la predisposición del individuo y los factores ambientales. Su desarrollo se atribuye a una combinación de genética, factores ambientales, antígenos alimentarios, aeroalérgenos, microbioma y una alteración en la permeabilidad de la barrera epitelial.

La cascada patogénica se inicia cuando los alérgenos alimentarios penetran en el epitelio esofágico con una función de barrera comprometida, activan la respuesta inmune de tipo 2, orquestada principalmente por los linfocitos T colaboradores tipo 2, que a su vez producen un perfil característico de citocinas, principalmente interleucina-4 e interleucina-13. Esta inflamación crónica de tipo 2 conduce a cambios estructurales en el esófago, conocidos como remodelación esofágica. El proceso incluye la fibrosis de la lámina propia, la hiperplasia de la zona basal del epitelio y, en última instancia, la formación de estenosis y la pérdida de distensibilidad del órgano. Este complejo mecanismo patogénico se manifiesta en una serie de síntomas y hallazgos que son clave para el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EoE se establece mediante tres criterios clave:

- Síntomas de disfunción esofágica. Estos varían según la edad.
- Presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en al menos una biopsia del esófago.
- Evaluación y exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la acalasia, infecciones esofágicas y otras enfermedades eosinofílicas gastrointestinales.

Es importante destacar que la prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones ya no se considera un requisito diagnóstico. Los inhibidores de la bomba de protones se clasifican ahora como una de las opciones de tratamiento de primera línea para la EoE.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

El tratamiento de la EoE se basa en un enfoque de toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente, que considera la eficacia, la seguridad, el costo y las preferencias individuales. Las principales opciones terapéuticas incluyen fármacos, intervenciones dietéticas y dilatación esofágica. A continuación, se resumen los principales tratamientos con sus mecanismos de acción y eficacia (**Tabla 1**).



Tabla 1. Resumen de los principales tratamientos de la EoE con su mecanismo de acción y eficacia.

Terapia	Mecanismo de acción clave	Tasa de remisión histológica	Consideraciones para la práctica clínica
Inhibidores de la bomba de protones	Efecto antiinflamatorio (p. ej., disminución de eotaxina-3) y restauración de la barrera esofágica, más allá de la supresión de ácido	~50% (remisión histológica)	Considerados tratamiento de primera línea. Se aconseja el uso de dosis altas (el doble de la dosis para reflujo).
Corticosteroides tópicos deglutidos	Efecto antiinflamatorio local. Incluye formulaciones aprobadas (suspensión oral de budesonida, tableta orodispersable de budesonida)	60-95% (dependiendo de la formulación y el estudio)	Eficacia demostrada en múltiples ensayos. El efecto adverso más común es la candidiasis esofágica. Las formulaciones específicas para EoE son generalmente superiores a las adaptadas para el asma.
Dietas de eliminación empírica	Eliminación de antígenos alimentarios desencadenantes (los más comunes: leche, trigo, huevo, soja)	34-72% (dependiendo de la restricción, p. ej., 1-FED frente a 6-FED)	Requiere alta adherencia del paciente y múltiples endoscopias para la reintroducción de alimentos. No se recomienda guiar la dieta con pruebas de alergia tradicionales (IgE).
Terapia biológica (dupilumab)	Anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de IL-4 e IL-13, interrumpiendo la cascada inflamatoria tipo 2	59-68%	Primer biológico aprobado para EoE. Se recomienda para fracasos terapéuticos, casos con presentación inicial grave (p. ej., estenosis) o comorbilidades atópicas superpuestas.

1-FED: dieta de eliminación de un solo alimento (*1-food elimination diet*); **6-FED:** dieta de eliminación de seis alimentos (*6-food elimination diet*); **EoE:** esofagitis eosinofílica; **IgE:** inmunoglobulina E; **IL:** interleucina.

SEGUIMIENTO

La monitorización de la EoE debe ser integral, combinando la evaluación de tres dominios clave. Generalmente, esta reevaluación se realiza entre 8 y 12 semanas después de iniciar un nuevo tratamiento.

La EoE es una enfermedad crónica y la actividad inflamatoria recurre casi universalmente al suspender un tratamiento efectivo. Por tanto, la terapia de mantenimiento a largo plazo es indispensable. El objetivo es utilizar la dosis efectiva más baja posible de un fármaco o la dieta menos restrictiva que permita mantener el control de la enfermedad, previniendo así la remodelación fibrótica y la aparición de complicaciones.

El manejo óptimo de la EoE a menudo requiere la colaboración con otros especialistas. La derivación a dietistas/nutricionistas es clave para el éxito de las terapias dietéticas, y la colaboración con alergólogos puede ayudar a gestionar las comorbilidades atópicas asociadas.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dellon ES, Muir AB, Katzka DA, Shah SC, Sauer BG, Aceves SS, *et al.* ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2025;120(1):31-59.
- Dickerson A, Dellon ES, Aceves SS. Future of therapy and monitoring for eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025 Aug;135(2):143-154.
- Spergel JM, Chehade M, Dellon ES, Bredenoord AJ, Sun X, Glotfelty L, *et al.* Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life and a Range of Symptoms in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2024;119(12):2398-407.
- Visaggi P, Barberio B, Del Corso G, De Bortoli N, Black CJ, Ford AC, *et al.* Comparison of drugs for active eosinophilic oesophagitis: systematic review and network meta-análisis. *Gut.* 2023;72:2019-30.





SESIÓN PLENARIA II

Paradigma actual del tratamiento de dermatitis atópica y mi visión personal sobre su manejo



Ponente

Alejandro Sánchez Herrero.

*Dermatólogo Adjunto. Consulta Autoinmunes.
Complejo Asistencial Universitario de León.*

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea crónica, con gran prevalencia en la edad infantil (hasta el 20% de la población) y una menor pero importante prevalencia en la edad adulta (3-10%). Aunque tiene unos signos característicos, existen múltiples presentaciones clínicas de la enfermedad (como la atopia de la edad adulta, dermatitis crónica de manos y cara, prurigo nodular atópico...). Ante dermatitis atópicas que no respondan al tratamiento, es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos, como la dermatitis alérgica de contacto, la escabiosis o dermatomiositis, que son también muy pruriginosas, y la micosis fungoide, por lo que biopsias o pruebas de contacto deberían estar en mente si una atopia evoluciona mal.

Clásicamente se distinguen dos teorías sobre la aparición de la dermatitis atópica: una que sostiene que es un fallo primario en la capacidad defensiva de la piel para protegerse de alérgenos e irritantes, que posteriormente provoca una inflamación secundaria; y otra que plantea una disregulación inmune, que posteriormente condiciona la alteración del epitelio y la penetración de moléculas a través de este. En la mayoría de los casos será una mezcla de alteraciones genéticas, exposición ambiental y alteraciones inmunitarias la que acabe produciendo y prolongando la enfermedad.

Desde el punto de vista inmunitario, se conoce que, debido a la penetración de moléculas irritantes o alergénicas en la piel, el epitelio sintetiza alarminas (interleucina-33 [IL-33], linfopoyetina del estroma tímico e IL-25) que van a condicionar una sobreexpresión de la vía de células T colaboradoras tipo 2 (Th2), tanto a nivel ganglionar, más mediada por IL-4, como a nivel tisular, donde IL-13 parece más



importante. Las IL-4, IL-13 e IL-31 son importantes en la perpetuación del picor por sensibilización neuronal, siendo relevantes en el ciclo rascado-picor. Con el paso del tiempo, la enfermedad que inicialmente tenía claramente un perfil Th2, va cronificándose, y otras IL de la vía Th1, Th22 y Th17 se van a acabar sobreexpresando.

Actualmente las terapias novedosas aprobadas para dermatitis atópica se basan en el bloqueo dual de la vía de IL-4/IL-13 (dupilumab), así como el bloqueo único de IL-13 (tralokinumab y lebrikizumab). Los efectos secundarios son generalmente leves, siendo la conjuntivitis la más frecuente de este grupo terapéutico. En ocasiones también se presentan dermatitis de cabeza y cuello o psoriasisiformes con el uso de dupilumab.

Por otro lado, tenemos también inhibidores de la vía de cinasas Jano (JAK)-transductor de señal y activador de transcripción (upadacitinib, abrocitinib, que bloquean JAK1, y baricitinib que bloquea JAK1 y JAK2), en este caso, la mayoría de las IL que están implicadas en la dermatitis atópica (IL-4, IL-13, IL-31, linfopoyetina del estroma tímico y otras no relevantes en atopia) usan esta vía para producir cambios en la expresión proteica. El bloqueo parcial de esta vía de señalización intercelular mejora muchos de los síntomas de la dermatitis atópica, generalmente en menor tiempo que los anticuerpos monoclonales, aunque la inhibición menos selectiva implica mayor posibilidad de infecciones y han de usarse con precaución en pacientes mayores con riesgo cardiovascular o historia tumoral.

Sobre el tratamiento de la dermatitis atópica, cabe destacar que en la base del tratamiento están siempre la educación sobre la enfermedad, el uso de emolientes diarios y, en formas leves-moderadas, el uso de corticoides tópicos o inhibidores de la calcineurina tópicos, tanto de forma activa (diaria hasta el control del brote) como proactiva (1-2 días semanales de mantenimiento una vez alcanzado el control del mismo). Para casos refractarios, se podría usar fototerapia y otros inmunosupresores clásicos (aunque solo está aprobado en ficha técnica la ciclosporina A, ocasionalmente se usan otros como metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo). Cabe recordar que el uso de corticoides sistémicos debería limitarse a brotes graves y no se considera actualmente como una terapia de mantenimiento.

El concepto más ambicioso actualmente del tratamiento de la dermatitis atópica es el de la actividad mínima de la enfermedad, que combina alcanzar una buena puntuación en la escala clínica (por ejemplo, el índice de área y severidad del eccema [EASI], la evaluación global del médico [PGA] o la puntuación de la dermatitis atópica [SCORAD] elegida por el clínico) y buena puntuación en una escala subjetiva (de picor, de sueño o de calidad de vida, según elija el paciente). Si el paciente está óptima o aceptablemente controlado, mantendremos el tratamiento, mientras que, si no lo está, plantearemos un cambio.

Tras el fallo a ciclosporina, tendremos opción de utilizar los fármacos biológicos o inhibidores de JAK aprobados en dermatitis atópica. Nos preguntaremos entonces si el paciente tiene una clara contraindicación para alguno de estos grupos y si tiene alguna comorbilidad atópica o no atópica que podamos resolver también con algún grupo terapéutico. Si no tenemos contraindicaciones ni comorbilidades importantes, no existe a día de hoy una primera línea terapéutica clara, por lo que



el tratamiento dependerá de la experiencia del clínico o en base a los protocolos conjuntos con el servicio de farmacia.

Existen multitud de ensayos clínicos tanto para tratamientos sistémicos como tópicos, por lo que es esperable un desarrollo importante de las dianas terapéuticas empleadas para tratar esta enfermedad en los próximos años.





COMUNICACIONES ORALES

I. Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos complementarios y alternativos: a propósito de un caso

Autores

**Adelaida Cabrera Núñez^{1,2}, María Nerea Otero Fernández^{1,2},
Elena Mazoterías Martínez^{1,2}, Eglee Elena Muñoz Díaz¹,
Esther María Moreno Rodilla¹⁻⁴**

¹Servicio de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). ³Departamento de Ciencias Biomédicas y Diagnósticas. Universidad de Salamanca. ⁴Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

RESUMEN

El uso creciente de productos de medicina complementaria y alternativa (MCA), como la fitoterapia, ha generado preocupación por sus posibles efectos adversos, entre ellos especialmente las reacciones de hipersensibilidad. Presentamos el caso clínico de una mujer que desarrolló una reacción cutánea tras la ingesta de un suplemento con extracto de *Ginkgo biloba*. Se realizó un estudio alergológico completo, incluyendo pruebas cutáneas y prueba de exposición controlada, que confirmó la reacción.

Este caso pone de manifiesto la necesidad de realizar un estudio alergológico completo, así como la vigilancia clínica y regulación en el uso de productos de MCA, y la importancia de considerar estos agentes como posibles desencadenantes de reacciones adversas.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El *Ginkgo biloba*, también conocido como “árbol de los culantrillos”, es una de las especies vegetales más antiguas y ampliamente utilizadas en la MCA. Su extracto estandarizado (EGb 761) contiene flavonoides y terpenoides con propiedades neu-



roprotectoras, antioxidantes, antiagregantes plaquetarios y vasodilatadoras. Estas características han motivado su uso en el tratamiento de múltiples afecciones, como demencia, *tinnitus*, vértigo, enfermedad de Alzheimer, trastornos vasculares periféricos y deterioro cognitivo relacionado con la edad¹.

A pesar de su popularidad, el *Ginkgo biloba* no está exento de efectos adversos. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, tanto alérgicas como no alérgicas, que pueden manifestarse en forma de urticaria, dermatitis de contacto, erupciones morbiliformes e incluso cuadros graves, como el síndrome de Stevens-Johnson². La percepción generalizada de que los productos naturales son seguros y libres de efectos secundarios puede llevar a su uso indiscriminado, sin supervisión médica ni conocimiento de sus riesgos³.

