

# AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar  
(Coordinador)

**Manuel Alcántara Villar**  
(Coordinador)

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

**Manuel Alcántara Villar**  
(Coordinador)

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**



**EDITA:**

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA (Sevilla, 2022)

Monasterio de Santa María de las Cuevas

Américo Vespucio, 2. Isla de la Cartuja, Sevilla

publicaciones@unia.es

<https://www.unia.es>

© De la coordinación: Manuel Alcántara Villar

Cubierta y maquetación: Jorge Torvisco

Fecha de la edición: 2022

ISBN: 978-84-7993-376-0

DEPÓSITO LEGAL: SE 779-2022

# ÍNDICE

<b>Presentación</b> .....	6
<b>Capítulo 1.</b> Avances en rinitis alérgica y rinosinusitis crónica con poliposis .....	8
<b>Capítulo 2.</b> Novedades en el diagnóstico y prevención de la alergia a alimentos .....	27
<b>Capítulo 3.</b> Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el Médico de atención primaria .....	62
<b>Capítulo 4.</b> Diagnóstico y tratamiento actual de la alergia a veneno de himenópteros .....	85
<b>Capítulo 5.</b> Abordaje Integral del paciente con asma grave no controlada .....	106
<b>Capítulo 6.</b> ¿Como debemos actuar ante un caso de anafilaxia? .....	128
<b>Capítulo 7.</b> Urticaria Crónica espontanea: Abordaje diagnóstico y terapéutico .....	146
<b>Capítulo 8.</b> Estrategias para convivir con la dermatitis atópica .....	165
<b>Sobre los autores</b> .....	192

## PRESENTACIÓN

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

*Coordinador*

La frecuencia de las enfermedades alérgicas se ha incrementado exponencialmente en las últimas décadas en países desarrollados. Entre el 20% y el 25% de la población mundial sufre alguna enfermedad alérgica. En los últimos años se han producido avances importantes tanto en las pruebas de diagnóstico como en el tratamiento de estas enfermedades que repercuten de forma clara en una importante mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Los médicos de Atención Primaria constituyen la puerta de entrada de un paciente alérgico al Sistema Nacional de Salud, siendo los encargados de realizar el primer examen al paciente, y si el caso lo requiriese (cuando no sea posible dar la respuesta más adecuada a los problemas que presenta) lo derivará al alergólogo para un diagnóstico y tratamiento más preciso. Por ello es de vital importancia que el médico de Atención Primaria tenga conocimiento de todas las novedades diagnósticas y de tratamiento para poder identificar mejor a todos aquellos pacientes que más se beneficiarían de una derivación a alergología. Por otra parte, no hay que olvidar, la importancia de la colaboración entre todos los profesionales sanitarios que también pueden estar implicados de una forma u otra en

la atención al paciente alérgico (médicos de urgencias, dermatólogos, pediatras, neumólogos, etc), lo que ayudará a establecer una estrategia integral de tratamiento eficaz y eficiente de nuestros pacientes.

Esta obra, pretende abordar los avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas más prevalentes. Consta de ocho capítulos, en los que se realiza una actualización desde una perspectiva práctica de enfermedades alérgicas muy prevalentes como la rinitis alérgica, la alergia a medicamentos y alimentos, la anafilaxia, la dermatitis atópica o la urticaria crónica. También se profundiza en el abordaje integral del paciente con asma grave no controlada y el diagnóstico y tratamiento actual de la alergia a veneno de himenópteros (avispa y abejas).

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento, por el esfuerzo y el tiempo dedicado en la elaboración de esta obra, a todos los autores de los distintos capítulos, destacados expertos en cada una de las materias tratadas, tanto por su trayectoria profesional como investigadora.

Para finalizar, quiero agradecer el trabajo realizado por el personal de publicaciones de la Universidad Internacional de Andalucía; en especial a Felipe del Pozo, sin el cual no hubiera sido posible la edición de esta obra.

**Manuel Alcántara Villar**  
*Coordinador*

# CAPÍTULO 1

## AVANCES EN RINITIS ALÉRGICA Y RINOSINUSITIS CRÓNICA CON POLIPOSIS

ANTONIO LUIS VALERO SANTIAGO  
*Servicio de Alergología. Hospital Clínic de Barcelona*

### 1. Introducción

Las enfermedades que afectan a la mucosa nasosinusal, como la rinitis alérgica y no alérgica, la rinosinusitis crónica y la poliposis nasosinusal, han demostrado tener una alta prevalencia en la sociedad occidental.

La rinitis alérgica (RA) se define como la inflamación de la mucosa nasal, que se caracteriza por rinorrea acuosa anterior y posterior, estornudos, bloqueo nasal y/o prurito nasal. Estos síntomas ocurren por dos o más días consecutivos, por más de una hora, la mayoría de los días, y son reversibles espontáneamente o con medicamentos. Desde 2001 disponemos de la Guía ARIA (por sus siglas en inglés, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) de la que se han realizado diversas actualizaciones, aunque existen otras guías a nivel europeo y americano que también podrían ser útiles.

La RA se asocia con una respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) frente a alérgenos, y se asocia frecuentemente con síntomas oculares en el 60-80% de los casos (lagrimeo, prurito ocular, ojo rojo), con menor frecuencia con otros síntomas a nivel orofaríngeo y ótico e incluso asma en el 20-50% según el alérgeno responsable. Su prevalencia va en aumento oscilando entre el 10-30% en



adultos y 40% en edad infantil. Representa un problema global por su alta prevalencia ya que afecta la calidad de vida de los individuos que la padecen y tiene un alto impacto económico. Desde el punto de vista etiológico la RA esta causada fundamentalmente por ácaros del polvo doméstico y pólenes, aunque también es relativamente frecuente la alergia a epitelios (perro y gato) y mohos (alternaría). Los síntomas ocurren generalmente minutos después de la exposición al alérgeno y pueden durar horas después de una exposición aislada.

Existen otras condiciones no alérgicas que causan síntomas similares, e incluyen infecciones, alteraciones hormonales, anomalías anatómicas, exposición a agentes laborales, medicamentos como aspirina y otras causas, como irritantes, comida, emociones, atrofia y rinitis no alérgica con eosinófilos (NARES). Cuando se presentan síntomas similares a la rinitis alérgica, pero sin una causa definitiva y sin demostrar alergia mediada por IgE por pruebas cutáneas o por determinación de IgE específica frente a un alérgeno, la rinitis se considera no alérgica (RNA).

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad con una prevalencia estimada entre el 5-12% en adultos. Es una patología inflamatoria que cursa con síntomas persistentes como la presencia de obstrucción nasal intensa y la anosmia.

Recientemente, se ha publicado la última actualización del documento de posición EPOS 2020 (European Position Paper on rhinoSinusitis and Nasal Polyps), que integra una revisión completa, actualizada que contiene las recomendaciones principales en el manejo de la RSC con y sin pólipos nasales (PN). La RSC con PN puede afectar al 2-5% de la población general.

## **2. Rinitis**

Una vez realizado el diagnóstico sindrómico de rinitis, que se basa exclusivamente en los síntomas compatibles (rinorrea acuosa anterior y posterior, prurito nasal, estornudos, obstrucción nasal) durante dos o más días consecutivos, por más de una hora de duración; debemos de caracterizar el tipo de rinitis en alérgica y no alérgica, posteriormente debemos evaluar su duración (intermitente y persistente) y su gravedad (leve, moderada y grave); en el caso de que ya tenga establecido un tratamiento se debe evaluar el control de la enfermedad. En los casos de mala respuesta o de mayor gravedad sería aconsejable evaluar la calidad de vida mediante cuestionarios específicos adecuados.

## 2.1. Estudio alergológico

La rinitis se divide, según su etiología, en alérgica (RA) y no alérgica (RNA). En la RA podemos demostrar presencia de IgE alérgeno-específica, mientras que en la RNA no lo logramos hacer. A pesar de esto, en la RNA se ha observado producción local de IgE en la mucosa nasal y también respuesta positiva en la prueba de provocación nasal con alérgeno. El estudio alergológico comprende inicialmente una anamnesis que debe incluir el patrón diario de los síntomas, la cronicidad o estacionalidad de los síntomas, la posible relación con algún evento, la respuesta a los medicamentos utilizados, la presencia de otros síntomas coexistentes, la exposición ocupacional y ambiental.

Para clasificar la rinitis en alérgica hay que demostrar la presencia de IgE alérgeno específica, bien sea por pruebas intraepidérmicas (prick test) o mediante determinación sérica de la IgE específica. Los alérgenos utilizados dependen de la zona, edad y ocupación, debiendo testarse los alérgenos prevalentes de cada zona. Los resultados del estudio alergológico deben tener correlación con las características clínicas de los síntomas (concepto de “relevancia clínica”).

## 2.2. Clasificación de duración y gravedad

La **clasificación** de la RA se puede realizar por su duración en intermitente y persistente y por su gravedad en leve y moderada/severa (Figuras 1 y 2).

Para evaluar gravedad nos basamos en los cuatro ítems definidos en el documento ARIA, valorando si están o no afectados.

- a) Alteración de las actividades diarias, de deporte y ocio.
- b) Alteración del sueño
- c) Alteración del trabajo/estudio.
- d) Síntomas molestos.

Los sujetos que no tengan ningún ítem afectado se clasificarían como leves. Para tratar de identificar a los pacientes como moderados o graves se ha propuesto que los pacientes que tienen cuatro ítems comprometidos se puedan clasificar como severos, mientras que aquéllos con tres ítems o menos puedan clasificarse como moderados.

Figura 1. Clasificación de la rinitis según duración y gravedad según la clasificación ARIA modificada (Valero a et al. 2007).

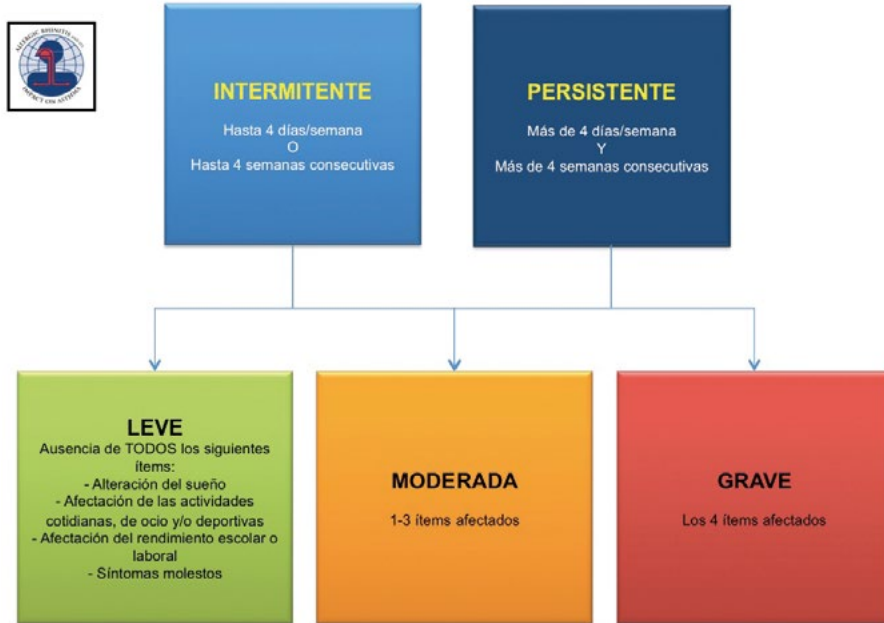
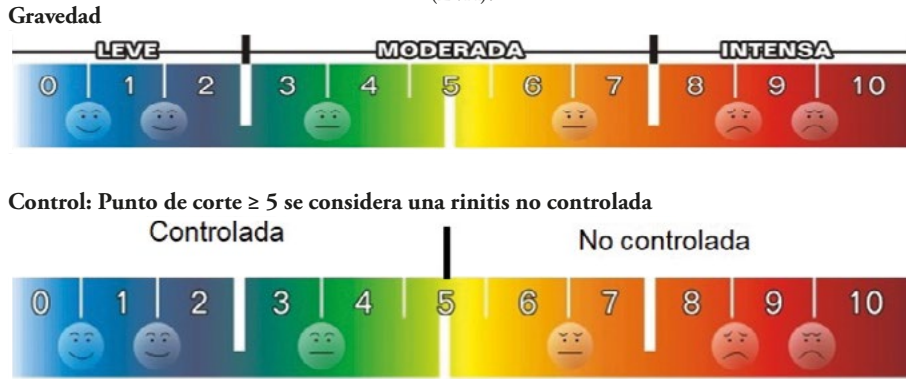


Figura 2. Evaluación de la gravedad y control de la rinitis alérgica según escala visual analógica (EVA).



### 2.3. Control de la rinitis

Una vez clasificada la gravedad de la RA y establecido su adecuado tratamiento en base a esta gravedad, debemos evaluar el control obtenido de la enfermedad y modificar su tratamiento según el control obtenido. Por lo tanto, una vez clasificada la gravedad de la rinitis y pautada una primera aproximación terapéutica debemos de evaluar la respuesta en base al control alcanzado y establecer el tratamiento subsiguiente en base a dicho control, pudiendo estar la RA controlada, no controlada o parcialmente controlada según la herramienta que utilicemos para evaluar el control. Para evaluar el control, en general disponemos de dos tipos de herramientas, la escala visual analógica (EVA) sencilla de utilizar e interpretar y los cuestionarios específicos de evaluación del control que deben de estar adecuadamente validados para su utilización.

El uso de la EVA es útil para valorar tanto gravedad como control, posee una buena correlación con la valoración de los síntomas y con la calidad de vida. Se considera un punto de corte  $\geq 5$  para la rinitis no controlada (Figura 2). Esta herramienta también se propone por algunos autores como el punto de partida para valorar el estado del paciente, elegir el tratamiento, y posteriormente valorar el control alcanzado por el mismo (Figura 2). En la actualidad existe una aplicación disponible (Diario de la Alergia MACVIA-ARIA), que ha demostrado ser útil para el seguimiento de los pacientes, permite mantener un registro diario de los síntomas y tratamiento.

Los cuestionarios de control más conocidos son el CARAT (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test), el RCAT (Rhinitis Control Assessment Test) recientemente validado en castellano y el ARCT (Allergic Rhinitis Control Test), desarrollados y validados en adultos y adolescentes. Los dos últimos evalúan sólo el control de la rinitis (RCAT para rinitis de cualquier etiología, ARCT solo RA), mientras que el CARAT evalúa a la vez el control del asma y de la rinitis. Estos cuestionarios se utilizan en estudios de investigación o para el seguimiento de casos graves. Recientemente se ha publicado la propuesta y validación de ARIA-c para evaluar el control de la rinitis, que tiene la ventaja de emplear los mismos parámetros que los que se utilizan para la clasificación de gravedad de la RA (Tabla 1).

Tabla 1. Control de la rinitis alérgica según ARIA-c (Valero et al. 2020).

	Controlada	Parcialmente controlada	No controlada
Síntomas molestos	Ningún ítem afectado	1-2 ítems afectados (el sueño no debe ser uno de los ítems afectados)	2-4 ítems afectados (si solo 2 afectados, uno debe ser el sueño)
Actividades diarias/ deporte/ocio			
Productividad laboral/ rendimiento escolar			
Sueño			

## 2.4. Calidad de vida de la rinitis

La calidad de vida (CdV) es un concepto que incluye un grupo numeroso de características físicas y fisiológicas que valoran los problemas en el contexto social del estilo de vida. La CdV ha sido definida como los efectos funcionales de una enfermedad y su terapia sobre un paciente, percibidos por el propio paciente.

Existe un acuerdo generalizado en que actualmente no solo se debe dirigir nuestra asistencia a la mejora de la salud de nuestros pacientes, sino que se debe de poner especial énfasis en su CdV. En enfermedades de larga evolución, como la RA, su valoración es un aspecto muy relevante, y la mejora de ésta debe constituir el primer objetivo en el tratamiento nuestros pacientes.

En la valoración de la CdV en rinitis se han usado dos tipos de cuestionarios: genéricos y específicos de la enfermedad. Los cuestionarios genéricos miden diferentes aspectos (físicos, mentales y sociales) en cualquier situación de salud independiente de la enfermedad. Al poderse aplicar a cualquier enfermedad permiten la comparación de sus resultados entre diferentes enfermedades y poblaciones. Siendo el mayor inconveniente que carecen de sensibilidad, ya que no pueden focalizar adecuadamente en los problemas específicos de una patología concreta, y no detectan cambios en la CdV en sujetos con modificaciones clínicas relevantes de la enfermedad.

Para superar las limitaciones de los cuestionarios genéricos, se han desarrollado los cuestionarios específicos para una enfermedad en concreto. Se han desarrollado varios específicos para la rinitis/conjuntivitis que abordan aspectos particulares de estas patologías. El más utilizado es el Rhinoconjuntivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) que tiene un cuestionario corto (Mini RQLQ) que sería el más indicado para la práctica clínica habitual. También se han desarrollado cuestionarios para adolescentes y niños de 6-12 años sin la presencia de los padres.

Se ha desarrollado y validado un cuestionario en nuestro país en castellano (ESPRINT: (E)studio de la calidad de vida en Pacientes con RINiTi(s) alérgica) que sería el más adecuado para utilizar en nuestra población castellano parlante. Evalúa un marco temporal de dos semanas. Se puede utilizar el cuestionario largo de 28 ítems mas adecuado para estudios de investigación y el corto de 15 ítems más adecuado para uso en clínica (Tabla 2).

Tabla 2. Cuestionario para evaluar la calidad de vida en la rinitis alérgica (Valero et al. 2013) y sus normas para el calculo de resultados y su interpretación.

Seguidamente, encontrará algunas preguntas sobre las molestias ocasionadas por la rinitis. Por favor, rodee con un círculo el número correspondiente a la respuesta que Usted elija. Es importante que conteste a todas las preguntas.

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

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

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


Actividades de la vida diaria	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
6. La incomodidad o dificultad para trabajar, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
7. Los síntomas de la rinitis cuando o tomando algo fuera de casa	0	1	2	3	4	5	6
8. Interrumpir constantemente lo que estaba haciendo, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6

Sueño	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
9. Los problemas para dormir o las dificultades para conciliar el sueño, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
10. Levantarse con sequedad en la boca o despertarse por esto, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
11. Dormir mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6

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

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

<input type="checkbox"/> Excelente	<input type="checkbox"/> Muy Buena	<input type="checkbox"/> Buena	<input type="checkbox"/> Regular	<input type="checkbox"/> Mala
------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	-------------------------------



**seaic**  
sociedad española de alergología  
e inmunología clínica

**METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DE RESULTADOS DEL LOS CUESTIONARIOS  
ESPRINT-15 y ESPRINT-28**

**Puntuación de cada una de las dimensiones:**

Tanto para ESPRINT-15 como ESPRINT-28 se realiza un promedio de la puntuación dada a cada uno de los ítems (0 a 7) de ese dominio concreto.

P.ej.: Puntuación del dominio de síntomas

=  $\Sigma$  de puntuación de cada ítem / 5

**Puntuación global:**

Tanto para ESPRINT-15 como ESPRINT-28, se realiza la suma global de las puntuaciones (que oscilan de 0 a 6) de los 14 ítems (ESPRINT-15) o de los 27 ítems (ESPRINT-28) más la puntuación dada en el cuestionario general (que oscila de 0 a 4: Excelente = 0, Muy buena = 1, Buena = 2, Regular = 3, Mala = 4.) Se divide dicha suma por el número total de ítems (15 en ESPRINT-15 y 28 en ESPRINT-28).

**Interpretación de los resultados:**

- La puntuación por dimensiones oscila entre 0 (bajo impacto en la CVRS) y 6 (alto impacto en la CVRS)
- La puntuación global oscila entre 0 (bajo impacto en la CVRS) y 5,8 (alto impacto en la CVRS).

Diferentes intervenciones sobre la rinitis alérgica están asociadas con mejoras estadísticamente significativas respecto a placebo sobre los cuestionarios de calidad de vida. Se ha propuesto que cualquier cambio en la medición de calidad de vida es significativo porque representa la percepción del paciente de su estado de salud.

Algunas agencias reguladoras están empezando a exigir evidencias en este sentido antes de aprobar nuevos productos, por lo que actualmente han proliferado los estudios de eficacia y mejora de la CdV con los fármacos que se utilizan más frecuentemente en la RA (antihistamínicos y corticoides tópicos). Los antihistamínicos y los corticoides tópicos nasales han demostrado su capacidad para mejorar la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica moderada y severa comparados con placebo.

### **3. Rinosinusitis y poliposis nasosinusal**

La poliposis nasal (PN) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa nasal y a los senos paranasales que conduce a la formación de pólipos. Los estudios más recientes parecen indicar que la PN es un subtipo de rinosinusitis crónica con características diferenciales que pueden recomendar un abordaje específico en cuanto a su manejo diagnóstico y terapéutico.

El documento EPOS define la RSC con Poliposis nasosinusal (RSC con PN) como la inflamación nasal y de senos paranasales caracterizada por dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser obstrucción o secreción nasal (rinorrea mucosa nasal anterior/posterior)  $\pm$  dolor/presión facial  $\pm$  reducción o pérdida del sentido del olfato y signos endoscópicos de pólipos nasales y/o secreción mucopurulenta principalmente del meato medio y/o edema/obstrucción de la mucosa principalmente en el meato medio y/o cambios radiológicos (TC) durante más de 12 semanas.

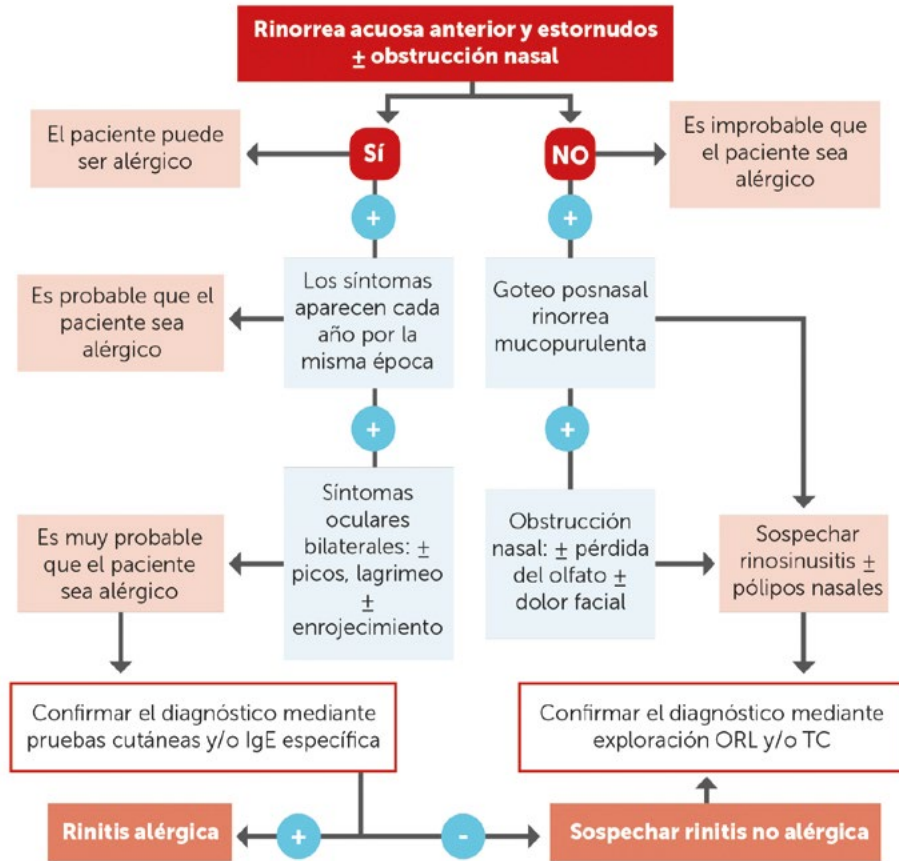
El diagnóstico de PN debe sospecharse ante un paciente que aqueja alteración del olfato, obstrucción nasal, dolor o presión facial (cefalea) y rinorrea anterior o posterior. Para afianzar el diagnóstico es esencial la visualización de las formaciones polipoideas que ocupan parcial o totalmente las cavidades nasales, así como añadir los estudios complementarios necesarios para asegurar un diagnóstico diferencial correcto, la evaluación de la gravedad, que nos permita establecer la mejor estrategia terapéutica. La alteración del olfato (disminución o pérdida) es el síntoma que mejor correlaciona con el diagnóstico y gravedad de la PN, por lo que proponemos que se establezca como síntoma guía para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con PN. Para su diagnóstico es conveniente seguir un algoritmo apropiado (Figura 3).

