

INTERNATIONAL

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

ISSN 2038-2553

2025 • Vol. 43 • n. 3

**Intelligenza Artificiale:
focus su allergia**

**Artificial Intelligence:
focus on allergy**

**Inteligencia Artificial:
enfoque en alergia**

**Allergia a farmaci:
focus sui beta-lattamici**

**Drug allergy:
focus on beta-lactams**

**Alergia a medicamentos:
enfoque en beta-lactámicos**

**Le interazioni
tra allergeni e ligandi**

**Interactions between
allergens and ligands**

**Interacciones entre
alérgenos y ligandos**



NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2025 • Vol. 43 • n. 3

DIRETTORE RESPONSABILE

EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL

Gianni Mistrello

REDAZIONE

EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN

Lorenzo Romagnoli

PROGETTO GRAFICO

GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO

Maura Fattorini

STAMPA

PRINT • IMPRENTA

Àncora Arti Grafiche

via Benigno Crespi, 30 - 20159

Milano, Italia • Milan, Italy



Lofarma 1945

AMMINISTRAZIONE

ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.

Viale Cassala 40, 20143

Milano, Italia • Milan, Italy

tel. +39 02 581981

fax +39 02 8322512

e-mail: redazione@lofarma.it

www.lofarma.it

www.lofarma.com

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell'

1.8.1980

Pubblicazione quadrimestrale

Registration with the Court of Milan n. 306 of

1.8.1980

Four-monthly publication

Registro en el Tribunal de Milán n. 306 de 1.8.1980

Publicación cuatrimestral

Il Notiziario Allergologico è on-line su

The Notiziario Allergologico is on-line at

El Notiziario Allergologico está en-línea en

www.lofarma.it

COPERTINA • COVER • PORTADA



Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 127

Discover the story of the cover image on page 127

Descubre la historia de la imagen de portada en la página 128

ÍNDICE

Notiziario Allergologico, 2025 Vol. 43, n. 3

EDITORIAL

86

Gianni Mistrello



ACTUALIZACIONES

Inteligencia artificial en alergología: nuevas perspectivas para el diagnóstico, la terapia y la investigación 88

Filigheddu L

Alergia a fármacos. Foco centrado en el *delabelling* de alergia a los beta-lactámicos: un problema clínico y social 96

Heffler E, Paoletti G

Ligandos alergénicos y su función como inmunomoduladores 108

Hoffmann-Sommergruber K



RESEÑAS

Amaretti: deliciosos, pero... ¡cuidado con los huesos de albaricoque! 117

Alessi L et al.

Inmunoterapia contra los hongos ambientales causantes de alergias respiratorias 118

Gazi U, Bahceciler NN

Alergia al trigo: importancia de la gliadina omega-5 y cofactores 120

Faihs V et al.

Autismo, alergias y trastornos alimentarios: un caso clínico 122

Proctor KB et al.



LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

Determinación de FeNO más allá del asma 124

Nicoletta F, Ridolo E

Fenotipo alérgico en la Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal (CRSwNP) 125

Ledda AG

Notiziario Allergologico

VERSION PDF

El **Notiziario Allergologico** es una publicación cuatrimestral de actualización del sector de la Alergología y disciplinas afines. Se distribuye en Italia desde hace más de cuarenta años y ahora se vuelve internacional, con un nuevo diseño gráfico que incluye la traducción de los contenidos a tres idiomas: italiano, inglés y español. El objetivo de la revista sigue siendo el mismo: promover la cultura alergológica ofreciendo a los lectores la oportunidad de obtener información a fondo y al día sobre diversos temas, con un enfoque siempre atento al futuro de este sector. Esto es posible gracias a la competencia y autoridad de los autores de los artículos publicados. El carácter divulgativo de los artículos permite que sean accesibles a un gran número de especialistas, no sólo alergólogos, sino también neumólogos, pediatras y dermatólogos.



ESPAÑOL



EDITORIAL

editado de Gianni Mistrello

Estimados lectores, esperando que hayáis disfrutado de unas vacaciones placenteras y revitalizantes, y que la vuelta a la rutina no sea traumática, os invito a leer los contenidos de este nuevo número del Notiziario con la esperanza de que colmen vuestras expectativas.

Comenzamos con un artículo sobre un tema cada vez más extendido: me refiero a la Inteligencia Artificial.

Aunque quizá no todo el mundo sea consciente de ello, existen numerosos ejemplos (asistentes virtuales como Alexa, sistemas de traducción automática de textos, software de análisis de imágenes...) que demuestran cómo la inteligencia artificial (IA) ya forma parte de nuestra vida cotidiana. La IA es un conjunto de tecnologías digitales basadas en el uso de "máquinas" capaces de "aprender" y "analizar" enormes cantidades de datos, superando ampliamente las capacidades de los seres humanos, para luego identificar patrones y relaciones que podrían escapar a la observación humana. La IA está evolucionando rápidamente, con un potencial revolucionario en múltiples campos, incluida, por supuesto, la atención sanitaria; en este número del Notiziario Allergologico publicamos un artículo que trata específicamente del potencial transformador de la IA en el sector de la alergología. El asma, la rinitis, la alergia alimentaria y la dermatitis atópica son las enfermedades alérgicas más comunes y a menudo pueden coexistir en su desarrollo y manifestar asociaciones complejas que no son fáciles de identificar. Lograr identificar estos entresijos mejoraría el conocimiento de su patogenia y tendría importantes implicaciones para su manejo clínico. El autor del artículo (Ing. Luca Filigheddu, Sellverge), tras una primera panorámica general de la IA en que ilustra sus principios básicos (*machine learning, deep learning...*) de una forma sencilla y accesible incluso para los no familiarizados con la informática, centra su atención en las principales aplicaciones clínicas de la IA ya existentes o en

fase experimental en el campo de la alergología. En particular, se destacan los elementos innovadores que pueden derivarse de ella en términos de apoyo a la profesión médica para realizar diagnósticos más precisos y definir terapias personalizadas, además de poder convertirse en una herramienta clave para optimizar el reclutamiento de pacientes en el marco de ensayos clínicos. El autor concluye su contribución subrayando que la IA no sustituirá el juicio clínico del alergólogo que, si sabe explotar su potencial, encontrará en ella un apoyo fundamental para mejorar la calidad de la atención a los pacientes con enfermedades alérgicas.

Continuamos con una contribución sobre la alergia a los fármacos.

En general, la alergia a los fármacos se define como un trastorno que se desarrolla, sobre todo en personas genéticamente predispuestas, a raíz de la participación del sistema inmunitario, que, al reconocer erróneamente estas sustancias como nocivas, produce IgE específica contra ellas. Es necesario distinguir la alergia del término reacción adversa a un fármaco, por el que se entiende cualquier efecto no deseado (no mediado inmunológicamente) causado por un fármaco a las dosis utilizadas habitualmente para el diagnóstico, la profilaxis o la terapia. Potencialmente cualquier fármaco puede inducir una reacción alérgica, sin embargo, entre los más comunes se incluyen los antibióticos. La alergia a los fármacos suele manifestarse con síntomas cutáneos o sistémicos, incluso de extrema gravedad como la anafilaxia. En el artículo que publicamos, los autores (Prof. Enrico Heffler y Dr. Giovanni Paoletti, Humanitas University y IRCCS Humanitas Research Hospital) centran su atención en los β -lactámicos (que incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos), que representan la clase de antibióticos más recetada en el mundo, dada su eficacia terapéutica y su perfil de seguridad. Destacan la importancia del enfoque diagnóstico de la alergia a los

β -lactámicos, que debe basarse en una anamnesis lo más completa posible de las circunstancias de la reacción, los síntomas, los posibles factores de confusión (concomitancia con infecciones víricas) y, en particular, el momento en que se produce, con el fin de distinguir una verdadera reacción alérgica de las reacciones pseudoalérgicas o la intolerancia. Además, el procedimiento diagnóstico puede incluir el uso de pruebas alérgométricas (dosificación de IgE específicas, pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral) para una posible confirmación. Un aspecto importante y ampliamente debatido es el del "sobrediagnóstico" de la alergia a los β -lactámicos, con importantes consecuencias desde el punto de vista clínico, social y económico, a lo que se añade el riesgo, en caso de su uso inadecuado, de fomentar la propagación de cepas resistentes. Otro aspecto destacado por los autores es lo que se conoce como "*desetiquetado-delabelling*" de la alergia a los β -lactámicos, un proceso que, sobre la base de pruebas clínicas sólidas, debería permitir eliminar diagnósticos de alergia que efectivamente no procedan y, a ser posible, dicho proceso debería implementarse mediante una evaluación cuidadosa de los riesgos (que también tenga en cuenta que la alergia mediada por IgE a los β -lactámicos puede remitir con el tiempo).

En los últimos años, el número de moléculas proteicas (alérgenos) implicadas en los fenómenos de sensibilización alérgica ha aumentado enormemente y, para muchas de ellas, también gracias al uso de tecnologías adecuadas para obtenerlas en forma purificada, ha mejorado el conocimiento sobre sus características bioquímicas, su estructura y sus determinantes de unión a IgE, así como su interacción con el sistema inmunitario.

Sin embargo, aún no está del todo claro qué mecanismos hacen que estas moléculas (en sí inofensivas) sean capaces de inducir una sensibilización alérgica en personas con predisposición genética. Muchos de los estudios que se han llevado a

cabo se han centrado en las propiedades estructurales de las moléculas alérgicas como entidades aisladas, sin tener en cuenta que cuando entran en contacto con el ser humano, forman parte de una mezcla compleja de componentes, incluso pequeños (por ejemplo, hidratos de carbono, lípidos...), como los presentes en un gránulo de polen. Más recientemente, la atención de los investigadores se ha centrado en estudiar si algunos de estos componentes (*ligandos*) pueden interactuar directamente con moléculas alérgicas y desempeñar un papel importante en inducir la sensibilización alérgica.

La autora del tercer trabajo (Prof.a Karin Hoffmann-Sommergruber, CePII Medical University de Viena) se ocupa precisamente de los conocimientos actuales sobre los tipos de ligandos que pueden interactuar con moléculas alérgicas y el impacto que estos derivados pueden tener en el sistema inmunitario. En particular, se tienen en cuenta algunas familias de alérgenos más caracterizadas en términos de "*propiedades de unión a ligandos*", como las lipocalinas, las *proteínas transportadoras de lípidos inespecíficas* (cuyo alérgeno más representativo es el alérgeno principal del melocotón, conocido como LTP), las *proteínas de tipo Niemann-Pick C2* (cuyos representantes más conocidos pertenecen al grupo 2 de los alérgenos de los ácaros del polvo), las *proteínas PR-10* (cuyo representante más conocido es Bet v1, la albúmina sérica). Para cada una de ellas, se describen los ligandos (a menudo lípidos o sus derivados) con los que pueden interactuar y se discuten los posibles efectos de esta interacción en términos de alteración de las características fisicoquímicas de los alérgenos implicados, como su resistencia a la degradación enzimática, cambios en su conformación y estabilidad y su relevancia en la respuesta inmunológica, que puede dar lugar a una activación de una respuesta de tipo Th2 y, por lo tanto, favorecer la respuesta alérgica.

Les deseo a todos una buena lectura



Inteligencia artificial en alergología: nuevas perspectivas para el diagnóstico, la terapia y la investigación

Ing. Luca Filigheddu
Fundador de Sellverge

1. Introducción

En los últimos años, la medicina ha experimentado una transformación radical con la introducción de tecnologías digitales avanzadas. Entre ellas, la inteligencia artificial (IA) se ha erigido rápidamente en una herramienta con un potencial revolucionario, capaz de ayudar a los clínicos a analizar grandes volúmenes de datos, formular diagnósticos más precisos y definir terapias personalizadas. En alergología, un ámbito que siempre se ha caracterizado por una compleja interacción entre genética, ambiente e inmunología, la IA ofrece nuevas perspectivas para comprender mejor los mecanismos de las enfermedades alérgicas, mejorar la vía diagnóstico-terapéutica y fomentar la investigación traslacional.

El objetivo de este artículo es presentar la inteligencia artificial de forma sencilla y accesible a los alergólogos que no estén familiarizados con la informática, ilustrando las principales aplicaciones clínicas y científicas ya en marcha y ofreciendo ideas sobre el uso razonado y útil de estas tecnologías emergentes.

2. ¿Qué es la inteligencia artificial?

La inteligencia artificial es un conjunto de técnicas informáticas que permiten a una máquina aprender de la experiencia, reconocer patrones en los datos y realizar operaciones “inteligentes” parecidas a las humanas, como reconocer imágenes, entender el lenguaje natural o predecir acontecimientos futuros.

En la IA subyacen algoritmos matemáticos que se “entrenan” con grandes cantidades de datos: por ejemplo, historiales clínicos, pruebas de laboratorio, imágenes de diagnóstico o respuestas a tratamientos. Mediante este proceso, denominado aprendizaje automático (ML - *Machine Learning*), el sistema es capaz de extraer reglas implícitas y generalizaciones que a menudo escapan incluso al ojo experto del médico.

Un subconjunto del ML es el aprendizaje profundo (DL - *Deep Learning*), que se basa en redes neuronales artificiales compuestas por numerosas “capas” (*layers*). Estas capas procesan la información de forma jerárquica: las primeras reconocen elementos simples, las siguientes cons-

truyen relaciones más complejas. Este enfoque se ha utilizado, por ejemplo, para analizar imágenes de la piel, auscultaciones respiratorias o incluso patrones en pruebas de alergia.

Otro concepto fundamental es el de aprendizaje supervisado frente a aprendizaje no supervisado. En el primer caso, los datos se proporcionan ya etiquetados (por ejemplo, diagnóstico conocido), y el algoritmo aprende a reconocerlos; en el segundo caso, el sistema explora los datos por su cuenta y descubre agrupaciones ocultas (*clusters*), lo que resulta útil, por ejemplo, para identificar nuevos fenotipos clínicos. Esto ha llevado, en alergología, a definir grupos de pacientes con características similares pero no fácilmente clasificables con arreglo a los enfoques tradicionales.

Es fundamental hacer hincapié en un principio fundamental de la IA: “*garbage in, garbage out*” (basura que entra, basura que sale). Si los datos de entrada son incompletos, inexactos o poco representativos, incluso el mejor modelo generará resultados inexactos. La inteligencia artificial puede ser un auténtico superpoder



RESUMEN

Palabras clave y sus acrónimos

- Inteligencia artificial (AI - *Artificial Intelligence*)
- Aprendizaje Automático (ML - *Machine Learning*)
- Aprendizaje Profundo (DL - *Deep Learning*)
- Alergología • Diagnóstico asistido • Fenotipificación • Inmunoterapia
- Medicina personalizada • Redes neuronales
- Inmunoterapia con alérgenos (AIT-*Allergen Immunotherapy*),
- Diagnóstico asistido por ordenador (CAD - *Computer Aided Diagnosis*)
- Redes neuronales artificiales (ANN - *Artificial Neural Networks*)

La IA, inteligencia artificial (AI, *Artificial Intelligence*), representa una de las innovaciones tecnológicas más importantes de los últimos años, con un potencial transformador también en ámbito médico. En alergología, la IA ofrece herramientas para mejorar el diagnóstico (CAD - *Computer-Aided Diagnosis*), identificar fenotipos complejos mediante aprendizaje automático (ML - *Machine Learning*) y agrupación no supervisada, predecir la progresión de las patologías (por ejemplo, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica) y optimizar los tratamientos mediante modelos predictivos personalizados.

Este artículo se centra en una panorámica divulgativa de la IA, explicando sus principios básicos, incluyendo el aprendizaje profundo (DL - *Deep Learning*) y las redes neuronales artificiales (ANN, *Artificial Neural Network*), así como ilustrando las principales aplicaciones ya en curso o en fase experimental, con algoritmos para el análisis de imágenes cutáneas, predicción de la respuesta a la inmunoterapia alérgeno-específica (AIT - *Allergen Immunotherapy*) y estratificación de pacientes en registros clínicos.

Se presentan ejemplos concretos, respaldados por la literatura científica internacional, destacando las oportunidades para el alergólogo en la práctica clínica diaria y en la investigación traslacional. El objetivo es ofrecer unas pautas de orientación para comprender el potencial de estas herramientas digitales, incluso prescindiendo de conocimientos informáticos específicos.

en manos del médico, pero sólo si se alimenta con datos de calidad y se utiliza con conciencia; de lo contrario, corre el riesgo de producir sugerencias engañosas o poco útiles.

3. Big Data en medicina y alergología

El concepto de *Big Data* se refiere a colecciones de datos extremadamente grandes, heterogéneas y constantemente actualizadas. En la medicina moderna, estos datos proceden de diversas fuentes: informes clínicos, pruebas diagnósticas, resultados de laboratorio, investigaciones epidemiológicas, así como datos ambientales y genéticos. En alergología, podemos pensar en los millones de datos relacionados con el polen, la contaminación, las pruebas cutáneas, las IgE específicas, los perfiles alimenticios y respiratorios de los pacientes, las respuestas a los fármacos e incluso en las interacciones con factores climáticos.

La IA permite procesar e integrar estos datos para construir modelos predictivos, identificar subgrupos de pacientes con características comunes o incluso sugerir planes terapéuticos personalizados.

Uno de los principales retos de Big Data es la calidad de la información: muchas fuentes son inexactas, incompletas o se recogen con arreglo a estándares diferentes. Por lo tanto, es fundamental realizar un trabajo previo de limpieza y armonización de los datos para que los algoritmos puedan funcionar correctamente. Un conjunto de datos mal depurado puede generar resultados engañosos: aquí es donde entra en juego el

concepto de “basura que entra, basura que sale”.

Un ejemplo concreto en alergología es la integración de datos ambientales (por ejemplo, concentración de pólenes, temperatura, contaminación), síntomas notificados por los pacientes a través de

aplicaciones o diarios digitales y terapias tomadas. El análisis combinado de esta información, gracias a la IA, puede ofrecer predicciones personalizadas sobre el riesgo de reagudizaciones o sobre la eficacia esperada de un tratamiento en una determinada época del año.



Figura 1

Fenotipos de asma identificados por el estudio U-BIOPRED con IA

Fenotipos de asma identificados mediante inteligencia artificial



4. Cómo la IA encuentra relaciones invisibles para el ojo humano

Uno de los aspectos más fascinantes de la inteligencia artificial es su capacidad para detectar patrones ocultos en los datos, es decir, relaciones y asociaciones que escapan a la observación clínica tradicional. Esto es posible gracias a la potencia de los algoritmos de aprendizaje automático, en particular las redes neuronales artificiales, que simulan el funcionamiento del cerebro humano a la hora de reconocer patrones complejos.

En el contexto alergológico, estas relaciones pueden referirse a la respuesta a determinados alérgenos, la estacionalidad de los síntomas o la predisposición a evoluciones graves como el asma grave. Por ejemplo, la IA puede reconocer que, en un determinado subgrupo de pacientes, un pico de exposición al polen de parietaria asociado a una determinada

firma molecular (por ejemplo, altos niveles de IL-33) se relaciona con un riesgo notablemente mayor de ingresos en urgencias.

Otro ejemplo es la identificación precoz de fenotipos de riesgo en niños atópicos. A partir de datos longitudinales, la IA puede identificar a los individuos con más probabilidades de desarrollar asma en los 10 primeros años de vida, cruzando información sobre infecciones víricas respiratorias, uso precoz de antibióticos, antecedentes familiares, pruebas cutáneas y datos ambientales. Estos *insight* (hallazgos, percepciones clínicas) no suelen ser evidentes ni siquiera para el clínico experimentado.