El objetivo de este capítulo es presentar un caso clínico de hipersensibilidad al *Ginkgo biloba*, describir su estudio alergológico, el abordaje diagnóstico realizado, discutir los mecanismos implicados y reflexionar sobre la necesidad de regulación y vigilancia en el uso de MCA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta el caso de una paciente de 72 años con antecedentes personales de hipersensibilidad al metamizol. La paciente presentó prurito y eritema cutáneo generalizados (**Figura 1**), acompañados de sensación distérmica, que aparecieron aproximadamente 10 minutos después de ingerir dos cápsulas de un suplemento vitamínico que contiene arginina, extracto de *Ginkgo biloba*, vitaminas, betaína, bioflavonoides cítricos y ácido alfa-lipoico, adquirido a través del sitio web oficial del fabricante, para tratar acúfenos. No presentó síntomas sistémicos. En los dos días previos había tomado cuatro cápsulas (dos por día), sin presentar reacciones adversas.

Figura 1. Eritema en la rodilla izquierda.





Tras la persistencia de estos síntomas, a pesar de suspender el tratamiento, la paciente acudió al servicio de urgencias, donde se administraron metilprednisolona 40 mg y dexclorfeniramina 5 mg por vía intramuscular, con resolución completa del cuadro en 4-6 horas. La paciente fue derivada al servicio de alergología.

Para su estudio alergológico, se realizaron las siguientes pruebas:

- Pruebas cutáneas intraepidérmicas (*prick*) frente a batería de alimentos (leche y sus proteínas, huevo y sus proteínas, frutos secos y frutas frescas, leguminosas, cereales, pescados y mariscos): resultado negativo.
- Pruebas cutáneas intraepidérmicas (*prick*) frente a un extracto de *Ginkgo biloba* y con el fármaco que tomó la paciente: resultado negativo.
- Prueba de exposición controlada con complemento vitamínico, simple ciego y controlada con placebo: resultado positivo. A los 15 minutos de alcanzar la dosis completa del fármaco, la paciente presentó prurito cutáneo, con aparición de lesiones eritematosas micropapulosa en la región facial, el cuello, la región anterosuperior del tórax y en los miembros inferiores. No se acompañaba de otros síntomas. La clínica remitió en unas 2 horas tras la administración de metilprednisolona 40 mg y dexclorfeniramina 5 mg por vía intramuscular.

DISCUSIÓN

El extracto de *Ginkgo biloba* contiene un 24% de glucósidos flavonoides y un 6% de lactonas terpénicas, con menos de cinco partes por millón de ácido ginkgólico¹. Su uso se ha extendido por sus efectos sobre la memoria, la circulación cerebral y el estrés oxidativo. Sin embargo, también se han descrito efectos adversos, como cefalea, náuseas, palpitaciones, diarrea, vértigo y reacciones cutáneas, como dermatitis de contacto, urticaria y erupciones morbiliformes².

Las reacciones de hipersensibilidad⁴ pueden clasificarse en:

- Alérgicas: mediadas por inmunoglobulina E (IgE) o células T, como urticaria, dermatitis de contacto, exantemas⁵, síndrome de Stevens-Johnson.
- No alérgicas o pseudoalérgicas: sin sensibilización previa, mediadas por activación directa de mastocitos o vías como la diana de la rapamicina en las células de mamífero (mTOR, *mammalian target of rapamycin*)⁶.

En este caso, la negatividad de las pruebas cutáneas y la positividad de la prueba de exposición sugieren una reacción no mediada por IgE, posiblemente pseudoalérgica. Un estudio reciente ha demostrado que el extracto de *Ginkgo* puede provocar un aumento de la permeabilidad endotelial que puede evaluarse mediante la medida del flujo de isotiocianato de fluoresceína-dextrano (difusión de isotiocianato de fluoresceína-dextrano a través de una monocapa endotelial confluyente). Asimismo el *Ginkgo* es capaz de inhibir *TSC1* que a su vez activa la vía de señalización de mTOR como indica el aumento de pS6. El aumento de pS6 es un marcador de hiperactivación de la vía de señalización de mTOR. En definitiva el extracto de



Ginkgo puede inducir hiperpermeabilidad endotelial y activar la vía mTOR, lo que apoya la hipótesis de que *Ginkgo biloba* es capaz de provocar una reacción de hipersensibilidad no alérgica⁶.

La MCA es ampliamente utilizada en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 80% de la población ha recurrido a ella alguna vez³. En países asiáticos como Japón y Corea del Sur, su uso supera el 70%. En Estados Unidos, los productos más consumidos incluyen *Ginkgo biloba*, *ginseng*, equinácea, coenzima Q10, aceite de pescado y suplementos vitamínicos³.

Sin embargo, la regulación de estos productos es deficiente. Se han detectado contaminantes como metales pesados, pesticidas, microorganismos (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Listeria*) y otras sustancias tóxicas³. Además, la falta de prescripción médica y la compra libre por Internet aumentan el riesgo de efectos adversos.

Un estudio retrospectivo de la base de datos VigiBase de la OMS identificó 757 reacciones adversas inmediatas a hierbas medicinales, siendo el *Ginkgo biloba* responsable del 3,6% de los casos³. La piel es el órgano más frecuentemente afectado, aunque también se han descrito reacciones respiratorias y anafilácticas^{7,8}.

Desde el punto de vista etiológico, es fundamental distinguir entre reacciones alérgicas y no alérgicas. Las primeras implican la participación de mecanismos inmunológicos específicos mediados por IgE o linfocitos T, mientras que las segundas pueden deberse a mecanismos no inmunológicos, como la activación de receptores MRGPRX2 de los mastocitos, la activación de complemento y la inhibición de enzimas como la ciclooxigenasa, entre otros⁴.

Se han descrito casos clínicos de reacciones de hipersensibilidad al *Ginkgo biloba*, incluyendo erupciones fijas por fármacos⁵, dermatitis de contacto por exposición al fruto⁹, y síndrome de Stevens-Johnson con evolución a necrólisis epidérmica tóxica^{7,8}. Estos casos refuerzan la necesidad de considerar los productos de MCA como posibles desencadenantes de reacciones graves, incluso en pacientes sin antecedentes previos.

CONCLUSIONES

El caso presentado evidencia que los productos de medicina complementaria y alternativa, como el *Ginkgo biloba*, no están exentos de riesgos. Las reacciones de hipersensibilidad, tanto alérgicas como no alérgicas, pueden ser graves y están probablemente subnotificadas debido a la falta de regulación y supervisión médica.

Es fundamental:

- Realizar estudios alérgológicos completos ante sospecha de reacción a MCA.
- Conocer la prevalencia de uso de estos productos, especialmente en pacientes atópicos o con antecedentes de hipersensibilidad.
- Promover estudios prospectivos que investiguen los mecanismos moleculares implicados.



- Establecer sistemas de regulación y farmacovigilancia más estrictos para productos MCA.
- Informar a los pacientes sobre los riesgos potenciales de los suplementos naturales y fomentar su uso responsable.

La MCA debe ser integrada en la práctica clínica con criterios de seguridad, evidencia científica y vigilancia activa, especialmente en poblaciones vulnerables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci.* 2008;73(1):R14-9.
2. Chan PC, Xia Q, Fu PP. Ginkgo biloba leaf extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2007;25(3):211-44.
3. Gunawardana NC. Risk of anaphylaxis in complementary and alternative medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(5):332-7.
4. Ventura MT, Viola M, Calogiuri G, Gaeta F, Pesole O, Romano A. Hypersensitivity reactions to complementary and alternative medicine products. *Curr Pharm Des.* 2006;12(26):3393-9.
5. Cohen PR. Fixed drug eruption to supplement containing Ginkgo biloba and vinpocetine: a case report and Review of Related Cutaneous Side Effects. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(10):44-7.
6. Wang L, Tian J, Liu S, Zhang Y, Liu J, Yi Y, et al. Shuxuening injection, derived from Ginkgo biloba leaf, induced pseudo-allergic reactions through hyperactivation of mTOR. *Pharm Biol.* 2020;58(1):581-9.
7. Davydov L, Stirling AL. Stevens-Johnson syndrome with Ginkgo biloba. *J Herb Pharmacother.* 2001;1(3):65-9.
8. Sabishruthi S, Vedha Pal JS, Kavitha S, Deepak Paul Denagaran B, Ponsegaran V. An Illustrative Case Study on Drug Induced Steven-Johnson Syndrome by Ginkgo biloba. *J Clin Res.* 2018;2(105):1-3.
9. Ji J, Ding Y, Qian G. Airborne contact dermatitis caused by the sarcotesta of Ginkgo biloba. *Contact Dermatitis.* 2016;75(6):384-5.



II. La piel habla: exantema fijo medicamentoso en los últimos 10 años del Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Burgos



Autores

Paula Gutiérrez Álvarez, Stephanie Steixner Zevallos, Andreina María Mugno Saba, Patricia Alloza Gómez, Diana D'Elia Torrence, Carmen Reinares Ten

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Burgos.

RESUMEN

El exantema fijo medicamentoso (EFM) es una reacción cutánea caracterizada por lesiones eritematosas bien delimitadas que aparecen recurrentemente en las mismas localizaciones tras la reexposición a un fármaco específico. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, siendo una de las manifestaciones cutáneas secundarias a fármacos más comunes¹.

Uno de los mayores desafíos es la creciente diversidad de medicamentos empleados en la práctica clínica, especialmente en el contexto de polifarmacia y enfermedades crónicas, dificultando la identificación del agente causante y su diagnóstico diferencial^{2,3}.

A propósito de nuestro último caso, realizamos un análisis descriptivo retrospectivo entre 2015 y 2025, en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Burgos, recopilando datos de 123 pacientes con reacciones cutáneas cuya primera impresión diagnóstica fue EFM.

En los 123 pacientes con sospecha de EFM, se realizaron 66 pruebas cutáneas, 81 epicutáneas y 58 exposiciones controladas a medicamentos.

Se confirmó el diagnóstico de EFM en 65 pacientes, siendo sugestivo en 44 y descartándose en 9 pacientes; 5 pacientes no completaron el estudio.

De los 43 fármacos estudiados, los más frecuentemente implicados fueron amoxicilina, metamizol, etoricoxib, paracetamol y naproxeno.

El tiempo promedio entre la toma del fármaco y la reacción cutánea fue de 17 horas.

Las localizaciones más recurrentes fueron las manos, los antebrazos y el pene.



Finalmente concluimos que el EFM no siempre es de fácil diagnóstico, debido a la escasa rentabilidad de las pruebas cutáneas y epicutáneas. La identificación del fármaco causal es esencial para un manejo adecuado, pero la diversidad de medicamentos involucrados complica el diagnóstico diferencial.

Una anamnesis detallada cobra gran importancia para orientar la sospecha clínica, fundamental para mejorar la identificación temprana de esta patología y prevenir reacciones futuras. Los resultados de nuestras pruebas subrayan la relevancia de una evaluación completa, empleando pruebas cutáneas y exposiciones controladas para confirmar el diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

El EFM es una reacción cutánea caracterizada por lesiones eritematosas bien delimitadas que aparecen recurrentemente en las mismas localizaciones tras la reexposición a un fármaco específico. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, siendo una de las manifestaciones cutáneas secundarias a fármacos más comunes¹.

Uno de los mayores desafíos es la creciente diversidad de medicamentos empleados en la práctica clínica, especialmente en el contexto de polifarmacia y enfermedades crónicas, dificultando la identificación del agente causante y su diagnóstico diferencial².

Además, la variabilidad en la presentación clínica y la similitud con otras reacciones cutáneas inducidas por fármacos complican aún más el reconocimiento temprano del EFM³.

Por ello, resulta esencial una evaluación exhaustiva que combine historia clínica detallada, pruebas cutáneas específicas y, cuando sea posible, exposiciones controladas que permitan confirmar la relación causal con el medicamento sospechoso.

MATERIAL Y MÉTODOS

A propósito de nuestro último caso de EFM, realizamos un análisis descriptivo retrospectivo entre los años 2015 y 2025 en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Burgos.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes atendidos por sospecha de reacción cutánea adversa a medicamentos. Se recopilieron datos sobre fármacos implicados, localizaciones más frecuentes y tiempo de latencia entre la administración del medicamento y la aparición de lesiones, resultados de pruebas cutáneas, epicutáneas y de exposición controlada, con el fin de establecer una relación causal entre el fármaco sospechoso y el episodio de EFM.



En total, se incluyeron 123 pacientes cuya primera impresión diagnóstica fue EFM.

RESULTADOS

Dentro de la serie analizada, destacamos el caso de un varón de 55 años sin antecedentes personales de interés ni historia de alergia medicamentosa conocida. El paciente fue remitido por la aparición, nueve meses antes, de lesiones papulares hiperpigmentadas, no pruriginosas ni dolorosas, localizadas en el tercer dedo de la mano izquierda, el hombro derecho y el antebrazo izquierdo.

En el momento de la reacción, el paciente se encontraba en tratamiento con etoricoxib durante dos días por un cuadro de lumboartrosis. Lo había tolerado previamente en varias ocasiones sin incidencias.

Desde el episodio, había evitado etoricoxib sin experimentar nuevas lesiones. Refiere que posteriormente había tolerado sin incidencias otros antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo paracetamol e ibuprofeno.

El examen clínico, junto con la localización característica y la recurrencia de las lesiones en los mismos sitios tras la exposición al fármaco, orientó el diagnóstico hacia un EFM inducido por etoricoxib, posteriormente confirmado por las pruebas epicutáneas realizadas tanto en piel sana como en piel afectada, resultando esta última positiva en el hombro y en el antebrazo (**Figura 1**).

En cuanto a nuestra recogida de datos, de los 123 pacientes con sospecha de EFM, se realizaron un total de 205 pruebas diagnósticas:

- 66 pruebas cutáneas fueron en *prick* e intradermorreacción, de las cuales 3 de ellas positivas y 63 negativas, obteniendo con estas pruebas una sensibilidad del 4,76%.
- 81 pruebas fueron epicutáneas, siendo 27 positivas, 53 negativas y 1 dudosa. De esta manera la sensibilidad aumenta al 33,75%.
- 58 fueron exposiciones controladas a medicamentos, con 40 positivas y 18 negativas, siendo consideradas el estándar de oro con una sensibilidad del 100%.