#### **3.1. Gravedad, control y calidad de vida**

La gravedad de la RSC con PN viene definida por el impacto de los síntomas y la afectación de la CdV. La gravedad se puede categorizar en tres niveles (leve, moderada y grave) utilizando la EVA. Por otra parte, el control se evalúa en relación a unos determinados criterios de mejoría tras el tratamiento médico o quirúrgico. Según el consenso EPOS 2020 (Tabla 3) la evaluación del control de la RSC con PN se realiza en el marco del último mes y se analizan 7 criterios que definen sus 3 niveles de control (controlada, parcialmente controlada o no controlada):



Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la rinitis y rinosinusitis (GEMA 5.1).



congestión/obstrucción/bloqueo nasal, rinorrea anterior/drenaje posnasal, presión/dolor facial, sentido del olfato, alteración del sueño o fatiga, estado de la mucosa nasal por endoscopia nasal y uso de tratamiento de rescate. No existen cuestionarios específicos para la valoración de la CdV en pacientes con PN aunque sí para la rinosinusitis crónica que es el SNOT 22 que es el cuestionario que actualmente se emplea en la PN (Tabla 4).

Tabla 3. Control de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en el último mes según el consenso EPOS 2020

	Controlada (todos los siguientes)	Control parcial (al menos 1)	No controlada (3 o más)
<b>Bloqueo nasal</b> <sup>1</sup>	Ausente/no molesto <sup>2</sup>	Presente casi a diario <sup>3</sup>	Presente casi a diario <sup>3</sup>
<b>Rinorrea / drenaje posnasal</b> <sup>1</sup>	Escasa y mucosa <sup>2</sup>	Mucopurulenta casi a diario <sup>3</sup>	Mucopurulenta casi a diario <sup>3</sup>
<b>Presión / dolor facial</b> <sup>1</sup>	Ausente/no molesta <sup>2</sup>	Presente casi a diario <sup>3</sup>	Presente casi a diario <sup>3</sup>
<b>Olfato</b> <sup>1</sup>	Normal/poco alterado <sup>2</sup>	Alterado <sup>3</sup>	Alterado <sup>3</sup>
<b>Alteraciones de sueño o fatiga</b> <sup>1</sup>	Ausente <sup>2</sup>	Presente <sup>3</sup>	Presente <sup>3</sup>
<b>Endoscopia Nasal</b> (si está disponible)	Mucosa sana o casi sana	Mucosa patológica <sup>4</sup>	Mucosa patológica <sup>4</sup>
<b>Tratamiento de rescate</b> (últimos 6 meses)	No necesario	Necesita 1 ciclo de medicación de rescate	Síntomas persisten a pesar de medicación de rescate

<sup>1</sup> síntomas de RSC; <sup>2</sup> para investigación (EVA ≤5 cm); <sup>3</sup> para investigación (EVA >5 cm);  
<sup>4</sup> pólipos nasales, secreción mucopurulenta o mucosa inflamada.  
 EVA, Escala Visual Analógica (0-10 cm).

#### 4. Manejo inicial en atención primaria

En atención primaria el primer paso debería ser el diagnóstico sindrómico de la patología nasosinusal antes de establecer una estrategia terapéutica, tanto para la RA como para PN basándose inicialmente en los síntomas, siendo de gran ayuda la presencia del prurito nasal acompañado de estornudos, rinorrea acuosa y la presencia de prurito ocular, que son las manifestaciones clínicas básicas para sospechar la causa alérgica de una rinitis y en mayor medida cuando están relacionados con alguna exposición ambiental ya sea estacional (pólenes) o perenne (ácaros, mohos o epitelios en algunos casos); siendo la pérdida de olfato y la obstrucción nasal y rinorrea mucopurulenta en la sospecha de la existencia de una RSC con PN (Figura 3).

Tabla 4. Cuestionario para evaluar la calidad de vida en la Rinosinusitis con Poliposis nasosinusal.  
(Toma et al. 2013)

### Sino-Nasal Outcome Test-22

A continuación se muestra una lista de síntomas y consecuencias sociales/emocionales de la rinosinusitis. Nos gustaría saber más acerca de estos problemas, por lo que le agradeceríamos que respondiera a estas preguntas lo mejor que pueda. No hay respuestas correctas o incorrectas, y solo usted puede darnos esta información. Por favor, califique sus problemas de acuerdo a como se han presentado los últimos tres días. Gracias por su participación. Si necesita ayuda, no dude en pedirla.

	Considerando tanto la intensidad del problema como la frecuencia como aparecía, califique la importancia de cada uno de los siguientes rodeando con un círculo el número de la escala que corresponde a cómo se sentía						
	No me afecta	Problema muy leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave	Problema muy grave	Señale los 5 problemas más importantes
1. Necesidad de sonarse	0	1	2	3	4	5	
2. Estornudos	0	1	2	3	4	5	
3. Secreción nasal acuosa	0	1	2	3	4	5	
4. Obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5	
5. Pérdida de gusto u olfato	0	1	2	3	4	5	
6. Tos	0	1	2	3	4	5	
7. Secreción retronasal	0	1	2	3	4	5	
8. Secreción nasal espesa	0	1	2	3	4	5	
9. Oídos taponados	0	1	2	3	4	5	
10. Mareo	0	1	2	3	4	5	
11. Dolor de oído	0	1	2	3	4	5	
12. Presión / dolor facial	0	1	2	3	4	5	
13. Dificultad para conciliar el sueño	0	1	2	3	4	5	
14. Despertarse por la noche	0	1	2	3	4	5	
15. Falta de sueño reparador	0	1	2	3	4	5	
16. Despertarse cansado	0	1	2	3	4	5	
17. Fatiga	0	1	2	3	4	5	
18. Disminución de la productividad	0	1	2	3	4	5	
19. Disminución de la concentración	0	1	2	3	4	5	
20. Frustración / irritabilidad	0	1	2	3	4	5	
21. Tristeza	0	1	2	3	4	5	
22. Preocupación	0	1	2	3	4	5	

Por favor añada cualquier otro problema importante para usted que no se haya mencionado antes.

#### 4.1. Rinitis alérgica

El tratamiento de la RA alérgica se basa en cuatro pilares: a) información al paciente sobre su enfermedad y sus posibles causas; b) medidas de evitación alérgica; c) tratamiento farmacológico y d) tratamiento etiológico mediante la administración de vacunas alérgicas (*inmunoterapia específica*) (Figura 4). El tratamiento farmacológico, fundamentalmente en casos leves, se basa inicialmente en el uso de antihistamínicos orales o tópicos, siendo mas rápidos de acción los de administración tópica y de efecto más prolongado los de administración oral. En el caso de ser moderada se debería iniciar su tratamiento con corticoides tópicos nasales (CIN) (Figura 5).

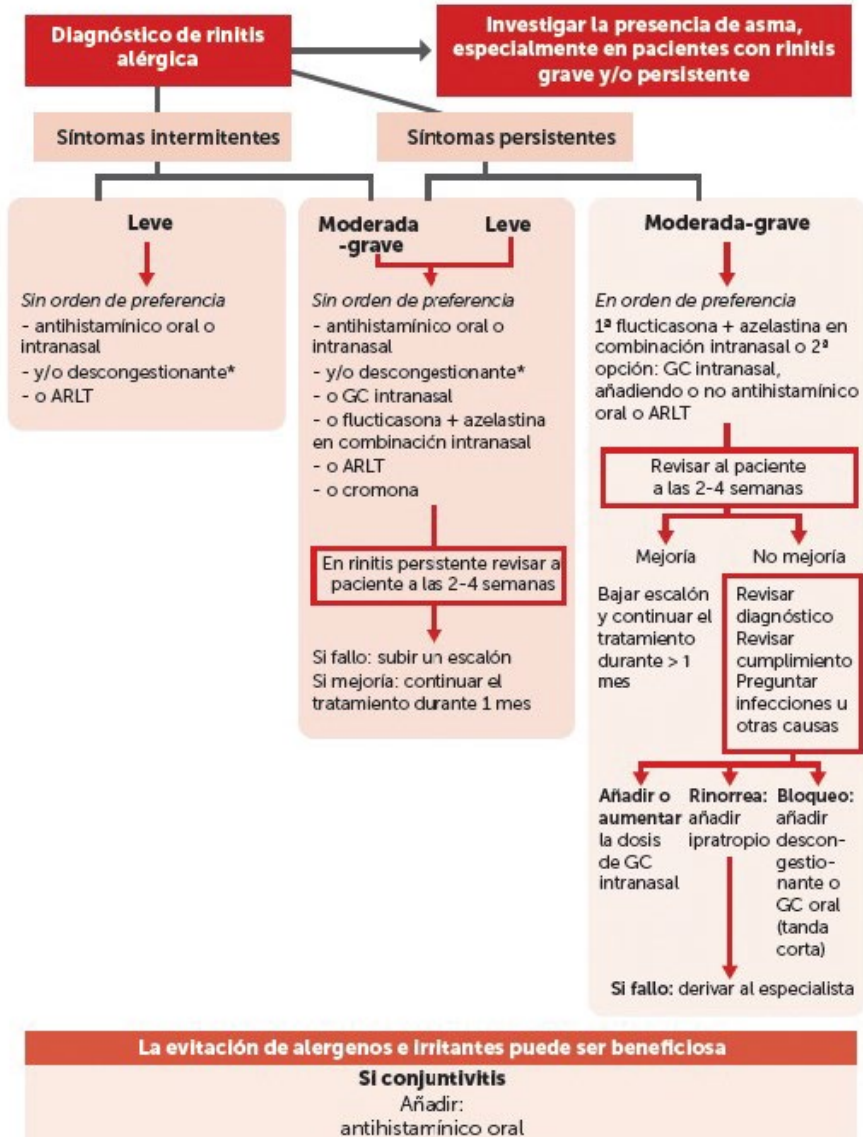
Figura 4. Pilares fundamentales en el tratamiento integral de la rinitis alérgica.



#### 4.2. Poliposis nasosinusal

Los CIN han demostrado su eficacia en la disminución del tamaño de los pólipos y de sus recurrencias tras la extirpación mediante intervención quirúrgica, reducen en mayor o menor medida todos los síntomas de la enfermedad y podrían contribuir a mejorar los síntomas de enfermedades asociadas como el asma. El tratamiento de la PN se debe iniciar con el uso de lavados nasales y el uso de CIN (Figura 6). Si hay sospecha de PN aunque no se visualicen los pólipos por rinoscopia se debe iniciar el tratamiento comentado y ver la respuesta clínica en 4 semanas y en base a ello se considerara la derivación al especialista (Figura 7).

Figura 5. Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica. ( GEMA 5.1).

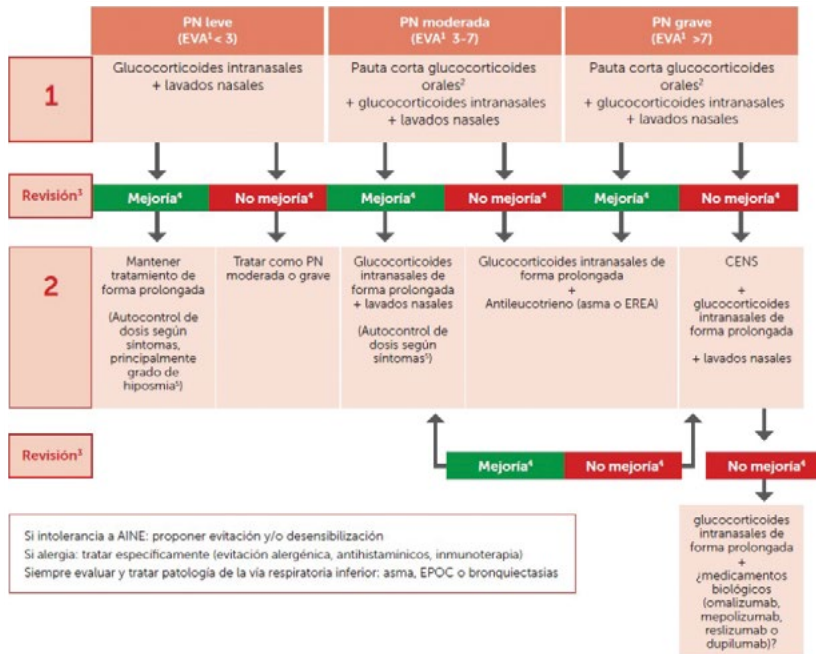


ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoides;  
\* en periodos de tiempo cortos, habitualmente menos de 5 días.

## 5. Criterios de derivación y manejo del especialista

En general el abordaje de la RA y PN debe considerar en su inicio la gravedad de la enfermedad, pautar un tratamiento según esta y a partir de la respuesta al tratamiento pautado evaluar el control de la enfermedad del que dependerá la modificación terapéutica según el control alcanzado (Figura 8).

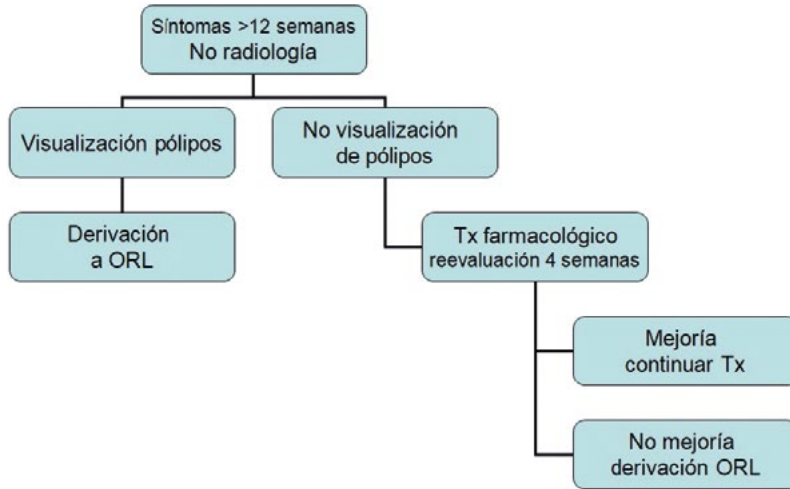
Figura 6. Tratamiento escalonado de la poliposis nasosinusal (GEMA 5.1).



### 5.1. Rinitis alérgica

Una vez iniciado el tratamiento de la RA y de la PN, se ha de considerar la derivación al especialista para su valoración y la realización de las exploraciones complementarias adecuadas. En el caso de la RA, sobre todo cuando la rinitis es moderada/grave, se debe realizar el estudio alergológico, mediante la realización

Figura 7. Manejo de la poliposis nasosinusal en atención primaria.



de pruebas intraepidérmicas y determinación de IgE específica con el objetivo de averiguar el/los alérgenos responsables de las manifestaciones clínicas y poder informar al paciente de las características de estos y plantear si existe la indicación de la vacunas alérgicas. Existen protocolos de derivación de la RA desde Atención Primaria (Figura 9). Adecuando el tratamiento según la gravedad y la respuesta previa al tratamiento realizado (Figura 5).

## 5.2. Poliposis nasosinusal

Una vez iniciado el tratamiento de la PN, se ha de considerar la derivación al especialista para la realización de las exploraciones complementarias adecuadas. En este caso la realización de una endoscopia nasal y tomografía computarizada, que permitirán conocer el grado de invasión de los senos paranasales y de la cavidad nasal, clasificando en diferentes grados la PN (Figura 10). Adecuando el tratamiento según la gravedad y la respuesta previa al tratamiento realizado. Evaluando la necesidad de la cirugía endoscópica nasal en los casos más graves e incluso complementar con el uso de los tratamientos biológicos que en un futuro no muy lejano dispondremos (Figura 6).

Figura 8. Manejo esquemático de la rinitis alérgica y la poliposis nasosinusal.



Figura 9. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con rinitis alérgica. Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

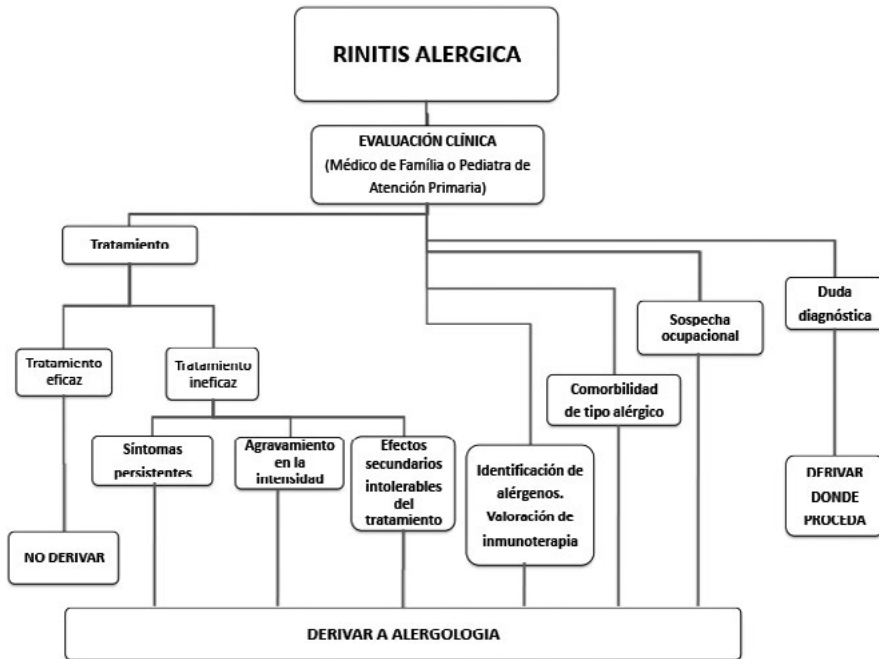
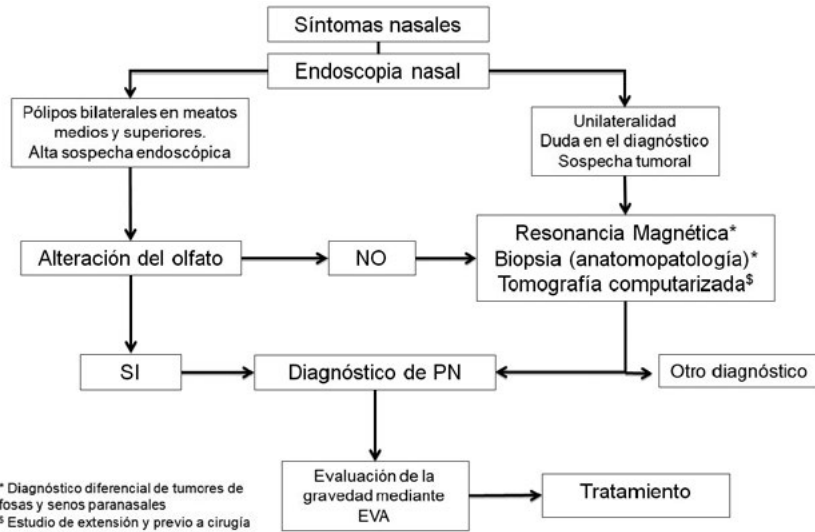




Figura 10. Algoritmo diagnóstico de la poliposis nasosinusal por parte del especialista.



## 8. Bibliografía

- 1) BERCEDO, A. et al (2021). «Rinitis alérgica. El Pediatra de Atención Primaria y la rinitis alérgica». Protocolos del GVR (publicación P-GVR-6) [consultado 14/1/2022]. <https://www.respirar.org/index.php/grupo-viasrespiratorias/protocolos>
- 2) BOUSQUET, J. et al (2008). «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Update (in collaboration with the World Health Organization, GALEN and AllerGen)». *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 3) BOUSQUET, J. et al (2015). «MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation». *Allergy* 70, pp. 1372-1392
- 4) BOUSQUET, J. et al (2020). «Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence». *J Allergy Clin Immunol* 145, pp. 70-80.

- 5) DHAMI, S. et al (2017). «Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis». *Allergy* 72, pp.1597-1631.
- 6) FOKKEN, WJ. et al (2020). «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps». *Rhinology* 58(Suppl S29), pp.1-464.
- 7) GEMA 5.1 (2021). <http://www.gemasma.com> [consultado 14/1/2022].
- 8) JUNIPER EF et al. (2000). «Development and validation of the mini rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire». *Clin Exp Allergy* 30, pp. 132-40.
- 9) SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, MC. (2020) et al. «Validation of the DECA criteria for allergic conjunctivitis severity and control». *Clin Transl Allergy* 10, pp. 43.
- 10) TOMAS et al. (2016). «Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*». 54, pp. 129-133.
- 11) VALERO, A. et al (2007). «A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and Its impact on Asthma severity items». *J Allergy Clin Immunol* 120, pp. 359-65.
- 12) VALERO, A. et al (2013). «ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications». *J Investig Allergol Clin Immunol* 23, pp. 14-19.
- 13) VALERO, A. et al (2020). «Validation of the ARIA items to assess allergic rhinitis control (ARIA-C)». *Allergy* 75, pp. 2964-6.
- 14) WISE, SK. et al (2018). «International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis». *Int Forum Allergy Rhinol* 8, pp.108-352.

## CAPÍTULO 2

# NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

MERCEDES RAMÍREZ HERNÁNDEZ

*Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Murcia*

### **Introducción**

La alergia a los alimentos es una de las áreas dentro de la alergología que suponen un reto para el alergólogo y donde se han producido novedades en los últimos años. Por otra parte, el mejor conocimiento de la fisiopatología ha favorecido la identificación de nuevos cuadros clínicos, y el desarrollo de los métodos diagnósticos ha permitido conocer mejor esta enfermedad.

Es una patología cada vez más frecuente y que ha aumentado en los últimos años, aunque su prevalencia real es difícil de determinar. Con frecuencia es un proceso sobreestimado por la población general y se puede confundir con otros, como las reacciones tóxicas o los procesos de intolerancia.

Puede afectar tanto a niños como a adultos en las diferentes etapas de su vida.

La alergia alimentaria puede causar una morbilidad importante, producir un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes y resultar costosa en términos de atención médica.

En los últimos años se ha producido un importante avance en cuanto al diagnóstico y al tratamiento, algo que debe ser conocido desde la Atención Primaria para mejorar la seguridad de nuestros pacientes.

La alergia alimentaria puede producir una amplia variedad de síntomas, desde síntomas localizados hasta sistémicos. En relación a estos últimos, hay cuadros como la anafilaxia que puede ser de riesgo vital. Por tanto, es una patología que no se debe infravalorar.

Los pasos más importantes en el manejo de esta patología son el diagnóstico precoz, la detección de pacientes de riesgo y las medidas de evitación con la retirada de los alimentos.