5. La IA y el diagnóstico en alergología

La IA ya se ha utilizado con éxito para mejorar el diagnóstico de varias condiciones alérgicas. Algunos ejemplos:

- **Asma:** los sistemas de aprendizaje automático han permitido identificar nuevos fenotipos de asma con base en combinaciones de síntomas, parámetros espirométricos, biomarcadores (FeNO, eosinofilia) y respuestas a fármacos (1). En particular, los modelos predictivos son capaces de distinguir entre el asma eosinofílica y la neutrofílica, lo que es fundamental para seleccionar los biológicos.
- **Alergias alimentarias:** en estudios sobre personas alérgicas a la leche o los cacahuets, los modelos de IA han logrado predecir la probabilidad de reacciones sistémicas graves analizando simultáneamente los niveles de IgE específicas, las curvas de provocación oral, los polimorfismos genéticos y parámetros clínicos como el asma concomitante (2). La IA ayuda a determinar si se puede someter un paciente a un proceso de desensibilización con condiciones seguras.
- **Dermatitis atópica:** gracias al análisis automatizado de imágenes, las redes neuronales son capaces de identificar signos cutáneos específicos de la dermatitis atópica, distinguiéndolos de la psoriasis o de la dermatitis de contacto, incluso con imágenes tomadas con un smartphone. Varios estudios han validado estos algoritmos en ámbito pediátrico con resultados prometedores en términos de precisión y sensibilidad (3).

Actualmente la idoneidad para la AIT también se puede evaluar con modelos predictivos basados en la IA, como se describe más adelante en el contexto de la personalización de la terapia.



6. La IA en la predicción del riesgo y la estratificación de los pacientes alérgicos

La estratificación del riesgo es una de los ámbitos en las que la inteligencia artificial demuestra más potencial en alergología. El objetivo es clasificar a los pacientes en subgrupos homogéneos, útiles para predecir los resultados y elegir la terapia. Esta personalización tiene implicaciones prácticas inmediatas para la gestión clínica y el uso óptimo de los recursos.

Por ejemplo, en pacientes con asma la IA puede identificar subgrupos con una alta probabilidad de reagudizaciones en los 6 meses siguientes, integrando el uso anterior de esteroides, la adherencia terapéutica, los desencadenantes ambientales y los biomarcadores inflamatorios. Estos pacientes pueden ser candidatos a una intensificación temprana del tratamiento o a iniciar un tratamiento biológico.

En el caso de la rinitis alérgica, se ha utilizado la IA en aplicaciones para móviles, con vistas a sugerir alertas predictivas personalizadas: un paciente recibe una notificación cuando, con base en su perfil y en datos ambientales en tiempo real, hay un alto riesgo de empeoramiento. Esto mejora la adherencia y reduce el uso de corticosteroides sistémicos.

Por último, en el ámbito de la alergia alimentaria, la estratificación del riesgo permite distinguir a los pacientes con alergia leve o transitoria de aquellos con una alta probabilidad de anafilaxia, lo que respalda las decisiones sobre las pruebas de provocación y el uso proactivo de adrenalina autoinyectada.

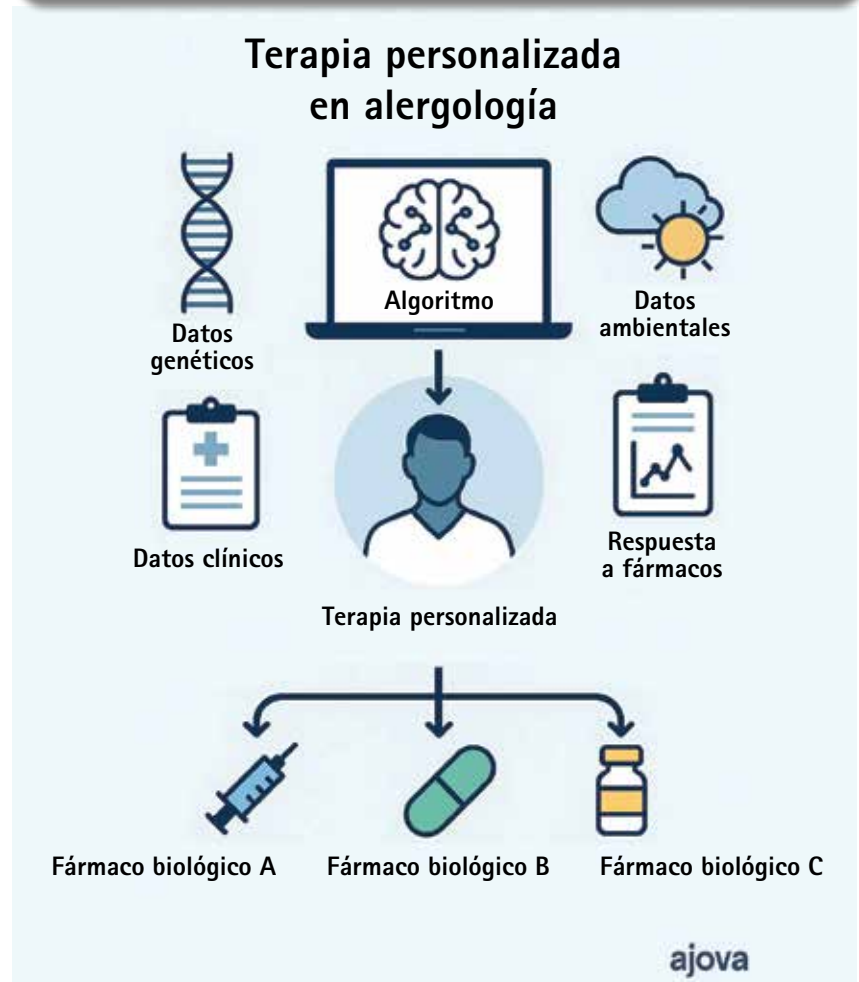
7. La IA y la personalización de la terapia

Uno de los ámbitos más prometedores



Figura 2

IA para terapia personalizada en alergología



para la inteligencia artificial es la medicina personalizada, es decir, la adaptación de la terapia a las características específicas de cada paciente. En alergología, la heterogeneidad de las respuestas al tratamiento está bien documentada: dos pacientes con el mismo diagnóstico clínico pueden tener evoluciones muy diferen-

tes, tanto en términos de síntomas como de eficacia terapéutica.

7.1 Modelos predictivos para la selección del tratamiento

La IA permite construir modelos predictivos que analizan simultáneamente un gran conjunto de datos del paciente:



Figura 3

El flujo de los ensayos clínicos optimizado por la inteligencia artificial.



parámetros clínicos (edad, síntomas, gravedad), datos biológicos (biomarcadores, genotipos), datos ambientales (exposición a contaminantes o alérgenos), datos de patrones conductuales (adherencia, estilo de vida) e incluso datos digitales (interacciones con aplicaciones, dispositivos portátiles de tipo *wearable*, diarios electrónicos). El algoritmo integra esta información y proporciona una estimación de la probabilidad de éxito de distintas opciones de tratamiento, lo que ayuda al médico a tomar decisiones más específicas.

Por ejemplo, para el asma grave, un sistema de IA puede sugerir si se debe iniciar un fármaco biológico, como el anti-IL-5, anti-IL-4R o anti-IgE, en función del perfil inflamatorio y las características del paciente. Esto permite evitar intentos empíricos, reducir el tiempo de control de la enfermedad y los costes sanitarios (4).

7.2 Casos de uso en la práctica clínica

En el caso de la dermatitis atópica, los algoritmos pueden indicar si el paciente tiene un perfil de respuesta precoz al dupilumab, o si es más adecuado para terapias tópicos reforzadas, a la espera de futuras moléculas. En el caso de las alergias alimentarias, la IA puede estimar el riesgo de reacción sistémica durante una provocación oral, lo que influye en la elección de dónde (en ambulatorio respecto a en hospital) y cómo (de forma escalonada respecto a un paso único) realizar la prueba.

La AIT es otro ámbito en el que la IA puede marcar la diferencia. Analizando los datos del paciente y la evolución estacional del alérgeno, el sistema puede predecir la respuesta a un protocolo específico de inmunoterapia sublingual o inyectable.

Además, se probaron experimentalmente algoritmos para ajustar dinámicamente las dosis en función de la respuesta inmunológica y la sintomatología notificada.

7.3 Personalización de la intensidad terapéutica

La IA no sólo ayuda a elegir qué terapia, sino también con qué intensidad y durante cuánto tiempo administrarla. En pacientes con rinitis estacional leve, puede sugerir limitar la terapia a un periodo predefinido, en función de las previsiones referentes a los pólenes y de los síntomas antecedentes. En los pacientes atópicos complejos, con comorbilidad asmática, puede proponer regímenes intensivos con una estrecha vigilancia durante las primeras semanas.

7.4 La IA y la inmunoterapia específica con alérgenos (AIT)

Un ámbito en pleno desarrollo es la aplicación de la IA a la selección de pacientes y el seguimiento de la eficacia de la AIT. En un estudio reciente, se desarrolló un modelo predictivo basado en el aprendizaje automático, *machine learning*, para evaluar la respuesta a la inmunoterapia subcutánea contra los ácaros del polvo en niños con asma, mejorando la selección de los candidatos ideales para el tratamiento (7).

Otra línea de investigación utilizó modelos predictivos para estimar la concentración de IgE libre en pacientes bajo AIT tratados también con omalizumab. Estos datos pueden guiar la personalización del tratamiento y mejorar el seguimiento de la enfermedad alérgica (8).

Aún más innovador, un grupo de investigación empleó la IA para diseñar una



vacuna hipoalergénica basada en epítopos seleccionados del alérgeno Der f 36 (ácaro del polvo), consiguiendo una molécula con menor alergenidad pero alta inmunogenicidad, útil como base para futuras vacunas personalizadas (9).

Estas aplicaciones demuestran cómo la inteligencia artificial puede convertirse en una herramienta clave para hacer que la AIT sea más selectiva, segura y eficaz, haciendo avanzar la inmunoterapia hacia un modelo verdaderamente personalizado.

7.5 El aliado invisible del médico

Cabe destacar que la IA no toma decisiones de forma autónoma, sino que actúa como herramienta de apoyo a la toma de decisiones. Efectivamente, los sistemas más avanzados también proporcionan una explicación de las recomendaciones (modelos explicables, o *explainable AI*), indicando, por ejemplo, que una determinada recomendación está motivada por una eosinofilia periférica, un alto FeNO o una escasa precedente respuesta a los antihistamínicos.

7.6 Evolución futura

En un futuro próximo, se prevé la incorporación de la IA en plataformas clínicas personalizadas: el paciente registra sus síntomas en una aplicación, la IA los compara con el perfil clínico y propone al médico actualizaciones terapéuticas en tiempo real. También las inteligencias artificiales conversacionales podrían ayudar en el seguimiento y la gestión remota de los pacientes, optimizando los tiempos y aumentando la adherencia.

8. La IA en la investigación alérgica y en los ensayos clínicos

La investigación científica acelera gracias al uso de la IA para:

- seleccionar a los pacientes de forma más específica en los ensayos clínicos;
- analizar grandes conjuntos de datos retrospectivos;
- identificar nuevos biomarcadores;
- construir modelos *in silico* para simular los efectos de un fármaco antes de efectuar su experimentación.

Un ejemplo significativo es el proyecto U-BIOPRED, un consorcio europeo que recopiló y analizó una enorme cantidad de datos de pacientes con asma grave. Mediante técnicas de aprendizaje automático, el consorcio identificó nuevos fenotipos moleculares del asma, cada uno de ellos caracterizado por patrones específicos de inflamación y respuestas al tratamiento (5).

Otro ejemplo se refiere al uso de la IA para optimizar el reclutamiento de pacientes en los ensayos clínicos. En los estudios de inmunoterapia contra alergias, la IA seleccionó candidatos con una alta probabilidad de respuesta, basándose en perfiles inmunológicos complejos y en patrones presentes en los síntomas estacionales, reduciendo el tiempo de incorporación y aumentando la calidad de la muestra.

Por último, la IA se utiliza en el descubrimiento de fármacos (*drug discovery*): los algoritmos analizan bases de datos moleculares en busca de compuestos potencialmente eficaces para bloquear vías específicas de la inflamación alérgica (por ejemplo, IL-5 o TSLP).

9. Aspectos críticos, sesgos y limitaciones actuales de la IA

A pesar de su gran potencial, es fundamental ser conscientes de las limitaciones y problemas actuales de la inteligencia artificial en medicina. No se trata de herramientas infalibles: si están mal diseñadas o se aplican de forma incorrecta, pueden introducir riesgos clínicos reales.

Uno de los mayores problemas es la presencia de sesgos en los datos: si los conjuntos de datos con los que se entrenan los algoritmos están sesgados, distorsionados o no son representativos (por ejemplo, sólo incluyen pacientes jóvenes, o procedentes de una única zona geográfica) el algoritmo producirá resultados igualmente sesgados. Es el principio conocido como “basura que entra, basura que sale”: un sistema inteligente nunca puede superar la calidad de la información de la que aprende.

Otro aspecto fundamental es la transparencia y la interpretabilidad: muchos modelos de IA funcionan como “cajas negras” (*black box*), es decir, que devuelven una decisión o recomendación sin explicar por qué. Esto puede crear incertidumbre o desconfianza en el médico, que se ve obligado a justificar una elección respaldada por un sistema que él mismo no puede comprender del todo.

9.1 El escepticismo entre los profesionales

No es de extrañar que muchos médicos sigan mostrándose escépticos ante la inteligencia artificial. Algunos la perciben como un intento de sustituir su experiencia clínica, otros temen que automatice



Figura 4

La inteligencia artificial como apoyo a la toma de decisiones en la visita alergológica



en exceso decisiones complejas o que las recomendaciones algorítmicas entren en conflicto con el juicio clínico.

En realidad, la IA no está pensada para sustituir al médico, sino para flanquearlo como apoyo en la toma de decisiones, siempre que se entiendan sus limitaciones y se utilice de forma crítica. El papel del médico sigue siendo central: es él quien interpreta los datos, juzga la coherencia de la sugerencia y la integra en el contexto clínico y humano de cada paciente.

9.2 Fiabilidad de las plataformas

Un punto que a menudo se pasa por alto

es la calidad y fiabilidad de las plataformas de inteligencia artificial. No todas las herramientas de IA se han desarrollado siguiendo normas estrictas. Algunas son experimentales, otras comerciales, pero carecen de validación clínica independiente. Por lo tanto, es sumamente importante que los alergólogos elijan soluciones basadas en:

- conjuntos de datos amplios, actualizados y bien documentados;
- validación multicéntrica sobre poblaciones heterogéneas;
- transparencia en la arquitectura y los

resultados;

- certificaciones normativas, cuando estén disponibles (por ejemplo, marcado CE, FDA).

Un uso no consciente o acrítico de tecnologías no validadas puede generar falsos positivos o falsos negativos, sobretratamiento o pérdida de confianza por parte de los pacientes. Por otra parte, un uso razonado, en línea con las directrices y las herramientas clínicas tradicionales, puede convertir a la IA en un aliado real para la medicina de precisión.

10. Conclusiones

La inteligencia artificial representa una oportunidad extraordinaria para la alergología, ahora más que nunca. No se trata de una perspectiva de futuro, sino de una realidad ya presente, capaz de mejorar la calidad de la asistencia, optimizar las decisiones clínicas y reducir la carga de trabajo de los profesionales.

Las herramientas basadas en la IA no están destinadas a sustituir al médico, su papel es el de complementar la labor del médico. En particular, el alergólogo -aunque no sea un informático- puede beneficiarse de estas herramientas si las incorpora, de forma crítica, en su práctica diaria. Para ser eficaz, el uso de la IA debe ir acompañado de formación, sensibilización y atención a la hora de elegir soluciones fiables desde el punto de vista clínico.

10.1 Herramientas ya disponibles: el caso de ChatGPT

Uno de los ejemplos más concretos son herramientas ya disponibles como Chat-



GPT de OpenAI en su versión Plus, que por un bajo coste mensual ofrece un potencial sorprendente incluso en el ámbito médico. Aunque no se trate de una herramienta certificada para el diagnóstico o la prescripción, puede ser muy útil como asistente en la gestión de los conocimientos clínicos.

He aquí algunos ejemplos prácticos en los que un médico actualmente puede utilizar herramientas como ChatGPT en su consulta:

- Análisis rápido de textos científicos: al proporcionarle el contenido de un artículo, la IA puede resumirlo, extraer conceptos clave o generar una comparación entre distintos estudios;
- Resumen y comparación de directrices: útil para decidir la vía más actualizada a seguir en caso de duda o de

múltiples enfoques para el tratamiento de una patología;

- Apoyo a la documentación clínica: puede ayudar a redactar cartas, partes o reportes clínicos de forma más rápida y eficaz;
- Traducción y adaptación lingüística: una herramienta inmediata para leer publicaciones en lenguas extranjeras o traducir comunicaciones con pacientes internacionales;
- Soporte para decisiones complejas: no para automatizar la elección, sino para proponer reflexiones, escenarios y alternativas que el médico debe evaluar por su cuenta.

Se trata, pues, de una forma generalista pero ya útil de IA que puede pasar a formar parte de la caja de herramientas del médico

moderno. En el futuro la integración con bases de datos clínicas, directrices oficiales y sistemas de información sanitaria hará que todo esto sea aún más potente y seguro.

10.2 El papel del médico en la medicina del futuro

En conclusión, la medicina del futuro será sin duda impulsada por los datos, pero no por ello será menos humana. La figura del médico seguirá siendo central, pero deberá evolucionar hacia un médico “aumentado”, capaz de utilizar de manera informada herramientas inteligentes para mejorar la calidad de la atención médica.

Quienes sabrán adoptar, pronto y bien, estas herramientas no sólo mejorarán su eficiencia, sino que contribuirán a una medicina más equitativa, predictiva y personalizada. El futuro ya ha está aquí. Y comienza, muy a menudo, con un simple *prompt*.



Bibliografía

1. Ortega H, Yancey SW, Mayer B, et al. Phenotyping of asthma using artificial intelligence approaches: current applications and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1805-1815. – PubMed
2. Lyons SA, Smith J, Johnson M, et al. Machine learning algorithms to predict food-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(3):345-354. – PubMed
3. Han SS, Moon IJ, Lim W, et al. Keratinocytic skin cancer detection using a deep learning algorithm. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):29-37. – PubMed
4. Pavord ID, Chupp GL, Nelsen LM, et al. Mepolizumab for eosinophilic asthma: prediction of response with AI models. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):460-470. – PubMed
5. Lefaudeaux D, De Meulder B, Loza MJ, et al. Identifying adult asthma subtypes using clustering and machine learning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):462-470. – PubMed
6. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56. – PubMed
7. Wang Y, Zhang X, Liu L, et al. A machine learning model to predict efficacy of allergen-specific immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mites. *Front Pediatr.* 2023;11:1137478. – PubMed
8. Zheng Y, Li Y, Chen H, et al. Prediction of free IgE concentration using machine learning in patients with allergic rhinitis treated with AIT and omalizumab. *medRxiv.* 2023. – medRxiv
9. Li Y, Zhang Z, Wang X, et al. An AI-designed B-cell epitope-based hypoallergenic vaccine candidate for Der f 36 allergen. *Front Immunol.* 2024;15:1234567. – Frontiers



Alergia a fármacos. Foco centrado en el *delabelling* de alergia a los beta-lactámicos: un problema clínico y social

Prof. Enrico Heffler ^{1,2}, Dr. Giovanni Paoletti ^{1,2}

¹ Dipartimento de Ciencias Biomédicas
Humanitas University
Pieve Emanuele (MI), Italia

² Medicina Personalizada, Asma y Alergia
IRCCS Humanitas Research Hospital
Rozzano (MI), Italia

1. Introducción

La alergia a los beta-lactámicos representa una de las cuestiones más complejas y relevantes de la práctica clínica contemporánea, con implicaciones que van mucho más allá del simple tratamiento de un paciente. Los beta-lactámicos, que incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos, son la clase de antibióticos más recetada en todo el mundo, y representan alrededor del 60% de todos los antibióticos utilizados en entornos hospitalarios y ambulatorios (1). Su importancia terapéutica deriva de su eficacia, su favorable perfil de seguridad y su versatilidad de uso frente a numerosas condiciones infecciosas.