De esta forma se confirmó el diagnóstico de EFM en 65 pacientes, siendo sugestivo en 44 y descartándose en 9; 5 pacientes se negaron a realizar cualquier tipo de prueba diagnóstica.

De los 65 casos confirmados, estudiamos 21 fármacos diferentes, sumando un total de 70 fármacos (**Tabla 1**).

De los 44 casos sugestivos, estudiamos 23 fármacos diferentes, sumando un total de 50 medicamentos (**Tabla 2**).

De los 9 casos descartados, estudiamos 19 fármacos diferentes, con un sumatorio total de 23 medicamentos (**Tabla 2**).

De los 43 fármacos estudiados, los más frecuentemente implicados fueron: amoxicilina, metamizol, etoricoxib, paracetamol y naproxeno.



Figura 1. Pruebas epicutáneas. **A)** Imagen de hombro con lesión previa al estudio. **B)** Imagen de brazo con lesión previa al estudio. **C)** Lectura de epicutáneas de hombro a las 48 horas. **D)** Lectura de epicutáneas de brazo a las 48 horas. **E)** Lectura de epicutáneas de hombro a las 72 horas. **F)** Lectura de epicutáneas de brazo a las 72 horas.

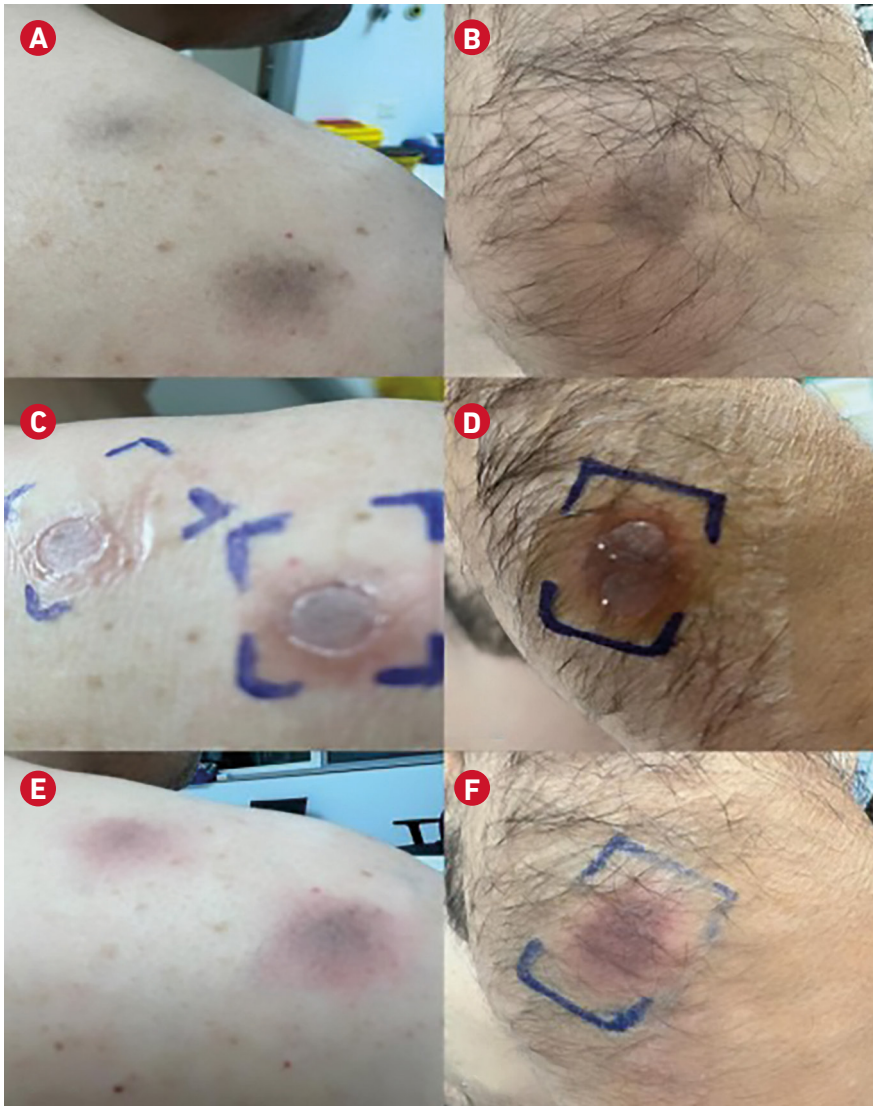




Tabla 1. Fármacos estudiados en los casos confirmados.

Ácido acetilsalicílico: 1	Fluconazol: 2
Amoxicilina-ácido clavulánico: 2	Ibuprofeno: 3
Amoxicilina: 10	lomeprol: 1
Atorvastatina:1	Levofloxacin: 2
Carbocisteína: 2	Metamizol: 10
Cetirizina: 1	Mitomicina C: 1
Ciprofloxacino: 3	Naproxeno: 6
Cloperastina fendizoato: 1	Norfloxacino: 1
Clotrimazol: 2	Paracetamol: 7
Dexketoprofeno: 3	Trimetoprima-sulfametoxazol: 4
Etoricoxib: 7	

De los 65 casos confirmados, estudiamos 21 fármacos diferentes, sumando un total de 70 fármacos por orden alfabético; a su lado, el número de unidades estudiadas; y resaltado en negrita, los más frecuentes.

Otro de los datos analizados fue el tiempo promedio entre la toma del fármaco y la reacción cutánea, que en nuestro caso fue de 17 horas.

En cuanto a las localizaciones, recogimos 23 diferentes, siendo las más recurrentes las manos, los antebrazos y el pene.

En comparación con la literatura, principalmente con un artículo publicado por McClatchy *et al.* en 2022², donde realizan una revisión sistémica del EFM desde el año 2000, observamos los cuatro aspectos ya mencionados con anterioridad^{1,3,4}:

- Sensibilidad de las pruebas epicutáneas: variando enormemente en la literatura entre el 40 y el 79% en las diferentes series.
- El tiempo promedio entre la toma del fármaco y la reacción cutánea: inferior a 48 horas, coincidiendo con nuestros datos.
- Las localizaciones más frecuentemente implicadas, por orden de frecuencia, fueron: las extremidades superiores e inferiores, tronco, manos, cabeza, labios y mucosas (cavidad oral y genitales, especialmente en varones). En este caso, también fue similar a nuestros datos.
- Los fármacos más frecuentemente implicados, por orden de frecuencia, fueron: trimetoprima-sulfametoxazol, naproxeno, etoricoxib, siendo estos datos comparables a los nuestros.



Tabla 2. Fármacos estudiados en casos sugestivos y descartados.

Amoxicilina-ácido clavulánico: 2	Amlodipino: 1
Amoxicilina: 4	Amoxicilina: 1
Carbocisteína: 4	Amoxicilina-ácido clavulánico: 1
Celecoxib: 1	Betahistina: 1
Ciprofloxacino: 1	Bortezomib: 1
Dexketoprofeno: 1	Bupronorfina: 1
Doxiciclina: 2	Diazepam: 1
Dutasterida: 1	Denosumab: 1
Esomeprazol: 1	Escitalopram: 1
Fluconazol: 1	Hidroclorotiazida: 1
Ibuprofeno: 4	Ibuprofeno: 2
Ketoprofeno: 1	Linaclotida: 1
Levofloxacino: 1	Lorazepam: 1
Metamizol: 4	Naproxeno: 1
Moxifloxacino: 1	Olmesartan: 1
Naproxeno: 4	Paracetamol: 4
Nistatina: 1	Penicilina: 1
Nitrofurantoína: 1	Ranitidina: 1
Paracetamol: 1	Tramadol: 1
Propifenazona: 4	
Pseudoefedrina: 1	
Trimetoprima-sulfametoxazol: 9	
Vancomicina: 1	

Columna izquierda: De los 44 casos, estudiamos 23 fármacos diferentes, sumando un total de 50 medicamentos. Columna derecha: De los 9 casos descartados, estudiamos 19 fármacos diferentes, con un sumatorio total de 23 medicamentos. Por orden alfabético, al lado el número de unidades estudiadas y resaltando en negra los más frecuentes.



CONCLUSIONES

El EFM no siempre es de fácil diagnóstico debido a la escasa rentabilidad de las pruebas cutáneas y epicutáneas.

La identificación del fármaco causal es esencial para un manejo adecuado, pero la diversidad de medicamentos involucrados complica el diagnóstico diferencial.

Una anamnesis detallada cobra gran importancia para orientar la sospecha clínica, fundamental para mejorar la identificación temprana de esta patología y prevenir reacciones futuras.

Los resultados de nuestras pruebas subrayan la relevancia de una evaluación completa, empleando pruebas cutáneas y exposiciones controladas para confirmar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. McClatchy J, Yap T, Nirenberg A, Scardamaglia L. Fixed drug eruptions - the common and novel culprits since 2000. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(10):1289-302.
2. Anderson HJ, Lee JB. A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9):925.
3. Abramowitz EW, Noun MH. Fixed Drug Eruptions. *Arch Derm Syphilol.* 1937; 35(5):875-892.
4. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.



III. ¿Reacción alérgica o tumor oculto?



Autores

Daniela Harguindeguy Blanco, Tamara Valls Ten, María Varela Patiño, Marcela Rodríguez Pérez, Alejandro Sánchez Herrero, Alicia Armentia Medina

Unidad de Alergología y Urgencias. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 61 años con antecedentes de alergia a beta-lactámicos y enfermedad pulmonar crónica, que acude a urgencias por un cuadro inicialmente interpretado como posible reacción alérgica a abatacept. La evolución clínica y los hallazgos de imagen llevaron al diagnóstico final de síndrome de vena cava superior (SVCS) secundario a tumor de Pancoast en contexto de carcinoma microcítico estadio IV.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones alérgicas medicamentosas son una causa frecuente de edema facial o palpebral en urgencias. Sin embargo, otras patologías, como el SVCS, pueden simular cuadros alérgicos, dificultando el diagnóstico oportuno.

OBJETIVOS

El objetivo de este caso es describir un cuadro inicialmente sugerente de reacción alérgica a abatacept que finalmente correspondió a un tumor de Pancoast con SVCS.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una mujer de 61 años con antecedentes de alergia a betalactámicos y reacción cutánea secundaria a administración de leflunomida (2023), tabaquismo activo, enfermedad pulmonar crónica y artritis reumatoide en tratamiento con abatacept. Consulta por edema palpebral bilateral (**Figura 1**), mareo y ardor facial de cuatro días de evolución, además de edema en mama derecha. La última dosis de abatacept fue hace cuatro días. El cuadro fue inicialmente interpretado como posible reacción alérgica a abatacept en atención primaria, indicándose antihistamínicos sin mejoría.

Figura 1. Presentación inicial: eritema y edema facial.



Ante la persistencia y progresión de síntomas a pesar de antihistamínicos, acude a urgencias para evaluación:

- **Exploración física:**
 - Tensión arterial: 120/79 mmHg; frecuencia cardiaca: 90 lpm; saturación de oxígeno: 90% (basal).
 - Eritema cervicotorácico, circulación colateral en el tórax anterior, enfisema supraclavicular bilateral.
 - Edema e induración de mama derecha.
 - Eritema + edema en brazo derecho.
- **Pruebas complementarias:**
 - Analítica: no hay alteraciones en hemograma ni bioquímica. Dímero D elevado.



- Radiografía de tórax: masa hiliar derecha y elevación del hemidiafragma derecho (**Figura 2**).
- Tomografía axial computarizada en urgencias: hallazgos compatibles con tumor de Pancoast derecho con adenopatías tumorales y metástasis hepáticas y pleurales (**Figura 3**).
- Tomografía axial computarizada previa: nódulo pulmonar estable de 5 mm y engrosamiento pleural apical residual.

Fue ingresada en neumología para su estudio, la anatomía patológica confirmó **carcinoma de células pequeñas** y continúa en seguimiento por neumología y oncología.

Figura 2. Radiografía de tórax: comparación entre un estudio previo (**A**) y el actual (**B**), evidenciándose una masa hiliar derecha y elevación del hemidiafragma derecho.

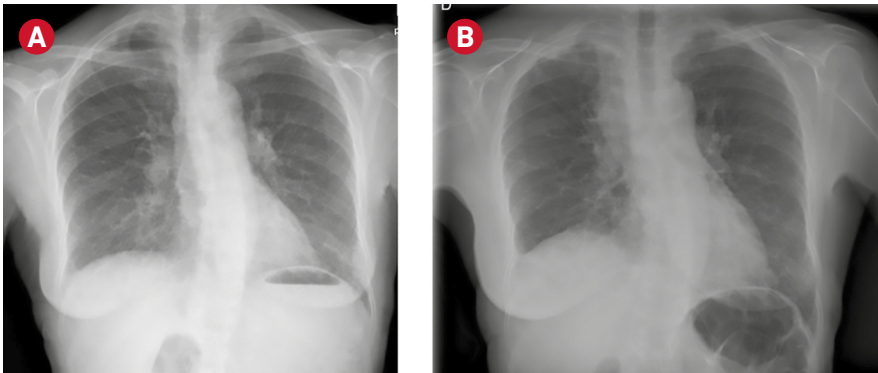
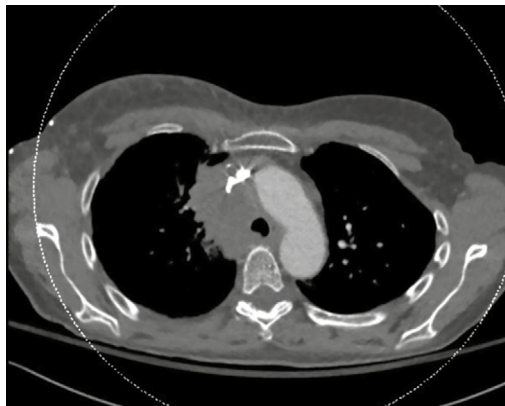


Figura 3. Tomografía axial computarizada: masa mediastínica derecha que rodea toda la circunferencia de la vena cava superior.