Aunque la exclusión del alimento responsable es el tratamiento de elección en la alergia alimentaria, en los últimos años se han desarrollado nuevas terapias que han abierto el camino en el tratamiento de los pacientes alérgicos.

## 2. Manejo inicial en Atención Primaria

### 2.1. Definición

La alergia alimentaria es una respuesta inmunológica del organismo que se produce al ingerir determinados alimentos que el sistema inmunitario detecta como perjudiciales y responde generando anticuerpos específicos. En este proceso se produce una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos IgE frente a sustancias que generalmente no supone ningún riesgo (hipersensibilidad tipo I de la clasificación de Gell y Coombs. Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Gell y Combs de reacciones de hipersensibilidad.

Tipo I Inmediata	Tipo II Citotóxica	Tipo III Por inmunocomplejos	Tiopo IV Retardada
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediada por IgE</li> <li>• Mediadores mastocitarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediada por IgG (IgG1, IgG2, IgG3) o IgM</li> <li>• Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Complemento. Células fagocíticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediada por IgG (IgG1, IgG2, IgG3) o IgM</li> <li>• Depósito de inmunocomplejos. Complemento. Leucocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediada por linfocitos T y macrófagos</li> <li>• Citotoxicidad. Citocinas</li> </ul>

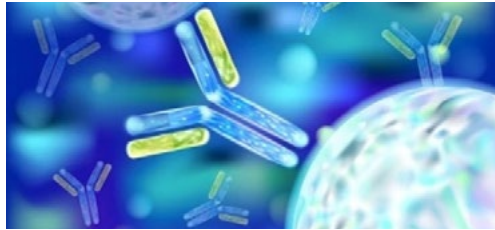
Fuente: Longo Areso, M.n. (2015). *Las reacciones de hipersensibilidad. El complemento*, t. I, cap. 5, en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 59-69.

La inmunoglobulina E es un tipo de anticuerpo presente en los mamíferos y que se encuentra distribuida por el organismo (Figura 1).

Este anticuerpo provoca que células como los mastocitos, liberen las sustancias químicas que contienen en sus gránulos internos. Además se estimula la producción de otras sustancias y su posterior liberación.

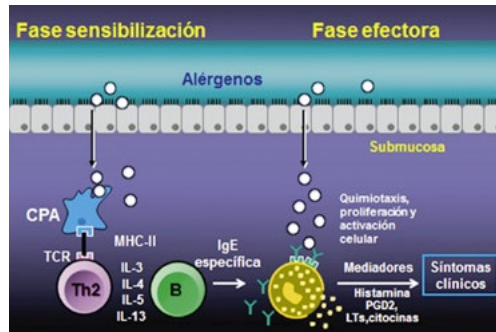
En una primera fase se produce el fenómeno de sensibilización, con la producción de estos anticuerpos IgE y su unión a los receptores de las células efectoras (mastocitos y basófilos). Tras la sensibilización, la exposición al alimento provoca la unión de los alérgenos alimentarios a la IgE. Esta unión activa la degranulación celular y la liberación de mediadores, además de producir la síntesis de citocinas y derivados del ácido araquidónico, que resultan en reacciones alérgicas. Por tanto, la respuesta inmunitaria se reproduce cada vez que se ingiere el alimento, desencadenando los síntomas (Figura 2).

Figura 1. Imagen de la inmunoglobulina E.



Fuente: [www.tuasaude.com/es/inmunoglobulina-e/](http://www.tuasaude.com/es/inmunoglobulina-e/)

Figura 2. Fases de la respuesta inmunológica mediada por IgE.



Fuente: [www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-03/alergia-a-los-alimentos/](http://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-03/alergia-a-los-alimentos/)

Un alérgeno es una sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad en personas susceptibles que han estado en contacto con él. El alérgeno es capaz de sensibilizar, es decir, de inducir en el sistema inmunitario la producción de anticuerpos de alta afinidad, principalmente de tipo IgE. Además es capaz de desencadenar una reacción alérgica (desencadenar síntomas alérgicos en un individuo previamente sensibilizado a ese alérgeno). En esta reacción de hipersensibilidad se reconoce al alérgeno como sustancia extraña. Como se ha comentado anteriormente, en exposiciones posteriores, el sistema inmunitario reacciona a la exposición y se produce la liberación de sustancias que dan lugar a los síntomas característicos de la alergia.

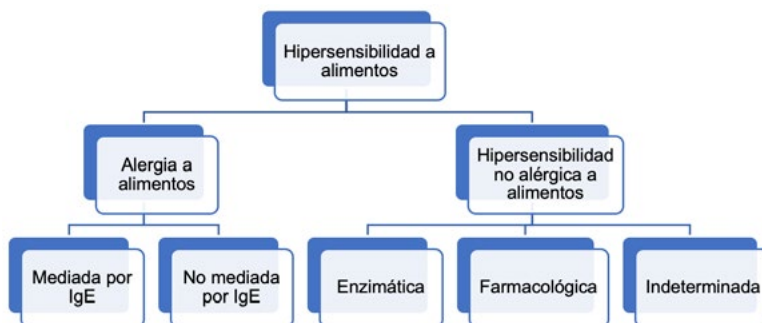
En el año 2001, la Comisión de Nomenclatura de la EAACI (Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica) revisó las definiciones de las reacciones adversas a alimentos, proponiendo una nueva nomenclatura que fue revisada y refrendada por la Organización Mundial de Alergia (WAO) en 2003. En estas recomendaciones se propone que cualquier reacción adversa a alimentos se defina como hipersensibilidad a alimentos (Figura 3).

La alergia a los alimentos mediada por IgE se caracteriza por la aparición de síntomas, generalmente durante las 2 horas siguientes tras la ingestión o exposición al alimento desencadenante. La alergia a los alimentos no mediada por IgE, incluye la enterocolitis inducida por proteínas de alimentos, la proctocolitis y los síndromes enteropáticos. Estas enfermedades suelen aparecer más frecuentemente en niños o jóvenes. Ejemplos de enfermedades que combinan reacciones mediadas y no mediadas por IgE con alimentos son la esofagitis eosinofílica y la dermatitis atópica.

Dentro de las reacciones de hipersensibilidad no alérgica se hallan las reacciones debidas a mecanismos enzimáticos (p. ej., déficit de lactasa); las debidas a mecanismos farmacológicos, por sustancias añadidas a los alimentos o presentes en ellos de forma natural (p. ej., aminas vasoactivas o la tiramina de algunos quesos); y, por último, las reacciones de intolerancia por mecanismos indeterminados.

En los siguientes apartados, el término alergia alimentaria lo reservaremos para referirnos a aquellas reacciones en las que exista un mecanismo inmunológico específico en el que la inmunoglobulina IgE está implicada.

Figura 3. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos de la Comisión de Nomenclatura de la EAACI refrendada por la WAO.



Fuente: Antón Gironés, M. (2015). *Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos*, t. III, cap. 10, en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología* 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 941-958.

## 2.2. Prevalencia

Es difícil conocer la prevalencia real de la alergia a los alimentos, ya que los datos no son precisos y son limitados debido a la disparidad de los criterios diagnósticos utilizados. Varían mucho según su definición, las poblaciones de estudio, la metodología, las variaciones geográficas, la edad, las exposiciones dietéticas y otros factores.

Determinar la prevalencia real de la alergia a los alimentos requeriría pruebas de provocación oral a doble ciego controladas con placebo como prueba definitiva para establecer el diagnóstico, pero esto es muy complicado por el tiempo que precisa y la dificultad para enmascarar algunos alimentos.

Según una revisión sistemática de la literatura realizada por la EAACI, se estima que la alergia alimentaria afecta a un 6% de la población europea y que su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas.

Una reciente revisión completa de la bibliografía concluye que la alergia a los alimentos afecta a más del 1-2% de la población pero, a menos del 10%, y que su prevalencia, al igual que la de otras enfermedades alérgicas, está aumentando.

Respecto a la edad, la prevalencia de la alergia a los alimentos es más frecuente en niños. Los factores de riesgo para el desarrollo de la alergia a los alimentos en niños son diversos, pero no están lo suficientemente aclarados. Se incluyen factores genéticos, maternos, nutricionales, obstétricos y exposiciones

ambientales, como la cesárea en el nacimiento, la edad avanzada de la madre, la exposición al tabaco, los niveles de vitamina D, la toma de multivitaminas o antiácidos por parte de la madre y la obesidad.

Los alimentos implicados varían en función de la edad. Así, en el caso de los niños, los alimentos más frecuentemente implicados son la leche, el huevo, los frutos secos y los pescados. En la edad adulta se describe con mayor frecuencia la implicación de frutas, verduras, frutos secos, pescados y mariscos.

### **2.3. Manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria**

Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria pueden estar producidas por trastornos mediados por IgE, trastornos mixtos mediados por IgE y no IgE y trastornos no mediados por IgE. En este apartado hablaremos de los trastornos mediados por IgE.

El conocimiento de la clínica provocada por la alergia a los alimentos contribuirá al acceso a un tratamiento inmediato adecuado, a una correcta derivación de los pacientes para establecer un diagnóstico y a la prevención de futuros riesgos.

Tras exponerse al alimento al cual el paciente está sensibilizado, el contacto del alérgeno alimentario con las IgE unidas a mastocitos y basófilos desencadena una reacción en la que se liberarán sustancias inflamatorias (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, etc.), que serán las causantes de los síntomas alérgicos.

El paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas que van desde síntomas leves que el paciente no interpreta como patológicos (como ligero prurito bucal), hasta la muerte por anafilaxia.

Un elemento clave para el diagnóstico de la alergia a alimentos es la existencia de una secuencia temporal entre la ingestión del alimento sospechoso y la aparición de una clínica compatible. Se considera que un intervalo de tiempo generalmente inferior a 60 minutos es altamente sugestivo, aunque los síntomas pueden presentarse hasta 4-6 horas tras la ingesta.

Los síntomas de alergia alimentaria pueden manifestarse a cualquier edad y el diagnóstico de sospecha se ve confirmado por la reaparición de la sintomatología, que puede ser semejante pero no necesariamente idéntica, tras una nueva exposición al alimento. Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria pueden presentarse en el primer contacto aparente con el alimento sospecho o ir precedidas de tolerancia previa durante días, semanas o años. En ocasiones, se ha



manifestado anteriormente con síntomas mínimos que no han motivado consulta alguna.

Estos síntomas pueden ser provocados, no solo por la ingestión, sino por el roce o el contacto directo o indirecto con el alimento o, incluso, por la exposición a sus partículas volátiles.

La clínica de la alergia alimentaria mediada por IgE se presenta típicamente con síntomas cutáneos, digestivos, respiratorios y del sistema circulatorio (Tabla 2):

Tabla 2. Síntomas de una reacción alérgica alimentaria.

Cutáneos	Digestivos	Respiratorios	Cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación de labios, lengua, boca cara y garganta (angioedema)</li> <li>• Urticaria</li> <li>• Eritema</li> <li>• Prurito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Mareo / náusea</li> <li>• Dolor cólico</li> <li>• Flatulencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinorrea o congestión nasal</li> <li>• Estornudos</li> <li>• Asma</li> <li>• Tos</li> <li>• Sibilancias</li> <li>• Presión torácica</li> <li>• Disnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión</li> <li>• Síncope/ presíncope</li> <li>• Parada cardiorrespiratoria</li> </ul>

### ***2.3.1. Síntomas cutáneos***

La piel es un órgano diana en las reacciones alérgicas. Los síntomas más comunes son la urticaria y el angioedema. Es un cuadro que habitualmente no se considera grave, pero sí molesto y muy alarmante para los pacientes y sus familias. Es una manifestación frecuente de la alergia a alimentos, aunque no es específico de ésta y puede tener múltiples desencadenantes no alimentarios.

### ***2.3.2. Síntomas digestivos***

En este punto se incluye el síndrome de alergia oral (SAO), que podría considerarse como una urticaria de contacto localizada en la orofaringe. Consiste en la aparición de prurito orofaríngeo inmediato tras la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios que suele ser de poca duración. Se relaciona principalmente con frutas frescas y verduras que, por lo general, se toleran si están cocinadas. Puede aparecer como un síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente o seguirse de un cuadro de mayor gravedad.

Los síntomas digestivos son diversos y se pueden producir de forma aislada o asociados a otros síntomas en órganos diferentes. Pueden ser: vómitos, diarrea, dolor abdominal o rechazo del alimento (pudiendo ser el síntoma principal en los niños pequeños). Los síntomas pueden aparecer a los pocos minutos o incluso hasta varias horas tras la ingesta.

### ***2.3.3. Síntomas respiratorios***

Los síntomas de rinitis, asociados o no a conjuntivitis, se pueden observar en una reacción alérgica alimentaria y, a veces, se siguen de otras manifestaciones más graves. Se pueden desencadenar no sólo por la ingesta, sino también por la inhalación (como ocurre con los vapores de cocción de alimentos como los mariscos). Es raro que se presenten en ausencia de manifestaciones cutáneas o gastrointestinales. Por este motivo, es importante que el paciente esté entrenado en el reconocimiento de este tipo de síntomas para poder actuar de forma precoz. Además de la rinitis, se pueden producir síntomas de vías respiratorias inferiores como el edema de glotis o el broncoespasmo. Estos suelen asociarse a una reacción grave generalizada.

### ***2.3.4. Síntomas cardiovasculares***

El paciente puede presentar síntomas como: hipotensión, parada cardiorrespiratoria o síncope.

### ***2.3.5. Anafilaxia***

Dentro de la anafilaxia, la alergia alimentaria se considera una de las causas más comunes ocupando el primer lugar en algunas series como ocurre en el área mediterránea. Ésta es una reacción alérgica generalizada grave definida por Sampson y cols. como aquella reacción alérgica sistémica grave y potencialmente fatal que ocurre de forma súbita tras el contacto con una sustancia alergénica. En este caso, además de los síntomas respiratorios, gastrointestinales y cutáneos, los pacientes presentan síntomas cardiovasculares (hipotensión, arritmias,...). Se produce por la súbita liberación de mediadores producidos por las células electroas (mastocitos y basófilos). Estos mediadores actúan de forma combinada sobre diferentes órganos diana dando lugar a manifestaciones sistémicas que pueden poner en peligro la vida del paciente. En la Tabla 3 se presenta una clasificación de la anafilaxia, en 3 grados según Brown.

Tabla 3. Clasificación de las reacciones anafilácticas según la gravedad.

Grado I Leve	Grado II Moderada	Grado III Grave
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Únicamente afectación cutánea y/o tejido celular subcutáneo:</li> <li>• Urticaria generalizada</li> <li>• Eritema</li> <li>• Angioedema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones con afectación cardiovascular, respiratoria y/o digestiva:</li> <li>• Mareo, diaforesis</li> <li>• Disnea, estridor, opresión torácica, bolo faríngeo, sibilancias</li> <li>• Náuseas, vómitos, dolor abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cianosis o hipoxia (SaO<sub>2</sub> &lt; 92% en adultos o SaO<sub>2</sub> &lt; 94% en niños)</li> <li>• Hipotensión (TA &lt; 90 mmHg en adultos)</li> <li>• Confusión, presíncope, síncope, incontinencia</li> </ul>

Adaptado de: BROWN, S.G.A. (2004). «Clinical features and severity grading of anaphylaxis». *J Allergy Clin Immunol* 114, pp. 371-376.

## 2.4. Tratamiento de la alergia alimentaria

En la actualidad, una vez que se ha establecido el diagnóstico, el tratamiento básico de la alergia alimentaria consiste en la evitación del alimento responsable del cuadro. Es importante una identificación precisa del alérgeno responsable para evitar la aparición de síntomas y restricciones dietéticas innecesarias, ya que pueden producir un riesgo nutricional que es elevado en el caso de las alergias alimentarias múltiples. Las causas más frecuentes de ingesta accidental son la falta de información sobre la composición de un alimento, la contaminación accidental o el intercambio accidental de alimentos entre la población infantil. Pueden producirse también síntomas por contacto indirecto o incluso con la inhalación de humos o vapores de alimentos.

Los pacientes adultos, los niños y sus cuidadores deben saber que este tipo de accidentes se puede producir y deben tener la información necesaria para actuar correctamente. Se debe informar además de la existencia de fuentes ocultas de estos alimentos y sobre la manera de cocinarlos y manipularlos.

Dentro del tratamiento de la alergia alimentaria, hay que realizar una mención al tratamiento sintomático. Es muy importante adiestrar al paciente alérgico en el manejo de los fármacos que deberá llevar siempre por si ingiere accidentalmente la sustancia alérgica. El paciente deberá disponer de:

- Antihistamínicos.
- Corticoides orales.
- Adrenalina en jeringa precargada.

En el caso de que el paciente presente una reacción leve, el tratamiento de elección son los antihistamínicos. Los corticoides se usan en el tratamiento de las reacciones mayores como en el caso de la urticaria o el angioedema. Si el paciente ha tenido reacciones anafilácticas, es fundamental la educación y el entrenamiento en el uso de adrenalina autoinyectable. Este es el tratamiento de elección en el caso de la anafilaxia, pudiendo ser útil como complemento el uso de corticoides y antihistamínicos. La adrenalina a administrar será al 1:1000 por vía intramuscular. La dosis recomendada para adultos es de 0,3-0.5 mg en dosis única. En lactantes y niños, la dosis recomendada es de 0.01 mg/kg. Existen en la actualidad autinyectores precargados que contienen la dosis deseada (disponibles con dosis precargadas de 150, 300 y 500 microgramos), evitando el proceso de carga y ajuste de dosis cuando se usan viales de 1 ml. Estos dispositivos son de gran utilidad ya que presentan la dosis que precisa el paciente y disponen de un mecanismo autoinyector que facilita su administración.

Como se ha comentado anteriormente, el único tratamiento etiológico que hoy en día tenemos disponible es la evitación de los alimentos a los que el paciente es alérgico y aquellos relacionados, tras su estudio en la consulta de alergología. El papel del médico de Atención Primaria es fundamental para reforzar las indicaciones de evitación que se le han proporcionado al paciente, como parte activa del proceso educativo. Tanto el paciente como sus familiares deben ser entrenados en diversos aspectos:

- Identificar los alimentos que deben evitar.
- Reconocer de los síntomas que se pueden producir en caso de ingesta accidental.
- Recibir instrucciones del tratamiento médico que debe autoadministrarse, así como las indicaciones para acudir a centro médico más cercano.

## **2.5. Manejo de la alergia alimentaria en atención primaria**

El médico de atención primaria tiene un papel clave en el manejo del paciente alérgico a alimentos, ya que es el primer escalón en el que el paciente es valorado. En primer lugar, debe investigar la posible relación entre la clínica presentada por el paciente y el alimento sospechoso. Hasta que el paciente sea evaluado por el especialista, su médico debe instruirle en la evitación del alimento sospechoso y proporcionarle el tratamiento que ha de usar en caso de presentar un

nuevo episodio de reacción alimentaria. Como se ha comentado en el apartado de tratamiento, los antihistamínicos estarán indicados en el caso de reacciones leves (como el SAO, el eritema cutáneo o el prurito). Los corticoides sistémicos son útiles en caso de reacciones más graves (como la urticaria y/o el angioedema). En el caso de la anafilaxia, el tratamiento de elección es la adrenalina intramuscular (Figuras 4 y 5) siguiendo las recomendaciones de la guía GALAXIA 2016, que es la actualización de la guía consensuada española sobre actuación en anafilaxia (Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA 2016).

Figuras 4 y 5. Ejemplos de autoinyectores de adrenalina.



El paciente deberá ser derivado a la consulta de alergia para establecer el diagnóstico definitivo mediante un estudio completo. Tras este estudio, el especialista le proporcionará al paciente las indicaciones de evitación alimentaria que debe seguir y un plan de tratamiento en caso de presentar una reacción por ingesta accidental.

Por tanto, el médico de atención primaria interviene en la fase de sospecha. Pero, tras el estudio en alergología, también tiene un papel clave en el proceso educativo del paciente reforzando e incentivando las indicaciones proporcionadas en la consulta de alergia.

## 2.6. Principales grupos de alimentos implicados

Los alérgenos alimentarios pueden ser de origen vegetal o animal. Los alimentos contienen una serie de proteínas potencialmente alergénicas que pueden desencadenar manifestaciones clínicas muy graves con reducidas cantidades. A su vez, algunas de estas proteínas pueden verse modificadas por la acción del calor o la digestión aumentando o disminuyendo su potencial alergénico.

La alergia a los alimentos se clasifica en función de los mecanismos inmunológicos y el patrón de alérgenos implicados en dos tipos:

**Alergia a los alimentos de clase 1.** En este tipo de alergia la sensibilización al alérgeno se produce por vía gastrointestinal. Estos alérgenos son muy estables al calor y a la digestión gástrica, con capacidad tanto para sensibilizar como para desencadenar reacciones alérgicas (alérgenos completos). En este grupo estarían, por ejemplo, las proteínas de la leche de vaca, el huevo y las legumbres.

**Alergia a los alimentos de clase 2.** En este caso, la sensibilización inicial se produce a aeroalérgenos. En este tipo, el alérgeno alimentario sería capaz de desencadenar una reacción alérgica, pero no de sensibilizar. Esto quiere decir que podría desencadenar síntomas de alergia en individuos previamente sensibilizados a alérgenos homólogos presentes en aeroalérgenos (alérgenos incompletos). Este tipo de alérgenos son termolábiles y susceptibles a la degradación enzimática. Hay síndromes causados por este tipo de alergia, como el síndrome abedul-alimentos vegetales o el síndrome látex-frutas de los que hablaremos más adelante.

En cuanto a los alimentos implicados, existen diferencias en función del grupo de edad. En los niños, el huevo y la leche son los alimentos más frecuentemente implicados. En un alto porcentaje de niños, este tipo de alergia tiende a la resolución con el paso del tiempo.

En el caso de los adultos el tipo de alimentos cambia. Suele desaparecer la alergia al huevo y la leche y encontramos otros grupos alimentarios como las frutas, las verduras, los frutos secos, los pescados y los mariscos. En este caso, se trata habitualmente de una alergia persistente en el tiempo.

### 2.6.1. *Alergia al huevo*

Este alimento es una de las causas más frecuentes de alergia alimentaria en la infancia. En ocasiones, el inicio de los síntomas se puede producir en la edad adulta tras haber tolerado el huevo anteriormente, como ocurre con el síndrome

ave-huevo. La clara de huevo es más alergénica que la yema. Los alérgenos más importantes son: el ovomucoide, la ovoalbúmina, la ovotransferrina y la lisozima. Los dos primeros son termoestables y son los alérgenos más relevantes del huevo. Incluso el ovomucoide puede ser útil como marcador de la persistencia de la alergia al huevo y nos puede ayudar a predecir su tolerancia. En cuanto a la yema, el alérgeno más importante es la alfa-livetina. Ésta está implicada en el síndrome ave-huevo, que consiste en que los pacientes se sensibilizan a las proteínas del ave por exposición a las plumas, los excrementos o el suero. Posteriormente desarrollan los síntomas alérgicos tras la exposición al huevo o la carne de pollo. Puede existir además reactividad cruzada entre los huevos de diversas aves (gallina, pavo, pato, etc). En el apartado 5 de este capítulo (situaciones especiales) se hablará del manejo de este tipo de alergia.