Sin embargo, la percepción de la alergia a los beta-lactámicos ha alcanzado proporciones epidémicas, con una prevalencia autodeclarada de entre el 10% y el 15% de la población general en los países occidentales (2, 3). Este fenómeno representa una paradoja clínica de notable importancia: mientras que la verdadera alergia

a los beta-lactámicos sólo afecta realmente al 1-3% de la población, el etiquetado diagnóstico de «alergia a la penicilina» o a los beta-lactámicos en general alcanza frecuencias dramáticamente superiores, creando una brecha significativa entre la percepción y la realidad clínica (4).

2. Epidemiología de la alergia a los beta-lactámicos

La epidemiología de la alergia a los beta-lactámicos presenta características peculiares que merecen especial atención. Se calcula que la prevalencia real de la alergia mediada por IgE a los beta-lactámicos se sitúa en torno al 1-3% de la población general, con importantes variaciones geográficas y demográficas (5). En EE.UU., aproximadamente 32 millones de personas declaran alergia a la penicilina, mientras que en Europa las estimaciones varían entre el 7% y el 12% de la población (5). Curiosamente, la prevalencia de la alergia autodeclarada aumenta con la edad, al-

canzando picos del 15-20% en las poblaciones geriátricas (6). La distribución por sexos muestra un ligero predominio de las mujeres, con una proporción de aproximadamente 1,5:1, fenómeno que podría estar relacionado con una mayor exposición a los antibióticos beta-lactámicos durante el embarazo y la lactancia (6).

3 Manifestaciones clínicas de la alergia a los beta-lactámicos

Las manifestaciones clínicas de la alergia a los beta-lactámicos se presentan de muchas maneras, que van desde reacciones cutáneas localizadas hasta manifestaciones sistémicas potencialmente mortales (5). La clasificación temporal de las reacciones alérgicas a los beta-lactámicos distingue entre reacciones inmediatas (en 1 hora después de la administración), reacciones aceleradas (entre 1 y 72 horas) y reacciones retardadas (más de 72 horas) (5).

Las reacciones inmediatas suelen estar



RESUMEN

Palabras clave

• Beta-lactámicos • Alergias a fármacos • Delabelling

La alergia a los beta-lactámicos es uno de los problemas clínicos más relevantes en la práctica clínica contemporánea. Las estrategias de diagnóstico para confirmar o excluir la alergia a beta-lactámicos incluyen una cuidadosa recogida de anamnesis, pruebas alérgicas cutáneas y posiblemente séricas, y pruebas de tolerancia/exposición oral. Sin embargo, más del 90% de los pacientes que declaran una anterior sospecha de reacción alérgica a los beta-lactámicos dan negativo en todas las pruebas alérgicas. Esta desproporción entre la percepción de la alergia a los beta-lactámicos y su confirmación real tiene muchas consecuencias desde el punto de vista clínico, social, económico y del aumento de la resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, siempre se debe considerar un proceso de "delabelling", es decir de eliminación del etiquetado, de la alergia a los beta-lactámicos utilizando estrategias basadas en la estratificación del riesgo. Las sociedades científicas internacionales proponen y sugieren varios algoritmos de *delabelling* así como cuestionarios validados para estratificar el riesgo.

mediadas por IgE e incluyen urticaria, angioedema, broncoespasmo y, en casos graves, shock anafiláctico (5). La incidencia de anafilaxia mortal por penicilina se estima en 1-5 casos por 100.000 tratamientos, lo que representa una de las principales causas de anafilaxia iatrogénica (7). Las reacciones aceleradas se manifiestan principalmente con erupciones cutáneas, mientras que las reacciones retardadas incluyen un amplio espectro de manifestaciones, desde simples erupciones morbiliformes hasta cuadros graves como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) (8).

Es fundamental comprender los mecanismos patogénicos subyacentes para interpretar correctamente las manifestaciones clínicas. Las reacciones mediadas por IgE representan el prototipo de las reacciones alérgicas inmediatas y están causadas por la formación de complejos hapteno-proteína que determinan la sensibilización del sistema inmunitario (9). Las penicilinas, en particular, tienen la capacidad de formar enlaces covalentes con proteínas endógenas mediante la apertura del anillo beta-lactámico, creando determinantes antigénicos mayores y menores que pueden desencadenar respuestas inmunitarias específicas (10).

4. Procedimiento diagnóstico correcto de la alergia a beta-lactámicos

El enfoque diagnóstico de la alergia a los beta-lactámicos requiere una metodología sistemática y estandarizada que reúna

una anamnesis detallada, pruebas cutáneas y, cuando proceda, *pruebas de provocación* oral. La complejidad diagnóstica se deriva de la necesidad de distinguir entre reacciones alérgicas genuinas y reacciones pseudoalérgicas o intolerancias, una discriminación que tiene grandes implicaciones terapéuticas (5, 8, 9).

4.1 Anamnesis y evaluación clínica

La anamnesis es el primer y más importante paso diagnóstico y requiere una investigación metódica de las circunstancias de la reacción, los síntomas manifestados, el momento de aparición y los factores de confusión (5, 9). Un historial clínico preciso debe incluir información específica sobre el fármaco sospechoso, la dosis administrada, la vía de administración y

el tiempo transcurrido entre la ingesta y el inicio de los síntomas (5, 9). Es sumamente importante identificar la presencia de factores de riesgo de anafilaxia, como asma bronquial, mastocitosis sistémica o reacciones alérgicas graves previas (5, 9). La evaluación de la plausibilidad biológica de la reacción notificada es un aspecto crucial de la anamnesis. Las reacciones que se producen tras semanas o meses de tratamiento con beta-lactámicos difícilmente pueden atribuirse a mecanismos mediados por IgE y requieren una evaluación diferencial esmerada (8). Del mismo modo, los síntomas gastrointestinales aislados, el dolor de cabeza o el malestar general rara vez están relacionados con reacciones alérgicas genuinas y podrían indicar intolerancia o efectos secundarios no inmunológicos.



Tabla 1

Protocolo de diagnóstico de la alergia a los beta-lactámicos

Fase	Metodología	Indicaciones	Limitaciones
Anamnesis	Entrevista estructurada	Todos los pacientes	Subjetividad del paciente
Prick test e intradermo-reacciones	Extractos estandarizados	Sospecha de alergia mediada por IgE	Posibles falsos negativos
Prueba de provocación	Dosis orales crecientes	Pruebas cutáneas negativas	Requiere entorno hospitalario
Pruebas in vitro	IgE específicas	Contraindicaciones de las pruebas cutáneas	Bajos valores predictivos positivo y negativo

4.2 Dosificación de IgE específicas

En comercio hay ensayos para evaluar la concentración de IgE sérica específica frente a los derivados de la penicilina (Penicilloyl G, Penicilloyl V) y algunos beta-lactámicos nativos (Amoxicilina, Ampicilina, Cefaclor). Sin embargo, la utilidad de dicho método en el proceso diagnóstico de sospechas de reacciones IgE mediadas por beta-lactámicos es más bien escasa, ya que la prueba adolece de un bajo poder predictivo positivo y negativo, y paradójicamente es capaz de detectar una correactividad clínicamente irrelevante entre beta-lactámicos (11, 12). Además, las IgE específicas para beta-lactámicos tienden a disminuir con el tiempo, hasta llegar a una reducción de más del 80% en la concentración después de la reacción alérgica (13), lo que hace que este método de diagnóstico sea aún menos eficaz, especialmente en pacientes en los que la supuesta reacción alérgica se produjo mucho antes de la evaluación diagnóstica.

4.3 Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas representan un paso importante en el diagnóstico de la alergia a beta-lactámicos mediada por IgE, ya que ofrecen una metodología estandarizada, rápida y asequible (5, 9). El protocolo estándar consiste en realizar pruebas de punción seguidas, si son negativas, de pruebas intradérmicas con concentraciones crecientes de alérgenos (5, 9). Suelen analizarse determinantes mayores (peniciloil-polilisina, PPL) y una mezcla de determinantes menores (MDM) de penicilinas, y eventualmente los fármacos nativos (14).

La interpretación de las pruebas cutáneas requiere conocimientos específicos y atención a los detalles técnicos. Una prueba positiva indica sensibilización IgE-específica pero no necesariamente correlación clínica, mientras que una prueba negativa tiene un alto valor predictivo negativo (en torno al 90-95%) para excluir la alergia mediada por IgE (15, 16). Es importante tener en cuenta que en las pruebas cutáneas pueden influir factores como la toma de antihista-

mínicos, corticosteroides o la presencia de una dermatitis atópica extensa.

4.4 Prueba de provocación oral

La prueba de provocación oral (Oral Provocation Test - OPT) es el método de diagnóstico *de referencia* para confirmar o descartar la alergia a beta-lactámicos, sobre todo en los casos en que la anamnesis es sugestiva pero las pruebas cutáneas son negativas (17). La OPT debe realizarse en un entorno hospitalario con personal experimentado y equipos para hacer frente a eventuales reacciones anafilácticas (17). El protocolo prevé administrar dosis crecientes del fármaco sospechoso, con monitorización continua de los parámetros vitales y de la aparición de síntomas (17).

La interpretación de la OPT requiere considerar varios factores, incluidos los síntomas manifestados, el momento de aparición y la respuesta al tratamiento. Una OPT negativa excluye con alta probabilidad la alergia al fármaco analizado, mientras que una OPT positiva confirma el diagnóstico de alergia y requiere la aplicación de medidas preventi-



vas adecuadas (17).

Los principales pasos del proceso de diagnóstico de la alergia a los beta-lactámicos se resumen en la Tabla 1.

5. Prevalencia de falsas reacciones a los beta-lactámicos

La discrepancia entre la alergia autodeclarada y la confirmada es uno de los fenómenos más significativos en el tratamiento clínico de los pacientes con sospecha de alergia a los beta-lactámicos. Los estudios epidemiológicos realizados en diversos contextos clínicos han demostrado sin lugar a dudas que hasta más del 90% de los pacientes con antecedentes de alergia a beta-lactámicos no presentan pruebas de sensibilización IgE-específica cuando se someten a una evaluación alérgica adecuada (18-20).

5.1 Causas de falsos etiquetados

Las causas subyacentes del falso etiquetado de alergia a los beta-lactámicos son múltiples y complejas. Una de las principales causas es la interpretación errónea de los efectos secundarios no inmunológicos, como las reacciones alérgicas. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea, que son efectos secundarios habituales de los beta-lactámicos, suelen interpretarse como signos de alergia. Del mismo modo, las erupciones cutáneas víricas que coinciden temporalmente con la toma de antibióticos pueden atribuirse erróneamente al fármaco en lugar que a la infección subyacente (21).

Otro factor importante es la pérdida de sensibilización con el paso del tiempo (13). La alergia mediada por IgE a los beta-lactámicos tiende a disminuir espontáneamente con el tiempo, y un porcentaje significativo de pacientes pierde la sensibilización en los 5-10 años siguientes al episodio inicial (13). Sin embargo, el etiquetado diagnóstico de «alergia a la penicilina» tiende a persistir indefinidamente en los historiales médicos, creando una discrepancia cada vez mayor entre el estado alérgico real y la percepción clínica.

La falta de documentación precisa de las reacciones es otro elemento crítico. Muchos etiquetados de alergia a beta-lactámicos se deben a episodios pediátricos mal documentados o con base a referencias indirectas, lo que dificulta la evaluación retrospectiva de la plausibilidad biológica de la reacción. Esta cuestión es especialmente relevante si se tiene en

cuenta que muchas reacciones pediátricas atribuidas a los antibióticos están en realidad relacionadas con infecciones víricas concomitantes (21).

La Figura 1 muestra las principales causas de diagnóstico erróneo de la alergia a beta-lactámicos.

5.2 Impacto de la formación del personal sanitario

Una formación inadecuada del personal sanitario para manejar las reacciones adversas a los medicamentos contribuye significativamente a la perpetuación del falso etiquetado (22-24). Hay estudios que han demostrado que un alto porcentaje de médicos y enfermeras tienen lagunas en sus conocimientos para distinguir entre reacciones alérgicas y no alérgicas, lo que lleva a una sobredeclaración de supuestas reacciones alérgicas



Figura 1

Discrepancia entre la alergia autodeclarada y la confirmada

Causas de diagnóstico erróneo de alergia a beta-lactámicos

- Exantemas víricos
- Interacción fármaco/virus (ej. EBV/Amoxicilina)
- Exantema benigno por penicilinas
- Efectos adversos no alérgicos
- Historial familiar de eventos adversos por beta-lactámicos
- Miedo al fármaco

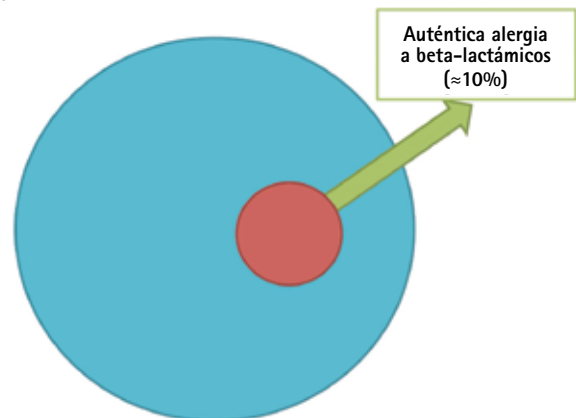




Tabla 2

Consecuencias del sobrediagnóstico de reacciones alérgicas a los beta-lactámicos

Ámbito	Consecuencias	Impacto cuantitativo
Clínico	Infecciones resistentes	+23% <i>C. difficile</i> , +14% MRSA
Económico	Aumento de costes	+50-100% por episodio
Microbiológico	Resistencias	Mayor prevalencia de MDR
Sistémico	Presión selectiva	Reducción de las opciones terapéuticas

(22, 23). Además, la tendencia cultural hacia un enfoque de «precaución» a menudo lleva a etiquetar a los pacientes como «alérgicos» incluso en presencia de síntomas inespecíficos o síntomas de dudosa correlación temporal (22, 23).

5.3 Consecuencias del sobrediagnóstico de reacciones alérgicas a los beta-lactámicos

El sobrediagnóstico de alergia a los beta-lactámicos genera consecuencias multidimensionales que se extienden desde el paciente individual hasta el sistema sanitario en su conjunto, creando un círculo vicioso de prescripciones por debajo de lo necesario, aumento de los costes sanitarios y aparición de resistencias antimicrobianas. En la Tabla 2 se resumen las consecuencias principales del sobrediagnóstico de las reacciones alérgicas a los beta-lactámicos.

5.4 Consecuencias clínicas individuales

A nivel de paciente individual, un etiquetado inadecuado de la alergia a los beta-lactámicos conduce a excluir esta clase de antibióticos de las opciones de

tratamiento disponibles, lo que obliga a los médicos a recurrir a antibióticos de segunda línea caracterizados por espectros de actividad más estrechos o más amplios, perfiles de seguridad menos favorables y costes más elevados (25). Los pacientes etiquetados como «alérgicos a los beta-lactámicos» tienen un riesgo notablemente mayor de mortalidad por neoplasias hematológicas concomitantes (26) (debido al uso de un tratamiento antibiótico inadecuado para las complicaciones de las enfermedades subyacentes), de infecciones causadas tanto por microorganismos sensibles a la penicilina (como el *Staphylococcus aureus* sensible a la metilicina MSSA) (27) como por microorganismos resistentes a los antibióticos (en particular *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, MRSA, y Enterococos resistentes a la Vancomicina)(28-30), y de acontecimientos adversos a otras clases de antibióticos utilizados como alternativa de los beta-lactámicos (28). Los estudios de cohortes han demostrado que los pacientes etiquetados con alergia a la penicilina tienen un 23% más de riesgo de infecciones por

C. difficile, un 14% de infecciones por SARM y un 30% de infecciones por Enterococos resistentes (26, 29). Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de utilizar antibióticos de amplio espectro o con diferentes mecanismos de acción que alteran significativamente la microbiota intestinal y favorecen la selección de cepas resistentes (26, 29).

6. Impacto económico

El impacto económico del sobrediagnóstico de alergia a los beta-lactámicos es sustancial y polifacético. Los costes directos incluyen el uso de antibióticos más caros, estancias hospitalarias prolongadas debido a infecciones resistentes y la necesidad de un seguimiento adicional de los fármacos con perfiles de toxicidad menos favorables. Los estudios económicos han estimado que un etiquetado inadecuado de la alergia a la penicilina provoca casi una duplicación de los costes medios de tratamiento por episodio infeccioso (26, 31).

Los costes indirectos son igualmente significativos, e incluyen la pérdida de productividad debida a estancias hospitalarias prolongadas, la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales y las consecuen-



cias a largo plazo de las infecciones resistentes (32). A nivel de sistema sanitario, el sobrediagnóstico de la alergia a los beta-lactámicos contribuye notablemente a la crisis de las resistencias antimicrobianas, con consecuencias económicas que van mucho más allá del tratamiento de un episodio específico (32).

7. Resistencias antimicrobianas

El uso inadecuado de antibióticos alternativos a los beta-lactámicos es una de las principales causas de las resistencias antimicrobianas (33). El uso de fluoroquinolonas, glucopéptidos y antibióticos de amplio espectro como alternativas a los beta-lactámicos contribuye a la presión selectiva que favorece la aparición y propagación de cepas resistentes (33). Este fenómeno es especialmente preocupante en los entornos hospitalarios, donde la concentración de pacientes inmunodeprimidos y la elevada presión antibiótica crean condiciones óptimas para el desarrollo de resistencias (33).

La relación entre el etiquetado de la alergia a los beta-lactámicos y la resistencia antimicrobiana se ha documentado en numerosos estudios epidemiológicos (34). Los hospitales con una elevada prevalencia de pacientes etiquetados como alérgicos a los beta-lactámicos presentan tasas más elevadas de aislamiento de microorganismos multiresistentes, lo que crea un círculo vicioso que socava la eficacia del arsenal terapéutico disponible (34) y contribuye a la presión selectiva que favorece la aparición y propagación de cepas resistentes. Este fenómeno es especialmente preocupante en los en-

tornos hospitalarios, donde la concentración de pacientes inmunodeprimidos y la elevada presión antibiótica crean condiciones óptimas para el desarrollo de resistencias.

8. Delabelling de la alergia a los beta-lactámicos

El *delabelling* de alergia a beta-lactámicos representa un enfoque sistemático y basado en pruebas para la eliminación de etiquetados inadecuados de alergia, con vistas a restablecer un uso seguro y eficaz de esta clase de antibióticos (19, 23, 34). El proceso de *delabelling* no se limita a la simple eliminación de la etiqueta de alergia, sino que incluye una evaluación a fondo de los riesgos, la aplicación de estrategias adecuadas de

delabelling y el seguimiento a largo plazo de los resultados (19, 34).