CONCLUSIONES

El angioedema es un edema subcutáneo o submucoso localizado y autolimitado, caracterizado por un inicio que va desde minutos a horas, resolución en horas o pocos días, afectación asimétrica y ausencia típica de prurito¹.

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen: dermatitis de contacto, celulitis, enfermedades autoinmunes, linfedema facial, hipotiroidismo y el SVCS¹.

El SVCS se produce por obstrucción de la vena cava superior, generalmente por compresión o invasión tumoral, trombosis o dispositivos intravasculares². Su presentación habitual incluye edema facial o cervical (82%), edema de brazos (68%), disnea (66%), tos (50%) y venas torácicas dilatadas (38%), pudiendo confundirse con reacciones alérgicas o incluso anafilaxia³⁻⁵.

DISCUSIÓN

En esta paciente, la combinación de falta de respuesta a antihistamínicos, circulación colateral, edema cervicotorácico, tabaquismo de larga data, y disnea progresiva, orientó el diagnóstico hacia un SVCS. Este caso subraya la importancia de considerar diagnósticos alternativos de angioedema cuando la evolución es atípica, así como reconocer factores de riesgo para asegurar un diagnóstico oportuno y evitar complicaciones graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuraw B, Saini S, Feldweg AM. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management. [Internet]. En: UpToDate. Waltham, MA: *UpToDate*. [Actualizado 19 Nov 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management>
2. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bath DL, Solomon SD, *et al.*, eds. Braunwald: *Tratado de Cardiología: Texto de Medicina cardiovascular*. 12.^a ed. Elsevier España; 2023.
3. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL, Marsala AJ, Tapolyai M, Bryn RO. Superior Vena Cava Syndrome: A Masquerader of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):S29.
4. Chandna S, Shah M, Bhasin S, Aftab G, Watts A. A confounding case of superior vena cava syndrome. *Chest*. 2021;160(4):A1598.
5. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *i*. 2006;85(1):37-42



IV. Caso clínico de desensibilización con lenalidomida



Autores

**Beatriz Puentes Pérez, M^a Ángeles Barahona Herrero,
Eva Villoria López, Julia de Pablo Diego, Milagros Lázaro Sastre,
Ignacio Dávila González**

Sección de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

INTRODUCCIÓN

La lenalidomida y la pomalidomida son inmunomoduladores derivados de la talidomida, utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple. Según las guías de 2017, se prefieren por su menor neurotoxicidad. La lenalidomida se administra en monoterapia tras trasplante autólogo de células madre, o en combinación con dexametasona en pacientes no candidatos a trasplante¹.

Sus mecanismos de acción incluyen¹:

- Activación de linfocitos T y células naturales asesinas (*natural killer*).
- Inhibición del angiogénesis tumoral.
- Inducción de apoptosis.
- Supresión de citocinas proinflamatorias.

Entre sus efectos adversos destacan:

- Inmunosupresión (principalmente neutropenia), con riesgo de reactivación de infecciones oportunistas como herpes zóster².
- Coagulopatías (trombosis venosa o arterial)².
- Reacciones cutáneas (*rash* o urticaria), posiblemente mediadas por hipersensibilidad tipo T. La incidencia varía entre el 10 y el 20%¹, aunque algunos estudios reportan hasta un 40% de casos.

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente varón de 77 años con mieloma múltiple, que tras cinco meses de tratamiento con lenalidomida desarrolla un exantema maculopapu-



loso en flexuras de miembros superiores. En ese momento, también estaba recibiendo sulfametoxazol-trimetoprima por infección.

Inicialmente se atribuye el *rash* al antibiótico, pero al reintroducirlo, no se observa reacción. En cambio, la reintroducción de lenalidomida sí provoca el exantema, lo que lleva a suspender el fármaco y consultar con el servicio de alergología.

Se inicia una pauta de desensibilización de 11 días, comenzando con 0,1 mg y aumentando progresivamente hasta 15 mg. Durante el proceso, el paciente presenta eritema tras exposición solar sin protección, lo que obliga a pausar la progresión de la dosis. También se observa *flushing* (enrojecimiento) facial relacionado con la dexametasona.

Aunque se alcanza la dosis objetivo sin incidencias durante la desensibilización, el paciente toma dos dosis adicionales por su cuenta, lo que agrava el cuadro cutáneo. Se plantea entonces una segunda desensibilización, más gradual, iniciando tratamiento con 0,25 mg y con objetivo de 10 mg diarios. Esta pauta se tolera sin aparición de síntomas cutáneos.

MATERIAL Y MÉTODOS

La coordinación entre los servicios de hematología, alergología, enfermería y farmacia es esencial. El protocolo incluye:

- Comunicación de la reacción adversa por parte de hematología.
- Elaboración de la pauta de desensibilización por alergología.
- Preparación de fórmulas magistrales en campana de flujo laminar (por teratogenicidad).
- Dispensación por farmacia y administración en alergología de lunes a viernes.
- Evitar la progresión de la dosis durante el fin de semana.
- Uso de fórmulas en suspensión con carboximaltosa al 1,5% cuando no hay presentaciones comerciales disponibles.

RESULTADOS

Desde 2021 se han realizado seis desensibilizaciones con lenalidomida en el hospital de día de alergología, todas con resultados favorables. Se emplean pautas ascendentes con premedicación (dexametasona y cetirizina), logrando tolerancia a dosis terapéuticas sin reacciones cutáneas.



CONCLUSIONES

La desensibilización es una estrategia necesaria cuando el fármaco es de primera línea. La colaboración multidisciplinar entre hematología, alergología y farmacia es clave para el éxito del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pose K, Narvárez-Fernández E, López de la Guía A, De Las Vecillas I, Domínguez-Ortega J, Lluch-Bernal M, *et al.* A tailored 7 to 10 Day Lenalidomide Desensitization Protocol. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024;34(1):49-55.
2. Noguero Mellado B, Rojas Pérez Ezquerro PD, Tornero Molina P, Ballesteros M Zubeldia Ortuño JM. Delayed Hypersensitivity Reaction to Lenalidomide: 2 Different Clinical Patterns in the same patient. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024;29(4):309-11.





V. Desafíos en el manejo de la hipersensibilidad a la terapia para la diabetes *mellitus* tipo 1



Autores

Daniela Harguindeguy Blanco, Tamara Valls Ten, Alejandro Sánchez Herrero, Marcela Rodríguez Pérez, Gloria Gutiérrez Matos, Alicia Armentia Medina

Unidad de Alergología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

RESUMEN

La hipersensibilidad a la insulina es infrecuente con las preparaciones actuales, pero, cuando se presenta, puede comprometer gravemente el control glucémico. Describimos el caso de un paciente con diabetes *mellitus* tipo 1 que desarrolla reacciones cutáneas persistentes a múltiples formulaciones de insulina, representando un reto diagnóstico y terapéutico. Se exponen los hallazgos clínicos, pruebas diagnósticas realizadas y alternativas terapéuticas empleadas, incluidas las estrategias de desensibilización y tratamiento biológico, destacando la necesidad de un abordaje individualizado.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las reacciones de hipersensibilidad a la insulina son poco comunes con las formulaciones humanas y análogos actuales. Históricamente eran más frecuentes con insulinas animales impuras por su mayor inmunogenicidad; sin embargo, los casos actuales pueden ser clínicamente significativos y dificultar el control metabólico¹.

El objetivo de este caso es describir un caso complejo de hipersensibilidad a múltiples insulinas en un paciente con diabetes *mellitus* tipo 1, revisar el proceso diagnóstico y explorar las opciones terapéuticas empleadas ante la falta de respuesta.



MATERIAL Y MÉTODOS

Paciente de 12 años con antecedente de alergia al huevo superada y diabetes *mellitus* tipo 1 diagnosticado a los siete años, en tratamiento con insulina desde el diagnóstico. Inicialmente utilizó insulina glargina (Lantus®), insulina lispro (Humalog®) y aspart (NovoRapid®) sin efectos adversos. Posteriormente, inició el uso de bomba de insulina un año después, desarrollando lesiones inflamatorias en el sitio de inyección y nódulos dolorosos que permanecen por semanas (**Figura 1**).

Ante la persistencia de reacciones cutáneas locales tras el cambio de insulina y el cambio de catéter, llevamos a cabo las siguientes pruebas para dirigir el diagnóstico:

Figura 1. Lesiones inflamatorias en el sitio de inyección.





- Pruebas cutáneas en *prick* (**Figura 2A**) con Apidra®, Fiasp®, Lantus®, Novo-Rapid®, Actrapid®, Tresiba®, Humalog®, Levemir®, Insulatard®, Afrezza® con resultado negativo y prueba cutánea intradérmica al 1/100 (**Figura 2B**): Apidra® (3), Fiasp® (3), Lantus® (5), NovoRapid® (6), Actrapid® (3), Tresiba® (2), Humalog® (0), Levemir® (1), Insulatard® (1), Afrezza® (0). Control negativo de prueba intradérmica (**Figura 3**).

Figura 2. (A) Prick test. (B) Intradérmica al 1/100.

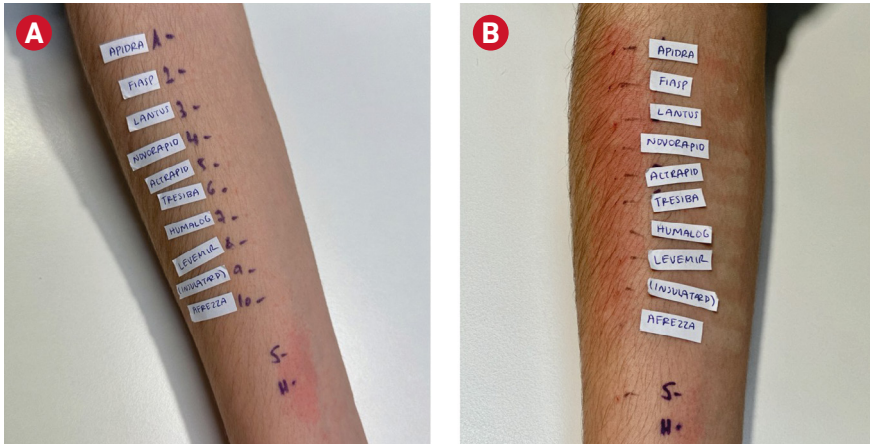
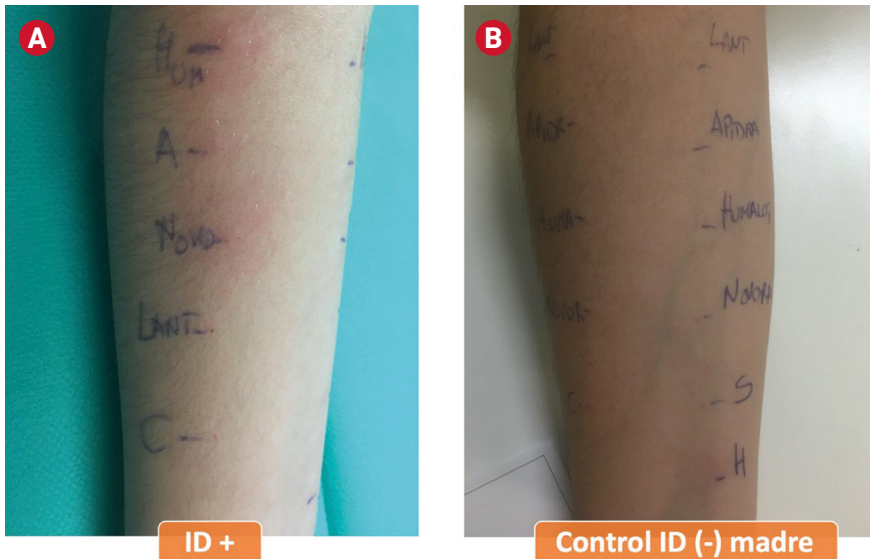


Figura 3. (A) Pruebas intradérmicas positivas (paciente). (B) Pruebas intradérmicas negativas (control).





- Pruebas cutáneas con excipientes: polisorbato, fenol, metacresol con resultados negativos (**Figura 4**).
- Pruebas de contacto con batería estándar TRUE-Test® y Lantus®, Apidra®, Humalog®, NovoRapid®, polisorbato, sensor, catéter: negativas a las 48 y 96 horas (**Figura 5**).

Figura 4. Pruebas cutáneas con excipientes. **(A)** Polisorbato: negativo. **(B)** Fenol, metacresol: negativas.