### ***2.6.2. Alergia a la leche de vaca***

Las proteínas de la leche de vaca ocupan el primer lugar en frecuencia como alérgeno alimentario en los menores de 1 año y el segundo lugar tras el huevo en la primera década de la vida. Las fracciones más frecuentemente sensibilizantes son: la  $\beta$ -lactoglobulina, la  $\alpha$ -lactoalbúmina, la seroalbúmina, la caseína y la gammaglobulina. Es frecuente encontrar sensibilización a varias proteínas de forma simultánea, siendo la  $\beta$ -lactoglobulina y la  $\alpha$ -lactoalbúmina los alérgenos mayores. Existe reactividad cruzada en la leche de vaca y la de otros animales mamíferos como la de yegua, la de oveja o la de cabra.

Al igual que con el huevo, en el apartado 5 se detalla el manejo en este tipo de pacientes.

### ***2.6.3. Alergia al pescado***

El pescado es una de las causas más comunes de alergia a alimentos y está implicado en reacciones alérgicas en las zonas donde su consumo es elevado, como es el caso de España. La alergia a este alimento se puede desarrollar con la ingesta, el contacto o incluso con la inhalación de los vapores de cocción.

Los alérgenos mayoritarios del pescado son las parvalbúminas. Éstas son proteínas termoestables que pueden resistir la cocción, el ácido y la acción enzimática intestinal. Además pueden ser vehiculizadas en aerosoles y vapores de cocción. Por este motivo, pueden inducir sensibilización y reacciones alérgicas tras la exposición por vía tanto digestiva como respiratoria.

La preparación de los pescados también puede alterar su alergenicidad, de manera que el paciente puede referir síntomas al ingerir el alimento fresco y tolerarlo cocinado.

Aunque puede existir reactividad cruzada entre diferentes pescados, es posible que el paciente tolere otras especies de pescado que estén menos relacionadas con el que le produjo la reacción alérgica.

En ocasiones, la alergia al ingerir un pescado puede estar causada por una sensibilización a los parásitos del mismo. Este es el caso del nematodo *Anisakis* sp. Se trataría entonces de una alergia a *Anisakis*, pudiendo comer el paciente pescado no parasitado o cocinado en la forma indicada para inactivar las proteínas de dicho parásito.

#### ***2.6.4. Alergia al marisco***

La prevalencia de esta alergia es mayor en los adultos que en la población infantil. En general se trata de una alergia persistente. De forma similar a como ocurría con los pescados, las reacciones alérgicas se pueden desarrollar tras la ingesta, el contacto o la inhalación de los vapores de cocción. La tropomiosina es el alérgeno principal de los crustáceos, y la responsable de la existencia de reactividad cruzada en este tipo de alimentos. También es responsable de la reactividad cruzada con los ácaros del polvo, ya que contienen este alérgeno en su estructura.

#### ***2.6.5. Alergia a la carne***

Este tipo de alergia es poco frecuente y se han implicado varios alérgenos, como las seroalbúminas. Aunque en algunos casos se han descrito reacciones alérgicas tras la ingesta de carne de ternera en niños alérgicos a la leche de vaca, en general esta asociación es infrecuente. En ocasiones pueden aparecer pruebas positivas con la carne de ternera, pero casi siempre se suele tolerar.

#### ***2.6.6. Alergia a las frutas***

Las frutas, junto con los frutos secos, son los alimentos que con mayor frecuencia provocan reacciones alérgicas en la edad adulta. La mayoría de los alérgenos causantes de este tipo de alergia pertenecen a un grupo de proteínas que se denominan de defensa y a las profilinas. Estos alérgenos son muy ubicuos y presentan un alto grado de conservación de sus estructuras entre diferentes especies. Además, están presentes en diversos tejidos vegetales como el polen, las hojas, las



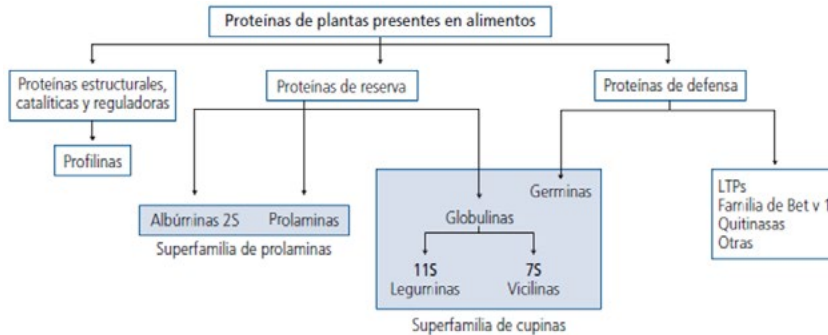
semillas y los frutos. Esto puede justificar la existencia de reacción cruzada entre los alérgenos de origen vegetal.

En los pacientes alérgicos al látex puede existir una reactividad cruzada con frutas, en lo que se denomina síndrome látex-frutas y en el que también pueden estar implicados los frutos secos. En este caso, las proteínas responsables de este cuadro son las quitinasas.

### 2.6.7. Alergia a los frutos secos

Son alimentos con un alto poder nutritivo y que se consumen directamente o formando parte de los ingredientes de otros alimentos elaborados. Es una alergia muy frecuente en la población adulta y suele ser persistente a lo largo de la vida. Los alérgenos de los frutos secos se caracterizan por su estabilidad frente al calor y los procesos digestivos. Esto implica que las reacciones sean intensas e inmediatas. La mayoría de los alérgenos de los frutos secos pertenecen a la familia de las proteínas de almacenamiento, vicilinas, leguminas y albúmina 2S (Figura 6).

Figura 6. Grupos de proteínas alergénicas de plantas presentes en alimentos.



Fuente: García Figueroa, B.e. (2015). *Alérgenos alimentarios*, t. III, cap. 12, en I. J. Dávila (coord.), Tratado de Alergología 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 969-989.

### 2.6.8. Alergia a las hortalizas

Se han descrito reacciones alérgicas a estos alimentos y se ha demostrado la existencia de reactividad cruzada entre distintas hortalizas y entre éstas y aeroalérgenos. Esto da lugar a las asociaciones conocidas como síndrome apio-zanahoria-artemisia o la alergia a vegetales asociada a polinosis por polen de abedul.

### ***2.6.9. Alergia a los cereales***

Los cereales son alimentos que suponen una fuente importante de proteínas en todo el mundo y son ampliamente utilizados en múltiples tipos de alimentos procesados. El trigo es uno de los más usados. Debido a que pertenecen a la familia de las gramíneas, los pacientes sensibilizados a las mismas pueden presentar pruebas cutáneas frente a cereales, aunque la aparición de síntomas es infrecuente. Puede ser una causa frecuente de alergia en la infancia, aunque suele desaparecer con la edad.

### ***2.6.10. Alergia a legumbres***

Las legumbres son ricas en proteínas de alto valor biológico y la alergia a las mismas, como el cacahuete o la soja, suele ser más frecuente en países anglosajones. La alergia a otras legumbres, como la lenteja, el garbanzo, la judía o el guisante, es más típica de países asiáticos o con dieta mediterránea. Los alérgenos más relevantes de estos alimentos son las albúminas o las globulinas.

## **3. Criterios de derivación**

Cuando se sospecha que un paciente es alérgico a un alimento, es importante derivarlo a la consulta de alergia por los siguientes motivos:

- 3.1. Para confirmar el diagnóstico de sospecha inicial de una posible alergia a los alimentos implicados.
- 3.2. Para estudiar la posibilidad de que el paciente presente reacciones cruzadas con otros alimentos.
- 3.3. Para instruir al paciente en las medidas de evitación de los alimentos implicados.
- 3.4. Para que se le proporcione un plan de actuación en caso de presentar un nuevo episodio de reacción alimentaria. Algo que es muy importante, sobre todo en los casos en los que el paciente ha presentado reacciones graves.
- 3.5. Para valorar la posibilidad de posibles tratamientos para su alergia alimentaria.
- 3.6. Para hacer un pronóstico de la posibilidad de remisión del problema. En el caso de los niños es importante hacer un seguimiento, ya que la alergia a alimentos como el huevo o la leche remiten con el tiempo en un elevado porcentaje de los casos. Es decir, se puede desarrollar una tolerancia y la patología se resuelve.

## 4. Manejo en la sección de Alergia

En la consulta de alergia, el paciente con sospecha de alergia alimentaria deberá someterse a un cuidadoso estudio en el que se incluye una historia clínica y las pruebas complementarias que ayudarán a establecer el diagnóstico. Un diagnóstico correcto es fundamental para establecer un tratamiento adecuado, evitando restricciones innecesarias y proporcionando al paciente la información precisa para mejorar la seguridad y la calidad de vida.

El diagnóstico de la alergia a alimentos mediada por IgE se basa en: la historia clínica, la demostración de IgE específica mediante estudios in vivo (pruebas cutáneas intraepidérmicas) e in vitro (como la determinación de IgE sérica específica) y la confirmación de la sospecha clínica mediante las pruebas de exposición.

En los últimos años han mejorado de forma considerable las técnicas de determinación de la IgE específica para cada alérgeno. Esto se ha acompañado de un incremento en el número de alérgenos que se pueden diagnosticar. Gracias a ello, el estudio de IgE específica en sangre ha aumentado en fiabilidad y precisión. También es posible determinar, de forma rápida y sencilla, los mediadores en la sangre, como la triptasa (proteasa sintetizada por los mastocitos y que se libera durante las reacciones con alergia).

### 4.1. Historia clínica

La historia clínica es una herramienta fundamental en todo paciente con sospecha de alergia alimentaria. En una primera fase se realizará una historia clínica detallada en la que se preguntará:

- 4.1.1. **Cuadro clínico presentado:** vía de exposición que desencadenó el cuadro (ingesta, inhalación, contacto, etc), características y gravedad de los síntomas presentados y desde cuándo los presenta, tiempo de latencia entre la ingesta y la aparición de la sintomatología, duración de los síntomas y tratamiento que precisó para la remisión de la sintomatología, factores asociados o desencadenantes (como el ejercicio físico o el uso de medicación) y el tiempo transcurrido desde la última reacción.

**4.1.2. Características del paciente:** antecedentes personales médicos y quirúrgicos, tratamiento crónico, edad de comienzo y antecedentes de atopia.

**4.1.3. Alimento sospechoso:** tolerancia previa, cantidad ingerida, estado del alimento (crudo, cocido, con piel, etc).

La historia clínica se complementa con la demostración de la sensibilización mediada por IgE específica frente al alimento implicado mediante la realización de pruebas cutáneas y/o determinaciones en suero. La correcta interpretación de los resultados de estas pruebas es fundamental, ya que pueden obtenerse resultados positivos que no tienen repercusión clínica. Esto podría dar lugar a restricciones y dietas innecesarias.

#### **4.2. Pruebas *in vivo*, intraepidérmicas o prick test**

Es el método de elección para valorar la sensibilización mediada por IgE frente a un alimento. Es una prueba sencilla que además es muy sensible y segura, pudiendo realizarse desde los primeros meses de vida. Además tiene un bajo coste y los resultados son inmediatos. A pesar de que generalmente son seguras no están exentas de riesgos, por lo que deben realizarse en una consulta especializada (Figura 7). Éstas pueden ser útiles para el diagnóstico, pero por sí solas no lo confirman.

Figura 7. Realización del prick test.



Fuente: <https://www.webconsultas.com/pruebas-medicas/prick-test-pruebas-cutaneas-de-alergia-8519>

En esta prueba, se coloca una gota del extracto del alimento sobre la piel y posteriormente se realiza una punción con una lanceta a través de la gota. La lectura del resultado se realiza a los 15-20 minutos de la punción y la pápula resultante se mide expresando el resultado del diámetro mayor y su perpendicular en milímetros. Es una técnica segura que, en la mayoría de las ocasiones, se realiza en primer lugar tras la sospecha clínica. Una variante de esta técnica es el *prick by prick*. En este caso se introduce la lanceta en el alimento sospechoso y seguidamente se realiza la punción en la piel.

### 4.3. Pruebas *in vitro*

Para demostrar una sensibilización a alimentos, la historia clínica y las pruebas cutáneas pueden ser complementadas con un estudio analítico. Esta determinación es complementaria y puede ser una alternativa al *prick test* cuando no es posible su realización (por enfermedades de la piel o la toma de fármacos que inhiben las pruebas cutáneas) o en algunos casos de reacciones sistémicas. Además tiene una alta rentabilidad para alimentos como el huevo y la leche, pudiendo servir incluso para determinar el momento el que se realice la prueba de exposición oral o provocación de la que se hablará más adelante.

En los últimos años se ha producido un importante avance de las técnicas de determinación de IgE específica para cada alérgeno. Además se ha incrementado el número de alérgenos que se pueden diagnosticar. Debido a estas circunstancias, el estudio de IgE específica ha mejorado en fiabilidad y precisión.

El diagnóstico *in vitro* de las reacciones alérgicas tiene un interés especial para los clínicos, especialmente en aquellos casos en los que la historia clínica y las pruebas *in vivo*, o bien no son suficientemente concluyentes para realizar un correcto diagnóstico, o no son realizables por diferentes motivos, tales como el riesgo que en ocasiones conlleva la realización de una prueba de provocación o cuando las pruebas cutáneas no aportan la información necesaria.

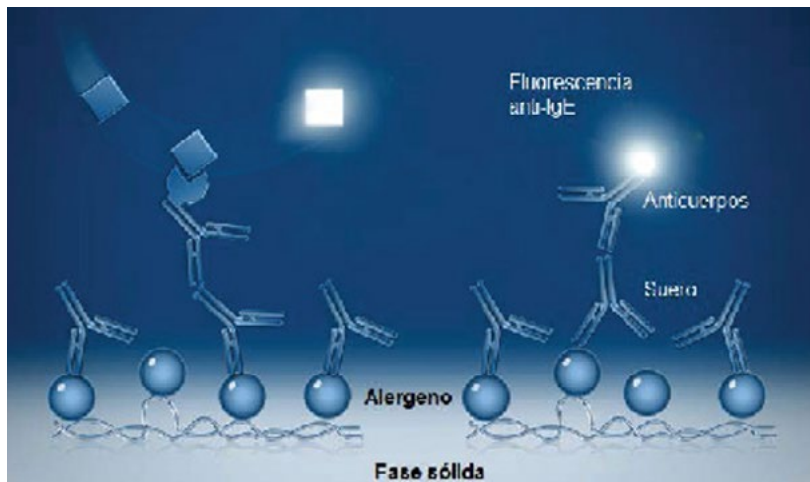
La determinación de IgE específica sérica al alimento se puede realizar:

**4.3.1. Determinación de IgE específica al extracto completo del alimento.** Como por ejemplo el sistema InmunoCAP® de Thermo-fischer, que es uno de los procedimientos que poseen una mayor cuota de mercado a nivel internacional actualmente. La tecnología

es, básicamente, similar a la del RAST (prueba de radioalergoadsorción, *RadioAllergoSorbent Test* –RAST–).

Con la tecnología InmunoCAP®, con una pequeña muestra de sangre que se analiza, nos permite detectar la presencia de IgE específica frente a los alérgenos y cuantificar *in vitro* la sensibilización a los mismos. En esta técnica, el alérgeno que se presenta en fase sólida se expone al suero del paciente. Si éste tiene IgE específica frente a dicho alérgeno, se produce la unión de la IgE al mismo. Esta unión se pone de manifiesto añadiendo un anticuerpo anti IgE marcado, que se une al complejo alérgeno-IgE. Esto da lugar a un nuevo complejo que, al estar marcado, emite una señal cuantificable (Figura 8). Actualmente los marcadores isotópicos han caído en desuso y han sido desplazados por los enzimáticos (enzimoinmunoanálisis, ELISA).

Figura 8. Técnica de detección de IgE específica con la tecnología InmunoCAP®.



Fuente: <http://www.labraqui.mx/inmunocap.html>

La cuantificación se mide en kilo unidades de anticuerpo por litro (rango de 0.1-100 Ku/L), estableciéndose diversas clases en función del valor detectado (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de acuerdo al nivel de IgE específica.

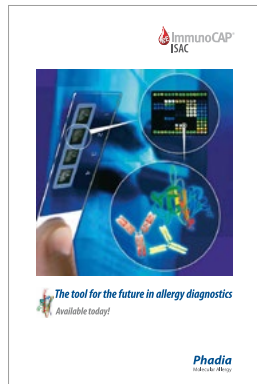
Clase	UI/mL ó Ku/L	Nivel de IgE específica	Resultado
0	<0,35	Normal	Negativo
1	0,35-0,70	Bajo	Positivo
2	0,70-3,5	Intermedio	Positivo
3	3,5-17,5	Alto	Positivo
4	17,5-50	Muy alto	Positivo
5	50-100	Ultra alto	Positivo
6	>100	Extremadamente alto	Positivo

Fuente: Serrano Pelejero, C. (2019). *Aproximaciones analíticas para el diagnóstico in vitro de las reacciones alérgicas*, tesis doctoral, Universidad Politécnica de Valencia. <https://riunet.upv.es/handle/10251/124876> [3 Enero 2022]

- 4.3.2. Diagnóstico molecular.** En los últimos años se ha producido un importante avance en la determinación sérica de IgE específica con el desarrollo de nuevas plataformas que nos permiten identificar la sensibilización a proteínas concretas del alimento (diagnóstico por componentes o molecular). Esto nos permite identificar las proteínas a las que está sensibilizado el paciente. De esta forma se puede mejorar la especificidad en el diagnóstico y determinar el patrón concreto de sensibilización del paciente.
- 4.3.3. El sistema InmunoCAP®** nos permite cuantificar los niveles de IgE específica en suero a una sola molécula alergénica. Sin embargo, sus limitaciones son que sólo se obtiene un resultado por determinación. Esto dificulta el diagnóstico de pacientes polisensibilizados aumentando el coste de la prueba y la necesidad de mayor cantidad de suero en caso de precisar múltiples determinaciones.
- 4.3.4. Con la modalidad multiplex** se pueden hacer determinaciones de múltiples componentes con una única determinación (InmunoCAP ISAC®, Figura 9). Gracias a él se pueden analizar varias moléculas de IgE específicas frente a un elevado número de alérgenos de forma simultánea y con poca cantidad de suero. Es un micromatriz que nos da un valor semicuantitativo de la IgE específica. Los resultados se presentan en un rango de 0.3 a 100 unidades internacionales estandarizadas ISAC (ISU). Esta técnica es especialmente útil en

pacientes polisensibilizados con sospecha de sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada. Sobre todo cuando se identifican alérgenos alimentarios y aeroalérgenos y/o síntomas o cuadros clínicos complejos, así como en la anafilaxia idiopática.

Figura 9. InmunoCAP ISAC®.



Fuente: [https://www.clinicasubiza.com/Portals/0/documentos/ImmunoCAP\\_ISAC\\_Brochure.pdf?ver=\\_PPQeSkauk4UvH5QyW3ptQ%3d%3d](https://www.clinicasubiza.com/Portals/0/documentos/ImmunoCAP_ISAC_Brochure.pdf?ver=_PPQeSkauk4UvH5QyW3ptQ%3d%3d)

El diagnóstico molecular nos ofrece, entre otras, las siguientes ventajas: un diagnóstico más preciso (determinando si el paciente es alérgico a proteínas específicas del alimento), la interpretación de los fenómenos de reactividad cruzada y la detección de panalérgenos, predecir en ocasiones la gravedad de las enfermedades alérgicas e indicar con mayor precisión el tratamiento con inmunoterapia de los enfermos con reacciones alérgicas mediadas por IgE. Además nos ayuda a evitar dietas restrictivas y prolongadas con el riesgo de déficit nutricional y de exclusión social. Por último, nos puede permitir evaluar la posible persistencia de la alergia alimentaria en alimentos como el huevo o la leche.

- 4.3.5. La determinación de IgE sérica total.** Presenta limitaciones derivadas de la variabilidad de los valores normales de la población general y de que se puede elevar en procesos no alérgicos. Un resultado de IgE total normal no excluye la existencia de una alergia y no aporta datos de utilidad en el diagnóstico de la alergia alimentaria.



#### 4.4. Pruebas de provocación o exposición oral con alimentos

Si el médico especialista lo considera necesario, realizará una prueba de exposición controlada con el alimento con el fin de establecer un diagnóstico definitivo. Esta prueba se realiza de forma preferente en un medio hospitalario y así se establece que la sensibilización a un determinado alimento es la responsable de los síntomas del paciente. Se trata de pruebas de las que se obtiene el diagnóstico de certeza tras la sospecha clínica. Además, son útiles para demostrar la aparición de tolerancia a un alimento tras una dieta de exclusión (sobre todo en niños y con alimentos como el huevo o la leche). Esta prueba nos permite una correcta orientación dietética evitando restricciones innecesarias y ofreciendo un incremento en la calidad de vida de los pacientes.

Esta prueba no sería necesaria en caso de anafilaxia o reacción sistémica grave en la que existe una clara relación entre la exposición al alimento y un estudio alérgico concordante. Tampoco lo sería si la clínica es sugestiva, repetida y reciente con un estudio alérgico positivo.

Se puede realizar:

- 4.4.1. **De forma abierta.** Tomando el alimento en la misma forma que desencadenó la reacción.
- 4.4.2. **Simple ciego.** En esta prueba el alimento es enmascarado y el paciente desconoce el alimento que se le está administrando.
- 4.4.3. **Doble ciego controlado con placebo.** Aquí el alimento se administra enmascarado y tanto el médico como el paciente desconocen el alimento que se está administrando. Es la prueba definitiva o patrón oro para el diagnóstico de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE.

Durante el seguimiento de los pacientes alérgicos a alimentos, deben realizarse determinaciones periódicas de IgE específica y/o pruebas cutáneas que nos permitan orientar el momento para realizar la prueba de provocación. Es importante evaluar si el paciente ha tenido transgresiones dietéticas y la respuesta que ha presentado, ya que puede determinar la conveniencia o no de realizar la prueba de exposición oral (algo que se descartaría en caso de haber referido una reacción). En esta prueba, se comienza con dosis pequeñas del alimento que se van aumentando progresivamente en intervalos de tiempo variable, hasta alcanzar una cantidad habitual para así valorar la adquisición de tolerancia.

Es importante tener en cuenta que es una prueba que, aunque es segura si se cumplen los requisitos necesarios, no está exenta de riesgo. Por este motivo, debe realizarse en centros que dispongan de los medios y personal entrenado necesarios para el control y tratamiento de una posible reacción.

#### **4.5. Nuevos métodos diagnósticos**

- 4.5.1.** La determinación de los niveles de IgG del subtipo 4 (IgG4) en el diagnóstico de la alergia alimentaria se ha comenzado a realizar en los últimos años con la finalidad de valorar la tolerancia a los alimentos. La hipótesis es que sería un anticuerpo bloqueante ya que es capaz de inhibir la activación de mastocitos dependiente de IgE. También se ha propuesto que su elevación sea la consecuencia de la estimulación de las células reguladoras o de las células memoria que producirían IgG4. Sin embargo, son necesarios más estudios para validar esta técnica.
- 4.5.2.** Existen otras técnicas que pueden contribuir al diagnóstico de la alergia a los alimentos y que se basan en la estimulación *in vitro* de la sangre del paciente con el alimento sospechoso. Una de éstas es el test de activación de basófilos (TAB), que mide la proporción de basófilos activados tras un estímulo alérgico. Este test ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico de la alergia a alimentos, ya que puede reproducir la respuesta clínica del paciente alérgico. En algunos casos pueden servir como predictor de la respuesta clínica y podría discriminar entre la IgE clínicamente relevante de la irrelevante. Sin embargo, esta técnica precisa de un manejo e infraestructura especiales que hacen que sean técnicas utilizadas principalmente en investigación.
- 4.5.3.** Se dispone además de técnicas que miden los mediadores liberados en la activación de los basófilos, como son los sulfidoleucotrienos o la histamina. Sin embargo, y al igual que ocurre con el TAB, son técnicas muy especializadas y que precisan ser mejor documentadas.