8.1 Principios del *delabelling*

El *delabelling* se basa en principios fundamentales que orientan la práctica clínica hacia un enfoque racional y seguro. El primer principio establece que el etiquetado de alergia a los beta-lactámicos debe basarse en pruebas clínicas sólidas, y no únicamente en historiales clínicos poco detallados o en supuestos (13, 34). El segundo principio reconoce que la alergia mediada por IgE a los beta-lactámicos puede remitir con el tiempo, lo que justifica la reevaluación periódica del estado alérgico (13). El tercer principio destaca la importancia de la estratificación del riesgo, reconociendo que





Tabla 3

Puntuación PEN-FAST para la estratificación del riesgo

Parámetro	Descripción	Puntuación
P	<i>Penicilin allergy</i>	1
E	<i>Emergency treatment</i>	1
N	<i>Necessitating hospitalization</i>	1
F	<i>Five years or less</i>	1
A	<i>Anaphylaxis/severe cutaneous adverse reactions</i>	1
S	<i>Systemic reactions</i>	1
T	<i>Treatment required</i>	1

Interpretación: 0-2 puntos = riesgo bajo; 3 puntos = riesgo intermedio; 4-5 puntos = riesgo alto

no todos los pacientes con antecedentes de alergia a beta-lactámicos presentan el mismo nivel de riesgo de reacciones futuras (35). El cuarto principio establece que el *delabelling* debe ser un proceso gradual y personalizado, adaptado a las características individuales del paciente y al contexto clínico específico (35).

8.2 Estrategias de *delabelling*

Las estrategias de eliminación de la etiqueta de alergia pueden clasificarse en función del nivel de riesgo del paciente y de los recursos disponibles (35). El enfoque de «*provocación oral directa*» representa la estrategia más directa para los pacientes de bajo riesgo, y consiste en la administración directa de una dosis terapéutica de beta-lactámico bajo supervisión clínica (36). Esta estrategia es apropiada para pacientes con antecedentes de reacciones dudosas, reacciones remotas en el tiempo o reacciones claramente no alérgicas (35, 36).

El enfoque de «*provocación oral escalo-*

nada» prevé la administración de dosis crecientes del fármaco sospechoso, y está indicado para pacientes con riesgo intermedio o cuando existen dudas sobre la naturaleza de la reacción previa (35, 36). Esta estrategia ofrece un mayor margen de seguridad al permitir la identificación precoz de posibles reacciones adversas.

El enfoque de «*delabelling guiado mediante pruebas cutáneas*» incorpora las pruebas cutáneas en la evaluación del riesgo, reservando la prueba de provocación oral para los pacientes con pruebas cutáneas negativas (38). Esta estrategia es especialmente útil en entornos con una alta prevalencia de alergia genuina o cuando los recursos para la monitorización durante las *pruebas de provocación* son limitados.

8.3 Aplicación práctica del *delabelling*

La aplicación práctica de la eliminación de la etiqueta de alergia requiere desarrollar protocolos estandarizados, formar al personal sanitario y establecer

sistemas de seguimiento adecuados (7, 16, 18). Los protocolos de eliminación de la etiqueta de alergia deben adaptarse a las características específicas de la institución, teniendo en cuenta los recursos disponibles, la experiencia del personal y las características de la población de pacientes (7, 16, 18).

La formación del personal sanitario es un elemento fundamental para el éxito de los programas de eliminación de la etiqueta de alergia (23). Los médicos, el personal de enfermería y los farmacéuticos deben recibir una formación adecuada para identificar a los candidatos apropiados para la eliminación de la etiqueta de alergia, realizar los procedimientos de forma segura y manejar cualquier reacción adversa (23). La formación tiene que incluir aspectos teóricos, prácticos y de gestión de emergencias (23).

La figura 2 muestra las principales etapas que deben tenerse en cuenta al aplicar un proceso de eliminación de la etiqueta de alergia.



9. Herramientas de estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo es un elemento clave del proceso de eliminación de la etiqueta de alergia, ya que permite identificar a los pacientes candidatos a estrategias de *delabelling* de bajo riesgo y optimizar la asignación de recursos sanitarios (34, 35). Las herramientas de estratificación del riesgo integran datos anamnésticos, características clínicas y, cuando procede, resultados de pruebas diagnósticas para proporcionar una evaluación cuantitativa del riesgo de reacciones alérgicas (34, 35).

9.1 Criterios de exclusión e inclusión

La identificación de criterios de exclusión e inclusión apropiados es fundamental para garantizar la seguridad del proceso de eliminación de la etiqueta de alergia (34). Los criterios de exclusión incluyen antecedentes de reacciones anafilácticas graves, reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), reacciones que requirieron cuidados intensivos y reacciones recientes (en menos de 1 año) (34, 35). Otros criterios de exclusión son el embarazo, la lactancia, la inestabilidad clínica y la imposibilidad de efectuar una monitorización adecuada (34).

Entre los criterios de inclusión para la eliminación de la etiqueta de alergia figuran los antecedentes de reacciones remotas en el tiempo (más de 5 años), las reacciones con síntomas inespecíficos o no relacionados temporalmente, las reacciones pediátricas mal documentadas y los pacientes con necesidad clínica de tratamiento con

beta-lactámicos (34, 35). La evaluación de los criterios debe ser realizada por personal competente con experiencia en el tratamiento de reacciones alérgicas a fármacos.

9.2 Cuestionarios estructurados

La elaboración de cuestionarios estructurados facilita la recogida sistemática de información anamnéstica pertinente y mejora la reproducibilidad de la evaluación de riesgos. Los cuestionarios deberían incluir preguntas específicas sobre el fármaco sospechoso, la dosis, la vía de administración, el momento de la reacción, los síntomas experimentados y el tratamiento recibido. La información adicional incluye la presencia de factores de riesgo de anafilaxia, el uso concomitante de otros medicamentos y la presen-

cia de enfermedades subyacentes.

La aplicación de cuestionarios electrónicos integrados en los sistemas de información sanitaria puede facilitar la recogida de datos y la identificación automática de candidatos a la eliminación de la etiqueta de alergia. Estos sistemas pueden incluir algoritmos de apoyo a la toma de decisiones que guíen a los clínicos en la evaluación del riesgo y la selección de las estrategias adecuadas para la eliminación de la etiqueta de alergia (35).

9.3 Puntuaciones de riesgo validadas

Se han desarrollado y validado varias puntuaciones de riesgo para efectuar la estratificación de pacientes con antecedentes de alergia a beta-lactámicos. La

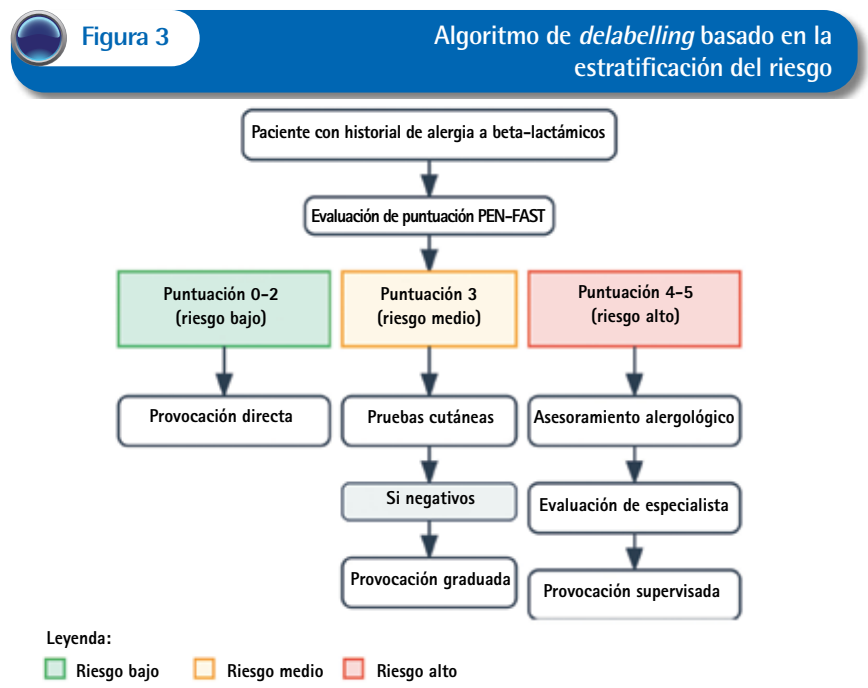




Tabla 4

Resumen de las recomendaciones para el *delabelling*

Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Utilizar puntuaciones de riesgo validadas	Moderado	Fuerte
Implementar algoritmos estructurados	Moderado	Fuerte
Formar al personal sanitario	Bajo	Fuerte
Monitorizar los resultados a largo plazo	Bajo	Moderada
Integrar en los sistemas de información	Bajo	Moderada

puntuación PEN-FAST es uno de los instrumentos más utilizados y validados, basado en cinco parámetros principales: presencia de reacciones cutáneas (*Penicillin allergy*), necesidad de tratamiento de urgencia (*Emergency treatment*), reacciones que requieren hospitalización (*Necessitating hospitalization*), reacciones que se producen en un plazo de 5 años (*Five years or less*) y reacciones anafilácticas (*Anaphylaxis/severe cutaneous adverse reactions*) (39).

La puntuación PEN-FAST (Tabla 3) asigna puntuaciones específicas a cada parámetro, con una puntuación total que oscila entre 0 y 5 puntos (39). Los pacientes con puntuaciones bajas (0-2) se consideran de bajo riesgo de alergia genuina a los beta-lactámicos y candidatos apropiados para las estrategias directas de *delabelling* (34, 39). Los pacientes con puntuaciones altas (4-5) requieren evaluaciones especializadas de alergia antes del *delabelling* (34, 39).

10. Algoritmos de *delabelling*

La aplicación de algoritmos estandarizados de eliminación de la etiqueta de

alergia representa un enfoque sistemático para el tratamiento seguro y eficaz de los pacientes con antecedentes de alergia a los beta-lactámicos. Los algoritmos complementan las herramientas de estratificación del riesgo con protocolos específicos para cada categoría de riesgo, proporcionando una guía estructurada para la práctica clínica.

10.1 Algoritmo para pacientes de bajo riesgo

Los pacientes clasificados como de bajo riesgo (puntuación PEN-FAST 0-2) pueden tratarse mediante un enfoque simplificado de eliminación de la etiqueta de alergia que implique la *provocación* directa con beta-lactámicos. El protocolo comienza con la confirmación de la idoneidad para la eliminación de la etiqueta de alergia mediante una revisión del historial clínico y la exclusión de contraindicaciones. Posteriormente, se administra una dosis terapéutica estándar del beta-lactámico apropiado para la indicación clínica, bajo monitorización clínica durante al menos 1 hora (35, 39).

Durante la *provocación*, debe vigilarse al

paciente para detectar signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluidos los parámetros vitales y los síntomas cutáneos, respiratorios y gastrointestinales. La presencia de equipos para la gestión de la anafilaxia y de personal formado son requisitos ineludibles para la seguridad del procedimiento. Si no se produce ninguna reacción durante el periodo de observación, se puede considerar al paciente "*delabelled*" y se pueden utilizar beta-lactámicos según las indicaciones clínicas habituales.

10.2 Algoritmo para pacientes de riesgo intermedio

Los pacientes con riesgo intermedio (puntuación PEN-FAST 3) requieren un enfoque más cauteloso que puede incluir pruebas cutáneas preliminares o provocaciones graduales (39). El protocolo comienza con una evaluación de la necesidad de realizar pruebas cutáneas, teniendo en cuenta la disponibilidad de alérgenos normalizados y la experiencia del personal. Si las pruebas cutáneas están disponibles y son negativas, el paciente puede proceder a una *provocación* oral graduada. (35)

La *provocación* graduada prevé la admi-



nistración de dosis crecientes del fármaco sospechoso, empezando normalmente con el 10% de la dosis terapéutica, seguida del 90% restante tras 30-60 minutos de observación. Este enfoque permite identificar precozmente posibles reacciones alérgicas al tiempo que minimiza la exposición al fármaco. La vigilancia debe ser continua y el personal debe estar formado para hacer frente a reacciones anafilácticas.

10.3 Algoritmo para pacientes de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo (puntuación PEN-FAST 4-5) requieren una evaluación alergológica especializada antes de cualquier intento de *delabelling* (39). Estos pacientes deben ser remitidos a centros especializados con experiencia en el tratamiento de las alergias a fármacos y que dispongan de equipos adecuados para realizar pruebas cutáneas y *pruebas de provocación* con medicamentos. La evaluación por parte de especialistas incluye una anamnesis detallada, pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores y, posiblemente, dosificaciones de IgE específicas (35).

Sólo después de excluir la sensibilización específica a IgE mediante las pruebas apropiadas se puede considerar a estos pacientes candidatos al *delabelling*. La *provocación* farmacológica se tiene que realizar en un entorno controlado con disponibilidad inmediata de tratamiento anafiláctico y monitorización intensiva. El protocolo puede incluir la premedicación con antihistamínicos y corticosteroides para reducir el riesgo de reacciones no anafilácticas.

10.4 Monitorización y seguimiento

El seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a eliminación de la etiqueta de alergia es fundamental para evaluar la seguridad y eficacia del proceso. El seguimiento debe incluir la documentación de todo uso posterior de beta-lactámicos, cualquier reacción adversa y los resultados clínicos. Los sistemas de información integrados pueden facilitar el seguimiento de los pacientes *"delabelled"* y la identificación de patrones de reacciones adversas.

La creación de registros de *delabelling* puede proporcionar datos valiosos para la mejora continua de los protocolos y la identificación de factores de riesgo de fracaso de la eliminación de la etiqueta de alergia. Estos datos pueden utilizarse para perfeccionar los algoritmos de estratificación del riesgo y optimizar las estrategias de eliminación de la etiqueta de alergia.

La figura 3 resume una propuesta de algoritmo de *delabelling* basado en la estratificación del riesgo.

11. Consideraciones particulares

Algunas poblaciones de pacientes requieren consideraciones especiales a la hora de aplicar algoritmos de eliminación de la etiqueta de alergia. Los pacientes pediátricos representan retos particulares debido a la mayor prevalencia de etiquetado falso relacionado con infecciones víricas y a la dificultad de obtener historiales médicos precisos. El enfoque pediátrico debe favorecer las estrategias de eliminación de la etiqueta de alergia de bajo riesgo con la partici-

pación de los padres en el proceso de toma de decisiones (40).

Los pacientes ancianos requieren una atención especial debido a la presencia de múltiples comorbilidades y al uso de politerapias que pueden influir en el riesgo de reacciones adversas. El enfoque geriátrico debe tener en cuenta el estado funcional, la fragilidad y la esperanza de vida a la hora de seleccionar las estrategias de eliminación de la etiqueta de alergia.

Los pacientes críticos representan una población particular en la que puede ser necesaria la eliminación de la etiqueta de alergia con vistas a optimizar la terapia antimicrobiana. En estos casos, el *delabelling* se tiene que equilibrar con la necesidad de una terapia antibiótica oportuna y eficaz, que requiere protocolos acelerados y una monitorización intensiva.

12. Conclusiones

El *delabelling*, es decir la eliminación de la etiqueta de alergia a los beta-lactámicos es una estrategia clave para abordar el creciente problema del sobrediagnóstico de alergia a los antibióticos. La discrepancia entre la alergia autodeclarada y la confirmada, que supera el 90% de los casos, genera importantes consecuencias clínicas, económicas y microbiológicas. La aplicación de programas estructurados de *delabelling*, basados en herramientas validadas de estratificación de riesgos y algoritmos *basados en evidencias*, puede contribuir de forma significativa a reducir el etiquetado alérgico incorrecto y a mejorar los resultados clínicos. La tabla 4 muestra los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones sobre diferentes aspectos del



delabelling.

El éxito de los programas de *delabelling* requiere un enfoque multidisciplinario en el que participen alergólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, farmacéuticos y todo el personal sanitario. La formación continua, el desarrollo de protocolos normalizados y la implantación de sistemas de control son elementos clave para garantizar la segu-

ridad y eficacia del proceso.

El futuro del *delabelling* se encamina hacia enfoques cada vez más personalizados, con la integración de biomarcadores, pruebas diagnósticas innovadoras y tecnologías digitales para una identificación y gestión óptima de los pacientes candidatos. El objetivo final es la creación de un sistema sanitario en el que el etiquetado de alergia a los beta-lactá-

micos sea preciso, *se base en pruebas* y se actualice dinámicamente en función de las pruebas clínicas.

La aplicación sistemática del *delabelling* de la alergia a los beta-lactámicos no es sólo un imperativo clínico para mejorar la atención al paciente, sino también una responsabilidad social para preservar la eficacia de los antibióticos para las generaciones futuras.



Bibliografía

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2022 - https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2444801/Rapporto_Antibiotici_2022.pdf
2. Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(2):88-93.
3. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2819-22.
4. Arnold A, Coventry LL, Foster MJ, et al. The Burden of Self-Reported Antibiotic Allergies in Health Care and How to Address It: A Systematic Review of the Evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(10):3133-3145.
5. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2338-2351.
6. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009;122(8):778
7. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010 Jan;1(1):11-7.
8. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Non-immediate Cutaneous Reactions to Beta-Lactams: Approach to Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):23.
9. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1333-1393.
10. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, et al. β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy.* 2021;14:31-46.
11. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):136-41.
12. Pipet A, Veyrac G, Wessel F, et al. A statement on cefazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(11):1602-8.
13. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA.* 2017;318(1):82-83.
14. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy.* 2007;62(1):53-8.
15. Richter AG, Wong G, Goddard S, et al. Retrospective case series analysis of penicillin allergy testing in a UK specialist regional allergy clinic. *J Clin Pathol.* 2011;64(11):1014-8.
16. Ali SB, Le TA, Ahmadie A, et al. The role of major and minor determinants in penicillin allergy testing: Time to revisit an old friend? *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023;2(4):100132.
17. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provo-



Bibliografía

- cation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565-579.
18. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-7.
19. Molina-Molina GJ, Garnica Velandía DR, Andrés-López B, et al. Delabeling beta-lactam allergy. *Front Pharmacol*. 2024;15:1423719.
20. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, et al. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:59.
21. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol*. 2000;136(7):849-54.
22. Puchner TC Jr, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(1):24-9.
23. Trubiano JA, Beekmann SE, Worth LJ, et al. Improving Antimicrobial Stewardship by Antibiotic Allergy Delabeling: Evaluation of Knowledge, Attitude, and Practices Throughout the Emerging Infections Network. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(3):ofw153.
24. Prematta T, Shah S, Ishmael FT. Physician approaches to beta-lactam use in patients with penicillin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):145-51.
25. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, et al. Antimicrobial allergy 'labels' drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(6):1715-22.
26. Huang KG, Cluzet V, Hamilton K, et al. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):27-33.
27. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(1):192-7.
28. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):904-910.
29. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, et al. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. 2018;361:k2400.
30. 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.
31. Li M, Krishna MT, Razaq S, et al. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of "penicillin allergy" in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol*. 2014;67(12):1088-92.
32. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, et al. A Comprehensive Prospective Study of the Costs Associated With Evaluation of β -Lactam Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):52-57.
33. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
34. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, et al. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020;75(2):273-288.
35. Doña I, Salas M, Moreno E, et al. An algorithm for the diagnosis of beta-lactam allergy, 2024 update. *Allergy*. 2025;80(2):633-637.
36. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, et al. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):813-815.
37. Bourke J, Pavlos R, James I, et al. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):365-34.
38. Providencia R, Aali G, Zhu F, et al. Penicillin Allergy Testing and Delabeling for Patients Who Are Prescribed Penicillin: A Systematic Review for a World Health Organization Guideline. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024;66(2):223-240.
39. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745-752.
40. Sáenz de Santa María R, Bogas G, Labella M, et al. Approach for delabeling beta-lactam allergy in children. *Front Allergy*. 2023;4:1298335.