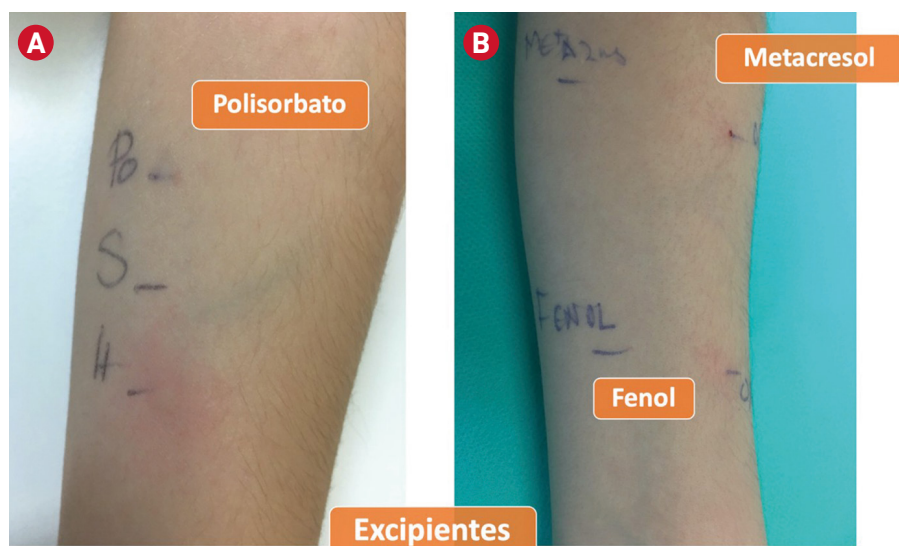


Figura 5. Pruebas de contacto con batería estándar TRUE-Test® y Lantus®, Apidra®, Humalog®, NovoRapid®, polisorbato, sensor, catéter: negativas a las 48 y 96 horas.





Otros estudios

Se realizaron los siguientes estudios complementarios:

- **Analítica:** eosinófilos: 200; inmunoglobulina E (IgE) total: 40,4 kU/L; IgE específica frente a insulina humana: <0,1 kU/L; IgA: 280 mg/dL; IgG: 1,080 mg/dL; IgM: 58 mg/dL.
- **Ecografía dérmica:** múltiples focos de necrosis grasa en diferentes estadios en zonas de inyección de insulina.
- **Biopsia:** componente inflamatorio en la dermis media y profunda y en el tejido celular subcutáneo con abundantes agregados de eosinófilos. No hay datos de vasculitis.

Tratamientos realizados

Dados los resultados, descartamos hipersensibilidad a preparaciones y aditivos de insulina y excluimos irritación en el sitio de inyección, infiriendo así que se trata de hipersensibilidad a la insulina. Se indicó tratamiento con corticoides tópicos y anti-histamínicos orales sin mejoría. Posteriormente, se probó la adición de hidrocortisona (0,2 cc) en la bomba de insulina Humalog® (2 mg/día de hidrocortisona + 25 UI/día de insulina), observándose una leve mejoría. Sin embargo, tras dos meses de desescalada de corticoides, las lesiones reaparecieron.

Ante el mal control de las reacciones cutáneas locales, se optó por cambio a dexametasona (0,2 mg cada tres días) en la bomba de insulina, el cual mantiene hasta la fecha. Se realiza un intento de desensibilización con protocolo de Grammer (**Tabla 1**), que provocó reacciones cutáneas tardías (24-48 horas) y sin resultados favorables.

Tabla 1. Protocolo de desensibilización de Grammer (Adaptado de Jacquier *et al.*²).

Level	Route	Solution	Dilution	True insulin dose (units)	Volume to be injected (µl)	Number of "units" on U-100 insulin syringe
1	Intradermal	C	1:1000	0.001	10	1
2	Intradermal	C	1:1000	0.002	20	2
3	Intradermal	C	1:1000	0.005	50	5
4	Subcutaneous	B	1:100	0.01	10	1
5	Subcutaneous	B	1:100	0.02	20	2
6	Subcutaneous	B	1:100	0.05	50	5
7	Subcutaneous	A	1:10	0.1	10	1
8	Subcutaneous	A	1:10	0.2	20	2
9	Subcutaneous	A	1:10	0.5	50	5
10	Subcutaneous	Insulin	Undiluted	1.0	10	1

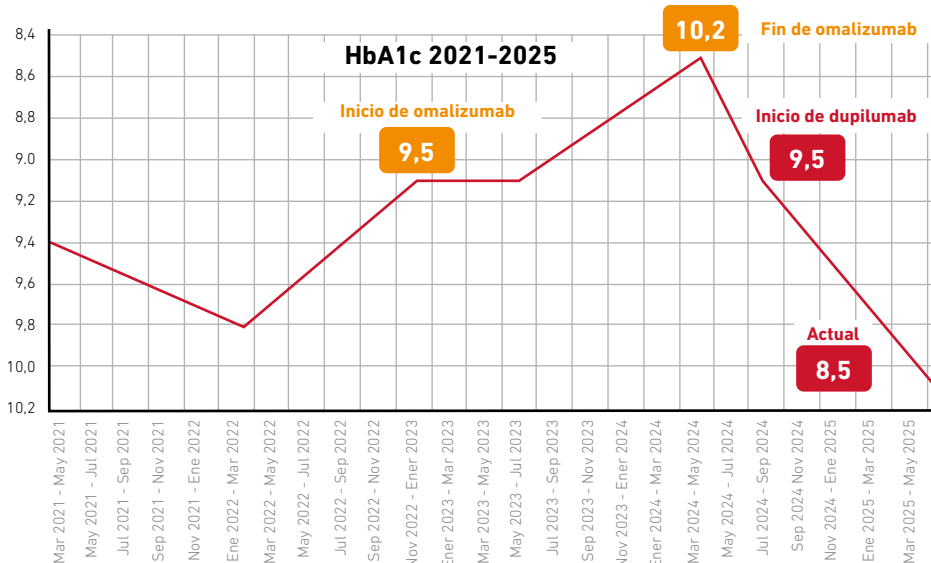


Tras intentar el manejo convencional sin obtener resultados favorables ni mejorar el control glucémico, y considerando que la persistencia de lesiones cutáneas interfiere con el adecuado control de su patología por la reducción en la absorción de la insulina en el sitio de inyección, se inició tratamiento con omalizumab durante un año, dado que existen casos refractarios descritos en los que su uso ha mostrado buenos resultados. Sin embargo, en nuestro paciente, no se logró la remisión de las reacciones. Ante esta falta de respuesta, se decidió cambiar a dupilumab.

RESULTADOS

El paciente continúa con lesiones inflamatorias locales y control glucémico subóptimo, pese a múltiples estrategias terapéuticas. Dupilumab ha sido iniciado como tratamiento biológico alternativo; la valoración de su eficacia está en curso, ya que ha sido iniciado recientemente y aún no se cuentan con datos suficientes para valorar la respuesta. No obstante, el paciente refiere subjetivamente tolerar mejor la administración de insulina y ha mejorado el control glucémico (**Figura 6**).

Figura 6. Hemoglobina glicosilada (HbA1c): evolución de control glucémico.





DISCUSIÓN

La hipersensibilidad a la insulina representa un importante desafío clínico cuando afecta la adherencia y absorción del fármaco, comprometiendo el control metabólico. El uso de biológicos como omalizumab ha mostrado resultados variables en la literatura; en este caso no fue efectivo. Ante la presencia de infiltrado eosinofílico en la biopsia similar al descrito en prurigo nodular, se consideró el empleo de dupilumab, que bloquea la señalización de interleucina-4/interleucina-13 y podría ofrecer beneficio³. Finalmente, casos aislados han mostrado éxito con rituximab, lo que sugiere un posible papel en cuadros refractarios⁴.

Continuamos con vigilancia estrecha de la respuesta al dupilumab y la consideración futura de otras opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heinzerling L. Hypersensitivity reactions to insulins. [Internet]. En: UpToDate. Waltham, MA: *UpToDate*; 2025. [Actualizado 24 Abr 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
2. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med*. 2013;30(8):977-85.
3. Watsky K. Prurigo nodularis. [Internet]. En: UpToDate. Waltham, MA: *UpToDate*; 2025. [Actualizado 23 Jul 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
4. DeClue CE, Phillips EJ, Prieto-Granada C, Bao S. Rituximab Therapy for Insulin Allergy in Type-1 Diabetes *Mellitus*. *AACE Clin Case Rep*. 2024;10(4):140-3.



VI. Alergia al ácido fólico



Autores

**Elena Mazoterías Martínez¹, Adelaida Cabrera Núñez^{1,2},
María Nerea Otero-Fernández^{1,2}, Eglee Muñoz Díaz¹,
María Teresa Gracia Bara^{1,2}, Ignacio Dávila González¹⁻⁴.**

¹Departamento de Alergia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). ³Red de Enfermedades Inflamatorias (REI). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁴Departamento de Ciencias Biomédicas y Diagnósticas. Universidad de Salamanca.

RESUMEN

Los folatos, como el ácido fólico (AF) y el ácido folínico (AFo), son nutrientes esenciales involucrados en la síntesis de ácido desoxirribonucleico y la división celular, especialmente en aquellas células de alta tasa proliferativa. El metotrexato (MTX), un antimetabolito utilizado en el tratamiento de diversas neoplasias y enfermedades autoinmunes, presenta una estructura análoga al AF y actúa como inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa.

La hipersensibilidad al AF es muy infrecuente, pero se han descrito reacciones potencialmente graves. Sin embargo, la posibilidad de reactividad cruzada y cosensibilización entre el AF y sus análogos es reducida.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 67 años que presentó urticaria inmediata tras la administración de 5 mg de AF, a pesar de tolerar alimentos con folatos naturales y suplementos. Tanto las pruebas cutáneas, incluyendo las intraepidérmicas e intradérmicas, como el test de activación de basófilos, fueron negativas. Sin embargo, las pruebas de exposición controlada (PEC) con AF y AFo fueron positivas con una dosis acumulada de 1,25 mg y 10 mg, respectivamente.

Este caso clínico sugiere la existencia de una posible reactividad cruzada entre el AF y el AFo, mientras que no se detectó hipersensibilidad al MTX, a pesar de la similitud estructural entre ambos compuestos.



INTRODUCCIÓN

El AF es la forma sintética de las vitaminas del grupo B9, el cual es fundamental para la proliferación celular y, por tanto, imprescindible en aquellas condiciones que implican una mayor demanda metabólica. Su deficiencia puede ocasionar diversas patologías, como son las relacionadas con el crecimiento y los defectos del tubo neural o incluso anemia megaloblástica. Por este motivo, la suplementación con AF es una práctica ampliamente utilizada en el manejo de numerosas enfermedades crónicas, ya sea mediante la administración de folatos sintéticos o alimentos enriquecidos.

Se han documentado algunos casos de hipersensibilidad inmediata al AF, algunos con manifestaciones potencialmente graves¹. Asimismo, se ha sugerido la posibilidad de reactividad cruzada con compuestos estructuralmente similares, como son el AFo y el MTX².

Esta similitud conformacional radica en el anillo de pteridina, estructura esencial para la actividad biológica de los folatos y que participa en la síntesis del ácido desoxirribonucleico. No obstante, el AF posee adicionalmente un anillo de ácido paraaminobenzoico y un residuo glutamato, requiriendo su metabolización a tetrahidrofolato, que es su forma biológicamente activa. Por su parte el AFo contiene un grupo metileno, el cual facilita dicha conversión. En el caso del MTX, el anillo de ácido paraaminobenzoico presenta una modificación que permite la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, bloqueando la conversión de AF a tetrahidrofolato y siendo reconocido, por tanto, por los mismos receptores celulares.

A pesar de ello, la literatura disponible acerca de la potencial reactividad cruzada entre estos compuestos es muy limitada.

Presentamos un caso de hipersensibilidad al AF, que sugiere reactividad cruzada con el AFo, confirmada tanto en las pruebas cutáneas como en las de exposición controladas (PEC).

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 67 años, remitido desde el servicio de hematología por sospecha de hipersensibilidad inmediata al AF. Diagnosticado de policitemia vera, el paciente presentaba deficiencia de AF con necesidad de suplementación, la cual evitó durante un año, debido a que en una ocasión, tras la administración de la primera dosis de Acfol® (5 mg), desarrolló en menos de 6 horas una reacción urticarial, caracterizada por prurito y habones, sin presencia de otros síntomas sistémicos asociados. El cuadro clínico se resolvió tras la administración de antihistamínicos y metilprednisolona. Posteriormente el paciente suspendió el tratamiento, aunque continuó tolerando folatos de origen natural incluidos en la dieta.

El estudio alérgico realizado incluyó pruebas cutáneas (intraepidérmicas e intradérmicas), test de activación de basófilos con AF y AFo, y PEC con AF, AFo y MTX.



RESULTADOS

Tanto las pruebas intraepidérmicas como las intradérmicas resultaron negativas para el AF y el AFo (**Tabla 1**).

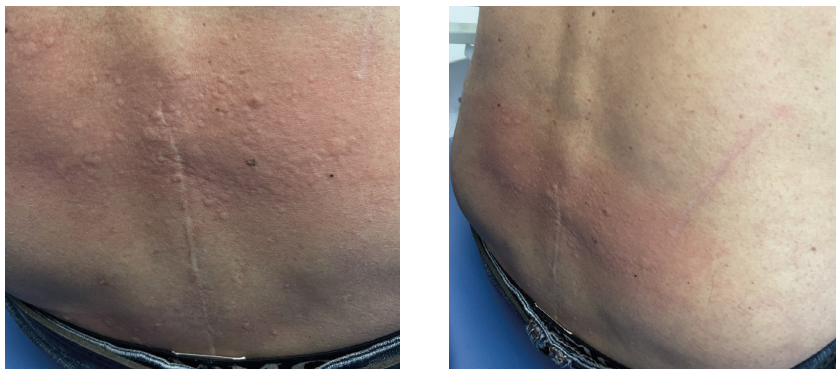
Tabla 1. Resultados del estudio alérgico con ácido fólico y ácido folínico.