#### **4.6. Métodos diagnósticos no avalados**

El especialista en alergia es el profesional responsable del diagnóstico de una alergia a alimentos. Sin embargo, se han publicado procedimientos complementarios o alternativos en el diagnóstico de la alergia a alimentos. En la mayoría de los casos no se ha documentado su utilidad clínica y pueden llevar a un retraso en el diagnóstico y a tratamientos inadecuados.

Éste es el caso de las pruebas citotóxicas (Test de ALCALAT), otras como los “test de intolerancia alimentaria” que están basados en la medición de IgG específica y otras técnicas como la kinesiología, la bioresonancia, la electroacupuntura o el test electrodérmico (test VEGA). Estas pruebas no han demostrado una validez científica contrastada y no deben ser utilizadas en el diagnóstico ni para el tratamiento de la alergia a alimentos. Las guías actuales de manejo de la alergia alimentaria descartan totalmente la validez de estas pruebas.

#### **4.7. Prevención de alergia a alimentos**

##### ***4.7.1. Prevención primaria***

La prevención primaria de la alergia a alimentos incluye una serie de medidas que están encaminadas a evitar la sensibilización alimentaria. Desde hace años se han intentado diversas estrategias.

En algunos estudios se han propuesto restricciones de alimentos alergénicos en la dieta de la madre durante el embarazo. Sin embargo, esta medida no parece disminuir de forma sustancial el riesgo de atopia en la descendencia. Por este motivo, actualmente no se recomienda este tipo de restricciones ya que no ha demostrado un efecto en la prevención de las enfermedades alérgicas. Los expertos también están de acuerdo en no realizar estas intervenciones durante la lactancia. Por otro lado, hay que tener en cuenta que son dos períodos de riesgo nutricional para la madre.

Otra medida de prevención sería el retraso en la introducción de los alimentos sólidos en el lactante. Sin embargo, hay discrepancias en diferentes estudios sobre el efecto protector de esta medida y los datos no son concluyentes.

En algunos trabajos proponen la introducción precoz de alimentos como los cereales, el pescado y el huevo, concluyendo que esta medida está inversamente

relacionada con la aparición de sensibilización. Otros autores promueven que el consumo frecuente de pescado durante el primer año de vida se asocia con un menor riesgo de enfermedades alérgicas.

Respecto al huevo, en un estudio se ha referido que su introducción temprana disminuía el riesgo de alergia a dicho alimento en comparación con los individuos que habían introducido dicho alimento más tarde.

En otros casos se ha propuesto, en los niños de riesgo, retrasar la introducción de las proteínas de la leche de vaca y del huevo a los dos años. O incluso el retraso del consumo de pescado y frutos secos a los 3 años.

En el momento actual, no existe evidencia suficiente que demuestre que el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos más allá de los 4-6 meses de vida reduzca la aparición de alergia. Por lo que, en general, se aconseja la introducción progresiva de los alimentos en función de la edad del niño y siguiendo las recomendaciones del pediatra.

Por otra parte, se ha estudiado el uso de complementos como los prebióticos y probióticos en la prevención y el tratamiento de la alergia alimentaria. Estos productos confieren beneficios al organismo porque interfieren en la microbiota intestinal, que juega un importante papel en la modulación del sistema inmunitario. Pero en la actualidad no existe la evidencia suficiente para recomendarlos.

#### ***4.7.2. Prevención secundaria***

La prevención secundaria tiene como objetivo prevenir el desarrollo de la enfermedad alérgica tras la sensibilización.

La eliminación de la dieta de los alérgenos responsables del cuadro presentado por el paciente es el primer paso en el tratamiento de una alergia alimentaria confirmada. Es el único tratamiento etiológico disponible hoy en día. Como se ha comentado previamente, la educación del paciente es fundamental para evitar futuras reacciones. Tanto el paciente como sus cuidadores deberán recibir información completa de la enfermedad, consecuencias, identificar los síntomas de una reacción y el tratamiento indicado en caso de reacción.

Además han de recibir formación en la identificación de alimentos que puedan producir una reacción, reconocer fuentes de alérgenos ocultos o exposición inadvertida y posibles reacciones cruzadas con otros alimentos. Los pacientes deben tener un conocimiento exhaustivo de los componentes de los productos que se tengan en el domicilio y deben ser muy cautos cuando se realicen comidas fuera

de casa. En el caso de los niños, es aconsejable que lleven algún tipo de información identificativa con los productos que no puedan comer.

## 5. Situaciones especiales

### 5.1. Reactividad cruzada

La reactividad cruzada es un fenómeno inmunológico por el que un mismo anticuerpo IgE reconoce a dos antígenos de diferentes fuentes alergénicas que comparten características en su estructura. La reactividad cruzada se da, por tanto, entre proteínas relacionadas taxonómicamente con un elevado grado de homología estructural. Es habitual que se detecte IgE específica frente a diferentes miembros de la familia o grupo y que reaccione clínicamente a varios de ellos (como por ejemplo, los frutos secos o ciertas familias de frutas). En ocasiones, la detección de esta IgE específica no conlleva una repercusión clínica, presentando tolerancia a la ingesta.

En la alergia a alimentos se puede producir una reactividad cruzada entre fuentes alergénicas no relacionadas taxonómicamente. Esto es debido a la existencia de unas proteínas que han recibido el nombre de panalérgenos. Estos son alérgenos con una extendida presencia en la naturaleza y que han preservado su estructura a lo largo de la evolución y están presentes en diversas especies taxonómicamente diferentes entre las que existe una gran distancia filogenética. De esta manera, resulta difícil saber cual es la especie sensibilizante original y son responsables de errores diagnósticos en la alergia alimentaria. En caso de presentar este tipo de reactividad cruzada, el paciente puede tener IgE específica frente a múltiples alimentos. Pero, de la misma manera que ocurría con alimentos del mismo grupo, esta sensibilización cruzada no implica siempre el desarrollo de síntomas.

Los panalérgenos suelen ser proteínas que desempeñan una función importante en las especies animales o vegetales correspondientes. La mayoría de estos se encuadran en grupos de proteínas de defensa, del citoesqueleto o proteínas musculares. Los panalérgenos más estudiados son: las profilinas, las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), las tropomiosinas y las parvalbúminas.

**5.1.1. Las profilinas.** Son alérgenos que producen sensibilización por vía inhalatoria. Son responsables de los síndromes de reactividad

cruzada entre alimentos y pólenes. Son proteínas estructurales, sensibles al calor y la digestión y causan habitualmente síntomas leves como el SAO. Los pacientes que presentan IgE específica para profilina tienen riesgo de desarrollar sensibilización a polenes y alimentos relacionados, en lo que se denomina síndrome polen-frutas. En estos casos, el diagnóstico molecular por componentes puede ser de gran utilidad para realizar un diagnóstico preciso.

- 5.1.2. Las LTP.** Son proteínas que están involucradas en la defensa de las plantas contra las agresiones y las situaciones de estrés. Se encuentran en cantidades significativas en las capas externas de las plantas, estando presentes en la piel y la superficie externa de frutas y vegetales. Están ampliamente distribuidas en el reino vegetal y son resistentes al calor y la digestión. Los síntomas que producen son variables y con frecuencia son responsables de reacciones alérgicas graves. Son los alérgenos más importantes de las frutas rosáceas, como el melocotón, la manzana, el albaricoque o la ciruela.
- 5.1.3. Las tropomiosinas.** Son proteínas contráctiles ubicuas en las células musculares y no musculares que regulan la contracción celular de todas las especies de vertebrados y no vertebrados. Es un alérgeno termoestable que se encuentra en invertebrados como crustáceos, moluscos, arácnidos y cucarachas. Es el alérgeno mayoritario de los mariscos y la reactividad cruzada con ácaros del polvo doméstico y cucaracha la confirman como un importante panalérgeno del reino animal.
- 5.1.4. Las parvalbúminas.** Son proteínas del sarcoplasma de las células musculares, abundantes en el músculo blanco de los peces. Son los alérgenos mayoritarios del pescado, estables al calor y resistentes a la digestión proteolítica. Son las responsables de la reactividad cruzada entre diferentes especies, observando mayor identidad entre aquellas taxonómicamente más próximas. Por lo que el paciente podría desarrollar síntomas con la ingesta de pescados pertenecientes a familias más cercanas y tolerar otras especies menos relacionadas.

## 5.2. Alérgeno oculto

Son aquellos alérgenos alimentarios que se presentan al consumidor de forma desapercibida. Consiste, por tanto, en la presencia inadvertida de un alimento o sustancia capaz de producir una reacción alérgica. Este tipo de alérgenos son peligrosos ya que pueden llegar a producir reacciones graves de una forma inesperada. Los alérgenos ocultos de los alimentos deben ser buscados en los etiquetados de los mismos, como producto en sí o como derivado. Por este motivo, a los pacientes alérgicos a alimentos se les debe proporcionar un listado de los mismos para la eliminación de la dieta.

Estos alérgenos se pueden encontrar en:

- 5.2.1. Alimentos elaborados que incorporan en su composición cantidades no declaradas de alimentos a los que el paciente puede estar sensibilizado.
- 5.2.2. La contaminación industrial a través de utensilios comunes.
- 5.2.3. Productos no alimenticios portadores de proteínas alimentarias, como los cosméticos.
- 5.2.4. Otras rutas de exposición, como por vía inhalatoria o por contacto indirecto (como ocurre con los besos).
- 5.2.5. Los alimentos transgénicos, como otra potencial fuente de alérgenos alimentarios ocultos.

## 5.3. Cofactores

Las reacciones alérgicas alimentarias pueden ser provocadas por un desencadenante claro o, por el contrario, por una causa no identificable de manera evidente. Esto puede deberse a una ingesta de comida con múltiples ingredientes, cuando el alérgeno causante es oculto o si la reacción se produce cuando el alérgeno se consume en unas circunstancias concretas. Este es el caso del consumo de AINE (antiinflamatorio no esteroideo), la realización de ejercicio físico, la toma de bebidas alcohólicas o las situaciones de estrés. Esto es lo que se conoce como alergia inducida por cofactor. En estos casos el paciente puede tolerar el alimento de forma aislada y presentar los síntomas si este consumo se asocia a un cofactor. Esta situación puede dar lugar a diagnósticos erróneos y a que no se identifique el alimento como alérgico.

Un cuadro conocido es la anafilaxia por ingesta de trigo dependiente de ejercicio. Los pacientes presentan episodios de anafilaxia al realizar esfuerzos físicos después de la ingesta de alimentos elaborados con harina de trigo, siendo la omega-5-gliadina el alérgeno responsable de estos cuadros.

#### **5.4. Alergia a proteínas de leche de vaca**

La leche de vaca es el alimento alergénico más importante en el primer año de vida. En general el pronóstico de esta alergia es bueno, ya que se suele alcanzar la tolerancia en un elevado porcentaje de pacientes. En algunos casos esta alergia es persistente, asociándose a niveles elevados de sensibilización a caseína. Como ocurre en otras alergias alimentarias, el tratamiento es la dieta de exclusión de la leche y los derivados lácteos no tolerados por el paciente. En algunos casos se pueden emplear fórmulas especiales donde la alergenidad está muy reducida. En el caso de que el paciente tolere algún tipo de derivado lácteo, se recomienda que siga con la ingesta del mismo con el objetivo de no perder esta tolerancia.

En los últimos años, se ha desarrollado la inmunoterapia oral específica con el objetivo de inducir tolerancia. Este tratamiento ofrece posibilidades de tolerancia a aquellos niños que no la alcanzan tras una dieta de exclusión.

La inmunoterapia oral (ITO) no es un tratamiento de rutina para la alergia alimentaria y está focalizada en aquellos alimentos ubicuos que son difíciles de evitar, como la leche o el huevo. Su principal indicación serían aquellos pacientes alérgicos bien seleccionados con riesgo elevado de ingesta inadvertida y de presentar reacciones alérgicas graves.

Este proceso se realiza en el medio hospitalario, ya que precisa de los medios necesarios para tratar una posible reacción durante el proceso de inducción de tolerancia. El proceso para conseguir esta tolerancia es lento y no está exento de riesgos. Se comienza con la administración de pequeñas cantidades del alimento. Posteriormente se sigue del incremento gradual de la dosis hasta alcanzar la tolerancia de una cantidad estipulada y adecuada para la edad del niño. Durante el proceso de incremento de dosis se pueden producir reacciones, por lo que al paciente se le deben proporcionar las normas de actuación ante una posible reacción adversa.

Una vez alcanzada la tolerancia, la ingesta del alimento debe mantenerse de forma regular según la pauta indicada por el especialista, pues las interrupciones pueden hacer perder la tolerancia adquirida y los síntomas reaparecen.



Aunque es un proceso que ha tenido un gran desarrollo en los últimos años y que ayuda a conseguir tolerancia en un porcentaje considerable de pacientes, todavía quedan cuestiones por resolver (como la duración del efecto, la pauta más eficaz, etc).

Durante la ITO, la activación de mastocitos y basófilos disminuye a través de un mecanismo en el que se produce un cambio en la respuesta inmunológica gracias al desarrollo de linfocitos reguladores y otras células que intervienen en la tolerancia inmunológica. Este cambio reduce la respuesta inflamatoria, así como los niveles de IgE específicos de alérgenos. Los mecanismos por los cuales los mastocitos y la respuesta de los basófilos a la degranulación disminuyen siguen bajo investigación.

### **5.5. Alergia al huevo**

Es uno de los alimentos que, junto con la leche, con más frecuencia producen alergia alimentaria en la infancia. Suele tener un buen pronóstico con resolución en unos pocos años en la mayor parte de los niños. Como ocurría con la leche de vaca, en algunos casos esta alergia es persistente, asociándose a niveles elevados de sensibilización a ovomucoide.

Cuando se diagnostica esta alergia, se recomienda la evitación del huevo y de alimentos que lo puedan contener o estén cocinados con él. Es posible que, a pesar de ser alérgicos al huevo, algunos pacientes toleren ciertas presentaciones como horneados, rebozados o incluso el huevo cocido. En estos casos, se permite seguir con el consumo de huevo en estos formatos.

Al igual que ocurre con la leche, también existen pautas de inmunoterapia oral específica a huevo para aquellos pacientes que no evolucionan a la remisión espontánea. El proceso de administración e incremento de dosis es similar al de la leche y siempre debe hacerse bajo vigilancia y seguimiento por parte del especialista.

### **5.6. Síndrome de la LTP**

Las LTP son panalérgenos que realizan una función de defensa localizándose extracelularmente en las capas más externas de la pared celular y se encuentran predominantemente en la piel de frutas y verduras. Su expresión puede cambiar en función de la variedad del alimento, el estado madurativo, las condiciones

de almacenamiento, las sustancias contaminantes, el cambio climático, así como entre diferentes cosechas y cultivos.

Como se ha comentado, tienen una amplia distribución entre los alimentos vegetales y los pólenes, produciéndose reactividad cruzada entre las LTP de familias taxonómicamente distantes. Pueden sensibilizar tanto por vía digestiva debido a su resistencia a la digestión, como por vía inhalada debido a la reactividad cruzada que presenta con alérgenos homólogos de pólenes.

Durante la última década se ha producido un avance considerable en el campo de la inmunoterapia específica, con la realización de ensayos clínicos en alimentos como la leche, el huevo, el cacahuete y el melocotón. Esta inmunoterapia se puede administrar por vía oral (como en el caso del cacahuete o el trigo), de forma sublingual (como en el caso del melocotón) y epicutánea (en fase de investigación actual para el cacahuete). Este tratamiento está indicado para el tratamiento de los pacientes con reacciones graves y/o alergias alimentarias múltiples que conllevan dietas muy restrictivas.

Desde el año 2011 está comercializada una inmunoterapia sublingual con extracto de melocotón cuantificado en Pru p 3 (que es la LTP de melocotón), “SLIT-melocotón®”. Hasta la fecha, son pocos los estudios publicados sobre su eficacia y seguridad. Pero presenta resultados prometedores, ya que en algunos trabajos se ha observado una mejoría de la tolerancia al melocotón y a otros alimentos vegetales que contienen LTP así como cambios inmunológicos que ofrecerían una protección en estos pacientes. Su finalidad es prevenir a largo plazo la incidencia de reacciones por exposición inadvertida a la LTP.

## **6. Conclusiones y perspectivas futuras**

La alergia alimentaria es un problema que se ha ido incrementando y que necesita una adecuada evaluación con un diagnóstico estructurado y un manejo adecuado. La historia clínica del paciente debe ser la base que guíe las pruebas alérgicas, ya que la sensibilización no siempre conlleva una relevancia clínica. Las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica en suero ofrecen una elevada sensibilidad en un amplio número de alimentos en los procesos de hipersensibilidad mediados por IgE. El diagnóstico molecular puede mejorar la precisión diagnóstica y aportar información sobre la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

La prueba de exposición oral, y en concreto la prueba de provocación doble ciego controlada con placebo, es el gold standard para el diagnóstico de la alergia alimentaria, determinar el nivel de reactividad y valorar la tolerancia y la respuesta a la inmunoterapia.

El manejo óptimo de la alergia alimentaria consiste en una aproximación multidisciplinar en la que se realice un tratamiento adecuado de los episodios agudos, la identificación de los pacientes en riesgo de reacción grave y estrategias de manejo a largo plazo para minimizar el riesgo de nuevas reacciones y mejorar la calidad de vida.

Una dieta de eliminación basada en la historia clínica y las pruebas complementarias es el tratamiento de elección para evitar la aparición de la sintomatología. Asimismo, es conveniente una evaluación de la situación nutricional del paciente y de las consecuencias de la eliminación de los alimentos implicados.

Recientes hallazgos sugieren que la inmunoterapia para la alergia alimentaria puede ayudar a incrementar la tolerancia a los alimentos. La inmunoterapia oral es útil en las reacciones mediadas por IgE, aunque está asociada con un riesgo de reacciones locales y sistémicas, por lo que debe llevarse a cabo en centros especializados bajo la supervisión de un especialista en este campo.

La educación es clave en el manejo de la alergia alimentaria y debe realizarse dirigida al paciente, a los familiares y a los cuidadores. En este sentido, la colaboración entre el especialista y el médico de Atención Primaria es fundamental.

Por último, cabe recordar que la alergia alimentaria es además una enfermedad dinámica, sobre todo en la infancia. Por lo que es importante realizar estudios a lo largo del tiempo para valorar la evolución de la enfermedad.

## 7. Bibliografía

- 1) ANTÓN GIRONÉS, M. (2015). «*Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), Tratado de Alergología 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 941-958.
- 2) BLANCO GUERRA, C. (2015). «*Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), Tratado de Alergología 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 1049-1070.

- 3) BROWN, S.G.A. (2004). «Clinical features and severity grading of anaphylaxis». *J Allergy Clin Immunol* 114, pp. 371-376.
- 4) CARDONA, V. (2016). «*Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA 2016*». Madrid: ESMON, S.A.
- 5) DE SILVA, D. (2020). «Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials». *Pediatr Allergy Immunol* 31(7), pp. 813-826.
- 6) EIGENMANN, P.A. (2019). «Food and drug allergy, and anaphylaxis in EAACI journals (2018)». *Pediatr Allergy Immunol* 30(8), pp. 785-794.
- 7) ESCUDERO DÍEZ, C. (2015). «*Tratamiento inmunomodulador de la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 1111-1129.
- 8) FERNÁNDEZ RIVAS, M. (2015). «*Epidemiología es historia natural de la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 959-968.
- 9) GARCÍA FIGUEROA, B.E. (2015). «*Alérgenos alimentarios*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 969-989.
- 10) GONZÁLEZ PÉREZ, A. (2021). «*Efectividad, tolerabilidad, evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes sensibilizados a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia específica*», tesis doctoral, Universidad de Murcia. URL: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/113983> [10/01/2022]
- 11) GUERRA PÉREZ, M.T. (2015). «Diagnóstico de la alergia en Atención Primaria, ¿para qué?» *Rev Pediatr Aten Primaria* 17 (24), pp. 65-75.
- 12) LONGO ARESO, M.N. (2015). «*Las reacciones de hipersensibilidad. El complemento*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 59-69.
- 13) MACÍAS IGLESIAS, E.M. (2018). «Alergia a los alimentos». *Pediatría integral*, vol. XXII, número 2 curso VI, pp. 30-37. URL: [https://cdn.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/04/Pediatria-Integral-XXII-2\\_WEB.pdf](https://cdn.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/04/Pediatria-Integral-XXII-2_WEB.pdf) [15/01/2022]
- 14) MATEO BORREGA, M. T. (2015). «*Prevención primaria y secundaria de alergia a alimentos; dietas de eliminación*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 1093-1110.

- 15) MURARO, A. (2014). «EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy». *Allergy* 69(5), pp. 590-601.
- 16) MURARO, A. (2014). «EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy». *Allergy* 69 (8), pp. 1008-1025.
- 17) PAJNO G.B. (2018). «EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy». *Allergy* 73(4), pp. 799-815.
- 18) SAMPSON, H. A.(2006). «Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium». *J Allergy Clin Immunol.* 2006 117, pp. 391-7.

## CAPÍTULO 3

### **ALERGIA A MEDICAMENTOS. CONCEPTOS BÁSICOS Y ACTITUD A SEGUIR POR EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA**

**J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ,  
BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ.**

*Servicio de Alergología. HU Clínico San Cecilio. Granada*

#### **1. Generalidades**

Las reacciones alérgicas a los medicamentos son reacciones impredecibles que se presentan en relación directa con la administración de un fármaco y que clínicamente pueden expresarse con distinta gravedad incluso con riesgo vital. El diagnóstico incluye pruebas de laboratorio, pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada o pruebas de provocación. Los procedimientos diagnósticos no tienen un gran valor predictivo, así que solo se deben realizar si en el pasado el paciente tuvo una reacción, para identificar el medicamento causante. De entrada, cuando se confirma la alergia a un medicamento, este se debe evitar en el futuro, incluyendo los fármacos relacionados estructuralmente con él. En el caso de que un fármaco resulte imprescindible, y a falta de tratamiento alternativo, se puede llevar a cabo una desensibilización al medicamento en cuestión. Como agentes causales de Alergia a fármacos se encuentran los antibióticos, la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los contrastes yodados para radiología, los anticonvulsivantes, ciertos antihipertensivos, colirios y hormonas,

fármacos quimioterápicos e incluso, de forma excepcional, los corticoides. La frecuencia se relaciona con su uso en la práctica clínica habitual.

## 2. Definiciones

Las reacciones alérgicas a fármacos entran a formar parte de un grupo de reacciones más amplio que estaría en relación con la administración de un fármaco. Según el Informe Técnico de la OMS número 425 y Directiva 93/39 de la UE la reacción adversa a fármacos se define como:

“Cualquier respuesta nociva no intencionada a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas”.

Desde la primera clasificación de Rawlins y Thompson en 1977, sucesivas actualizaciones distinguen dos tipos de Reacciones, A y B que se recogen en la Tabla 1.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), hasta el 80%, no responden a mecanismos inmunológicos, se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos del fármaco y, por ello, son previsibles o evitables. Este tipo de reacciones se denominan de tipo A, ejemplos de este tipo de reacciones son las relacionadas con la toxicidad, efectos colaterales o secundarios inmediatos, y teratogenicidad.

Las reacciones alérgicas a medicamentos se engloban en las de tipo B (no previsibles, no evitables) que solo suponen un 20% de todas las RAM y se deben a respuestas anómalas de una pequeña parte de la población. Pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune (Tabla 1).