Ligandos alérgénicos y su función como inmunomoduladores

Prof. Karin Hoffmann-Sommergruber

*Instituto de Fisiopatología e Investigación
de Alergias, Centro de Fisiopatología,
Infectología e Inmunología,
Universidad Médica de Viena,
Viena, Austria*

1. Introducción

En los últimos 30 años se han identificado y estudiado a fondo numerosos alérgenos, y se han ampliado enormemente nuestros conocimientos sobre sus características bioquímicas, determinantes estructurales e interacción con el sistema inmunitario (1).

Sin embargo, todavía no sabemos todo sobre cómo las proteínas inocuas (no tóxicas) pueden inducir una sensibilización alérgica en personas atópicas y de esta forma inducir síntomas que van desde afecciones leves hasta aquellas incluso potencialmente mortales.

Aunque el diagnóstico *in vitro* basado en alérgenos permite un tratamiento específico del paciente y ofrecer recomendaciones personalizadas, aún se desconocen los detalles del mecanismo subyacente de cómo se desarrolla la sensibilización alérgica.

Factores como una barrera epitelial deteriorada, los alérgenos-ligandos y la exposición a pequeñas moléculas presentes en las fuentes de alérgenos pueden contribuir al proceso de sensibilización alérgica debido a su actividad inmunogénica. Se consideran moléculas pequeñas típicas los lípidos, los flavonoides glicosilados y

derivados, los esteroides, los ácidos grasos y las citoquinas. Algunas de ellas pueden interactuar directamente con la proteína alérgica como ligandos, mientras que otras pueden colocarse en la matriz, como ocurre en una matriz compleja de polen o de alimentos, o en muestras de polvo, respectivamente.

En 2017, 1042 alérgenos figuraban en la base de datos AllFam (www.meduniwien.ac.at/allfam), pertenecientes a 151 familias de proteínas. De ellos, 831 alérgenos están reconocidos oficialmente por la base de datos de nomenclatura de alérgenos de la OMS/IUIS (www.allergen.org).

Sin embargo, sólo un subgrupo de estas proteínas alérgicas albergan ligandos. Estos ligandos desempeñan un papel en la actividad alérgica, ya sea participando directamente en la activación del receptor de la célula inmunitaria o afectando a las características fisicoquímicas del alérgeno, como la resistencia a la degradación enzimática, la estabilidad térmica alterada y los cambios locales en la conformación de la proteína, lo cual es importante para la interacción con anticuerpos IgE específicos ya formados (2, 3). En esta revisión, se presentan las siguientes familias de proteínas: lipocali-

nas, proteínas transportadoras de lípidos no específicas, proteínas C2 de tipo Niemann-Pick, proteínas PR-10, albúminas séricas y se analiza el impacto de las moléculas pequeñas y/o ligandos en la respuesta inmunitaria alérgica.

2. Lipocalinas

Los miembros de esta familia de proteínas son proteínas extracelulares que se unen a ligandos con funciones biológicas muy diversas. Hasta ahora, las lipocalinas se consideran importantes para el transporte de nutrientes, el control de la regulación celular y el transporte de feromonas. Estas proteínas se han identificado en mamíferos, artrópodos, plantas y bacterias.

Estas pequeñas proteínas (18-40 kDa) comparten una estructura muy conservada, mientras que su similitud de secuencia entre homólogas es bastante baja. Normalmente, las lipocalinas se componen de un barril β central formado por ocho hebras β antiparalelas. Esta formación envuelve un cáliz central y una hélice α . El cáliz central alberga principalmente sustancias hidrófobas como vitaminas, ácidos grasos y lípidos.

Las lipocalinas funcionan como proteínas



RESUMEN

Palabras clave

- proteínas transportadoras de lípidos no específicas
- alérgeno • proteínas PR-10 • lipocalinas • proteínas NPC2
- albúminas séricas • máximo de ligandos

Nuestros conocimientos sobre las enfermedades alérgicas y los alérgenos han aumentado enormemente en los últimos años. La aplicación de métodos moleculares ayudó a identificar y caracterizar estas proteínas y a asignarlas a familias según sus funciones estructurales y fisiológicas. En los últimos tiempos, han aumentado las pruebas de que también la matriz de la fuente alérgica, especialmente las moléculas pequeñas con actividad farmacológica y ligandos que se unen a proteínas, pueden contribuir a una sensibilización alérgica.

Un número considerable de alérgenos tienen una cavidad hidrofóbica que puede unir ligandos de forma muy específica o de forma bastante promiscua. Según sus funciones biológicas, los ligandos pueden asignarse a una serie de sustancias químicas diferentes, como ácidos grasos, lípidos, lipopéptidos, fosfolípidos, retinoides, esteroides, vitaminas y odorantes.

Para algunos ligandos, se ha descrito su actividad inmunogénica para impulsar o apoyar una respuesta inmunitaria de tipo Th2, mientras que para otros aún no se dispone de información.

Esta revisión ofrece una panorámica general de la interacción entre alérgenos y ligandos y su impacto en la respuesta inmunitaria alérgica a partir de las siguientes familias de proteínas: lipocalinas, proteínas Niemann-Pick de tipo C2, proteínas transportadoras de lípidos no específicas, proteínas PR-10 y albúminas séricas.

de transporte extracelular de moléculas hidrófobas menos solubles. Aunque se han descrito una serie de ligandos, como el retinol, los esteroides, los lípidos, las feromonas y los odorantes, hasta ahora sólo se han descrito unos pocos ligandos naturales, los sideróforos para el alérgeno de la leche de vaca Bos d 5 y la oleamida para el alérgeno del caballo Equ c 1.

Las lipocalinas representan el mayor grupo de alérgenos de la caspa de mamíferos, como Can f 1, Can f 2, Can f 4 y Can f 6 del perro, Fel d 4 y Fel d 7 del gato, Bos d 2 del ganado vacuno y Mus m 1 del ratón, que causan predominantemente síntomas respiratorios (4).

En general la capacidad de sensibilización de las lipocalinas se considera bastante baja y la inmunorreactividad de estas proteínas puede asignarse a los diferentes ligandos que se transportan en la cavidad de la proteína.

En un estudio reciente de Janssen-Weets y sus colegas, se realizó el análisis de la estructura de Cav p 1, el principal alérgeno del conejillo de indias (4). Además, se realizó un estudio comparativo de la unión a ligandos de varias lipocalinas de mamíferos. Aunque las diferentes lipocalinas comparten escasas similitudes de secuencia, sus perfiles de unión a ligandos son similares, como se muestra en el caso de las lipocalinas Ory c 2 (conejo) y Cav p 1 (cobaya). Ambas proteínas unieron preferentemente alcoholes grasos de cadena corta y el isoprenoide farnesol. Los autores señalaron que para esta interacción de ligando sólo son relevantes unos pocos residuos de aminoácidos.

Entre los ligandos probados, se identificó al farnesol como un ligando altamente

promiscuo. El farnesol ya es conocido como alérgeno de contacto y debe declararse como ingrediente en los cosméticos. Se sabe que el farnesol puede activar indirectamente las células T mediante su unión a CD1a. Además, los alcoholes y ácidos grasos con una cadena de 9 a 14 átomos de carbono, como el 1-dodecanol y el ácido tetradecanoico, también son ligandos de las proteínas Cav p 1 y Ory c 2. Estos compuestos también se utilizan habitualmente en productos farmacéuticos y cosméticos, ya que mejoran

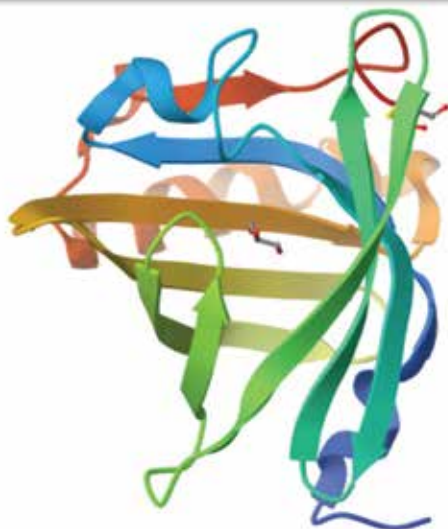
la permeación cutánea y la administración de fármacos. Es necesario investigar más a fondo si este efecto apunta también a un proceso de sensibilización alérgica reforzado (4).

Como ya se ha mencionado, la Bos d 5, β -lactoglobulina, es la principal proteína del suero de la leche de vaca y presenta una elevada reactividad cruzada con las β -lactoglobulinas de otros rumiantes. Estudios recientes indican que Bos d 5 se une al hierro a través de flavonoides, como un complejo metal-sideróforo



Figura 1

Estructura representativa de la lipocalina, Can f 2, del perro



pdb: 3L4R | pdb_0000314r

(5). Esto, a su vez, indica una actividad inmunosupresora y puede requerir ulteriores investigaciones.

Otro subgrupo de lipocalinas comprende las proteínas citoplasmáticas de unión a ácidos grasos. Los alérgenos menores de este subgrupo son Der f 13, Der p 13 y Blo t 13. Se han identificado Per a 4 y Bla g 4 en la cucaracha americana y la cucaracha alemana, respectivamente (www.meduniwien.ac.at/allfam). Para Bla g 4 y Per a 4 se realizó un análisis estructural detallado y se identificaron sitios putativos de unión al ligando utilizando la hormona juvenil III (10-epoxi-metilfarnesoato) como ligando natural (6).

3. Proteína de Niemann-Pick tipo C2 (NPC2)

Los miembros de la familia de proteínas

Nieman-Pick Tipo C2 (NPC2) son pequeñas (14-15 kDa) y comparten un pliegue similar al de las inmunoglobulinas, formada por dos láminas β antiparalelas unidas por tres puentes disulfuro. Esta estructura proporciona una cavidad interna grande que puede unir distintos tipos de ligandos. Este dominio de unión a ligando también se denomina dominio de reconocimiento de lípidos relacionado con MD-2 (dominio ML).

Otra característica común de estas proteínas es su estabilidad frente al tratamiento térmico. Estas proteínas se expresan de la misma forma en plantas, hongos, animales y también en el ser humano.

Las proteínas alergénicas más relevantes de la familia NPC2 están presentes en ácaros como Der p 2 del ácaro del polvo

doméstico y Der f 2 del ácaro de almacén, respectivamente. Además, Der f 22 y Der f 35 también se han identificado como proteínas NPC2 en *Dermatophagoides farinae*. Desde entonces se han identificado una serie de proteínas NPC2 alergénicas de otras especies de ácaros, como Blo t 2 de *Blomia tropicalis*, Eur m 2 de *Euroglyphus maynei*, Gly d 2 de *Glycyphagus domesticus*, Lep d 2 de *Lepidoglyphus destructor* y Tyr p 2 de *Tyrophagus putrescentiae* (www.allergen.org).

Más recientemente, Can f 7, identificada en perros, también se designó como proteína secretora epididimaria E1 (7). Paralelamente, se determinó un alérgeno homólogo del gato (8).

En una serie de proteínas NPC2 derivadas de animales se demostró la unión al colesterol (8) y posteriormente también para Der p 2 (9). Asimismo, en humanos, se identificó a NPC2 como una proteína secretora en el epidídimo y se detectó en fluidos secretorios como el plasma y la leche (10). Como ligandos se sugirieron diferentes tipos de esteroides. Se ha demostrado la unión de LPS tanto a las estructuras humanas MD-2 como a Der p 2, lo que a su vez lleva a la interacción con el receptor de tipo Toll 4 (TLR4) (11). Tras esta interacción, la señalización de TLR4 puede desencadenar la activación de la vía NF- κ B y la producción de citoquinas relacionadas (12). Sin embargo, hasta la fecha no se conoce del todo la función biológica diferenciada de las proteínas NPC2 en los respectivos organismos. Lo más probable es que la unión a las regiones hidrófobas de las proteínas en la cavidad interna sea una función general, permitiendo así que la



parte hidrófoba de una serie de ligandos diferentes interactúa con los disolventes. En cuanto a los análisis de estructuras basados en cristales, hasta ahora sólo se han publicado datos de Der p 2 con fragmentos de IgG e IgE. Sin embargo, aún no se dispone de información sobre si los posibles ligandos pueden influir en el reconocimiento de anticuerpos en el contexto de una respuesta inmunitaria, ni de qué manera.

4. Proteínas transportadoras de lípidos no específicas (nsLTPs)

Las proteínas transportadoras de lípidos no específicas (nsLTPs) se expresan de la misma forma en varios órganos vegetales de Angiospermae. Se sabe que estas pequeñas proteínas básicas intervienen en diferentes funciones biológicas, como el metabolismo de la pared celular, la polinización, el desarrollo de las semillas y la defensa de las plantas contra los patógenos (13). Si bien estas proteínas se expresan de forma constitutiva en función de la fase de desarrollo de la planta, su expresión aumenta en caso de ataque patógeno por bacterias u hongos. Por lo tanto, estas proteínas también se asignan al grupo de proteínas relacionadas con la patogénesis vegetal 14 (PR-14) (14). La función principal de estas proteínas es transportar ligandos lipofílicos alojados en la cavidad de la proteína a través de las membranas.

Se ha identificado un número considerable de nsLTP vegetales como alérgenos alimentarios e inhalantes relevantes. Pru p 3, la nsLTP del melocotón, es un alérgeno alimentario importante que induce

síntomas graves en los pacientes alérgicos. Posteriormente, se han identificado nsLTP alérgicas de frutas de Rosaceae como Mal d 3 de manzana, Fra a 3 de fresa, Pru ar 3 de albaricoque y Can s 3 de cannabis (15). A continuación, se identificaron nsLTP alérgicas a partir de diversas fuentes alimentarias vegetales. Por ejemplo, se han identificado alérgenos del tipo nsLTP en el cacahuete, el anacardo y otros frutos secos, en el maíz, la zanahoria, el tomate, el limón y la naranja (15, 16).

También se han identificado nsLTP alérgicas en el polen, como Pla a 3 del polen del plátano, Art v 3 de la artemisa y Ole e 7 del polen del olivo (15).

Las proteínas transportadoras de lípidos no específicas están codificadas por una familia multigénica y pueden agruparse en nsLTP de tipo 1 (90 residuos de aminoácidos; alérgenos mayores) y nsLTP de tipo 2 (70 residuos de aminoácidos, alérgenos menores) y grupos adicionales C, -K (17). Hasta ahora, las nsLTP se han expresado en una amplia gama de plantas terrestres, pero también en helechos, gimnospermas, licopodios, musgos y algas verdes. Sin embargo, sólo se han identificado nsLTP alérgicas de Tipo 1 y Tipo 2, respectivamente.

Las proteínas transportadoras de lípidos no específicas pertenecen a la superfamilia de las Prolaminas, comparten una estructura característica que contiene 8 motivos de cisteína conservados que forman 4 puentes disulfuro y constituyen el armazón sobre el que se disponen cuatro o cinco hélices α . La cavidad hidrofóbica en forma de túnel resultante puede albergar una serie de estructuras

lipídicas diferentes. La robusta estructura común de estas proteínas las hace muy resistentes al tratamiento térmico y a la digestión enzimática. Varias estructuras de las nsLTPs se han resuelto mediante cristalización o espectroscopia de RMN, lo que ha permitido analizar en detalle las zonas expuestas en la superficie que son relevantes para la unión de IgE (15).

Asimismo, se han identificado varios ligandos lipídicos diferentes para las nsLTPs, entre los que se incluyen fosfolípidos, ácidos grasos, esteroides y prostaglandina B2, lo que aporta pruebas

Figura 2
Estructura representativa de NPC2, Der p 2, del ácaro del polvo doméstico



pdb: 1A9V | pdb_00001a9v



Figura 3

Estructura representativa de nsLTP, Pru p 3, del melocotón

2ALG | *pdb_00002alg*

de la elevada plasticidad de la cavidad interna. Tras la interacción del ligando, aumenta la resistencia de la proteína al tratamiento térmico. Además, tras la unión con el ligando, algunas zonas expuestas en la superficie local de la nsLTP de nuez, Jug r 3, experimentaron ligeros cambios conformacionales, que dieron lugar a una mayor actividad de unión a IgE en comparación con la proteína apo sin ligando. Este aumento de la unión de la IgE debido a la interacción con el ligando también pudo observarse en Pru p 3, Mal d 3 (manzana) y Cor a 8 (avellana) (18-20).

Aunque se han probado varios ligandos *in vitro*, hasta ahora sólo se ha identificado un ligando natural de la Pru p 3 del melocotón, el alcaloide camptotecina asociado

a la fitoesfingosina (21, 22). Los primeros experimentos pudieron demostrar que este ligando lipídico inducía por sí mismo una respuesta inmunitaria a través de vías de señalización relevantes para la inmunidad innata y desencadenaba una respuesta alérgica. Ulteriores experimentos proporcionaron información sobre cómo el complejo ligando del alérgeno puede atravesar la barrera epitelial y puede contribuir a inducir la sensibilización alérgica mediante la presentación CD1d del complejo lipídico nsLTP a las células iNKT, que fomenta la diferenciación de Tfh2 (1).

5. Proteínas PR-10

La función biológica de las proteínas relacionadas con la patogénesis es conferir resistencia a las plantas frente a ataques

de patógenos y al estrés ambiental. Según sus diferentes funciones, se clasifican en 14 grupos (23).

Varios alérgenos del polen y de los alimentos se han asignado al grupo 10 de proteínas relacionadas con la patogénesis de las plantas (proteínas PR-10).

Los miembros de esta familia de proteínas comparten una estructura proteica común, que se denomina superfamilia de tipo Bet v 1 debido a que la primera estructura determinada fue la del principal alérgeno del polen de abedul, Bet v 1 (24). Estas proteínas comparten un 45% de identidad de secuencia y una estructura proteica conservada, que consiste en siete láminas β antiparalelas y dos hélices α , formando de esta manera una cavidad de unión al ligando. Un miembro representativo de esta familia de proteínas es Bet v 1, el principal alérgeno del polen de abedul (25). Presenta una alta reactividad cruzada con proteínas afines del polen de aliso (Aln g 1), avellano (Cor a 1) y roble (Que a 1). Además, la sensibilización a esos alérgenos del polen puede inducir reacciones alérgicas alimentarias al consumir una serie de frutas, frutos secos y verduras que contienen alérgenos como Mal d 1 en la manzana, Pru p 1 en el melocotón, Ara h 8 en el cacahuete y Dau c 1 en la zanahoria. Las proteínas de esta familia comparten una estructura muy conservada, mientras que las similitudes de secuencia siguen la relación filogenética. Como se ha mencionado anteriormente, la lámina Bet v 1 genera una cavidad que puede albergar una gama de diferentes ligandos hidrófobos: flavonoides, catequina, epicatequina, naringenina, ácido cafeico y citoquininas (26, 27). Estos datos



in vitro destacan que la unión a la cavidad no es muy específica y que puede alojar una variedad de diferentes ligandos, como se ha mencionado anteriormente. Dado que estas proteínas se expresan en distintos tejidos vegetales y cumplen diferentes funciones fisiológicas, como contribuir al proceso de germinación, la floración y la formación de pigmentos o la defensa frente a patógenos, es necesario/funcional alojar una serie de diferentes ligandos.