Fármaco	Prueba	Resultado
Ácido fólico (Acfol®)	Pruebas intraepidérmicas	Negativas
	Test de activación de basófilos	Negativo
	Prueba de provocación oral (5 mg)	Positiva (1,25 mg)
Ácido folínico	Pruebas intraepidérmicas (5 mg/mL)	Negativas
	Pruebas intradérmicas (0.05 mg/mL)	Negativas
	Test de activación de basófilos	Negativo
	Prueba de provocación intravenosa (dosis objetivo de 15 mg)	Positiva (10 mg)

Durante la prueba de provocación oral con los comprimidos de AF (Acfol®), el paciente desarrolló una urticaria generalizada a los 15 minutos de haber recibido una dosis de 1,25 mg, por lo que el paciente precisó dexclorfeniramina y metilprednisolona para su resolución.

Asimismo, el paciente tampoco toleró el AFo, presentando una reacción inmediata con lesiones habonosas en la región lumbar tras una dosis acumulada de 10 mg (**Figura 1**).

Figura 1. Lesiones habonosas en la región lumbar a los 30 minutos de haber alcanzado una dosis máxima acumulada de 10 mg durante la prueba de exposición controlada con ácido folínico.





En base a los resultados anteriores, se decidió realizar un estudio de reactividad cruzada con el MTX, bajo consentimiento previo y expreso por el paciente, siendo las pruebas cutáneas negativas y la PEC tolerada sin incidencias (**Tabla 2**).

Tabla 2. Resultados del estudio alérgico con metotrexato.

Fármaco	Prueba	Resultado
Metotrexato	Pruebas intraepidérmicas (25 mg/ mL)	Negativas
	Pruebas intradérmicas (0,25 mg/mL)	Negativas
	Prueba de exposición controlada intravenosa (dosis objetivo: 2,5 mg)	Bien toleradas

DISCUSIÓN

La policitemia vera es un trastorno hematológico crónico caracterizado por una proliferación excesiva de eritrocitos anómalos, los cuales pueden consumir rápidamente los reservorios de AF³. En este contexto, la ingesta dietética de folatos naturales podría ser insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas, lo que podría desarrollarse en una anemia megaloblástica secundaria a déficit de AF. Por tanto, la suplementación con alimentos enriquecidos y/o formulaciones sintéticas es indispensable tanto para su prevención como para su tratamiento⁴.

Las reacciones de hipersensibilidad atribuidas al AF son infrecuentes, y los casos descritos predominan en mujeres de edad media que toman suplementos de AF^{1,5,6}. Dado que la mayoría de estos casos correspondieron a cuadros de anafilaxia, el estudio se limitó a la realización de pruebas cutáneas, salvo Pfab *et al.*⁶ y Nishitani *et al.*¹, que completaron el estudio con una PEC. En particular, en el estudio de Nishitani *et al.*¹, investigaron la posible reactividad cruzada con sus análogos estructurales, como son el AFo y el MTX.

En el caso clínico presentado, se realizó una PEC, puesto que la reacción inicial sugería un cuadro de urticaria sin criterios de anafilaxia. Tras confirmar que no toleraba el AF, se decidió descartar la posibilidad de utilizar el AFo como alternativa terapéutica. Sin embargo, el AFo también fue descartado, debido a una reacción inmediata durante la prueba.

Asimismo se han reportado casos de hipersensibilidad inmediata por AFo⁷⁻¹⁰, aunque el perfil de los pacientes es muy diferente. A pesar de que el AFo se comercializa para su administración oral, las reacciones descritas se han relacionado principalmente con las formas intravenosas, al ser parte del pilar fundamental de los regímenes quimioterápicos utilizados para el tratamiento del cáncer colorrectal



metastásico. En este contexto, muchas de las anafilaxias descritas supusieron un reto diagnóstico, ya que se atribuían en primera instancia a los platinos, puesto que se administran de forma concomitante, y la incidencia de reacciones alérgicas a los mismos es mucho mayor¹⁰.

La serie publicada por Florit-Sureda *et al.*¹⁰ constituye, hasta la fecha, el único estudio en el que se ha confirmado la hipersensibilidad al AFo mediante una PEC, a pesar de la negatividad de las pruebas cutáneas. Sin embargo, en dicha serie no se amplió el estudio para descartar reactividad cruzada con otros análogos estructurales como el AF o el MTX.

No obstante, solo se ha confirmado mediante PEC hipersensibilidad al AFo en la serie de Florit-Sureda *et al.*¹⁰, a pesar de la negatividad de las pruebas cutáneas, pero tampoco se amplió el estudio para descartar reactividad cruzada con AF ni con MTX.

Debido a la escasa literatura al respecto y a pesar de no existir indicación en ese momento para la administración de MTX, se acordó con el paciente la realización de una PEC con una dosis mínima de MTX (2,5 mg), con el fin de completar el estudio mediante una prueba de exposición con una dosis mínima de MTX y descartar definitivamente la posibilidad de reactividad cruzada entre los tres compuestos.

CONCLUSIONES

Se presenta un paciente con hipersensibilidad al AF que no ha tolerado el AFo, lo que sugiere una posible reactividad cruzada entre ambos compuestos. No se ha observado reactividad cruzada con su análogo estructural, el MTX.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nishitani N, Adachi A, Fukumoto T, Ueno M, Fujiwara N, Ogura K, *et al.* Folic acid-induced anaphylaxis showing cross-reactivity with methotrexate: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):522-4.
2. Gaeta F, Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL. IgE-mediated anaphylactic reaction against free synthetic folic acid and methyl folate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):809-11.
3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(9):1465-87.
4. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, *et al.* The concept of folic acid in health and disease. *Molecules.* 2021;26(12):3731.
5. Dykewicz MS, Orfan NA, Sun W. In vitro demonstration of IgE antibody to folate-albumin in anaphylaxis from folic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(2):386-9.



6. Pfab F, Willi R, Albert A, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Jakob T, *et al.* Anaphylactic reaction to folic acid verified by provocational testing. *Allergy*. 2007;62(7):823-4.
7. Benchalal M, Yahchouchy-Chouillard E, Fouere S, Fingerhut A. Anaphylactic shock secondary to intravenous administration of folinic acid: a first report. *Ann Oncol*. 2002;13(3):480-1.
8. Damaske A, Ma N, Williams R. Leucovorin-induced hypersensitivity reaction. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):136-9.
9. Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Madrigal-Burgaleta R, Ángel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Álvarez-Cuesta E. Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):1066-7.
10. Florit-Sureda M, Conde-Estévez D, Vidal J, Montagut C. Hypersensitivity reaction caused by folinic acid administration: a case report and literature review. *J Chemother*. 2016;28(6):500-5.



VII. Hipersensibilidad a subcitrato de bismuto

Autores

**Eglee Elena Muñoz-Díaz¹, Adelaida Cabrera-Núñez^{1,2},
María Nerea Otero-Fernández¹, Milagros Lázaro-Sastre¹⁻³,
Elena Laffond-Yges¹⁻³, Ignacio Dávila¹⁻⁴**

¹Servicio de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). ³Departamento de Ciencias Biomédicas y Diagnósticas. Universidad de Salamanca. ⁴Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El subcitrato de bismuto coloidal es un fármaco de acción directa sobre *Helicobacter pylori*, microorganismo relacionado con la gastritis, la úlcera duodenal y gástrica. En España, para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, se recomienda como primera línea una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (inhibidor de la bomba de protones, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) o una combinación cuádruple con bismuto (inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol), generalmente prescritos durante 14 o 10 días, respectivamente.

La terapia cuádruple con bismuto es una alternativa eficaz, especialmente porque contiene fármacos frente a los cuales *H. pylori* muestra escasa resistencia, como el bismuto y la tetraciclina¹. La adherencia puede mejorarse prescribiendo formulaciones combinadas como Pylera®, que incluye subcitrato de bismuto (140 mg), tetraciclina (125 mg) y metronidazol (125 mg).

Los casos de hipersensibilidad al bismuto son excepcionales. En una revisión sistemática se documentaron dos casos de hipersensibilidad tardía: un caso corresponde a un paciente que presentó una reacción cutánea en forma de erupción maculopapular, atribuida a hipersensibilidad retardada inducida por sales de bismuto. Esta reacción fue confirmada mediante pruebas epicutáneas², y otro caso, publicado en junio de 2024, describe una erupción fija por medicamento debido al bismuto, ocurrida durante el tratamiento para *H. pylori*³.

También se han publicado dos casos de hipersensibilidad inmediata, aunque con diferentes compuestos. En un caso, se describió una anafilaxia inducida



por subsalicilato de bismuto, principio activo de Pepto-bismol® utilizado en Estados Unidos para dispepsia y tratamiento de la diarrea del viajero, diagnosticado por pruebas cutáneas tipo *prick*⁴, mientras que en otro caso la reacción fue desencadenada por subcitrato de bismuto y confirmada mediante prueba de provocación oral⁵.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un paciente varón de 37 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, tratado por *H. pylori* con Pylera® (dos cápsulas/6 horas) y omeprazol 20 mg (una cápsula/12 horas). A las 24 horas de haber tomado seis cápsulas de Pylera® y dos dosis de omeprazol, presentó febrícula de 37,5-38 °C, eritema, prurito y lesiones cutáneas micropapulares en el tronco, los muslos y los brazos, además de artralgias y astenia. Suspendió el tratamiento, pero ante la persistencia de la clínica, acudió al servicio de urgencias.

Dermatología identificó un eritema difuso con afectación de las palmas, los miembros inferiores y el abdomen, sin afectación de las mucosas.

En la analítica se observó una proteína C-reactiva de 7,7 mg/dL, eosinófilos 400/ μ L, transaminasas dentro del rango de normalidad. Se indicó tratamiento sintomático con cetirizina 10 mg/12 horas y metilprednisolona aceponato en emulsión cutánea con una aplicación/24 horas. A los 20 días, en la consulta de alergología, el paciente refería persistencia del prurito y se objetivó descamación en las palmas. El paciente no había tomado previamente Pylera®.

En cuanto al estudio alergológico, destaca:

- Pruebas epicutáneas con metronidazol al 10%, omeprazol al 1 y 10%, bismuto al 20%.
- Pruebas intraepidérmicas e intradérmicas con lectura inmediata y tardía (48 y 96 horas) con metronidazol (5 y 1 mg/dL), tetraciclina (doxiciclina 20, 0,1 y 1 mg/mL), omeprazol (40 y 4 mg/mL)
- Prueba de exposición oral controlada con placebo con omeprazol, metronidazol, tetraciclina (doxiciclina), subcitrato de bismuto hasta alcanzar dosis terapéuticas.

RESULTADOS

Los resultados fueron:

- Pruebas epicutáneas: negativas.
- Pruebas intraepidérmicas e intradérmicas: negativas.
- Prueba de exposición oral controlada con omeprazol, metronidazol y tetraciclina: sin efectos adversos.



- Prueba de provocación oral con subcitrato de bismuto (120 mg), 24 horas después: prurito palmar, eritema intenso, vesículas en el antebrazo, lesiones en la cadera y los muslos, descamación perineal y escrotal. Tres días después, persistían lesiones similares a las descritas en antebrazos y se observó un eritema en el párpado superior derecho (**Figura 1**).

Figura 1. Cara flexora de antebrazo.



CONCLUSIONES

Presentamos un caso de hipersensibilidad tardía al subcitrato de bismuto, confirmado mediante una prueba de exposición oral controlada positiva. Para llegar a un diagnóstico de certeza en reacciones de hipersensibilidad por preparados con varios principios activos, como Pylera®, es fundamental estudiar por separado los componentes, incluso el menos probable.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, *et al.* V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(5):392-417.
2. Gratacós Gómez AR, Joyanes Romo JB, Meneses Sotomayor JV, González Jimenez OM, Palacios Cañas A, Gómez Torrijos E, *et al.* Maculopapular rash due to delayed-type hypersensitivity from bismuth salts. *Contact Dermatitis.* 2022;86(3):228-9.
3. Galleani C, Bautista-Villanueva S, Barranco R, Sotomayor-Contreras JA, Mielgo R, Herráez L, *et al.* Fixed drug eruption due to bismuth during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2503-4.
4. More D, Whisman B, Johns J, Hagan L. Anaphylaxis to Pepto-Bismol. *Allergy.* 2002;57(6):558.
5. Andrés-López B, Dordal Culla MT, Lleonart Bellfill R. Hypersensitivity to Bismuth Subcitrate. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024;34(6):423-4.





VIII. Exantema maculopapuloso tras la realización de una broncoscopia

Autores

**María Nerea Otero-Fernández^{1,2}, Adelaida Cabrera-Núñez^{1,2},
Elena Mazoterías-Martínez¹, Egleé Elena Muñoz-Díaz¹,
Esther María Moreno-Rodilla¹⁻⁴, Ignacio Dávila-González¹⁻⁴**

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). ³Departamento de Ciencias Biomédicas y Diagnósticas. Universidad de Salamanca.

⁴Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS). Red de Enfermedades Inflamatorias (REI). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

RESUMEN

Los anestésicos locales son fármacos esenciales en la realización de procedimientos médicos y quirúrgicos sin dolor. Se clasifican en ésteres y amidas, según su estructura química, siendo las reacciones alérgicas más comunes con los ésteres, entre los que se ha descrito la reactividad cruzada de grupo.