Más recientemente El Consenso Internacional de alergia a fármacos recomienda el término reacción de hipersensibilidad (RH) para las reacciones adversas no previsibles que asemejan clínica de alergia, y se reserva el término de reacción alérgica (RA) cuando se demuestra que se produce por un mecanismo inmunológico, mediado por anticuerpos específicos células T (6).

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos.

<b>Reacción</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Tipo A: reacciones que pueden afectar a cualquier persona con dosis y exposición suficiente. Son predecibles a partir de las propiedades farmacológicas conocidas del fármaco</b>	
– Sobredosis	– Fallo hepático por paracetamol
– Efectos colaterales	– Náuseas y cefalea con metilxantinas
– Efectos secundarios o indirectos	– Candidiasis orales con corticoides inhalados
– Interacciones	– Elevación del nivel sérico de digital, con eritromicina
<b>Tipo B: reacciones de hipersensibilidad a medicamentos que se restringen a un pequeño grupo de población</b>	
– Intolerancia: efectos adversos dosis subterapéuticas	– Acúfenos, con un único comprimido de aspirina
– Idiosincrasia (farmacogenética): efecto no atribuible a propiedades farmacológicas, ni a respuesta inmune	– Anemia tras el uso de fármacos antioxidantes, en pacientes de deficiencia de G6PD
– Reacciones inmunológicas a medicamentos (alergia)	– Anafilaxia por antibióticos betalactámicos
<i>Modificada de: Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug Allergy. En: Middleton's Allergy Principles &amp; Practice, 7th ed, Adkinson NF, et al. (eds). Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1205-26.</i>	

### 3. Clasificación

Clínicamente las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son muy heterogéneas y comúnmente son clasificadas como inmediatas o no inmediatas/tardías dependiendo de su inicio durante el curso del tratamiento:

- Inmediatas: ocurren generalmente en la primera hora y pueden aparecer hasta 6 horas tras la administración (urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, clínica gastrointestinal aguda con dolor abdominal, vómito y diarrea, anafilaxia).
- No inmediatas/tardías: pueden ocurrir en cualquier momento tras la primera hora de administración, generalmente tras varios días de tratamiento y con frecuencia asociadas a un mecanismo alérgico dependiente de células T (urticaria retardada, erupción maculopapular, exantema fijo, vasculitis,



necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pústulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), exantema intertriginoso flexural simétrico o afectación órgano-específica).

En la Figura 1 se muestran la distribución en el tiempo de estos dos tipos de reacciones de hipersensibilidad. Se incluye, también la reacción “acelerada”, antiguamente considerada y que desde una vista fisiopatológica podría explicar la utilidad de algunas técnicas diagnósticas “in vivo” (lecturas tardías de pruebas cutáneas, patch-test, etc.).

Esta clasificación, considerada como de trabajo, es muy importante en la práctica clínica. En cualquier caso, una descripción precisa de la morfología y cronología es obligatoria, teniendo en cuenta además otros factores como: vía de administración, metabolismo del fármaco, presencia de cofactores o administración concomitante de otro fármaco lo cual podría acelerar o enlentecer el inicio o la progresión de la reacción (6).

Inmunológicamente, los fármacos son capaces de inducir todos los tipos de reacciones descritas por Gell y Coombs y revisadas por Pichler (14), pero las más comunes son las mediadas por células T e Inmunoglobulina E (Tabla 2).

Figura 1. Cronología de las Reacciones de Hipersensibilidad por fármacos.

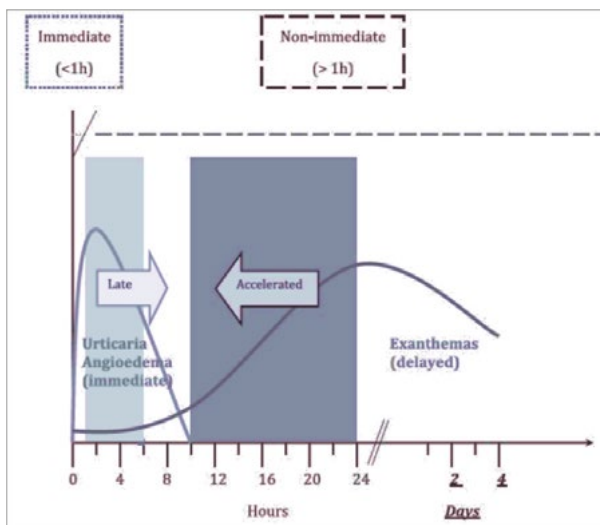


Tabla 2. Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas.

**Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas**  
Gell y COOMBS (1968) y revisada por Pichler (2003)

	Tipo	Mediado	Patogenia	Presentación clínica
	I	IgE	Degranulación de mastocitos y basófilos	<i>Urticaria, anafilaxia</i>
	II	IgG/IgM	Lisis celular	<i>Citopenias</i>
	III	IgG/IgM	Deposición de inmunocomplejos	<i>Vasculitis</i>
	IVa	IFN- $\gamma$	Activación de monocitos, macrófagos	<i>Eccema</i>
	IVb	IL-4, IL-5	Activación de eosinófilos	<i>Exantema maculopapuloso/buloso</i>
	IVc	Perforina, granzimaB	Citotoxicidad	<i>Exantema maculopapuloso/buloso/pustular</i>
	IVd	IL-8	Quimiotaxis y activación de neutrófilos	<i>Exantema pustuloso</i>

#### 4. Peculiaridades clínicas

Las manifestaciones típicas de las Reacciones Adversas (RRAA) por fármacos han sido ya referidas en el apartado anterior de clasificación, no obstante, existen dos situaciones que por su importancia o frecuencia es preciso destacar:

##### 4.1. Signos de gravedad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)

El abordaje del paciente con presunta RAM, en la fase aguda, implica los siguientes pasos: 1) realizar una historia completa de los medicamentos tomados (tipos, dosis, duración); 2) descripción detallada de los síntomas y signos y su evolución; 3) examen completo de la piel y las membranas mucosas y 4) búsqueda de signos de peligro / gravedad, que incluyen síntomas de alarma, así como algunos parámetros de laboratorio (Figura.2) (3).

Figura 2. Signos y síntomas de las RRAA.

Inicio súbito de síntomas multisistémicos	Descenso de presión arterial	Shock anafiláctico
Dificultad inspiratoria, disfonía, sialorrea		Edema laríngeo
Dolor cutáneo	Ampollas y bullas cutáneas	SJS/TEN
Lesiones en diana atípicas	Signo de Nikolsky	
Erosión de mucosa ( $\geq 2$ mucosas)	Alteración hematológica (leucopenia, trombopenia) Elevación de urea, creatinina	
Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Linfadenopatía ( $\geq 2$ localizaciones)	DRESS
Extensión cutánea $\geq 50\%$	Eosinofilia, linfocitos atípicos	
Edema centofacial	Elevación de transaminasas Proteinuria	
Pápulas purpúricas	Alteración hematológica (excluida trombopenia)	Vasculitis
Necrosis	Proteinuria, elevación de urea, creatinina Hipocomplementemia	

Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. Toxicology 2005. Pp. 201-207.

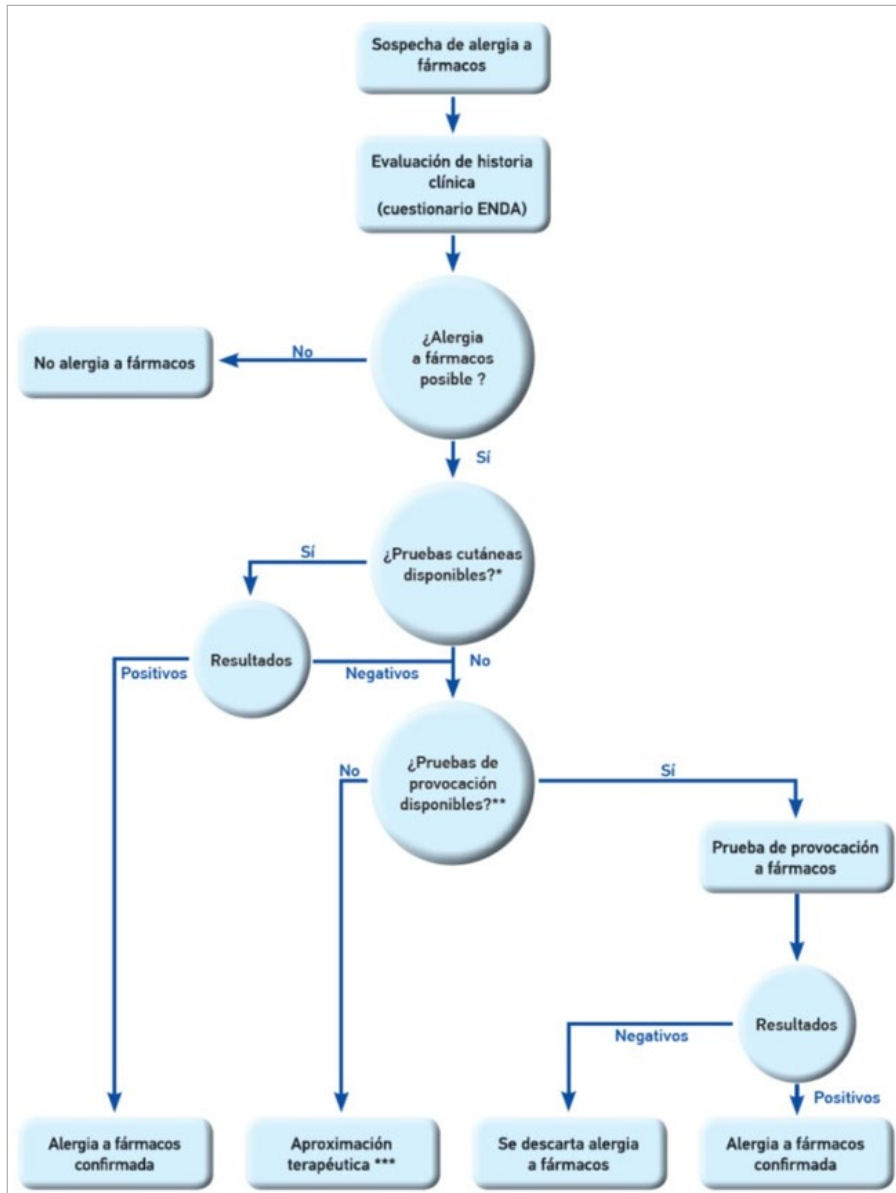
#### 4.2. Síndrome de hipersensibilidad a múltiples fármacos

Aproximadamente un tercio de los pacientes que consultan en una unidad de alergia a medicamentos informan de la implicación de más de un fármaco en su RAM y que en caso confirmación se correspondería con el conocido como Síndrome de hipersensibilidad múltiple a fármacos, el cual habrá que diferenciar la reactividad cruzada (debido a similitudes estructurales, metabolismo común vías o mecanismos farmacológicos), o de la exacerbación de una reacción en curso por el cambio temprano de la terapia a un fármaco nuevo. Otra situación que también tendríamos que excluir sería el síndrome de intolerancia que incluye a pacientes con intolerancia a tres o más medicamentos ni estructural ni farmacológicamente relacionados y sin confirmación después de la evaluación y posiblemente impulsado por la ansiedad del paciente.

### 5. Diagnóstico

El diagnóstico en alergia a fármacos se basa en la historia clínica, pruebas de laboratorio disponibles y pruebas in vivo (pruebas cutáneas y test de exposición controlada o prueba de provocación con fármaco) siguiendo el Algoritmo que propone el Consenso Internacional de Alergia Fármacos (ICON) (6). Figura 3.

Figura 3. Algoritmo Consenso Internacional de Alergia a Fármacos (ICON).



### **5.1. Historia clínica**

En base a los datos obtenidos de la anamnesis, se planteará el resto del estudio alergológico y la necesidad o no del mismo. Es fundamental la diferenciación entre reacción inmediata o tardía. Se debe obtener el máximo de información sobre los síntomas de la RAM, detallando la cronología de los síntomas sugerentes de alergia, los posibles fármacos implicados y los antecedentes del paciente. Un modelo para la historia clínica en sospecha de Alergia a Fármacos es el cuestionario ENDA, publicado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (7). En muchos casos la clínica es solo cutánea o acompañada de otros síntomas, siendo necesario conocer las características clínicas de las lesiones cutáneas, especial interés será identificar aquellos signos y síntomas de peligro / gravedad, así como algunos parámetros de laboratorio, recogidos en la Figura 2 y que condicionaran el procedimiento diagnóstico y en especial reexposición al fármaco.

### **5.2. Pruebas de laboratorio**

Salvo alguna excepción como la determinación de IgE Específica para los determinantes antigénicos de Penicilina G, la mayoría de los métodos biológicos disponibles carecen de sensibilidad, aunque se les supone alta especificidad (>90%). Los resultados deben interpretarse con precaución puesto que el resultado negativo no excluye la causalidad del fármaco ni el resultado positivo demuestra inequívocamente su implicación.

Durante la fase aguda de la reacción alérgica a un fármaco, la medición de histamina o triptasa pueden confirmar una participación de basófilos y mastocitos cualquiera que sea la causa de la desgranulación. Pruebas de activación de basófilos con lectura de citometría de flujo son prometedores y actualmente se encuentran en proceso de validación para ciertas drogas.

### **5.3. Pruebas cutáneas**

Son de utilidad tanto en su variante intraepidérmica o Prick-Test como en prueba intradérmica con lectura inmediata (15 minutos) en reacciones inmediatas; además, la prueba intradérmica en lecturas secuenciales (p.ej. 6, 24 o 48 horas) así como las epicutáneas, ayudan al diagnóstico de las reacciones tardías. Se deben

suspender previamente los antihistamínicos y corticoides. Se recomienda el Prick-Test para la detección inicial debido a su simplicidad, rapidez, bajo costo y alta especificidad. La prueba Intradérmica se realiza cuando el Prick-Test es negativo.

Las pruebas cutáneas deberían realizarse con los preparados comerciales disponibles para el estudio de reacciones de hipersensibilidad a Betalactámicos o con la forma inyectable intravenosa del fármaco implicado. Su sensibilidad y valores predictivos varían, dependiendo del fármaco culpable y la forma clínica de presentación. Parecen ser “buenos” para las reacciones a antibióticos betalactámicos, anestésicos relajantes musculares, sales de platino y heparinas, pero de moderada baja utilidad para la mayoría de los demás fármacos (5).

#### **5.4. Tests de Provocación**

Representan el “gold standard” para establecer o excluir la responsabilidad de la droga en la reacción de hipersensibilidad, sea esta mediada o no inmunológicamente.

Consiste en administrar el fármaco sospechoso, en dosis progresivamente crecientes y a intervalos fijos, hasta alcanzar la dosis terapéutica o aquella que produzca una reacción adversa.

No están exentos de riesgos y, por tanto, suelen estar restringidos a Servicios y Unidades especializadas con los medios necesarios y personal capacitado con experiencia para tratar las reacciones que puedan producirse. Se recomienda realizarlos, tras 4–6 semanas desde la reacción, en presencia de estabilidad clínica y ausencia de embarazo o enfermedad intercurrente grave.

Los Test de provocación esta contraindicados en reacciones no controlables o que pongan en peligro la vida: reacciones cutáneas Graves (SJS, TEN, DRESS, vasculitis, AGEP), alteraciones hematológicas u orgánicas y en caso de anafilaxia tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

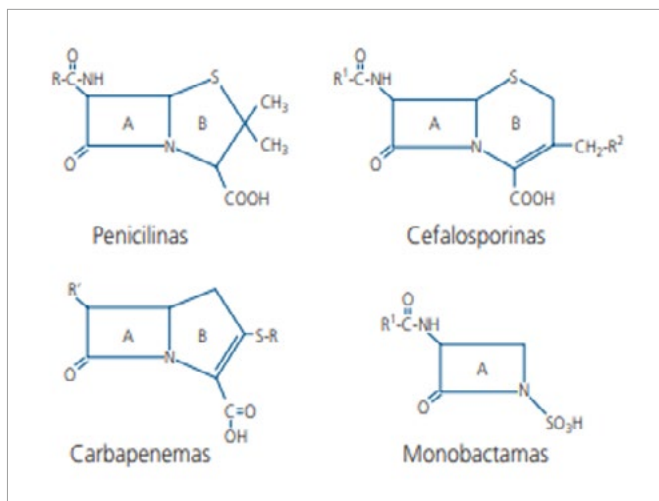
### **6. Alergia a antibióticos betalactámicos**

Los antibióticos betalactámicos (BL) son fármacos de primera elección para el tratamiento de numerosas infecciones bacterianas. Son causa frecuente de reacciones alérgicas a medicamentos, por un mecanismo inmunológico específico, aunque se desconoce su prevalencia e incidencia en la población general. En un

estudio realizado en población española, en el análisis de 1683 pacientes confirmados como alérgicos mostró que el diagnóstico más frecuente fue la hipersensibilidad múltiple a AINE (47,29%), seguido de las reacciones inmediatas a BL (18,12%), siendo la amoxicilina, combinada o no con clavulánico el BL más frecuentemente implicado (9)

Según su estructura química se clasifican en dos clases mayores, las penicilinas y las cefalosporinas, y en cuatro clases menores, monobactámicos, carbapenémicos, oxacefémicos y clavámicos. Se caracterizan por poseer un anillo común de cuatro carbonos denominado anillo betalactámico (A), que da nombre al grupo. Este anillo se funde con otro anillo, que en el caso de las penicilinas es una tiazolidina (B) de cinco carbonos, en las cefalosporinas es una dihidrotiazina (B) de cinco carbonos y para los carbapenémicos (B), un anillo de cinco carbonos. Los monobactámicos tan solo poseen un anillo, que es el BL (Figura 4). Todos los BL poseen al menos, una cadena lateral que es la responsable de las diferencias dentro de cada grupo, y algunos grupos como las cefalosporinas, carbapenemas y oxafemas poseen dos cadenas laterales. Estas diferencias en su estructura química es importante conocerlas, porque van a explicar que algunos den reacciones y otros puedan ser bien tolerados (18).

Figura 4. Estructura general de los grupos principales de antibióticos betalactámicos.



## 6.1. Mecanismos inmunológicos

Las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos pueden estar producidas por diferentes mecanismos inmunológicos, siendo las más frecuentes las mediadas por anticuerpos IgE específicos o por células T. Los BL, se consideran, inmunológicamente haptenos, al ser moléculas de bajo peso molecular necesitan unirse a moléculas transportadoras para inducir una respuesta inmunológica, por tanto, en las reacciones mediadas por anticuerpos IgE, los anticuerpos IgE específicos frente al fármaco se unen a receptores de alta afinidad (FCεRI) de la superficie de mastocitos tisulares y los basófilos circulantes, provocando la degranulación de estas células y la liberación de sus mediadores inflamatorios. En el caso de las reacciones mediadas por células T, la unión fármaco-molécula portadora interactúan con células T específicas a través de los receptores de las células T. Estas células liberan mediadores proinflamatorios y citocinas, las cuales atraen a monocitos, macrófagos y otras células T que son responsables de mediar la respuesta inflamatoria.

## 6.2. Manifestaciones clínicas

Los antibióticos BL provocan reacciones alérgicas inmediatas y no inmediatas o tardías. Las primeras aparecen dentro de la primera hora tras el consumo del fármaco y están mediadas por anticuerpos IgE específicos, y clínicamente se van a caracterizar por la aparición de urticaria con o sin angioedema, anafilaxia o choque anafiláctico. Las reacciones no inmediatas ocurren más de una hora después de la exposición al fármaco y pueden ser mediadas por células T. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la aparición de exantema maculopapular o urticaria, aunque pueden ser reacciones cutáneas y órgano específicas más graves.

En función del reconocimiento de las diferentes estructuras de los antibióticos BL las reacciones tanto inmediatas y no inmediatas se pueden clasificar en reacciones selectivas y con reactividad cruzada. Las reacciones selectivas son aquellas que habiendo tenido una reacción a un BL toleran otro BL con estructura química diferente. Los casos más frecuentes son las reacciones selectivas a Amoxicilina, es decir han presentado una reacción con este fármaco y toleran la administración de penicilina. También se ha descrito reacciones selectivas a cefalosporinas y ácido clavulánico (18).



### **6.3. Diagnóstico**

En el diagnóstico de las reacciones alérgica a BL, sigue siendo muy importante la realización de una historia clínica minuciosa y completa. El diagnóstico se completa con otros métodos diagnósticos.

#### ***6.3.1. Pruebas cutáneas***

En las reacciones inmediatas se comienza con la realización de una prueba intraepidérmica y, si la respuesta es negativa se sigue con una prueba intradérmica. En el caso de las reacciones no inmediatas se puede realizar una prueba Epicutánea.

Para realizar pruebas cutáneas disponemos de preparados estandarizados de referencia, los denominados determinantes antígenicos mayores PPL (benzylpeniciloil-poli-L-lisina) y menores (MDM) de la penicilina. En el caso del MDM el número de determinantes menores inicialmente incluidos era mayor, pero posteriormente se restringió a una mezcla de BP y ácido bencilpeniciloico (MDM, Diater, España). Recientemente solo se comercializa el determinante menor más estable, el ácido bencilpeniloico y se denomina DM, y el determinante mayor BP-OL, ambos reactivos de BP se denominan DAP (Diagnostic Allergy Penicilin, Diater) (18). También se realizan pruebas cutáneas con otros determinantes, siendo el más útil la Amoxicilina, el Ácido clavulánico y Cefalosporinas.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas utilizando todos los determinantes es de un 70% en las reacciones inmediatas y menor del 10% en las no inmediatas (13).

#### ***6.3.2. Pruebas de laboratorio***

Se realiza la cuantificación de anticuerpos IgE específicos frente a penicilina, amoxicilina y cefalosporinas. El método comercialmente disponible es el CAP-System que se basa en la detección de complejos hapteno-molécula-portadora-anticuerpo, que se revelan con fluorescente. El rango va de 0,35 a 100 KU/L, con un punto de corte de más de 0,35 KU/L para los resultados positivos y menor de 0,35 KU/L para los negativos (18).

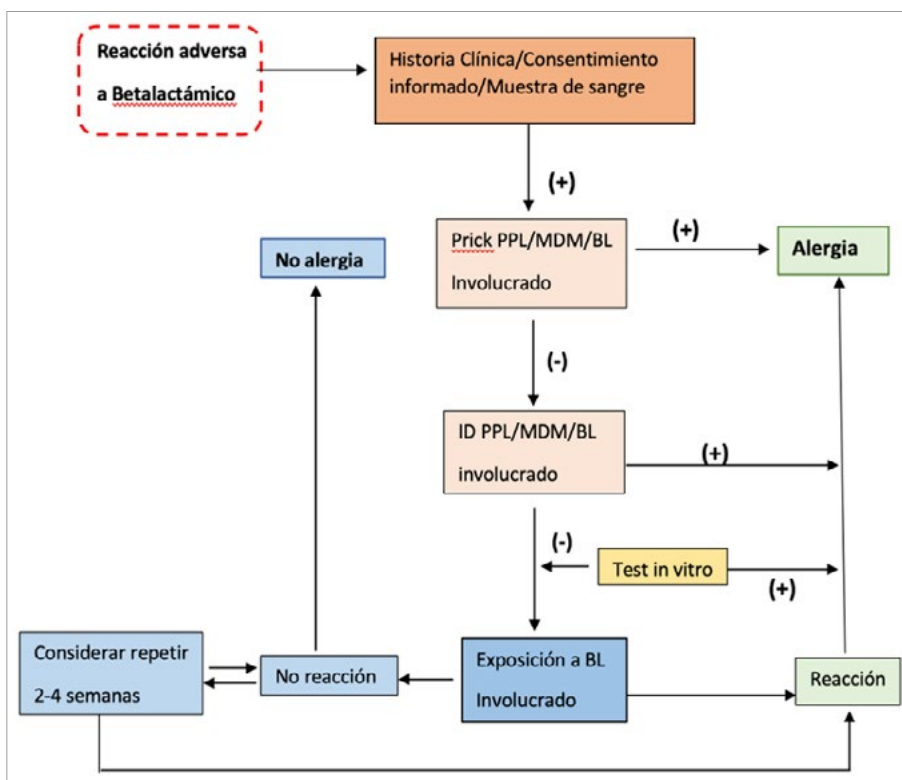
Disponemos de otros métodos de laboratorio como la prueba de activación de basófilos, útil en reacciones inmediatas y la prueba de transformación linfocitaria, indicada en el diagnóstico de reacciones no inmediatas. Estos dos últimos métodos no suelen ser usados en la práctica clínica habitual de las consultas de Alergia.