Los datos *in vitro* han demostrado que la unión al ligando de las proteínas PR-10 contribuye a una mayor estabilidad y resistencia frente a la digestión enzimática. Además, la estructura global estabilizada también fomenta la posible interacción con anticuerpos específicos ya formados (28). En otro estudio, la unión de fosfatidilcolina a Api g 1, Cor a 1, Mal d 1 y Pru p 1 indujo cambios conformacionales de la proteína, aunque sin aumentar la capacidad de unión a IgE.

Hasta ahora, se ha identificado un ligando natural específico para Bet v 1.0101, un derivado glicosilado de flavonoide, la quercetina-3-O-soforósido, que parece ser específico de esta isoforma. También se determinó el ligando natural para Cor a 1.0401, que es quercetina-3-O-(2-O-β-D-glucopiranosido)-β-D-galactopiranosido (29, 30), mientras que para otros miembros de esta familia de proteínas sus ligandos naturales aún se desconocen.

Recientemente, Soh y sus colegas identificaron como ligandos Bet v 1 los fitoprostanoes E1 derivados del polen. En comparación con Bet v 1 sin ligando, el alérgeno del polen de abedul unido a

su ligando mostró una mayor resistencia proteolítica cuando se probó en ensayos de degradación en endolisosomas. Además de la actividad inhibidora de la catepsina, el ligando contribuyó a mantener estable Bet v 1 durante más tiempo (28). Curiosamente, el fitoprostanoide E1 está relacionado con las prostaglandinas de los mamíferos y, por tanto, presenta una actividad que favorece la respuesta Th2, lo que apunta hacia una actividad inmunogénica del propio ligando.

En resumen, las proteínas PR-10 pueden interactuar con una amplia gama de diferentes ligandos. Tras la interacción con el ligando, se detectan cambios conformacionales locales de las proteínas PR10, que pueden afectar a la interacción con los anticuerpos. Aunque la interacción con los ligandos contribuye a la estabilidad de la proteína y a su resistencia frente a la digestión enzimática, hasta ahora no se ha observado un aumento de la actividad de unión de la IgE debido a la interacción con el ligando.

6. Albúminas séricas

Las albúminas séricas son proteínas globulares de gran tamaño (66-69 kDa) que se expresan en aves y mamíferos (1). Estas proteínas están presentes en la leche, la saliva, la caspa y la carne, y son más abundantes en la sangre. Se sintetizan en el hígado y su función principal está relacionada con la regulación de la presión osmótica de los coloides. La función principal de las albúminas séricas es transportar una serie de metabolitos, nutrientes y fármacos.

Las albúminas séricas de los mamíferos comparten una gran similitud de se-

cuencia. Por ejemplo, la albúmina sérica humana y Fel d 2, la albúmina sérica del gato, comparten un 82% de identidad de secuencia (1).

La estructura de estas proteínas globulares está determinada por una estructura α-helicoidal estabilizada por varios puentes disulfuro y se compone de 3 dominios. Las investigaciones estructurales detalladas mostraron que muchos ligandos pueden unirse simultáneamente (3, 5). Las proteínas son termolábiles, por lo que su actividad alérgica se reduce en gran medida tras la desnaturalización

Figura 4

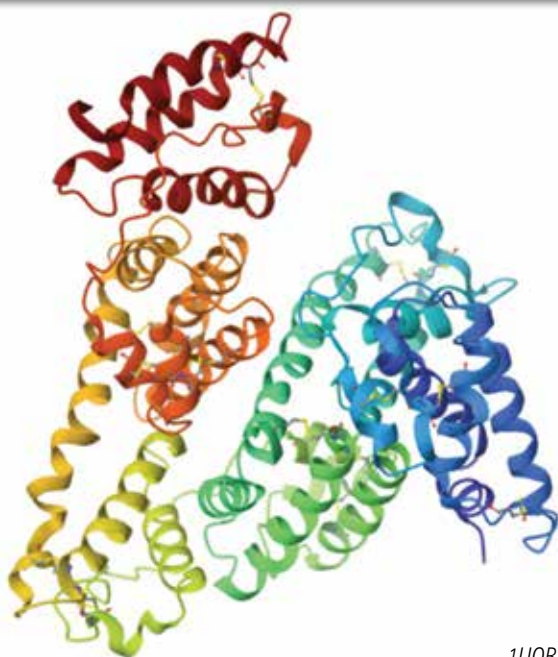
Estructura representativa de la proteína PR-10, Bet v 1, del polen de abedul



pdb: 1FM4 | pdb_00001fm4



Figura 5

Estructura representativa de la albúmina sérica,
albúmina sérica humana

1UOR | pdb_00001uor

térmica.

Se han identificado importantes albúminas séricas alergénicas en mamíferos y aves. Aunque las albúminas séricas del gato (Fel d 2) y del perro (Can f 3) comparten un 83% de identidad de secuencia con la albúmina sérica humana, son alérgenos respiratorios relevantes. Se han identificado albúminas séricas alergénicas como alérgenos respiratorios de reacción cruzada también de caballo (Equ c 3) y cobaya (Cav p 4).

La albúmina sérica aviar, Gal d 5 presente en la yema de huevo, es un potente alérgeno alimentario, que también puede contribuir al síndrome ave-pluma-huevo

(*bird-feather-egg syndrome*).

Bos d 6, la albúmina sérica de la vaca, puede inducir síntomas alérgicos a través de la ingestión de leche y carne y la inhalación de partículas de caspa, respectivamente. Mientras que el Bos d 6 es un alérgeno respiratorio menor, constituye un alérgeno mayor en los alimentos cuando se consume carne de vacuno cruda. Del cerdo, la albúmina sérica, Sus s 1, representa otro alérgeno alimentario presente en la carne. Además, se ha detectado que varias albúminas séricas de otros animales, como oveja, cabra, conejo, ratón, rata y paloma, han dado positivo en las pruebas de unión con IgE específi-

ca, spIgE, pero estos alérgenos aún no se han reconocidos oficialmente como tales. Aunque la función principal de las albúminas séricas es unir y transportar ligandos, sigue sin estar claro si algunos de esos ligandos tienen una actividad inmunogénica y contribuyen de esta forma a una respuesta inmunitaria alérgica.

7. Conclusiones

En los últimos tiempos, han aumentado considerablemente nuestros conocimientos de los alérgenos en cuanto a su función biológica y su relevancia para inducir una respuesta alérgica en personas con predisposición genética. A partir de estos conocimientos, los pacientes pueden beneficiarse de un diagnóstico personalizado y de recomendaciones correspondientes sobre cómo gestionar su vida diaria, y pueden recibir terapias específicas para reducir la carga que suponen las enfermedades alérgicas.

Aunque estos logros han entrado a formar parte de la rutina médica diaria, todavía existen lagunas en nuestros conocimientos sobre cómo un número seleccionado de proteínas puede inducir una respuesta inmunitaria alérgica. Es evidente que estas proteínas no aparecen como componentes individuales y que la exposición se produce junto con una matriz formada por una serie de compuestos diferentes y, en algunos casos, estos alérgenos interactúan directamente con moléculas pequeñas.

Gracias a enfoques fisicoquímicos bien detallados, se han obtenido estructuras refinadas de moléculas de alérgenos que permiten estudiar cómo las interacciones proteína-proteína y proteína-pequeña



molécula puede afectar a la estabilidad de la proteína y modificar la accesibilidad de los epítomos, lo que a su vez podría aumentar o disminuir la capacidad de unión IgE-anticuerpo. Además, la unión del ligando también puede influir en la estabilidad general de la proteína frente a la degradación enzimática, térmica y lisosomal, lo que a su vez modifica la alergenicidad general de estas proteínas.

En cuanto a la inmunogenicidad potencial de los ligandos, se ha podido demostrar que algunos compuestos, como los lípidos, pueden activar las células iNKTs y, a su vez, inducir un entorno de citoquinas que desencadena una respuesta inmunitaria dominante de tipo Th2. Además, los ligandos lipídicos bacterianos pueden activar las vías relacionadas con TLR2 y TLR4, contribuyendo de esta forma a la inflamación alérgica, como se ha demo-

strado para Fel d 1 y Der p 2.

En el caso de las proteínas de la familia nsLTP y PR10 se pudo demostrar que al unirse al ligando aumentaba la estabilidad de la proteína y, por tanto, persistía la capacidad de unión a IgE. En el caso de las proteínas nsLTP, la unión al ligando incluso aumentó la actividad de unión a IgE en comparación con la forma libre. Hasta ahora, sólo se han identificado compuestos de quercetina glicosilada como ligandos naturales para Bet v 1 y Cor a 1, respectivamente. Para la Pru p 3 se identificó un derivado de camptocotina-fitoesfingosina como ligando natural con actividad inmunogénica.

Para las albúminas séricas se identificaron como ligandos potenciales una serie de metabolitos y nutrientes, y para las proteínas NPC2 los ligandos conocidos son principalmente esteroides, hasta ahora.

Para las Lipocalinas, se han descrito como ligandos el retinol, los esteroides, los lípidos, las feromonas y los odorantes. En cuanto a la actividad inmunogénica, únicamente se han identificado sideróforos para el alérgeno de la leche de vaca Bos d 5.

En conclusión, resulta evidente que un número considerable de alérgenos presenta una actividad de unión a ligandos. La mayoría de los ligandos son lípidos y sus derivados. Se han identificado algunos de esos ligandos como promotores o intensificadores de las respuestas inflamatorias del sistema inmunitario. Por lo tanto, los estudios futuros sobre los alérgenos deberán incluir tanto el análisis estructural y fisiológico detallado de las proteínas alérgicas como el estudio de la interacción con los ligandos y su contribución a la sensibilización alérgica y a la fase efectora.



Bibliografía

1. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 34 Suppl 28 (2023) e13854, doi:10.1111/pai.13854.
2. Bublin M, Eiwegger T, Breiteneder H. Do lipids influence the allergic sensitization process? *J Allergy Clin Immunol* 134 (2014) 521-9, doi:10.1016/j.jaci.2014.04.015.
3. Chruszcz M, Chew FT, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Allergens and their associated small molecule ligands-their dual role in sensitization. *Allergy* 76 (2021) 2367-2382, doi:10.1111/all.14861.
4. Janssen-Weets B, Kerff F, Swiontek K, et al. Mammalian derived lipocalin and secretoglobulin respiratory allergens strongly bind ligands with potentially immune modulating properties. *Front Allergy* 3 (2022) 958711, doi:10.3389/falgy.2022.958711.
5. Khatri K, A O'Malley, C Linn, et al. Role of Small Molecule Ligands in IgE-Mediated Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 23 (2023) 497-508, doi:10.1007/s11882-023-01100-2.
6. Tan YW, Chan SL, Ong TC, et al. Structures of two major allergens, Bla g 4 and Per a 4, from cockroaches and their IgE binding epitopes. *J Biol Chem* 284 (2009) 3148-3157, doi:10.1074/jbc.M807209200.
7. Wang RQ, Wang YJ, Xu ZQ, et al. Canis familiaris allergen Can f 7: Expression, purification and analysis of B cell epitopes in Chinese children with dog allergies. *Int J Mol Med* 43 (2019) 1531-1541, doi:10.3892/ijmm.2019.4065.
8. Zhu DX, Li L, Xu ZQ, et al. Cat-NPC2, a Newly Identified Allergen, With High Cross-



Bibliografía

- Reactivity to Can f 7. *Allergy Asthma Immunol Res* 13 (2021) 122-140, doi:10.4168/aaair.2021.13.1.122.
9. Reginald K, FT Chew. The major allergen Der p 2 is a cholesterol binding protein. *Sci Rep* 9 (2019) 1556, doi:10.1038/s41598-018-38313-9.
10. Xu Y, Zhang Q, Tan L, et al. The characteristics and biological significance of NPC2: Mutation and disease. *Mutat Res Rev Mutat Res* 782 (2019) 108284, doi:10.1016/j.mrrrev.2019.108284.
11. Shimazu R, Akashi S, Ogata H, et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med* 189 (1999) 1777-82, doi:10.1084/jem.189.11.1777.
12. Belcher JD, Zhang P, Nguyen J, et al. Identification of a Heme Activation Site on the MD-2/TLR4 Complex. *Front Immunol* 11 (2020) 1370, doi:10.3389/fimmu.2020.01370.
13. Liu F, Zhang X, Lu C, et al. Non-specific lipid transfer proteins in plants: presenting new advances and an integrated functional analysis. *J Exp Bot* 66 (2015) 5663-81, doi:10.1093/jxb/erv313.
14. Kader JC. Lipid-Transfer Proteins in Plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 47 (1996) 627-654, doi:10.1146/annurev.arplant.47.1.627.
15. Skypala JJ, Asero R, Barber D, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* 11 (2021) e12010, doi:10.1002/clt2.12010.
16. Skypala JJ, Bartra J, Ebo DG, et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy* 76 (2021) 2433-2446, doi:10.1111/all.14797.
17. Edstam MM, Laurila M, Hoglund A, et al. Characterization of the GPI-anchored lipid transfer proteins in the moss *Physcomitrella patens*. *Plant Physiol Biochem* 75 (2014) 55-69, doi:10.1016/j.plaphy.2013.12.001.
18. Dubiela P, Aina R, Polak D, et al. Enhanced Pru p 3 IgE-binding activity by selective free fatty acid-interaction. *J Allergy Clin Immunol* 140 (2017) 1728-1731 e10, doi:10.1016/j.jaci.2017.06.016.
19. Dubiela P, Del Conte R, Cantini F, et al. Impact of lipid binding on the tertiary structure and allergenic potential of Jug r 3, the non-specific lipid transfer protein from walnut. *Sci Rep* 9 (2019) 2007, doi:10.1038/s41598-019-38563-1.
20. Aina R, Dubiela P, Geiselhart S, et al. Distinct Lipid Transfer Proteins display different IgE-binding activities that are affected by fatty acid binding. *Allergy* 74 (2019) 827-831, doi:10.1111/all.13682.
21. Cubells-Baeza N, Gomez-Casado C, Torresillas L, et al. Identification of the ligand of Pru p 3, a peach LTP. *Plant Mol Biol* 94 (2017) 33-44, doi:10.1007/s11103-017-0590-z.
22. Gonzalez-Klein Z, Cuevas-Zuviria B, Wangorsch A, et al. The key to the allergenicity of lipid transfer protein (LTP) ligands: A structural characterization. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1866 (2021) 158928, doi:10.1016/j.bbalip.2021.158928.
23. Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens. *Biochem Soc Trans* 30 (2002) 930-5, doi:10.1042/bst0300930.
24. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, et al. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 8 (1989) 1935-8, doi:10.1002/j.1460-2075.1989.tb03597.x.
25. Radauer C, Lackner P, Breiteneder H. The Bet v 1 fold: an ancient, versatile scaffold for binding of large, hydrophobic ligands. *BMC Evol Biol* 8 (2008) 286, doi:10.1186/1471-2148-8-286.
26. Markovic-Housley Z, Degano M, Lamba D, et al. Crystal structure of a hypoallergenic isoform of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *J Mol Biol* 325 (2003) 123-33, doi:10.1016/s0022-2836(02)01197-x.
27. Hurlburt BK, Offermann LR, McBride JK, et al. Structure and function of the peanut panallergen Ara h 8. *J Biol Chem* 288 (2013) 36890-901, doi:10.1074/jbc.M113.517797.
28. Soh WT, Aglas L, Mueller GA, et al. Multiple roles of Bet v 1 ligands in allergen stabilization and modulation of endosomal protease activity. *Allergy* 74 (2019) 2382-2393, doi:10.1111/all.13948.
29. Seutter von Loetzen C, Hoffmann T, Hartl MJ, et al. Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand. *Biochem J* 457 (2014) 379-90, doi:10.1042/BJ20130413.
30. Jacob T, von Loetzen CS, Reuter A, et al. Identification of a natural ligand of the hazel allergen Cor a 1. *Sci Rep* 9 (2019) 8714, doi:10.1038/s41598-019-44999-2.



Amaretti: deliciosos, pero... ¡cuidado con los huesos de albaricoque!

Armeline Almond Allergy: The First Reported Case

Alessi L et al. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2025; 35(1): 73-75 doi: 10.18176/jiaci.1033

Este artículo describe el caso de un niño de 7 años que desarrolló una anafilaxia grave inmediatamente después de comer un postre a base de avellanas, cacao, leche, huevos y galletas italianas con almendras (*amaretti*), que se solucionó tras la administración de adrenalina, aerosol de B2 agonistas, corticosteroides orales y antihistamínicos. Dado que el paciente consumía habitualmente leche, huevos y cacao sin problemas, los autores se centraron en las almendras, las avellanas y el principal componente de los *amaretti*, las *armelline* (los granos pequeños y ovalados que están dentro de los huesos de los albaricoques y que se parecen a las almendras por forma y color) (Figura 1). A continuación, se sometió al paciente a una serie de pruebas de alergia como: SPT y *prick by prick* para avellana, almendra y *amaretti* y para las partes



Figura 1. Armelline de albaricoque

internas y externas de los huesos de albaricoque, así como a análisis serológicos para IgE específicas tanto para extractos como para moléculas individuales de diversos frutos secos (pistacho, piñón, almendra, nuez, cacahuete, avellana). Todos los resultados de estas pruebas fueron negativos, incluso para los alérgenos respiratorios.

No se observó ninguna reacción tras la reintroducción en la dieta del paciente de los diversos frutos secos, incluidos la nuez y el cacahuete, introducidos por primera vez y de todas maneras tolerados por el paciente. Sin embargo, se le aconsejó evitar el consumo de alimentos que pudieran contener *armelline*. Para intentar identificar los posibles alérgenos responsables de la reacción alérgica, los autores realizaron otra serie de experimentos basados en análisis electroforéticos e inmunoblot (con el suero del paciente) de muestras de «*extractos solubles en agua y aceite*» de avellana, almendra, nuez, cacahuete y *armelline*. A continuación, las bandas reactivas a IgE (una en el caso del *armelline water soluble extract* y varias otras en el caso de los *oil soluble extracts*) se retiraron del gel y se sometieron a ulteriores técnicas analíticas (HPLC combinada con espectrometría de masas). Entonces, utilizando bases de datos de proteínas se pudo demostrar que la banda observada en la muestra de extracto hidrosoluble de *armelline* es la de una proteína conocida como *cupin type-1 domain-containing protein* (proteína que contiene un dominio de tipo Cupin-1), perteneciente al grupo de las cupinas (*11S seed storage proteins* - Globulinas de reserva de semillas tipo 11S), ya conocidas como potenciales alérgenos. Teniendo en cuenta que estos componentes muestran más de un 90% de homología con el alérgeno Pru du 6 de la almendra (un alimento, sin embargo, tolerado por el paciente), los autores formularon la hipótesis de que este componente (cupina) no era el implicado en desencadenar la reacción alérgica. Se detectaron otros componentes reactivos a IgE, en particular dos oleosinas de bajo peso molecular, en el extracto soluble en aceite de varios extractos de frutos secos (muy probablemente como resultado de fenómenos de reactividad cruzada), pero ni siquiera éstos fueron considerados relevantes por los autores que, por el contrario, decidieron investigar la zona de alto peso molecular fuertemente reactiva a IgE observada en el perfil de inmunotransferencia.