Se presenta el caso de un varón de 65 años remitido para un estudio alergológico tras presentar un exantema maculopapuloso pruriginoso, sin clínica sistémica asociada, 24 horas después de una broncoscopia con administración de propofol y lidocaína. Las lesiones cutáneas se resolvieron en una semana con tratamiento antihistamínico y corticoideo tópico. En una broncoscopia posterior, desarrolló un cuadro clínico similar.

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas con propofol, lidocaína, bupivacaína y mepivacaína, fueron negativas en lecturas inmediata y tardía. No obstante, una prueba de exposición controlada con lidocaína subcutánea desencadenó, una hora después de la última dosis, un exantema maculopapuloso en extremidades superiores, que remitió con tratamiento tópico en una semana. En cambio, la bupivacaína fue bien tolerada en la prueba de exposición controlada, al igual que el propofol.

Las reacciones de hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida son poco frecuentes, y el patrón de reactividad cruzada entre ellos no está bien definido. Este caso confirma una reacción de hipersensibilidad retardada a la lidocaína mediante una prueba de exposición controlada, con buena tolerancia demostrada a la bupivacaína.



INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los anestésicos locales son fármacos ampliamente utilizados para la realización de procedimientos médicos y quirúrgicos de forma segura y sin dolor. El mecanismo de acción se basa en la estabilización de las membranas neuronales, lo que inhibe la transmisión de impulsos nerviosos y bloquea temporalmente la conducción nerviosa en el área de aplicación^{1,2}.

Su estructura química se compone de un radical lipofílico, generalmente un derivado aromático o anillo de tiofeno, y un radical hidrofílico ionizable o amina, unidos mediante un enlace tipo éster o amida. En función de esto, los anestésicos locales se clasifican en dos grandes grupos: los ésteres, derivados del ácido benzoico o del ácido paraminobenzoico, y las amidas^{1,2}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Un varón de 65 años es remitido por el servicio de anestesiología para estudio alérgico urgente, por haber presentado un exantema maculopapuloso pruriginoso localizado en las extremidades, sin otra clínica sistémica, 24 horas después de la realización de una broncoscopia para el estudio de un probable carcinoma de pulmón. No presentó afectación palmoplantar ni de mucosas, y el signo de Nikolski era negativo. No asoció angioedema, síntomas de asma, ni clínica abdominal. Las lesiones cutáneas se resolvieron en una semana con tratamiento antihistamínico vía oral y corticoideo tópico. En una broncoscopia ulterior desarrolló clínica similar. Para el procedimiento, le administraron propofol y lidocaína en ambas ocasiones.

RESULTADOS

Tras obtener el consentimiento por escrito del paciente, se realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas con propofol con resultado negativo, así como pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas con lidocaína, bupivacaína y mepivacaína, con lecturas inmediata y tardía con resultados negativos. Se utilizó una solución salina e histamina (10 mg/mL) como controles negativo y positivo, respectivamente.

Para descartar alergia a la lidocaína, se completó el estudio con la realización de una prueba de exposición controlada subcutánea a dosis crecientes hasta una dosis de 1 mL. Una hora después de la última dosis, desarrolló un exantema maculopapuloso en las extremidades, sin otra sintomatología asociada. Las lesiones se resolvieron en una semana con tratamiento antihistamínico y corticoideo tópico.



Para buscar una alternativa terapéutica, se realizó una prueba de exposición controlada con bupivacaína subcutánea hasta una dosis de 1 mL con buena tolerancia. Posteriormente, en una nueva broncoscopia, toleró propofol y bupivacaína sin incidencias.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas relacionadas con la administración de anestésicos locales se informan con frecuencia, pero la incidencia de reacciones de hipersensibilidad es excepcional, especialmente considerando el amplio uso de estos fármacos. Los anestésicos del grupo éster son muy sensibilizantes y han sido relacionados con numerosos casos de dermatitis de contacto con frecuente reactividad cruzada de grupo descrita. Sin embargo, son mucho menos frecuentes estos fenómenos con los anestésicos del grupo de las amidas.

Varios estudios sistematizados han demostrado que, en la mayoría de los casos, existe una tolerancia posterior al anestésico local implicado y una ausencia de confirmación de la supuesta reacción alérgica, tanto en las pruebas cutáneas como en las de exposición controlada. En estudios con grandes muestras, se ha informado que la frecuencia varía del 0 al 1,12%¹.

En un análisis de 197 reacciones notificadas a anestésicos locales, las pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas resultaron negativas. Solo tres pacientes reaccionaron tras la prueba de provocación subcutánea con anestésicos locales de tipo amida: uno presentó una reacción retardada a la mepivacaína, y dos tuvieron reacciones inmediatas a la articaína y la lidocaína¹.

En otro estudio con 331 pacientes remitidos para descartar alergia al anestésico local, solamente se diagnosticaron tres reacciones alérgicas: un caso de reacción inmediata por bupivacaína con pruebas intraepidérmicas positivas, y dos casos de reacción retardada por lidocaína con pruebas epicutáneas positivas¹.

En la serie mayor publicada en 2009, que incluyó informes registrados en la base de datos de farmacovigilancia francesa durante un periodo de 12 años, se describieron reacciones alérgicas de tipo inmediato en once casos, siendo la lidocaína el anestésico local más frecuentemente involucrado. Se utilizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas, así como pruebas de provocación para confirmar el diagnóstico. Se encontró una reactividad cruzada entre lidocaína y mepivacaína en seis casos².

En los últimos años, solo se han descrito casos clínicos aislados de reacciones de hipersensibilidad, tanto inmediatas como retardadas, a anestésicos del grupo de las amidas con diversos patrones de reactividad cruzada entre ellos, ya que ni el núcleo lipofílico ni el hidrofílico definen especificidades antigénicas separadas.

Cuesta-Herranz *et al.* presentaron a una mujer de 30 años que desarrolló urticaria generalizada tras la administración de un anestésico local desconocido. Las pruebas intradérmicas fueron positivas con lidocaína, mepivacaína y bupivacaína, y



negativas con procaína. La prueba de exposición controlada fue positiva tanto con mepivacaína como con lidocaína³.

Otro caso describió una mujer de 35 años que desarrolló una urticaria generalizada tras recibir articaína en el dentista. Las pruebas intradérmicas fueron positivas con xilocaína (no se utilizó articaína porque no estaba disponible sin adrenalina), prilocaína y bupivacaína, pero no con procaína, con buena tolerancia en la prueba de provocación⁴. En ambos casos se describieron reacciones de hipersensibilidad inmediata con reactividad cruzada entre anestésicos locales del grupo amida, pero no con el éster procaína.

Se ha descrito también una reacción de hipersensibilidad inmediata a la mepivacaína con reactividad cruzada con la lidocaína y la bupivacaína, demostrada mediante pruebas intradérmicas positivas, pero no con la procaína ni la prilocaína con buena tolerancia posterior. Las pruebas *in vitro* confirmaron que la reacción fue mediada por inmunoglobulina E (IgE). La mepivacaína indujo la inhibición más fuerte de la unión de IgE, seguida de bupivacaína, lidocaína y prilocaína. La inhibición de la unión de IgE se correlacionó con los resultados de las pruebas intradérmicas y con la similitud estructural entre los anestésicos locales. La bupivacaína, que es estructuralmente similar a la mepivacaína, mostró una inhibición casi tan fuerte como esta. En cambio, la prilocaína, que tiene una estructura química diferente con una función de amina secundaria, mostró una inhibición menos eficiente⁵.

Sin embargo, en otros casos publicados de reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración de mepivacaína, se han encontrado diversos patrones de reactividad cruzada. En uno de los casos, se observó reactividad cruzada con ropivacaína, pero no con lidocaína ni bupivacaína. Otro caso similar no demostró reactividad cruzada con bupivacaína, ropivacaína, prilocaína y lidocaína, y presentó buena tolerancia en la prueba de provocación con articaína. En otro caso, se observó reactividad cruzada con lidocaína y ropivacaína, con buena tolerancia a bupivacaína y levobupivacaína⁶.

Morais-Almeida *et al.* describieron una mujer de 46 años que presentó una reacción anafiláctica tras la administración de un agente anestésico local desconocido y tras la administración de lidocaína. Las pruebas cutáneas fueron positivas con lidocaína, bupivacaína, mepivacaína y ropivacaína. Las pruebas cutáneas y de provocación con procaína fueron negativas. La prueba de provocación con ropivacaína resultó positiva y provocó una reacción sistémica grave⁷.

Las reacciones retardadas por anestésicos del grupo amida son menos frecuentes que las inmediatas, y en la mayoría de los casos se trata de dermatitis de contacto por la aplicación tópica de estos anestésicos. Duque *et al.* describieron el caso de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado a la lidocaína y la mepivacaína con reactividad cruzada con prilocaína y bupivacaína, pero no con la articaína⁸.

Sin embargo, Sánchez-Morillas *et al.* describieron otro caso de dermatitis de contacto por mepivacaína con reactividad cruzada con la lidocaína y buena tolerancia a la articaína y, como en nuestro caso, también a la bupivacaína⁹.



Bircher *et al.* presentaron otro caso similar de reacción de hipersensibilidad retardada a la lidocaína y reactividad cruzada con otros anestésicos locales como bupivacaína, mepivacaína y prilocaína, pero no con la articaína, con buena tolerancia demostrada en la prueba de provocación¹⁰. Esto podría explicarse por su diferente estructura química: todas las aminoacilamidas tienen un anillo fenílico metilado, con la excepción de la articaína, que tiene un anillo de tiofeno sustituido⁸. En consecuencia, este anestésico local podría ser la mejor opción, pero aún es aconsejable una prueba de provocación.

En nuestro caso, la prueba de provocación fue realizada con bupivacaína por tratarse de la mejor opción para la intervención que precisaba el paciente.

CONCLUSIONES

Presentamos un caso de hipersensibilidad retardada frente a la lidocaína demostrada mediante una prueba de exposición controlada con buena tolerancia a la bupivacaína. Las reacciones de hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida son excepcionales y el patrón de reactividad cruzada entre ellos no ha sido bien estudiado.

La evaluación completa ante la sospecha de alergia a anestésicos locales, mediante la realización de pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas y pruebas de provocación es esencial para identificar alternativas seguras y efectivas, minimizando el riesgo de reacciones adversas y mejorando la seguridad en procedimientos futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth.* 2012;108(6):903-11.
2. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, *et al.* Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(7):595-601.
3. Cuesta-Herranz J, De las Heras M, Fernández M, Lluch M, Figueredo E, Umpiérrez A, *et al.* Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(3):427-8.
4. Warrington RJ, McPhillips S. Allergic reaction to local anesthetic agents of the amide group. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6 Pt 1):855.
5. Venemalm L, Degerbeck F, Smith W. IgE-mediated reaction to mepivacaine. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):1058-9.



6. Estrada JL, Pérez-Laiz JL, Latasa M, Rodríguez-Paredes A. Immediate allergy to mepivacaine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):492-3.
7. Morais-Almeida M, Gaspar A, Marinho S, Rosado-Pinto J. Allergy to local anesthetics of the amide group with tolerance to procaine. *Allergy*. 2003; 58(8):827-8.
8. Duque S, Fernández L. Delayed-type hypersensitivity to amide local anesthetics. *Allergol Immunopathol*. 2004;32(4):233-4.
9. Sánchez-Morillas L, Martínez JJ, Martos MR, Gómez-Tembleque P, Andrés ER. Delayed-type hypersensitivity to mepivacaine with cross-reaction to lidocaine. *Contact Dermatitis*. 2005;53(6):352-3.
10. Bircher AJ, Messmer SL, Surber C, Rufli T. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation by in vivo and in vitro tests. *Contact Dermatitis* 1996;34(6):387-9.





IX. Eficacia de los fármacos inmunomoduladores en el tratamiento de la dermatitis atópica en pacientes menores de 18 años



Autores

Stephanie Steixner, Andreina Mugno, Paula Gutiérrez Álvarez, Sonia del Pozuelo Aparicio, M. Reyes Pérez Giménez, Laura Manzanedo Ortega

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Burgos.

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel presentada con mayor frecuencia en la infancia. En los últimos años, los fármacos inmunomoduladores han surgido como una herramienta terapéutica eficaz. Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo del uso de tratamiento con fármacos inmunomoduladores en pacientes menores de 18 años en el Hospital Universitario de Burgos, desde el año 2014 hasta el 2024.

Se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico de DA grave tratados con fármacos inmunomoduladores. Se evaluó la evolución de la enfermedad mediante parámetros y escalas clínicas validadas al inicio del tratamiento, y a las 16 y 52 semanas de seguimiento.

INTRODUCCIÓN

La DA es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel presentada con mayor frecuencia en la infancia¹. Muchos pacientes con DA de moderada a severa no logran un control adecuado mediante tratamientos tópicos o terapias sistémicas convencionales². En este contexto, en los últimos años, los fármacos inmunomoduladores han surgido como una opción terapéutica eficaz³. Exponemos nuestra experiencia en el manejo de estos fármacos en dicho grupo etario.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 15 pacientes, 10 varones y 5 mujeres, con una media de edad de 12,5 años (rango entre 6 y 17 años). Todos habían recibido tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos con escasa respuesta clínica y el 100% presentaba al menos una comorbilidad alérgica asociada.

Para la evaluación clínica se utilizaron diferentes escalas validadas. El índice de área y severidad del eccema (EASI, *Eczema Area and Severity Index*) permitió determinar la severidad y extensión objetiva de la DA. La puntuación de la DA (SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis*) se empleó para valorar la severidad total de la enfermedad, considerando tanto los hallazgos clínicos como los síntomas subjetivos referidos por el paciente. La evaluación global validada por investigadores para DA (vIGA-AD, *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*) se aplicó como medida de evaluación global de la gravedad, mientras que el área de superficie corporal (BSA, *Body Surface Area*) sirvió para cuantificar el porcentaje de superficie corporal afectada.