### 6.3.3. Prueba de exposición a simple ciego controlada con placebo

Dado que la sensibilidad de las pruebas cutáneas y los métodos in vitro disponibles en la actualidad no son óptimas, la prueba de exposición a simple ciego y controlada con placebo se convierte en la prueba para realizar el diagnóstico de una reacción alérgica. Siempre se debe realizar bajo un control médico y valorar el riesgo beneficio en la realización de la prueba.

En la Figura 5 se expone un algoritmo de diagnóstico en las reacciones alérgicas a BL.

Figura 5. Algoritmo para el diagnóstico de la alergia a betalactámicos.



#### **6.4. Reactividad cruzada**

La presencia de la cadena lateral en estos antibióticos permite explicar la reactividad cruzada entre penicilina y cefalosporinas. Se ha estudiado que la reactividad cruzada es de un 10% entre penicilinas y cefalosporinas con diferente cadena lateral y aumenta a un 30% cuando las cadenas laterales en posición R1 son idénticas. La reactividad cruzada con cefalosporinas de segunda y tercera generación es menor aún y esto es debido a la diferencia entre sus estructuras químicas. La reactividad cruzada entre penicilinas con derivados, como imipenem, meropenem y ertapenem es alrededor de un 1% en población adulta e infantil (15).

#### **7. Alergia a AINEs (Antinflamatorios No Esteroideos)**

En la actualidad los AINE son los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. En un estudio realizado en una población española alérgica a fármacos, el diagnóstico más frecuente fue el de la hipersensibilidad múltiple a AINE (47,29%) seguida de la alergia a antibióticos BL (9).

Según los mecanismos implicados, se han descrito dos tipos de reacciones de hipersensibilidad a AINE: reacciones mediadas por un mecanismo no inmunológico y reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico.

Las mediadas por un mecanismo no inmunológico, anteriormente denominadas de intolerancia o idiosincrasia, son las más frecuentes y, su patogénesis está relacionada con el mecanismo de acción de los AINE por inhibición de la COX-1- Este mecanismo provoca una alteración en el metabolismo de la síntesis de los eicosanoides, desencadena un aumento en la producción de leucotrienos, provocando inflamación y broncoespasmo. Todos los AINE con capacidad para inhibir la COX-1 son susceptibles de producir síntomas, existiendo reactividad cruzada entre ellos independientemente de su estructura química

Las reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico se conocen como selectivas, es decir, son limitadas a un AINE concreto o grupo de AINE, con una estructura similar, por lo que van a presentar una tolerancia a otros AINE con estructura diferente. El mecanismo inmunológico implicado puede ser humoral, mediado por anticuerpos IgE específicos, o celular mediado por células T efectoras.

## 7.1. Clasificación y manifestaciones clínicas

En 2013, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EACCI) propone una clasificación de las reacciones de hipersensibilidad por AINE (10). En la Tabla 3 se representa esta clasificación.

Tabla 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINE, de la EAACI, 2013.

Tipo de Reacción	Manifestación clínica	Cronología de la reacción	Enfermedad subyacente	Patrón de reactividad	Mecanismo implicado
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)	Asma/rinitis	AGUDA (inmediata o varias horas después)	Asma/ rinosinusitis	Reactividad cruzada (múltiple)	Inhibición COX-1
Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)	Habones y/o angioedema		Urticaria crónica		Inhibición COX-1
Urticaria/Angioedema inducido por AINE (UAIA)	Habones y/o angioedema		No patología crónica		Desconocido o Inhibición COX-1
Anafilaxia o Urticaria/Angioedema inducido por un AINE (UAAIUUA)	Habones/Angioedema /anafilaxia		No patología crónica	No reactividad cruzada (selectivo)	Mediado IgE
Reacción de hipersensibilidad no inmediata inducida por AINE (RHNIA)	Varios síntomas y órganos afectados	Tardía (>24h)	No patología crónica	No reactividad cruzada	Mediado por células T

Siguiendo esta clasificación, distinguimos 5 fenotipos, tres de ellos mediados por un mecanismo no inmunológico: la enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA), la enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA) y la urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA), y dos por un mecanismo inmunológico: la urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIUUA) y las reacciones de hipersensibilidad no inmediata inducidas por AINE (RHNIA).

- **La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA).** Se ha conocido como ASA-Triada, síndrome de Widal, Síndrome de Samter, Asma con Intolerancia a aspirina. Es un fenotipo caracterizado por presentar asma, rinitis, poliposis nasales y, con la toma de aspirina, u otros AINES inhibidores de la COX-1 presenta exacerbación de la sintomatología respiratoria. Es un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente.
- **Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA).** Se caracteriza porque los pacientes presentan una urticaria crónica y cuando toman AINE

se exacerba su urticaria. Presentan un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente.

- **Urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA).** En este caso, tras la toma de AINE presentan reacciones de urticaria y/o angioedema, pero a diferencia del anterior no tienen una urticaria de base. También presentan reacción a múltiples AINEs con estructura química diferente.

En las reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico, encontramos:

- **Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIUA).** Al tomar un AINE pueden presentar cuadro de urticaria/angioedema o una anafilaxia. En este caso la reacción se presenta por un único AINE o grupo de AINE con estructura química similar y toleran otros AINE con estructura química diferente.
- **Reacciones de hipersensibilidad no inmediata inducidas por AINE (RHNIA).** En estas reacciones el intervalo entre la exposición del fármaco y la aparición de la reacción puede superar las 24h. Se caracteriza porque presentan reacción a un AINE con estructura química similar y toleran otros AINE con estructura química diferente.

## 7.2. Diagnóstico

En el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE, la historia clínica es fundamental para identificar el fenotipo clínico e identificar si se trata de una reacción inmediata, aquella que ocurre en menos de 24h tras la exposición y, en el caso de los AINE suele ser entre 1 y 2 horas tras la toma del fármaco, o retardada que ocurren tras 24h de la exposición. En segundo lugar, nos permite identificar el AINE implicado, el motivo de administración, las manifestaciones clínicas (respiratoria, cutánea, sistémica) y la existencia de enfermedades concomitantes (rinitis crónica con o sin poliposis naso sinusal, asma, urticaria crónica espontánea). En tercer lugar, determinar los AINE tolerados previamente y tras la reacción y, de esta forma realizar una aproximación sobre el probable patrón de reactividad entre AINE.

### 7.2.1. Pruebas cutáneas

En las reacciones no inmunológicamente mediadas por AINE, las pruebas cutáneas no están validadas. En las reacciones de urticaria o anafilaxia por AINE

selectivo estarían indicadas estas pruebas cutáneas, siendo las pruebas con pirazonas con las que se tiene más experiencia (14)

### ***7.2.2. Pruebas de laboratorio***

Debido a los diversos mecanismos implicados en las reacciones a AINE, no existe una prueba in vitro que pueda ser aplicada a todos los tipos de reacciones por lo que su uso en la práctica clínica no suele ser habitual.

### ***7.2.3. La prueba de exposición controlada oral con AINE***

La prueba de exposición controlada con el AINE implicado se convierte en el patrón oro, para realizar el diagnóstico.

Existen varias indicaciones para realizar esta prueba de exposición: 1) historias poco sugestivas, donde la exposición con el AINE implicado confirma o descarta que sea el causante de esa reacción; 2) con otro AINE, generalmente Acido acetil salicílico, con el fin de confirmar o descartar la reactividad múltiple entre fármacos que inhiben la COX-1; y 3) para identificar AINE alternativos que sean bien tolerados por el paciente (11).

Estaría contraindicado realizar esta prueba de exposición cuando la reacción que se ha presentado sea de una anafilaxia, cuando no esté controlada la enfermedad concomitante y en situaciones que puedan agravar la exposición o el tratamiento en el caso de existir (embarazo, infecciones, etc.).

### ***7.2.4. Prueba de exposición controlada en los fenotipos cutáneos (ECEA, UAIA, UAAIUA)***

La prueba de exposición se realizará en función de la potencia de inhibición de la COX1 y COX2. De esta manera, comenzaremos por aquellos AINE inhibidores selectivos de la COX2 (Etoricoxib, Celecoxib), seguiremos con los AINE inhibidores preferenciales de la COX2 (como el caso del Meloxicam), a continuación, se administrará un AINE débil inhibidor de ambas isoformas (Paracetamol) y finalizaremos con los potentes inhibidores de COX 1 y COX2. En el caso de la ECEA, lo recomendable es realizarlo cuando el paciente ya no presente la urticaria crónica, pero en aquellas situaciones en las que no sea posible se puede realizar con el antihistamínico que controla su urticaria.

### ***7.2.5. Prueba de exposición controlada en el fenotipo respiratorio (EREA)***

En la enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, si la historia es sugestiva, generalmente no se recomienda realizar, de forma sistemática, la prueba de exposición controlada con inhibidores potentes de la COX-1, ya que esta prueba presenta una alta probabilidad de producir una reacción respiratoria grave.

Las indicaciones para realizar una prueba de exposición con AINE en una sospecha de EREA, serían: 1) una historia sugestiva de EREA basada en la existencia de reacciones históricas a 1 o más AINE; 2) presencia de asma bronquial y/o rinosinusitis crónica y/o poliposis nasal, a pesar de la ausencia de una historia sugestiva de reacciones a AINES; y 3) como parte de procedimiento de una desensibilización a aspirina en una EREA confirmada.

Hay dos tipos de exposición controlada en la EREA, en función que la ruta de administración sea oral o inhalada (nasal y bronquial). La prueba de exposición oral, inhalatorio bronquial y nasal con aspirina no difieren significativamente en cuanto a sensibilidad y especificidad.

## **8. Desensibilización a fármacos**

La desensibilización se ha definido como el procedimiento que altera la respuesta inmune de un paciente alérgico a un medicamento, produciendo una tolerancia temporal, que permite que el enfermo pueda recibir, de forma segura, el fármaco al que es alérgico.

La desensibilización es un procedimiento seguro y efectivo, que se realiza tanto para las reacciones mediadas por IgE, como para aquellas reacciones por un mecanismo independiente de IgE.

Consiste, básicamente, en administrar el fármaco en cantidades inicialmente muy bajas y progresivamente crecientes, hasta alcanzar la dosis terapéutica en un periodo de tiempo corto, que oscila entre unas horas y varios días. Se consigue la desensibilización cuando el paciente tolera la administración repetida de esta dosis hasta completar el ciclo de tratamiento requerido en cada caso. Se considera que la desensibilización pierde su efectividad al suspender el fármaco por un periodo superior a 48 horas o dos veces la vida media del fármaco.

Los mecanismos celulares y moleculares a través de los que se induce la tolerancia temporal durante la desensibilización no han sido totalmente establecidos.

Se conoce que los mastocitos son las células dianas, así se ha observado que, tras alcanzar una desensibilización eficaz, hay una disminución o una negatividad en las pruebas cutáneas con el fármaco implicado, lo que confirma la abolición temporal de la respuesta alérgica del individuo (1).

La desensibilización estará indicada en aquellos casos en el que el tratamiento es necesario y no existe medicación alternativa y adecuada. Se puede realizar con numerosos fármacos, desde antibióticos, AAS, fármacos antirretrovirales, antineoplásicos, anticuerpos monoclonales. Existen diversos protocolos de desensibilización que se irán adaptando según el fármaco implicado.

En las reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos incluyendo los anticuerpos monoclonales, considerados como fármacos de primera línea, la desensibilización ha permitido que sean administrados a pesar de haber presentado esta reacción. Dentro de los agentes antineoplásicos, los más frecuentemente implicados son las sales de platino, los taxanos y doxorubicina. Otros como ciclofosfamida, gemcitabina, fluorouracilo raramente están involucrados en estas reacciones. Se han descrito diferentes protocolos que usan diferentes diluciones, incremento de dosis y premedicación. En general todos son bien tolerados (17).

La desensibilización con aspirina es recomendada en las guías en pacientes con EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) y en los casos de urticaria/angioedema inducido por AINE, en los que es necesario administrar un AINE como tratamiento antiagregante, antiinflamatorio o analgésico. En la EREA estará indicado en aquellos pacientes que necesiten dosis altas de corticoides orales para alcanzar el control de la enfermedad o que hayan sido sometidos a numerosas cirugías previas de senos paranasales. La desensibilización consiste en la administración dosis progresivamente crecientes de aspirina hasta una dosis de 350 a 650mg sin provocar una reacción (2-8).

## **9. Papel del médico de atención primaria en alergia a medicamentos**

### **9.1. Durante la fase aguda de la reacción adversa a fármacos**

En los casos de anafilaxia como expresión clínica de la RA por fármacos, debe tratarse de forma rápida y adecuada (16), se suspenderán todos los fármacos sospechosos y la medicación “menos necesaria”. Las recomendaciones de las guías de



manejo de la anafilaxia incluyen el uso precoz de la adrenalina como fármaco más eficaz. La vía intramuscular es la de elección, obtiene unas concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la vía subcutánea (8) con mayor margen de seguridad que la administración intravenosa.

Las medidas de prevención de nuevas RRAA con fármacos incluyen la emisión de un informe clínico especificando el(los) agente(s) sospechoso(s), la inserción de la “alergia” en la historia clínica electrónica, la elaboración de una lista de medicamentos a evitar, así como una lista de posibles alternativas

## 9.2. Estudio Alergológico de las Reacciones Adversas a Fármacos

En nuestro medio, la alergia a medicamentos es uno de los motivos más frecuentes de consulta especializada (>30% en Servicios de Alergología de la Red Pública), el alto consumo de recursos asistenciales en su abordaje hace necesario establecer una serie de recomendaciones para la derivación de pacientes desde Atención Primaria, en aquellas situaciones que puedan beneficiarse de este tipo de estudios (6).

Cuando derivar a Alergología:

- Reacciones de hipersensibilidad (inmediatas o tardías), a fármacos necesarios sin alternativa terapéutica válida y cuya relación riesgo/beneficio sea positiva y preferentemente con:
  - > Betalactámicos
  - > AINEs
  - > Anestésicos locales y algunos generales, pero no como screening
  - > Medios de contraste radiológico
  - > Quimioterápicos
- Con otros grupos farmacológicos, dependerá de las necesidades médicas individuales de cada paciente.

Cuando **NO** derivar a Alergología:

- Aquellos casos sin sospecha de hipersensibilidad a fármacos.
- Sintomatología no compatible
- Cronología no compatible
- Tolerancia posterior al fármaco
- Reaparición de la reacción sin la administración del fármaco
- Otros diagnósticos alternativos (erupción por herpes virus, urticaria crónica, etc.)
- Screening en sujetos sin antecedentes de reacción adversa al fármaco

## 10. Bibliografía

- 1) AUDICANA BERASATEGUI, M.T., TORNERO MOLINA, P., ORTEGA RODRÍGUEZ, N. R., ROSADO INGELMO, R. (2016). «Prevencción y tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por los fármacos. Desensibilización», Tratado de Alergología, t. IV, Madrid: Ergon Ediciones, pp. 1465-94.
- 2) BERGES-GIMENO, M. P., SIMON, R. S., STEVENSON, D. D., (2003). «Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease», J Allergy Clin Immunol 111, pp. 180-186.
- 3) BIRCHER, A. J. (2005). «Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity» Toxicology 209, pp. 201–207.
- 4) BIRCHER, A. J. SCHERER HOFMEIER, K. (2012). «Drug hypersensitivity reactions : Inconsistency in the use of the classification of immediate and non-immediate reactions», J Allergy Clin Immunol 129, pp. 263–264.
- 5) BROCKOW, K., GARVEY, L. H., ABERER, W., ATANASKOVIC-MARKOVIC, M., BARBAUD, A., BILO, M.B., et al. (2013). «Skin test concentrations for systemically administered drugs», ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position, Allergy 68, pp. 702–712.
- 6) DEMOLY, P., ADKINSON, N. F., BROCKOW. K., CASTELLS, M., CHIRIAC, A.M., GREENBERGER, P.A., et al. (2014). «International Consensus on drug allergy», Allergy 69, pp. 420-37.
- 7) DEMOLY, P., KROPF, R., BIRCHER, A., PICHLER, W. J., (1999). «Drug hypersensitivity : questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity». Allergy 54, pp. 999–1003.
- 8) DE LUCA, G., VERDOIA, M., BINDA, G., SCHAFFER, A., SURYAPRANATA, H., MARINO, P. (2013). «Aspirin desensitization in patients undergoing planned or urgent coronary stent implantation. A single-center experience», Int J Cardiol 167, pp. 561-563.
- 9) DOÑA, I. et al. (2012). «Drug Hypersensitivity Reactions : Response Patterns, Drug Involved, and Temporal Variations in a Large Series of Patients», J Investig Allergol Clin Immunol 2, pp. 363-56.
- 10) KOWALSKI M.L., ASERO, R., BAVBEK, S., LÓPEZ, B. N., BOCHENEK, G., et al. (2013). «Classification and practical approach to the

- diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Allergy* 68, pp. 1219-1232.
- 11) KOWALSKI, M. L., KOWALSKI, J. S., MAKOWSKA, M., SÁNCHEZ, B., BAVBEK, G., BOCHENEK, J., BOUSQUET, P., BOUSQUET, G., CELIK, P., DEMOLY, E. R., GOMES, E., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, A., ROMANO, M., SANCHEZ-BORGES, M., SANZ, M. J., TORRES, A., DE WECK, A., SZCZEKLIK, K. (2011). «Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management : review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA», *Allergy* 66, pp. 818–829.
  - 12) MARTIN, H., BEATRICE, J.S., KLAUS, P., BARBARA, B., KARL, G., FÁTIMA, F., HERWIG, E. AND CHRISTOF E. (2003). «Ig E-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone», *J Allergy Clin Immunol* 111, pp. 882-888.
  - 13) PADIAL, A., et al. (2008). «Non immediate reactions to betalactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test», *Clin Exp Allergy*, vol. 38, pp. 229-233.
  - 14) PICHLER, W. J. (2003). «Delayed drug hypersensitivity reactions», en *Ann Intern Medicine* 139, pp.683–693.
  - 15) ROMANO, A., VIOLA, M., GUEANT-RODRIGUEZ, R.M., et al. (2006). «Tolerability of imipenem in patient with immediate hyperseisitivity to penicilins», *N Eng J Med*, vol. 354, pp. 2835-2837.
  - 16) SIMONS, F.E. ARDUSSO, L. R. BILO, M.B. DIMOV, V. EBISAWA, M. EL-GAMAL, Y. M. et al. (2012). «World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12, pp. 389–399.
  - 17) SIMONS, F.E.R. GU, X. SIMONS, K.J. (2001). «Epinephrine absorption in adults : intramuscular versus subcutaneous injection», *J Allergy Clin Immunol* 108, pp. 871.
  - 18) TORRES JAÉN, M. J., MORENO RODILLA, E., MOYA QUESADA, M. C., LÓPEZ, N. B., AUDICANA BERASATEGUI, M.T. (2016). *Alergia a los antibióticos betalactámicos, Tratado de Alergología*, t. IV, Madrid: Ergon Ediciones, pp. 1495-1514.
  - 19) VEGA, A., JIMENEZ-RODRIGUEZ, T.W., BARRANCO, R., BARTRA, J., DIÉGUEZ, M.C., DOÑA, I., FERNÁNDEZ-RIVAS, M.,

GANDOLFO-CANO, M., GASTAMINZA-LASARTE , G., GONZÁLEZ-MANCEBO, E., DE LA HOZ CABALLER, B., SÁNCHEZ-MORILLAS, L., TORRES, M.J., BERGES-GIMENO, M.P., MUÑOZ-CANO, R. (2021). «Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy : Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization», J Investig Allergol Clin Immunol, vol. 31, pp. 364-384.

## CAPÍTULO 4

# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

ALFONSO MIRANDA PÁEZ  
*Alergólogo de Hospital Quirón Málaga*

### 1. Introducción

Para entrar en materia, empezaré por decir que la alergia a veneno de Himenópteros (avispas, abejas.), es un problema relativamente frecuente, pudiendo verse afectada por reacciones sistémicas alrededor del 0,3 y 7,5% de la población europea, y teniendo en cuenta que en un porcentaje no despreciable estas reacciones pueden ser graves, incluso en algún caso, letales, el conocimiento de esta patología en Atención Primaria (AP) es importante, más aun porque con tratamiento inmunoterapico específico (vacuna de veneno), del cual en la actualidad disponemos, estas reacciones se podrían evitar, consiguiendo que los pacientes afectados, tolerasen futuras picaduras.

Se estima que entre el 56,6-94,5% de la población general, alguna vez a lo largo de toda la vida, es susceptible de padecer al menos en alguna ocasión una picadura de abeja o avispa, siempre dependiendo de vivir en áreas rurales, o urbanas. La mayoría de ellos no se sensibilizan, y solo entre 30-40 % desarrollan anticuerpos IgE contra componentes proteicos del veneno inoculado por estos animales, aunque en la mitad de los casos en los 2-3 años siguientes, esos anticuerpos desaparecen, en ausencia de nuevo estímulo (repicaduras). Conociendo estos

datos podemos decir que en la población general 1-2 de cada 10 personas que hubiesen padecido picaduras, podrían producir IgE contra veneno de himenópteros, la mayoría padecerían, reacciones locales, y una minoría reacciones sistémicas. Ahora bien, en grupos especialmente expuestos como los apicultores y sus familiares, incluso vecindario cercano, el nivel de sensibilización puede alcanzar el 36%.

En un estudio realizado en el sureste de España, en población rural, mediante cuestionario, pruebas cutáneas y determinación de IgE específica, se detecto una prevalencia del 2,3% de reacciones sistémicas, datos que no difieren mucho de lo ya mencionado para población europea. En los apicultores la tasa de reacciones sistémicas es más elevada, pudiendo llegar al 42%. (1,2,3,31)

### **1.1. Los Himenópteros**

Son invertebrados artrópodos pertenecientes a la clase de los insectos. El nombre de este orden de insectos, Hymenoptera, procede del griego (“hymen”, membrana y “pteros”, alas) y que, en consecuencia, significa “alas membranosas”, y una característica fundamental de estos, el tener su aparato ovopositor, transformado en aguijón, utilizándolo como mecanismo para su defensa. Los himenópteros están constituidos por tres grandes superfamilias: las abejas (Apidae), las avispas (Vespinae) y las hormigas (Formicidae), todos ellos suman alrededor de 200.000 especies. Las tres superfamilias pueden provocar reacciones alérgicas graves en el ser humano. En Europa los mayoritariamente responsables de reacciones alérgicas son los véspidos (avispas) y los ápidos (abejas y abejorros), presentando notables diferencias entre si. Los véspidos son carnívoros, especialmente en la nutrición de sus larvas, mientras que los ápidos optan por la alimentación vegetariana aprovechando el néctar y el polen de las flores. El aguijón de las avispas es liso, con lo que un mismo individuo puede picar varias veces, cosa que no ocurre con las abejas, en estas es aserrado y permanece en el punto de picadura una vez clavado, aunque hay que decir que a veces las avispas también dejan clavado su aguijón, aunque es poco habitual; obviamente las hembras son las que pueden picar, los machos no. Normalmente tanto las avispas como las abejas inoculan alrededor de 50 microgramos de veneno en una picadura.