Por lo tanto, utilizando las técnicas analíticas mencionadas



anteriormente y con la ayuda de bases de datos específicas, fue posible identificar en la muestra de extracto soluble en aceite de armelline la presencia de una proteína conocida como *11- β -hydroxysteroid dehydrogenase* (11 β -OHSD2, perteneciente a la familia de las esterolesinas) y considerada por los autores como el componente más inmunorreactivo observado en el perfil de inmunotransferencia.

Una investigación más a fondo, mediante un análisis complejo basado en la comparación de la secuencia de aminoácidos de la 11 β -OHSD2 con otras proteínas, destacó que presenta cierta homología (27,5% de identidad de secuencia, 63,8% de similitud de secuencia) con una «*seed maturation-like protein*» - proteína similar a la de maduración de semillas, de la que ya se había informado como alérgeno menor presente en un extracto de *Sesamum indicum*. Más recientemente, se ha informado de que la 11 β -OHSD2 es un «*novel wheat allergen*» - alérgeno del trigo recientemente identificado, en pacientes con «*baker's respiratory allergy*» - asma del panadero. Los autores concluyen el artículo destacando que se trata del primer caso de una sensibilización alérgica primaria a las armelline en un paciente sin otras alergias, dada la tolerancia del paciente a múltiples frutos secos, y que la 11 β -OHSD2, indetectable en otros frutos secos, parece ser el alérgeno responsable de la reacción alérgica observada en el caso estudiado.

Inmunoterapia contra los hongos ambientales causantes de alergias respiratorias

Immunotherapy against environmental fungi causing respiratory allergy

Gazi U, Bahceciler NN. *J. of Medical Mycology*. 2024;34,101517

Entre las enfermedades alérgicas, las que afectan al sistema respiratorio (rinitis y asma, ERA - enfermedades respiratorias alérgicas) representan uno de los problemas

graves de salud pública a nivel mundial. Cabe destacar que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo del asma alérgica, una patología que repercute negativamente en la calidad de vida de quienes la padecen y representa la segunda causa de muerte.

Los autores de esta interesante revisión se centraron en particular en una de las posibles fuentes alérgicas, a saber, las esporas funginas, que durante algún tiempo no se han tenido suficientemente en cuenta como causa potencial de alergia. Aunque en la actualidad se reconoce su importancia, la prevalencia de esta patología en la población general, y en los pacientes atópicos en particular, sigue siendo incierta. Se conocen muchas especies de hongos, pero sólo un porcentaje muy pequeño está asociado con el riesgo de inducir enfermedades alérgicas fúngicas de las vías respiratorias (AFAD - *Allergic Fungal Airway Diseases*), y entre ellas *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* y *Aspergillus* son las cuatro especies mayormente asociadas con esta patología. Entre las diversas opciones terapéuticas, la inmunoterapia específica con alérgenos (AIT) está reconocida actualmente como la única capaz de interrumpir la evolución alérgica e inducir tolerancia específica en los pacientes. En el caso de la AIT con extractos fúngicos, los estudios clínicos que respaldan su eficacia contra las AFAD son bastante fragmentarios y se han llevado a cabo con un número muy reducido de pacientes. El esfuerzo de los autores para apoyar de todas maneras la validez de esta opción terapéutica consistió en tener en cuenta la literatura, seleccionando, entre los 262 artículos relativos a diversos trabajos basados en la utilización de extractos fúngicos e identificados mediante una búsqueda en la base de datos "Pubmed", sólo los más significativos (32 artículos) por haber sido realizados con extractos estandarizados. Sin embargo, este enfoque ha limitado el análisis a *Alternaria* (en particular el género *alternata*, es decir, el más representativo de la especie) y *Cladosporium* (género *herbarum*), las dos especies de mayor relevancia ambiental y clínica para las que, en casos seleccionados mediante un diagnóstico minucioso, se justifica la realización de una AIT.

En el caso de la *Alternaria alternata*, es muy apreciable que también se hayan tenido en cuenta los distintos paráme-



tros inmunológicos que pueden o no estar asociados a la eficacia de la AIT, incluso cuando éstos se refieren a los distintos estudios realizados con un extracto compuesto únicamente por el alérgeno Alt a 1, con diferencia el alérgeno clínicamente más relevante, dado que la sensibilidad a éste es superior al 80% en los pacientes alérgicos a esta especie fúngica. Se obtuvieron resultados contradictorios sobre el papel de los anticuerpos IgG4 inducidos por AIT con Alt a 1. En el caso de *Cladosporium*, existen pruebas clínicas que respaldan el beneficio terapéutico (en términos de reducción de los síntomas y de consumo de fármacos) de una AIT con extracto de *Cladosporium* observado en pacientes con asma. También en este caso, el aumento observado de anticuerpos IgG4 no parece correlacionarse con el efecto terapéutico.

Los autores concluyen el artículo con la esperanza de que la eficacia clínica de la AIT con extractos fúngicos (posiblemente de alta calidad sin excluir el uso de extractos modificados químicamente, es decir, versiones alergoides) se confirme mediante ensayos doble ciego controlados con placebo basados en protocolos estandarizados que incluyan, por tanto, un número adecuado de pacientes, así como su seguimiento a largo plazo.

Además, la esperanza de los autores es que los estudios clínicos controlados se extiendan también a otras especies fúngicas (*Penicillium* y *Aspergillus*, que se consideran una fuente importante de alérgenos de interiores), en cuyo caso también incluirán enfoques que puedan mejorar la calidad del aire interior doméstico al que están expuestos los pacientes.

**Figura 1**

Ejemplos de infecciones por *Alternaria* en hoja de tabaco (1) y por *Cladosporium* en hoja de taro (2)

**Atribuciones:**

1. R.J. Reynolds Tobacco Company Slide Set, R.J. Reynolds Tobacco Company, Bugwood.org, CC BY 3.0 us, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3403253>
2. Scot Nelson from USA - Taro: Cladosporium leaf spot, CCO, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=83967533>



Alergia al trigo: importancia de la gliadina omega-5 y cofactores

Omega-5-gliadin-specific immunoglobulin E-positive, but wheat-specific immunoglobulin E-negative wheat allergy dependent on augmentation factors a frequent presentation

Faihs V et al. *Explor Asthma Allergy*. 2023;1:230–8. <https://doi.org/10.37349/ea.2023.00023>

Este estudio trata de un tipo particular de alergia alimentaria al trigo (Figura 1) en la que los afectados muestran una cosensibilización IgE hacia la gliadina omega-5 ($\omega 5$) con reacciones alérgicas asociadas a la presencia de cofactores (también conocidos como potenciadores o WALDA, del inglés *Wheat Allergy Dependent on Augmentation Factors*). De ellos, el ejercicio físico es el más frecuente, pero también pueden influir la ingesta de alcohol, los antiinflamatorios no esteroideos (FANS), el estrés, las infecciones y las altas temperaturas. Los síntomas pueden variar de leves o moderados (urticaria, angioedema) a graves, como la anafilaxia potencialmente mortal. El diagnóstico se basa en el historial clínico, el perfil de sensibilización IgE,

la prueba de provocación oral (TPO - OPT en inglés *Oral Provocation Test*) con gluten y en presencia de factores potenciadores. El diagnóstico de WALDA suele reconocerse tarde debido a un historial clínico incompleto o a pruebas serológicas poco específicas. Con los diagnósticos moleculares, ahora es posible identificar los casos de WALDA con mayor precisión; en particular, la medición de sIgE hacia $\omega 5$ es una herramienta de cribado eficaz. Sin embargo, en algunos pacientes con WALDA con positividad de IgE para $\omega 5$, la prueba de sIgE frente al extracto total de trigo puede ser negativo. Faihs y sus colegas se han planteado evaluar si los pacientes WALDA-positivos (confirmados por sIgE positiva para $\omega 5$ y TPO), mostraban diferencias clínicas o temporales en el diagnóstico, dependiendo de la sensibilización al extracto total de trigo.

El estudio se llevó a cabo con 36 pacientes, de edades entre 23 y 81 años, con antecedentes de reacciones alérgicas al trigo en presencia de factores potenciadores, sIgE positiva para $\omega 5$ y con TPO positiva al gluten de trigo con o sin factores potenciadores. Los autores llevaron a cabo una evaluación clínica detallada y se midieron las IgE totales, las sIgE para trigo, gluten, $\omega 5$ y polen de gramíneas, así como los niveles basales de triptasa en sangre; además, también se realizaron pruebas cutáneas *prick-to-prick* con harina y gluten de trigo y pruebas de TPO según un protocolo optimizado por el grupo (1) que incluía diferentes umbrales de reacción, de 1 a 10, según se esquematiza en la Tabla 1.

Tabla 1

Esquema del protocolo TPO utilizado en el estudio

Día	Factor	Exposición	Umbral de reacción
1	Gluten de trigo	Administraciones orales progresivas de gluten: 8 g > 16 g > 32 g	1, 2, 3
2	Gluten + ASA	1000 mg ASA + gluten 8 g > 16 g > 32 g	4, 5, 6
3	Gluten + ASA + alcohol + ejercicio físico	1000 mg de ASA + 20 ml etanol 95% en infusión de fruta + gluten 32 g + 20 min de ejercicio anaeróbico en cinta de correr	7 8
	Repetición con gluten + ASA + alcohol + ejercicio físico	Administración de 64 g de gluten + ASA + alcohol + ejercicio físico	9 10



Figura 1. Espigas de trigo

Credits to David von Diemar, Unsplash

Las investigaciones destacaron valores de sIgE para $\omega 5$ entre 0,5 y 34,6 kUA/L (mediana 6,5 kUA/L) y reacciones relevantes a la TPO. El 75% de los pacientes había experimentado episodios de anafilaxia sistémica, el 25% urticaria y/o angioedema tras el consumo de trigo con factores potenciadores, y 13 pacientes presentaban comorbilidades atópicas. Por término medio, el tiempo transcurrido entre la primera reacción alérgica y el diagnóstico fue de 5 años, pero hasta en 10 casos superó los 10 años, llegando incluso a los 24 años. En la prueba TPO, el 33% de los pacientes reaccionaron sólo a la administración de gluten (incluidos 2 pacientes con umbral de reacción 1). El ácido acetilsalicílico (ASA) como cofactor indujo reacciones en el 50% de los casos (umbrales de reacción 4 a 6). Un paciente desarrolló urticaria tras ASA, alcohol y gluten (umbral 7), mientras que en cuatro pacientes fue necesario asociar ejercicio para inducir síntomas (umbral 8). Ningún paciente alcanzó los últimos umbrales (9 y 10). Los valores de sIgE para el extracto total de trigo oscilaron entre <0,1 y 4,65 kUA/L (mediana 0,54 kUA/L). Un hallazgo significativo del estudio fue que hasta el 39% de los pacientes ($n = 14$) dieron negativo para las IgE al extracto de trigo (<0,35 kUA/L) y, en la mitad de estos pacientes, los valores estaban incluso por debajo del límite de detección (0,1 kUA/L). La prueba *prick-to-prick* con harina de trigo dio resultados positivos en el 80% de los casos ($n = 29$; \emptyset medio de

pápula = 5,4 mm), mientras que la prueba con gluten de trigo dio resultados positivos en el 86% de los pacientes ($n = 31$; \emptyset medio de la pápula = 6,1 mm).

Se demostró una correlación entre los niveles de sIgE al extracto de trigo y aquellos hacia el polen de gramíneas, gluten, $\omega 5$, y también con los resultados de la prueba *prick-to-prick* con gluten. En especial, los pacientes con pruebas negativas de sIgE al extracto de trigo mostraron valores notablemente más bajos de IgE totales y de sIgE a $\omega 5$, gliadinas y gluten de trigo (todos $P < 0,001$), y diámetros de pápula más pequeños en la prueba *prick-to-prick* al gluten ($P = 0,006$). No se observó ninguna correlación con las características clínicas, el retraso en el diagnóstico, la presencia de una afección atópica, la gravedad de las reacciones y el umbral de TPO. Los niveles de sIgE frente al polen de gramíneas se correlacionaron con la presencia de comorbilidades atópicas y con las IgE totales y sIgE frente al extracto de trigo, pero no frente a los alérgenos relacionados con el gluten.

En conclusión, este trabajo destaca el problema del retraso diagnóstico de los pacientes con WALDA y subraya especialmente la importancia de utilizar sIgE para la $\omega 5$ como parámetro de cribado, así como el valor diagnóstico limitado de las sIgE al extracto total de trigo. Efectivamente, casi el 40% de los pacientes con sIgE a $\omega 5$ resultaron ser negativos para las sIgE al extracto total de trigo (quizás porque los alérgenos desencadenantes de WALDA pueden estar infrarrepresentados).

Entre las limitaciones del estudio, los autores destacan el número reducido de pacientes, por lo que esperan nuevos estudios que puedan confirmar estos datos, y concluyen su artículo destacando la importancia de informar al paciente sobre los alérgenos desencadenantes y los factores potenciadores para prevenir la aparición de reacciones graves.



Bibliografía

1. Faihs V, Kugler C, Schmalhofer V, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: subtypes, diagnosis, and management. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2023; 21: 1131–1135. <https://doi.org/10.1111/ddg.15162>



Autismo, alergias y trastornos alimentarios: un caso clínico

The Intersection of Autism Spectrum Disorder, Food Allergy, and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: A Clinical Case Study

Proctor KB et al. *J Pediatr*. 2024; 269:113965. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.113965

El trastorno del espectro autista (TEA-ASD) influye de manera negativa en el desarrollo neurológico de la persona al alterar sus capacidades de comunicación e interacción social, lo que se asocia a un comportamiento limitado y repetitivo. Los niños que padecen esta condición pueden presentar, además, un riesgo hasta 5 veces mayor de desarrollar trastornos de la conducta alimentaria en comparación con sus pares sanos; en concreto, casi todos ellos muestran una fuerte selectividad alimentaria, a menudo con preferencias por alimentos ricos en almidón y snacks, rechazando fruta y verdura. En los casos más graves, puede llegarse a diagno-

sticar un Trastorno de la Ingesta Alimentaria Evitativa/Restrictiva (ARFID - *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*), que implica una restricción de la ingesta de alimentos que determina una notable pérdida de peso y/o retraso del crecimiento, deficiencias nutricionales, dependencia de suplementos o fórmulas nutricionales y deterioro de las relaciones psicosociales. Se cree que el ARFID surge como respuesta a y se mantenga por diversos factores, como la sensibilidad sensorial, las preferencias alimentarias muy selectivas, la falta de interés por la comida o incluso el miedo a las consecuencias negativas de comer (por ejemplo, los vómitos). El ARFID puede presentarse junto con otras patologías y afecciones médicas (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales, alergias alimentarias, TEA-ASD).

Los niños con trastorno del espectro autista (TEA-ASD) pueden mostrar rechazo hacia los alimentos cuando también padecen alergias alimentarias. Sin embargo, esta población está poco estudiada a pesar del riesgo de graves problemas de salud y psicosociales asociados a la coexistencia de TEA-ASD, alergias alimentarias y ARFID. En este trabajo, un equipo multidisciplinar de especialistas en pediatría nutricional, psicología clínica y alergología de la Universidad Emory de Atlanta (Georgia, EE.UU.) presenta un caso clínico representativo: un niño de 10 años (que padecía tres afecciones interconectadas, TEA-ASD, alergias alimentarias y AR-



Tabla 1

Historial clínico y dietético del paciente

Edad / Periodo	Evento / Diagnóstico	Notas
5 meses	Inicio de los trastornos alimentarios	Rechazo de comida, llanto
12 meses	Intervención precoz	Retraso en el desarrollo, aversión a los alimentos
13 meses	Inicio de la terapia alimentaria	Continuación a lo largo de los años
2-3 años	Aceptación/rechazo de alimentos	Vómitos tras la ingestión (por ejemplo, yogur)
3 años	Diagnóstico de TEA-ASD + alergia a la leche	Prick positivo, sin seguimiento
3 años	Endoscopia gastroenterológica	Negativa
7-9 años	Controles de alergia	Alergias a leche, huevos, frutos secos
Edad escolar 2021-2022	Dependencia de fórmula nutricional Reducción y posterior interrupción de la disponibilidad de la fórmula	Sólo de una taza específica (color/marca) Malnutrición grave, hospitalización
Hospitalización 2022	Alimentación intravenosa	Seguidamente vuelta a la alimentación con fórmula
Fase posterior a la hospitalización	Abastecimiento de fórmula a través de la recaudación de fondos en línea, pero existencias limitadas	Sin cobertura del seguro (ya que la alimentación no era enteral)



FID) que dependía de una fórmula nutricional hipoalérgica de la que recibía el 100% de sus necesidades nutricionales. Aceptaba algunos alimentos sólidos, como carne seca y alas de pollo, que masticaba pero escupía antes de tragar. Los autores describieron detalladamente la historia clínica, y la información clave se resume en la Tabla 1. Los problemas alimentarios del niño se manifestaron ya a los 5 meses de edad, y a los 3 años se le diagnosticó una alergia a la leche mediada por IgE. Posteriormente, a la edad de 7 y 9 años, se realizaron nuevas pruebas de alergia que mostraron una sensibilización alérgica también al huevo y a los frutos secos.

En 2022, la persistente negativa del niño a seguir una fórmula nutricional aceptable le provocó una malnutrición grave que obligó a hospitalizarlo. Posteriormente, la familia consiguió encontrar en el mercado una fórmula hipoalérgica aceptable para el niño. Sin embargo, la retirada de la fórmula del mercado llevó a la familia a recurrir a los especialistas autores del estudio. El niño entró de urgencia en su programa multidisciplinar intensivo de 8 semanas (para el tratamiento de ARFID y otros trastornos alimentarios pediátricos). Dicho programa preveía un menú terapéutico nutricionalmente completo y seguro para su condición alérgica. En el momento de evaluarlo, el niño pesaba 40,1 kg, medía 143 cm y tenía un IMC en el percentil 87.

Al mismo tiempo, el psicólogo del grupo elaboró un plan de análisis y de intervención conductual para promover la ingesta oral de los alimentos y fomentar la diversidad dietética. El primer objetivo del tratamiento era lograr la aceptación de una nueva fórmula hipoalérgica mediante una exposición gradual. Al principio, el niño mostró una fuerte resistencia a aceptar este tratamiento, abandonando la habitación, llorando y mostrando un comportamiento agresivo. Para ayudarlo a superar la ansiedad y el rechazo hacia los alimentos, se adoptó un enfoque en el que el niño no se alimentaba autónomamente. Al principio se le dio una cuchara vacía e

instrucciones claras sobre cómo comportarse, en presencia de un segundo terapeuta, para garantizar protección durante las sesiones. De forma gradual se introdujeron otros alimentos, aumentando la cantidad (por ejemplo, volumen fórmula/comida) sólo cuando el niño demostraba sentirse cómodo con el plan nutricional actual. Al final de la segunda semana de tratamiento, el niño consumía autónomamente la bebida de una taza; en la tercera semana, el equipo médico empezó a introducir diferentes alimentos batidos o naturalmente blandos, y después a hacer que el niño tolerara alimentos más consistentes. Al final del tratamiento, el niño parecía apreciar las comidas y participaba en su preparación, tomando el 54% de sus necesidades nutricionales a través de alimentos batidos que consumía de forma autónoma de un cuenco con una cuchara, mientras que las necesidades restantes se cubrían con fórmula, bebida de una taza. Dejó de mostrar conductas problemáticas a la hora de comer. A su familia (su madre fue instruida sobre el enfoque a seguir y lo aplicó con éxito en la clínica) se le dio un plan para reducir gradualmente el uso de la fórmula nutricional.