Todas las escalas se registraron antes de iniciar el tratamiento. Posteriormente, se realizaron controles a las 16 y 52 semanas de tratamiento, con el fin de valorar la evolución clínica y la respuesta terapéutica de cada paciente.

RESULTADOS

Las medias de las escalas clínicas iniciales previas al tratamiento con fármacos inmunomoduladores fueron las siguientes: EASI: 32,49; SCORAD: 57,89; vIGA-AD: 3,6; y BSA: 36,16%.

Figura 1. Imágenes correspondientes a un paciente del estudio antes del inicio del tratamiento con fármacos inmunomoduladores.





Se iniciaron seis terapias con omalizumab (40%), por uso compasivo, dado que en ese momento no existía otra alternativa terapéutica. Posteriormente a tres pacientes se les suspendió el tratamiento por remisión clínica, y a los otros tres se les modificó el tratamiento por dupilumab, por no presentar mejoría.

A nueve pacientes (60%) se les inició tratamiento *de novo* con dupilumab, una vez que el fármaco contaba con la indicación terapéutica aprobada. El 100% de ellos había recibido previamente ciclosporina, la cual resultó ineficaz terapéuticamente. De los 12 pacientes tratados con dupilumab, este fue suspendido en dos, uno por hipereosinofilia (10.540 células por mm³) y otro por fracaso terapéutico, siendo reemplazado por upadacitinib, logrando posteriormente el control clínico completo.

Tabla 1. Tabla de escalas clínicas previamente al inicio de tratamiento con fármacos inmunomoduladores, control a las 16 y 52 semanas de tratamiento.

	EASI	vIGA-AD
Inicial	32,49	3,6
16 semanas	5,37	1
52 semanas	0,5	1

EASI: Índice de área y severidad del eccema (*Eczema Area and Severity Index*);
vIGA-AD: Evaluación global validada por investigadores para dermatitis atópica (*Validated Investigator Global Assessment*).

Figura 2. El mismo paciente presentado en la Figura 1, a las 52 semanas de tratamiento con fármacos inmunomoduladores.





A las 16 semanas de tratamiento, se alcanzó un EASI de 75 en el 100% de los pacientes (promedio de EASI de 5,37) y promedio de vIGA-AD <1. A las 52 semanas, seis pacientes alcanzaron un EASI de 90 (promedio de EASI: 0,5) y un promedio de vIGA-AD <1. Los seis restantes aún no cumplen el año de tratamiento.

CONCLUSIONES

Gracias al empleo de fármacos inmunomoduladores se ha observado una mejoría significativa en los signos clínicos de DA empleando parámetros y escalas validadas, como EASI y vIGA-AD.

El uso de fármacos inmunomoduladores es eficaz y seguro en pacientes menores de 18 años, contribuyendo a mejorar la calidad de vida y el manejo integral de la dermatitis atópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic dermatitis in children and adults-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(13):224-34.
2. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908-19.
3. Nevid M, Boguniewicz M. Current and Emerging Biologics for Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2024;44(4):577-94.



X. Más allá del tratamiento convencional: dos casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica tratados con biológicos



Autores

Andreina María Mugno, Stephanie Steixner Zevallos, Paula Gutiérrez Álvarez, María Reyes Pérez Giménez, Patricia Benito Martínez, Natalia Perea Lam

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Burgos.

RESUMEN

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad por hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus*, frecuente en pacientes asmáticos o con fibrosis quística. Aunque el tratamiento clásico combina corticoides y antifúngicos, los fármacos biológicos han demostrado eficacia en casos refractarios¹.

Se presentan dos pacientes con ABPA corticodependiente tratadas en el Hospital Universitario de Burgos: una con respuesta sostenida a omalizumab durante 16 años y otra con respuesta parcial que mejoró tras el cambio de biológico a tezepelumab.

Estos casos ilustran el papel de los biológicos como alternativa eficaz y segura en el manejo de la ABPA resistente al tratamiento convencional.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La ABPA es una enfermedad respiratoria causada por una respuesta de hipersensibilidad frente a *A. fumigatus*, que afecta principalmente a pacientes con asma o fibrosis quística. Los criterios diagnósticos han evolucionado con el tiempo: antes eran más estrictos y requerían múltiples pruebas complementarias, mientras que las guías actuales proponen criterios más simplificados y clínicamente aplicables (**Tabla 1**)¹.

El tratamiento estándar combina glucocorticoides sistémicos, destinados a controlar la inflamación, y antifúngicos, que reducen la carga fúngica en la vía aé-



Tabla 1. Criterios diagnósticos actualizados de aspergilosis broncopulmonar alérgica (International Society for Human and Animal Mycology [ISHAM], 2024).

Criterios diagnósticos de ABPA (ISHAM 2024)	
Condiciones predisponentes	
Asma, fibrosis quística, EPOC	
Presentación clínico-radiológica compatible	
Componentes esenciales para el diagnóstico	
IgE específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i> o <i>prick test</i>	
IgE total >500 IU/mL	
Otros componentes	
IgE frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>	
Eosinofilia	
Hallazgos en TAC o Rx de tórax compatibles	

BPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **Ig:** inmunoglobulina; **ISHAM:** International Society for Human and Animal Mycology; **Rx:** radiografía; **TAC:** tomografía axial computarizada.

rea. Sin embargo, en los últimos años los fármacos biológicos han emergido como una alternativa eficaz en casos refractarios o corticodependientes.

El objetivo de esta presentación es describir dos casos de ABPA con buena respuesta a tratamiento biológico, tratados en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Burgos.

CASO CLÍNICO

El primer caso consiste en una mujer de 33 años², quien en 1986 presentaba disnea de seis meses de evolución, acompañándose de sibilancias nocturnas y expectoración difícil, con empeoramiento de los síntomas en ambientes con polvo, niebla o humedad.

En la evaluación inicial se realizaron *prick test* (prueba cutánea por punción) con positividad para *A. fumigatus* (5/5 mm), inmunoglobulina E (IgE) específica para *A. fumigatus* positiva de clase 3: 4,9 unidades de reactividad de *prick* (análisis de innoabsorción ligada a las enzimas [ELISA]), IgE total >1.000 UI/mL, eosinofilia en espu-



to (75%), hemograma y radiografía de tórax normales, espirometría con patrón obstructivo y prueba broncodilatadora positiva. De esta forma, se diagnostica sensibilización a hongos ambientales y asma bronquial, indicando tratamiento con salbutamol y corticoides inhalados.

Durante los siguientes cinco años presentó empeoramiento clínico con tos, expectoración marronácea y disnea de esfuerzo. La radiografía torácica mostró una condensación en el lóbulo medio derecho, y la tomografía evidenció bronquiectasias cilíndricas en el segmento posterior de lóbulo medio y superior derecho y el lóbulo inferior izquierdo.

Las pruebas cutáneas en *prick test* frente a *A. fumigatus* persisten positivas (8/5 mm), la IgE específica aumenta a clase 5 (71,1 kilounidades [kU]/L), se objetivan IgG y precipitinas positivas frente *A. fumigatus*, aparece eosinofilia periférica (eosinófilos absolutos 850 μ L) y se determinan niveles de IgE total de hasta 3.000 UI/mL. Los niveles más elevados de esta correlacionaron con las exacerbaciones clínicas. Se estableció así el diagnóstico de ABPA, por lo que se inicia tratamiento con prednisona e itraconazol.

La paciente evolucionó a estadio IV de la enfermedad, con dependencia de corticoides sistémicos (hasta 15 mg/día de prednisona). Ante la escasa mejoría clínica y funcional, se inició tratamiento con omalizumab. Tras este, los niveles de IgE específica frente a *A. fumigatus* y sus recombinantes mostraron un descenso sostenido.

Para valorar la respuesta al tratamiento se empleó la escala de exacerbaciones, prueba de control del asma (ACT, *Asthma Control Test*), corticoesteroides sistémicos y obstrucción (EXACTO)³⁻⁵, comparando la situación basal con el último año de seguimiento. La paciente no presentó exacerbaciones, obtuvo una puntuación de ACT >20 y logró reducir los corticoides a \leq 5 mg/día (dosis de mantenimiento en contexto de insuficiencia suprarrenal que presentaba la paciente). Aunque el volumen espirado forzado en el primer segundo permaneció <80% por la obstrucción crónica, la puntuación total fue de 8 puntos, lo que corresponde a una buena respuesta clínica al omalizumab³⁻⁵ (**Tabla 2**).

Tabla 2. Escala EXACTO para valorar la respuesta a omalizumab.

Exacerbaciones		ACT		Corticoides sistémicos		FEV1	
Igual o más	0	Igual o menor	0	Dosis igual o mayor	0	Igual o menor	0
\geq 2	1	<20 de mejoría <3 puntos	0	\downarrow <50% sin retirada	1	<80% con aumento <10%	0
\leq 1	2	<20 de mejoría \geq puntos	1	\downarrow \geq 50% sin retirada	2	<80% con aumento \geq 10%	1
Ninguna	3	\geq20	2	Retirada	3	\geq 80% con aumento \geq 10%	2
EXACTO: 8 puntos = Buena respuesta al omalizumab.							

EXACTO: Escala de exacerbaciones, prueba de control del asma (ACT, *Asthma Control Test*), corticoesteroides sistémicos y obstrucción; **FEV1:** volumen espirado forzado en el primer segundo.



El segundo caso clínico se trata de una mujer de 52 años, en seguimiento por nuestro servicio desde 1990, quien presentaba los diagnósticos de rinoconjuntivitis y asma leve alérgica a ácaros, tratada con inmunoterapia específica con buen control de los síntomas durante 20 años. En 2009 consultó por mal control del asma a pesar del tratamiento inhalado, además de un empeoramiento en el entorno laboral con exposición a humedad.

Durante esta evaluación se realizó un *prick test* positivo (10/8 mm) para *A. fumigatus*, se solicitó un hemograma y radiografía de tórax, ambos dentro de la normalidad, con IgE total de 92 UI/mL, IgE específica frente a *A. fumigatus* de 2,88 kU de anticuerpo/L y recombinante rAsp f3 positivo (1,86 kU/L), por lo que se diagnostica sensibilización a hongos ambientales.

Durante el seguimiento presentó empeoramiento clínico con exacerbaciones frecuentes y expectoración de tapones mucosos. Se solicitaron nuevos exámenes paraclínicos en los que el *prick test* frente a *A. fumigatus* persiste positivo (11/7 mm), la IgE total elevada (1.770 UI/mL), la IgE específica frente a *A. fumigatus* positiva de clase 3 (7,2 kU/L), el recombinante rAsp f3 también positivo de clase 3 (12,8 kU/L) y eosinofilia periférica (eosinófilos absolutos 1.650 μ L). Se realizó una citología de esputo en la que se obtuvo el 75% de eosinófilos y un cultivo de esputo con crecimiento de *Aspergillus* spp.

Además, se solicitó una tomografía torácica, que presenta opacidades de morfología tubular y ramificada que ocupan: la luz del bronquio anterior del lóbulo superior derecho, el bronquio anterior de la llingula y el segmento 9 del lóbulo inferior izquierdo en relación con la presencia de tapones mucoides. También se observan bronquiectasias bilaterales y atelectasias laminares en el lóbulo medio y la llingula. Con todos estos resultados, se confirma el diagnóstico de ABPA, y se inicia tratamiento con corticoides sistémicos e itraconazol.

La paciente evolucionó a estadio III de la enfermedad, con múltiples exacerbaciones y dependencia de corticoides en tandas. Ante la falta de respuesta, se inició omalizumab, obteniéndose una respuesta parcial después de cinco años con este tratamiento (4 puntos en la escala EXACTO). Por este motivo se decidió el cambio de biológico a tezepelumab, con clara mejoría clínica.

Durante el último año de tratamiento con tezepelumab, la paciente presentó ausencia de exacerbaciones, ACT >20, retirada completa de corticoides sistémicos y normalización funcional con volumen espirado forzado en el primer segundo >80% y mejoría >10% respecto a los valores basales. Según la escala EXACTO, alcanzó 10 puntos, lo que corresponde a una respuesta completa al tratamiento con tezepelumab³⁻⁵ (**Tabla 2**).



CONCLUSIONES

En pacientes con ABPA que no responden al tratamiento convencional, el uso de terapias biológicas representa una alternativa eficaz y segura. Estas permiten:

- Mejorar el control del asma.
- Reducir la frecuencia de exacerbaciones.
- Disminuir la necesidad de glucocorticoides sistémicos.
- Optimizar la función pulmonar.

Además, el cambio de biológico puede ser una estrategia útil en casos con respuesta parcial o subóptima, favoreciendo un mejor control clínico y funcional a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, *et al*. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating ABPA. *Eur Respir J*. 2024;63(4):2400061.
2. Sastre I, Blanco J, Mata H, García F. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(2):133-53.
3. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, *et al*. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100192.
4. Casas-Maldonado F, Alonso-Gómez A, Abarca B, Barranco P, Bobolea I, Caro-Gómez J, *et al*. EXACTO scale: response to treatment with monoclonal antibodies in severe uncontrolled asthma. En: EAACI Hybrid Congress; 1-3 Jul 2022. Prague; European Association of Allergy and Immunology; 2022.
5. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, *et al*. Development of a tool to measure the clinical response to biologic therapy in uncontrolled severe asthma: the FEV1, exacerbations, oral corticosteroids, symptoms score. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2725-31.



Patrocinado por:

**Allergy
Therapeutics**