El caso descrito es representativo de una población potencial de niños vulnerables, actualmente poco investigada, cuyas restricciones dietéticas se ven exacerbadas por aquellas necesarias desde el punto de vista médico (por ejemplo, por alergias alimentarias) o comportamientos relacionados con la evitación asociados al TEA-ASD en el ARFID. En este caso, el retraso en las habilidades lingüísticas y la reducción de las capacidades cognitivas del niño complicaron notablemente la comunicación eficaz en relación con sus alergias alimentarias.

El estudio muestra cómo algunos de los rasgos distintivos del TEA-ASD pueden complicar el diagnóstico diferencial y que es necesario evaluarlos en niños con situaciones clínicas parecidas a la descrita. Con tal fin, los autores incluyeron una tabla en el artículo (en la página 5 del artículo original) con ejemplos de preguntas útiles para reconocer una evitación de alimentos más allá de lo que cabría esperar como parte del TEA-ASD y la alergia alimentaria. La tabla puede ser útil para notar de manera precoz casos de ARFID y para facilitar la derivación a profesionales especializados en nutrición y/o psicología pediátrica.

Por último, los autores concluyen haciendo hincapié en cómo un enfoque multidisciplinar es fundamental para manejar con éxito los problemas alimentarios de personas con una patología parecida al caso descrito.



Proporcionar información, crear una profesión



Editado de **Franco Frati**

*Especialista en Pediatría, Alergología e Inmunología Clínica
Director de la Lofarma Academy*

Determinación de FeNO más allá del asma

Dra. Francesca Nicoletta,

UOsD Alergología, Hospital Guglielmo da Saliceto, Piacenza

Prof. Erminia Ridolo,

Alergología e Inmunología Clínica,
Medicina Interna Continuata, AOUPR, Parma

La prueba de FeNO (*Fracción de Óxido Nítrico Exhalado*) es una prueba para determinar los niveles de NO en el aire espirado. El NO es un gas producido por el óxido nítrico sintasa (NOS), del que hay tres isoformas, dos de las cuales son constitutivas: la nNOS, del tejido neural y la eNOS, expresada por el endotelio, los epitelios y el músculo estriado. Es especialmente importante la isoforma inducible (iNOS), caracterizada por una expresión basal en el epitelio bronquial, patológicamente aumentada en el entorno inflamatorio crónico T2, con la contribución del endotelio, los fibroblastos y el músculo liso. Sabemos que, precisamente debido a la sobreexpresión de

iNOS, el epitelio respiratorio de las personas atópicas se caracteriza por unos niveles de NO más altos que los de las otras personas. Esta condición, apoyada por las interleucinas (IL) 4 y 13, alimenta el cuadro inflamatorio al estimular el reclutamiento de mediadores celulares, como eosinófilos, mastocitos, basófilos y linfocitos, pero también a través de una mayor liberación de radicales libres, una mayor hiperreactividad bronquial, una reducción de la depuración mucociliar y una mayor permeabilidad vascular. Todos estos elementos contribuyen al escenario del asma T2, en el que los eosinófilos son algunos de los principales protagonistas (1). Sin embargo, mientras que en el caso del asma el papel del FeNO como marcador indirecto de la inflamación eosinofílica, de respuesta al tratamiento y de riesgo de reagudizaciones está ya universalmente reconocido (1), algo más controvertido es su posible papel en otras condiciones mediadas por T2.

En el caso de la rinitis alérgica (RA), algunos estudios han informado de niveles de FeNO más altos en pacientes con obstrucción nasal que prevalece sobre la rinorrea (2). También se ha destacado una correlación entre los altos valores de FeNO en pacientes no asmáticos con AR y la temporada de pólenes (3). Sin embargo, hay que destacar que, dada la continuidad anatómica de las vías respiratorias superiores e inferiores, los altos niveles de FeNO también podrían ser una expresión de inflamación bronquial subclínica (1). En lo que la literatura parece estar de acuerdo es en el posible papel de la FeNO para evaluar la respuesta a los antihistamínicos H1, agonistas inversos de la actividad de la iNOS, o a la combinación de antihistamínicos H1 con un corticosteroide nasal (3). Siempre en el ámbito de las vías respiratorias superiores, valores más altos de FeNO caracterizan a los pacientes no asmáticos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCpN) respecto a personas con RSC pero sin pólipos (4). Con respecto a la comorbilidad



asma-CRSwNP, la prueba de FeNO puede ser una valiosa contribución a la hora de seleccionar pacientes con inflamación T2 para candidarlos a la terapia biológica (1, 5).

Por lo que respecta a las patologías T2 con afectación gastrointestinal, la literatura parece aún menos concluyente. En el caso de la esofagitis eosinofílica (EoE) en particular, la FeNO podría reflejar la patognomónica inflamación eosinofílica esofágica; sin embargo, en la actualidad no parece existir todavía una respuesta clara (1), aunque en varios estudios se han descrito valores de FeNO notablemente más altos en pacientes con EoE activa (6). En el caso de las alergias alimentarias, es de gran interés el espacio que la prueba de FeNO podría tener en el cribado de los pacientes más susceptibles a la anafilaxia durante las pruebas orales de tolerancia al cacahuete, que se caracterizan por una disminución de FeNO durante la prueba, en comparación con los pacientes tolerantes o con menores reacciones alérgicas. Este hallazgo podría tener una base fisiopatológica en el edema de las vías respiratorias que precede a la reacción anafiláctica, que conduciría a una reducción de la capacidad difusiva del NO (7).

En los pacientes con dermatitis atópica (DA), se encontraron niveles más altos de FeNO que en los controles sanos, lo que, sin embargo, podría reflejar simplemente una combinación de mayor diátesis alérgica y exposición a alérgenos, como demuestra la proporcionalidad directa entre los niveles de FeNO y el número de pruebas de punción positivas para los aeroalérgenos (8).

En conclusión, más allá de los datos aún poco concluyentes, ciertamente la rapidez, la seguridad y la facilidad de realización de la prueba de FeNO hacen que esta prueba merezca nuevos estudios encaminados a aclarar sus diversos aspectos no resueltos y sus posibles aplicaciones futuras.



Bibliografía

1. Maniscalco M et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases. *Cells*. 2023;12(21):2518. Published 2023 Oct 25. doi:10.3390/cells12212518
2. Chen IC et al. Nasal Airflow Measured by Rhinomanometry Correlates with FeNO in Children with Asthma. *PLoS One*.

2016;11(10):e0165440. Published 2016 Oct 28. doi:10.1371/journal.pone.0165440

3. Antosova M et al. Exhaled and Nasal Nitric Oxide - Impact for Allergic Rhinitis. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 1):S123-S130. doi:10.33549/physiolres.934393

4. Kambara R et al. Lower Airway Inflammation in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis as Determined by Exhaled Nitric Oxide. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(4):225-232. doi:10.1159/000479387

5. Paoletti G et al. Very Rapid Improvement in Extended Nitric Oxide Parameters Is Associated With Clinical and Functional Improvement in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Treated With Dupilumab. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33(6):457-463. doi:10.18176/jiaci.0851

6. Josyabhatla R et al. Plasma Biomarkers and Fractional Exhaled Nitric Oxide in the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(1):59-65. doi:10.1097/MPG.0000000000003634

7. Percival E et al. Change in exhaled nitric oxide during peanut challenge is related to severity of reaction. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:64. Published 2020 Jul 21. doi:10.1186/s13223-020-00464-8

8. Galiniak S et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide in Teenagers and Adults with Atopic Dermatitis. *Adv Respir Med*. 2022;90(4):237-245. Published 2022 Jul 20. doi:10.3390/arm90040033

Fenotipo alérgico en la Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal (CRSwNP)

Dr. Andrea Giovanni Ledda

Universidad de Cagliari

La Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal (CRSwNP), uno de los dos fenotipos principales en los que tradicionalmente se divide la Rinosinusitis Crónica (CRS), es una enfermedad heterogénea cuyos síntomas tienen un gran impacto en la calidad de vida (1).



La asociación entre la CRS y afecciones como el asma y la rinitis alérgica es bien sabida desde hace tiempo: en efecto, aproximadamente dos tercios de los pacientes con CRS presentan atopía. En los atópicos, la enfermedad tiende a presentarse con cuadros clínicos más graves debido a un mayor infiltrado tisular eosinofílico (2). Sin embargo, hay algunos fenotipos/endotipos de la CRSwNP en los que el papel de las alergias es mucho más evidente. La Rinosinusitis Fúngica Alérgica (*Allergic Fungus RhinoSinusitis* – AFRS) es un endotipo distinto de la CRSwNP cuya base patogénica es una reacción alérgica localizada frente a los hongos que colonizan la mucosa nasal. Los pacientes con AFRS son inmunocompetentes y presentan sensibilización alérgica a uno o más hongos. La presentación clínica es similar a la de la CRSwNP clásica, pero con mayor frecuencia puede dar lugar a complicaciones por erosión de las estructuras óseas con extensión a zonas fuera de los senos paranasales (3). Otro subtipo de CRSwNP es la Enfermedad Atópica del Compartimento Central (*Central Compartment Atopic Disease* – CCAD), caracterizada por la presencia de pólipos exclusivamente a nivel del compartimento central de la cavidad nasal (cornete medio, cornete superior, septo nasal). La CCAD tiene una fuerte asociación (95% de los casos) con la sensibilización a alérgenos inhalantes, especialmente al polen de hierbas o malezas como la parietaria y la ambrosía, y a los ácaros del polvo (4). Se cree que el depósito de alérgenos en estas estructuras, que están más expuestas al ambiente externo, puede activar la cascada inflamatoria responsable del desarrollo de la CRS (5). Desde el punto de vista terapéutico, tanto la CCAD como la AFRS se benefician del tratamiento estándar de la CRSwNP: cirugía endoscópica y corticosteroides locales (2). La recurrencia posquirúrgica es poco frecuente en pacientes con CCAD. Por otra parte, los pacientes con AFRS resistente pueden beneficiarse del tratamiento con omalizumab, mepolizumab o dupilumab, según proceda (2, 6). En todos los casos de CCAD y AFRS es sumamente importante evaluar la inmunoterapia alérgeno-específica como enfoque terapéutico, la única verdadera terapia modificadora de la enfermedad de la que disponemos (2).

Por estas razones, en la práctica clínica de nuestro centro de Alergología e Inmunología Clínica PRGM-C en el Policlínico Universitario "D. Casula" en Monserrato (CA), dirigido por el

Profesor Stefano Del Giacco, es una práctica estándar realizar pruebas de punción cutánea a todos los pacientes que padecen CRSwNP, seguidas de una eventual evaluación de IgE específicas en previsión de un posible tratamiento de inmunoterapia alérgica específica.



Bibliografía

1. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jul-Aug;4(4):565-72. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012. PMID: 27393770; PMCID: PMC4939220.
2. Helman SN, Barrow E, Edwards T, DelGaudio JM, Levy JM, Wise SK. The Role of Allergic Rhinitis in Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020 May;40(2):201-214. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.010. Epub 2020 Jan 14. PMID: 32278445; PMCID: PMC7472891.
3. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Aug;142(2):341-351. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.023. PMID: 30080526.
4. Davies, C.; Wu, F.; Huang, E.Y.; Takashima, M.; Rowan, N.R.; Ahmed, O.G. Central Compartment Atopic Disease as a Pathophysiologically Distinct Subtype of Chronic Rhinosinusitis: A Scoping Review. *Sinusitis* 2023, 7, 12-26. <https://doi.org/10.3390/sinusitis7020003>
5. Rubel KE, Lubner RJ, Lopez AA, Li P, Huang LC, Sheng Q, Wu J, Wise SK, DelGaudio JM, Chandra RK, Chowdhury N, Turner JH. Inflammatory characteristics of central compartment atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023 Dec;13(12):2133-2143. doi: 10.1002/alr.23207. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37302116; PMCID: PMC10711148.
6. Im YH, Stybayeva G, Hwang SH. Short-Term Efficacy of Biologics in Recalcitrant Allergic Fungal Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Jun 24. doi: 10.1002/ohn.1339. Epub ahead of print. PMID: 40552669.



Anche se forse non tutti sono consapevoli, esistono numerosi esempi che dimostrano chiaramente come l'intelligenza artificiale (IA) faccia già parte della nostra quotidianità e lo sarà sempre di più in futuro. L'IA è un mondo in rapida evoluzione che sta rivoluzionando molteplici settori, incluso ovviamente quello sanitario. In questo numero del Notiziario Allergologico pubblichiamo un articolo che tratterà specificatamente dell'utilità della IA in campo allergologico, e su questo tema rimandiamo quindi il lettore alla lettura dello stesso.

Tra i vari campi di applicazione dell'IA (ovviamente di gran lunga meno importante di quello sanitario) ricordo quello per il quale sarebbe possibile, grazie all'IA, essere in grado di interpretare in futuro il linguaggio degli animali e capire mediante quali modalità gli animali comunicano tra loro. Come proprietario di un cane (Frodo, un trovatello simil pointer molto affettuoso che vorrebbe abbracciare chiunque incroci il suo sguardo) mi è capitato spesso di osservare che gli manchi solo la parola (immagino che molti proprietari di cani condividano con me questa sensazione). In effetti non è così; ai cani e in genere agli animali non manca la parola, ma semplicemente usano un linguaggio diverso da quello umano. A chi però non piacerebbe riuscire a decodificare il loro linguaggio e raggiungere così una maggiore profondità di rapporto con il proprio amico a 4 zampe comprendendo più a fondo il significato



dei loro vocalizzi, di certi sguardi o della postura che tendono ad assumere, ovvero le emozioni o le situazioni di stress che provano e il loro stato di salute?

Per esempio, che cosa penserà Frodo quando seduto "a mo' di statua di porcellana" rivolge lo sguardo all'infinito? Starà meditando sul senso della vita? Ovviamente, non è realistico aspettarsi di saperlo anche in futuro.

Although perhaps not everyone is aware of it, there are numerous examples that clearly demonstrate how artificial intelligence (AI) is already part of our daily lives and will become increasingly so in the future. AI is a rapidly evolving field that is revolutionising many sectors, including, of course, healthcare. In this issue of Notiziario Allergologico, we are publishing an article that will specifically address the usefulness of



AI in the field of allergology, and we therefore refer readers to this article for more information on this topic. Among the various fields of application of AI (obviously far less important than healthcare), I recall one in which, thanks to AI, it may be possible in the future to interpret the language of animals and understand how they communicate with each other. As a dog owner (Frodo, a very affectionate pointer-like stray who would like to hug anyone who catches his eye), I have often observed that the only thing he lacks is speech (I imagine that many dog owners share this feeling with me). In fact, this is not the case; dogs and animals in general do not lack speech, but simply use a language different from that of humans. But who wouldn't like to be able to decode their language and thus achieve a deeper relationship with their four-legged friend by understanding more fully the meaning of their vocalisations, certain looks or the posture they tend to assume, i.e. the emotions or stressful situations they experience and their state of health?

For example, what is Frodo thinking when he sits 'like a porcelain statue' and stares into the distance? Is he meditating on the meaning of life? Obviously, it is not realistic to expect to know this in the future either.

Aunque quizá no todo el mundo lo sepa, hay numerosos ejemplos que demuestran claramente cómo la inteligencia artificial (IA) ya forma parte de nuestra vida cotidiana y lo hará cada vez más en el futuro. La IA es un mundo que evoluciona rápidamente y que está revolucionando muchos sectores, incluido, por supuesto, el ámbito sanitario. En este número del Notiziario Allergologico publicamos un artículo que trata específicamente de la utilidad de la IA en el campo de la alergología, por lo que remitimos al lector a dicho artículo.

Entre los diversos campos de aplicación de la IA (naturalmente mucho menos importantes que el de la salud), me gustaría mencionar aquél en el que sería posible, gracias a la IA, interpretar en un futuro el lenguaje de los anima-

les y comprender las formas en que éstos se comunican entre ellos.

Como dueño de un perro (Frodo, un mestizo muy cariñoso parecido a un pointer al que le gustaría abrazar a cualquiera que se cruce en su camino), a menudo he sentido que sólo le falta hablar (me imagino que muchos dueños de perros comprenderán este sentimiento). De hecho, no es así; los perros y los animales en general no carecen de habla, simplemente utilizan un lenguaje distinto al de los humanos. Sin embargo, ¿a quién no le gustaría poder descifrar su lenguaje y lograr así una relación más profunda con su amigo de cuatro patas, comprendiendo más a fondo el significado de sus vocalizaciones, ciertas miradas o la postura que suele adoptar, o las emociones o situaciones de estrés que experimenta y su estado de salud?

Por ejemplo, ¿en qué pensará Frodo cuando se sienta "como una estatua de porcelana" y dirige su mirada al infinito? ¿Está meditando sobre el sentido de la vida? Por supuesto, no es realista esperar saberlo tampoco en el futuro.



ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il Notiziario Allergologico è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline a essa correlate, rivolta ai Medici e ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati con il Direttore responsabile e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Direttore responsabile o della Redazione.

- I manoscritti per la pubblicazione devono essere inviati tramite posta elettronica a:
redazione@lofarma.it
Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.
- Il testo dovrà essere in formato Word o analogo, senza usare programmi di impaginazione specifici.
- Le illustrazioni, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in file separati (formati JPG, TIFF, PDF).

Notiziario Allergologico is a quarterly publication for updates in the field of Allergy and related disciplines, aimed at Physicians and Researchers. Notiziario Allergologico does not publish experimental articles, but updates and reviews agreed upon with the Editor in Chief and Authors, both in content and length. The statements and opinions expressed in the articles are those of the Authors and do not necessarily express the views of the Editor in Chief or the Editorial Staff.

- Manuscripts for publication should be sent by e-mail to:
redazione@lofarma.it
In manuscripts, in addition to the Authors' full name, the Authors' affiliation and the mailing address of the Author to whom the drafts will be sent must be indicated.
- The text should be in Word or similar format, without using specific layout programs.
- Illustrations, photographs and tables should be saved and sent in separate files (JPG, TIFF, PDF formats).

El Notiziario Allergologico es una publicación cuatrimestral de actualización en el sector de la Alergología y disciplinas afines, dirigida a Médicos e Investigadores. El Notiziario Allergologico no publica artículos experimentales, sino actualizaciones y revisiones concertadas con el Director editorial y los Autores, tanto en contenido como en extensión. Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos son las de los Autores y no reflejan necesariamente la opinión del Director editorial o de la Redacción.

- Los manuscritos para la publicación deben enviarse por correo electrónico a:
redazione@lofarma.it
En los manuscritos, además del nombre completo del Autor o Autores, deberá figurar su afiliación y la dirección postal del Autor a la que se enviarán los borradores.
- El texto debe estar en formato Word o similar, sin utilizar programas específicos de maquetación.
- Las ilustraciones, las fotografías y las tablas deben guardarse y enviarse en archivos separados (formatos JPG, TIFF, PDF).

Scarica, tramite QR code,
le istruzioni per gli autori
in formato PDF.



ITALIANO

Download, via QR code,
instructions for authors
in PDF format.



ENGLISH

Descarga, mediante código QR,
instrucciones para autores
en formato PDF.



ESPAÑOL

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



Lofarma 1945

Viale Cassala, 40 - 20143 Milan, Italy