La abeja de la miel (*Apis mellifera*) es un insecto muy evolucionado que vive en sociedad, formando colmenas, donde hay una hembra conocida como reina, que es la madre de todas las abejas, unas 30.000 o 60.000 obreras, dependiendo de la época del año, y un pequeño número de machos o zanganos, que como ya se

ha comentado no tienen aguijón; las obreras tiene entre otras , la función de criar a los miembros jóvenes, para lo que producen cera con la que fabrican el panal, y miel como alimento, que elaboran recolectando polen, de flor en flor, contribuyendo además de manera importante a la polinización de las plantas.

Tabla 1. Taxonomía del orden de insectos himenoptera.

Superfamilia	Familia	Subfamilia	Género	Subgénero	Especies	Nombre común
Apoidea	Apidae	Apinae	Apis		<i>Apis mellifera</i>	Abeja de la miel
			Bombus		<i>Bombus spp.</i>	Abejorro
		Anthophorinae	Xilocopa		<i>Xilocopa spp.</i>	Abejorro
Vespoidea	Vespidae	Vespiniae	Vespula Thomson	Véspula	<i>Véspula germanica</i> <i>Vespula vulgaris.</i>	Avispa terriza
				Dolichovéspula	<i>Dolichovéspula arenaria</i> <i>Dolichovéspula maculata.</i>	
			Vespa	<i>Vespa crabro</i> <i>Vespa orientalis</i>	Avispón	
		Polistinae	Polistes	<i>Polistes dominula</i> <i>Polistes gallicus</i> <i>Polistes exclamans</i> ...etc.	Avispa de tejado, tabarro	
Formicoidea	Formicidae	Formicinae			<i>Solenopsis invicta</i> <i>Solenopsis richteri</i>	Hormiga de fuego

Los abejorros o *Bombus* pertenecen a la superfamilia de las abejas y son de mayor tamaño (2-3 cm). Se utilizan en agricultura para la polinización de verduras en los invernaderos. Otro tipo de abejorro, más frecuente en zonas costeras, es la *Xilocopa violacea*, llamada así por su color oscuro violáceo; suelen hacer nidos de pocos individuos en cañas huecas situadas en playas o arroyos, incluso en desagües de aparatos de aire acondicionado. (4)



Abeja (*Apis mellifera*).  
(Cortesía del Dr. Salvador Fernández Meléndez)



*Bombus terrestris*.  
(Cortesía de D. Javier Rubia)

Los géneros de vespídeos más abundantes y relevantes desde el punto de vista alérgico, son el genero *Vespa* (avispones), el genero *Vespula*, y el genero *Polistes*. Dentro de los apidos, los géneros más importantes son *Bombus* (abejorros) y, sobre todo, *Apis mellifera*, abeja de la miel. Aunque hay descritas más de 15.000 especies de avispas, solo algunas son con mucho las que tenemos en nuestro entorno geográfico. A inicios de la primavera aparecen los polistes, concretamente *Polistes dominula* (PD), que podemos encontrar en charcas, fuentes, piscinas...; no son agresivos y sus picaduras son accidentales, por pisarlos en el entorno de una piscina, o cosas similares; morfológicamente se distinguen de otras avispas por estrechamiento en el abdomen; su vuelo es muy característico, lento y con las patas traseras colgando; son denominados habitualmente “tabarros”; forman pequeñas colmenas o “tabarreras” de 20-30 o más individuos, asentadas en cornisas de casas etc...



Colmena de tabarros (*Polistes dominula*).  
(Cortesía del Comité de Himenópteros SEAIC).



*Vespula germanica*.  
(Cortesía del Dr. Salvador Fernández Meléndez).



Los tabarros suelen acabar su ciclo vital, y en consecuencia desaparecer a primeros de agosto. Hay otra especie frecuente de tabarro, *Polistes gallicus*, casi indistinguible morfológicamente del anterior, incluso se sabe que a veces comparten las mismas colmenas.



*Polistes dominula*.  
(Cortesía del Comité de Himenópteros SEAIC).



*Vespula germanica*.  
(Cortesía de D. Alfonso Miranda Román).

Las Véspulas son más agresivas, pudiendo acudir donde haya comida para alimentarse; entre estas y polistes hay rasgos muy fáciles de diferenciar; así, los polistes tienen en la parte de dibujo en su abdomen, fondo negro y dibujos amarillos, un estrechamiento suave y progresivo, mientras que en las véspulas es muy marcado y brusco, y el dibujo al revés, negro sobre fondo amarillo. Las dos especies más frecuentes en Europa, son *Vespula germanica* (VG) y *Vespula vulgaris* (VV), casi idénticas morfológicamente y en cuanto a componentes de sus venenos. Es una avispa menos urbana y más rural, formando colmenas en el suelo 3-4000 individuos, por lo que se las conoce como “terrizos”. Aparecen a primeros de agosto y se adaptan mejor a los cambios climatológicos, de tal manera que suelen vivir hasta entrado el invierno.

En términos generales los polistes son mucho más frecuentes en el sur de Europa, disponiendo de pocos datos acerca de su existencia en centro y norte europeos, mientras que las véspulas sí son las avispas de esas áreas geográficas. En publicaciones anglosajonas podemos encontrar que las véspulas se las denomina “yellow jacket” y a los polistes, “wasp” o “paper wasp” (avispa papelera).

Hay otros véspidos en la Península cuya importancia clínica es de menor relevancia; así, por ejemplo, el *Sceliphron spirifex*, descrito en Málaga y provincias del

sudeste, es una especie solitaria, originaria del sudeste asiático, que se puede ver de primavera a finales de verano; realmente pese a su morfología más similar a avispa, es un apoideo. Otra avispa encontrada es el *Phylantus Triangulum*, que al igual que la anterior son depredadores de otros himenópteros. En los dos últimos años, ha aparecido otra avispa, también procedente Asia, en el norte de España, la *Vespa velutina*, depredadora de abejas, y que ha causado estragos en la apicultura de aquellas zonas. En sierras del sudeste peninsular hay *Vespa crabro*, que es una avispa de tamaño algo mayor, también conocida como “avispon”; forman colmenas pequeñas en troncos de arboles huecos; son agresivas y depredadoras de otras avispas.(5,6,7)



*Sceliphron spirifex.*  
(Cortesía de D. Alfonso  
Miranda Páez).



*Vespa crabro.*  
(Cortesía de D. Javier Rubia).

Algunas especies de hormigas como la *Solenopsis invicta*, son responsables de reacciones graves en el continente americano. En Málaga se describió un caso de reacción sistémica grave en una empleada de un vivero que había manejado maderas importadas de Sudamérica, que traían algunas de estas hormigas, siendo por el momento el único caso de inmunoterapia con este insecto descrito en continente europeo.(8)

## 1.2. Mecanismos inmunopatogénicos

Las hembras de las avispas y las abejas al clavar su aguijón, inoculan su veneno, rico en aminas, enzimas y otras proteínas que, en la mayoría de casos, produce una reacción toxica no inmunológica, local y más o menos intensa y en una pequeña proporción de personas que padecieron picaduras se producen anticuerpos

(IgE), generándose una respuesta del tipo hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE; esta IgE específica producida por las células B, previa participación en el proceso, de células presentadoras de antígeno y linfocitos T, se fija por su fracción no variable a los receptores específicos de alta afinidad localizados en mastocitos y basófilos, y en una segunda picadura, las proteínas del veneno se combinan con estos anticuerpos IgE, y ocasionan la desgranulación del mastocito, y basófilos, y la liberación de histamina, triptasa y otros muchos mediadores responsables directos o indirectos de la reacción alérgica.

El veneno de abeja fue el primero en ser estudiado, detectándose una proteína de 14 KD, contra la que más del 95% de los pacientes alérgicos, producen IgE específica, que corresponde a una Fosfolipasa A2 (Api m1) siendo considerado en consecuencia el Alérgeno mayor. (9,10). La melitina (Api m4) constituye hasta el 50% del peso en seco del veneno de abeja, siendo muy importante, porque si bien es menos alérgico, es más tóxico, dado que degrana mastocitos y plaquetas. La última proteína considerada alérgeno en el veneno de abeja es la Icarapina (Ap m10).

La similitud entre el veneno de abeja y el de *bombus* es escasa, de tal manera que las Fosfolipasas de ambos tienen poco en común en referencia a su secuencia de aminoácidos.

Los pacientes alérgicos a veneno de *véspidos*, en su mayoría la IgE que producen va dirigida contra el antígeno 5 o la Fosfolipasa, en los alérgicos a polistes Pol d1 es responsable del 87% de sensibilizaciones, y Pol d5 del 72%, sucediendo al revés con la sensibilización a *véspula*, Ves v5 82.98% y Ves v1 39.66%.

En la Tabla 2, se describen más detalles de los alérgenos más relevantes en la actualidad, de los tres himenópteros más frecuentes causantes de reacciones alérgicas, abeja, *véspula* y polistes. (11)

En el veneno de los *véspidos* existe un importante nivel de reactividad cruzada entre sus alérgenos, aún así es fundamental intentar hacer diagnóstico molecular; las distintas especies de polistes guardan una muy intensa similitud, sobre todo si nos referimos al Antígeno 5, que es prácticamente idéntico en todas ellas, no ocurriendo lo mismo con la Fosfolipasa, que puede marcar diferencias de unos a otros polistes, siendo importante la diferencia existente entre el veneno de los polistes del continente americano, como el Polistes exclamans, probablemente el mejor caracterizado de ellos, y usado en diagnóstico e inmunoterapia, incluso en la actualidad, y el Polistes dominula, europeo por excelencia.

Tabla 2. Alérgenos de los 3 himenópteros mas relevantes .

BARBER ET AL.


 WILEY | 3645
TABLE 2 Characteristics and significance of Hymenoptera venom allergens available for routine CRD (modified according to<sup>132</sup>).

Allergen	Sensitization rate <sup>a</sup>	Available for routine CRD	Significance
<b>Honeybee venom (<i>Apis mellifera</i>)</b>			
<b>Api m 1</b> Phospholipase A2	57%–97%	S <sup>1-3</sup> , M <sup>4-6</sup>	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization
<b>Api m 2</b> Hyaluronidase	28%–60%	S <sup>1-3</sup> , M <sup>4</sup>	Due to limited cross-reactivity with Ves v 2 and Pol d 2 in the absence of CCDs, potential marker for HBV sensitization**
<b>Api m 3</b> Acid phosphatase	28%–63%	S <sup>1</sup>	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization; Valuable marker allergen to diagnose HBV allergy in Api m 1-negative patients
<b>Api m 4</b> Melittin	17%–54%	M <sup>6</sup>	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization; Putative marker allergen for severe VIT side effects
<b>Api m 5</b> Dipeptidyl peptidase IV	16%–70%	S <sup>1</sup>	High cross-reactivity with Ves v 3 and Pol d 3 prevents its use as marker allergen***
<b>Api m 10</b> Icarapin	35%–73%	S <sup>1,3</sup> , M <sup>4,5</sup>	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization; Valuable marker allergen to diagnose HBV allergy in Api m 1-negative patients; Dominant Api m 10 sensitization is a putative marker for risk of VIT failure
<b>Yellow jacket venom (<i>Vespa vulgaris</i>)</b>			
<b>Ves v 1</b> Phospholipase A1	39%–66%	S <sup>1</sup> , M <sup>4,5</sup>	Marker allergen for YJV sensitization; Allows discrimination between YJV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Pol d 1 prevents its use as marker allergen to discriminate between YJV and PDV sensitization
<b>Ves v 5</b> Antigen 5	82%–98%	S <sup>1-3</sup> , M <sup>4,5</sup>	Marker allergen for YJV sensitization; Allows discrimination between YJV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Pol d 5 prevents its use as marker allergen to discriminate between YJV and PDV sensitization
<b>European paper wasp venom (<i>Polistes dominula</i>)</b>			
<b>Pol d 1</b> Phospholipase A1	87%	M <sup>4</sup>	Marker allergen for PDV sensitization; Allows discrimination between PDV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Ves v 1 prevents its use as marker allergen to discriminate between PDV and YJV sensitization
<b>Pol d 5</b> Antigen 5	72%	S <sup>1</sup> , M <sup>4,5</sup>	Marker allergen for PDV sensitization; Allows discrimination between PDV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Ves v 5 prevents its use as marker allergen to discriminate between PDV and YJV sensitization

Abbreviations: CCDs, cross-reactive carbohydrate determinants; CRD, component-resolved diagnostics; HBV, honeybee venom; M, multiplex sIgE assay system; PDV, *Polistes dominula* venom; S, singleplex sIgE assay system; YJV, yellow jacket venom.

<sup>1</sup>Thermo Fisher Scientific.

<sup>2</sup>Siemens Healthcare Diagnostics.

<sup>3</sup>Dr. Fooke Laboratories.

<sup>4</sup>Euroimmun.

<sup>5</sup>Macro Array Diagnostics.

<sup>6</sup>Faber test (different suppliers).

<sup>a</sup>Defined by different immunoassays and in different patient populations. Sensitization rates are referenced in the main text.: \*\*Cross-reactivity with Ves v 2 and Pol d 2 is possible.; \*\*\*Api m 5 monosensitization may occur in HBV-allergic patients.

Entre las proteínas de veneno de *Dolicovéspula*, *Polistes* y *Vespula* hay un importante pericido (entre 60 -70 %) alérgico entre su Antígeno 5, la Hialuronidasa, y también menos en lo referente a las Fosfolipasas. Entre *Vespa crabro*, *Polistes dominula* y *Véspula germanica* hay menor grado de reactividad cruzada. Aunque no es lo más habitual, hay pacientes que son monosensibles a un solo véspido. (11,12,13,14)

Puede coexistir en el mismo paciente sensibilidad a veneno de abeja y véspidos, pero reactividad cruzada entre ambos no. Como ya he comentado uno de los componentes del veneno de avispas y abejas, son los azucares, como la fucosa, que hoy día sabemos que generan respuesta inmune, con producción de IgE contra estos carbohidratos que son comunes en estos venenos. Es un notable factor de confusión a veces. (15,16,17)

### **1.3. Manifestaciones clínicas y Diagnóstico**

Como ya ha sido comentado, en la mayor parte de los individuos alérgicos a estos venenos, lo habitual suele ser una inflamación local (RL); aparece una gran hinchazón en la zona de la picadura de más de 10 centímetros de diámetro, aunque a veces se extienden a todo un miembro; sus signos y síntomas son intenso dolor, picor, y enrojecimiento, todo esto de forma inmediata a la picadura (RL Inmediatas) aunque a veces sucede a las pocas horas después, pudiendo durar a veces hasta una semana entre 2 y 7 días ( RL tardías).

En las reacciones sistémicas (RS), los síntomas se inician a los pocos minutos de producirse la picadura; en muchos casos revisten poca gravedad, serian las urticarias generalizadas, que se pueden acompañar de angioedema, es decir hinchazón de cualquier área facial (parpados, labios, etc.); aunque otras veces pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente (reacciones anafilácticas afectan a varios órganos y sistemas) cuyos primeros síntomas son, por lo general, cutáneos (intenso picor, calor generalizado, eritema, urticaria con o sin angioedema), asociándose con frecuencia a cuadros de ansiedad, seguidos de tos, dificultad respiratoria, opresión torácica,, dolor abdominal, nauseas, vómitos, relajación de esfínteres (incontinencia de orina y diarrea), palpitaciones y colapso circulatorio o edema pulmonar. En algunas personas se presenta siempre el mismo cuadro clínico anafiláctico en picaduras futuras; sin embargo, en otras la gravedad es creciente. Se ha utilizado mucho, y se sigue haciendo la clasificación de distintos

grados de gravedad de RS (Tabla 3, Clasificación de RS, Müller), empezando por lo que he descrito como casos no graves (Grado I), llegando shock anafiláctico (Grado IV). No es demasiado practica; hace años, tras evaluar varios cientos de RS, se podía apreciar. Que como he dicho la mayoría no revestían gravedad, pero otras sí, por lo que es más real, distinguir entre reacciones sistémicos con riesgo vital, (RSRV) o RS sin riesgo vital.(18)

Tabla 3. Clasificación de Müller de las reacciones sistémicas por picaduras de himenópteros.

<p><b>Grado I:</b> prurito generalizado, urticaria generalizada, malestar, ansiedad.</p> <p><b>Grado II:</b> I + dos o más de: Angioedema<sup>1</sup>, opresión torácica, nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos.</p> <p><b>Grado III:</b> II + dos o más de: Disnea<sup>2</sup>, sibilancias, estridor, disfagia, disartria, afonía, disfonía, sensación de muerte.</p> <p><b>Grado IV:</b> Cualquiera de arriba más dos de: ↓TA, Shock, pérdida conocimiento, relajación esfínteres, cianosis.</p>
--

Hay también descritas RS con síntomas similares a la Enfermedad del Suero, aunque son muy raras. En Málaga se describió un caso, desencadenando por veneno de abeja, pero no tras picadura sino en los primeros estadios de inicio de inmunoterapia, en un paciente alérgico y con RS comprometedoras tras picadura; se volvió a administrar unos pocos mcg de veneno y se reprodujo el cuadro clínico.

En general la historia natural del paciente alérgico a veneno de himenópteros en picaduras posteriores, en cuanto a padecer mayor gravedad es variable y depende de la gravedad de la reacción inicial. Hay pocos estudios al respecto, pero en la mayoría de los casos podemos decir que la tendencia mas habitual es a padecer igual o menor gravedad, pero siempre existe un riesgo de padecer reacciones mas graves en futuras picadura entre el 10-15 % de los casos.

Aunque no es lo más habitual, las RS pueden llegar a ser mortales; así, en EE. UU. se producen al menos 40 muertes por año debidas a esta causa, y en Francia entre 16 y 38 muertes por año. En general, se estima una mortalidad en torno a 0,03-0,48 fallecidos por millon de habitantes y año. Estas RS fatales, gran parte se produce en los primeros 30 minutos tras la picadura, sin que, en la mayoría de los casos, se haya dispuesto de adrenalina ni atención medica. En un estudio reciente llevado a cabo en Italia sobre “anafilaxias fatales “en un periodo de 4 años, de una tasa estimada de 0,51 muertes por millón de habitantes y año, la tercera causa eran las picaduras de himenópteros, tras medicamentos, y de causa

desconocida. La mortalidad por estas reacciones alérgicas esta infraestimada, debido a que no se llegan a reconocer las picaduras entre los casos descritos con causas de muerte inexplicables.(19,32)

El diagnóstico de este tipo de alergias basa en una detallada historia clínica y unos test diagnósticos que demuestren la existencia de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. Es importante la recogida de síntomas, su inicio etc. así mismo la identificación del insecto, la morfología del mismo, el lugar de la picadura, si era urbano o rural, la época del año, la existencia de colmenas en cercanía, si dejó aguijón clavado o no, de tal manera que una picadura en una piscina en mayo o junio muy probablemente fuese un polistes. Los test diagnósticos incluyen unas pruebas cutáneas intradérmicas realizadas con concentraciones apropiadas de venenos de vespídeos o abeja; estas serían 0,1 -0,01 microgramos / ml para venenos de abeja o vespula y 0,1-1 para polistes, teniendo en cuenta que a concentraciones superiores hay falsos positivos, y a inferiores, falsos negativos; decir que hay posibilidad de hacerlos con veneno de abeja, de vespula, o de polistes. La determinación de IgE específica en suero (CAP), para veneno de abeja, vespula, polistes, Dolicovespula, y con *Vespa crabro*; además en el caso de las avispas, diagnóstico molecular ( *Pol d1* ,*Pol d5*, *Ves v1* y *Ves v5*).

Por último, decir que en determinadas circunstancias se puede producir un cuadro sintomático indistinguible de una RS alérgica sin serlo; esto ocurre cuando hay picaduras masivas, liberándose una gran cantidad de mediadores vasoactivos; otra circunstancia en la que puede suceder algo similar es en paciente afecto de Mastocitosis Sistémica, enfermedad de prevalencia muy baja; lo veremos más adelante en situaciones especiales.

#### 1.4. Tratamiento

Lo primero que se debe hacer, en caso de picaduras, que dejan aguijón clavado, es intentar extraerlo, sin exprimirlo y alejarse del lugar, si hay colmenas cerca.

Las RL se pueden tratar de manera inmediata, aplicando compresas de agua fría, o hielo, en la zona de la picadura; en medio rural la aplicación de barro húmedo es un remedio extendido, y ciertamente exitoso, sobre todo si se trata de barro arcilloso, que como se sabe tiene acción antiinflamatoria. Como medicación, bajas dosis de corticoides orales, como Deflazacort 15 mgr, dos o tres días, y algún antihistamínico, suelen ser suficientes.

En paciente alérgico, que padece RS, por las picaduras, el tratamiento de elección es el etiológico, es decir la inmunoterapia con veneno puro del Himenóptero causante (IV). Las RL, no tienen indicación de este tipo de tratamiento.

Las reacciones sistémicas sin riesgo vital (urticarias) se pueden tratar de igual manera que las RL intensas, es decir con antihistamínicos y corticoides sistémicos durante varios días. En todas las demás RS, que cursen con riesgo vital, la primera medida es la administración de adrenalina. En la actualidad disponemos de un preparado comercial de adrenalina autoinyectable (0.3 ml, para adultos, y 0.15 ml para niños de menos de 30 kilos de peso), que se le suele recomendar al paciente, mientras se inicia el tratamiento inmunoterapico; el efecto es casi inmediato, dado que la administración es vía intramuscular. Con anterioridad a la existencia de estos dispositivos se recomendaba y adiestraba a los pacientes al uso de la adrenalina vía subcutánea, cuya eficacia, siempre fue buena, aunque el inicio del efecto terapéutico fuese de varios minutos más, pero también los efectos colaterales del fármaco en cuestión son menores por esta vía.

Tabla 4. Tratamiento de las Reacciones sistémicas.

<b>Tratamiento de las Reacciones sistémicas severas</b>
<b>1-Adrenalina: 0.3-0.5 c.c. i.m. , sbc. o en perfusión ( 1 ampolla en 250 c.c. de suero salino a 20-30 gotas/minuto).</b>
<b>2-Canalizar vía i.v. Fluido terapia, monitorización de constantes vitales, Posibles medidas de reanimación.</b>
<b>3- Hidrocortisona: 500 mg i.v. (diluidos)</b>
<b>4-Antihistamínico de acción rápida: dextroclorfeniramina 1 ampolla i.v</b>

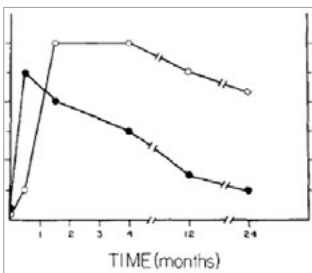
El tratamiento inmunoterapico específico con extracto veneno tiene una eficacia ampliamente demostrada, a medio y largo plazo disminuye la producción de IgE específica y aumenta la de anticuerpos IgG4 bloqueantes contra las proteínas del veneno; es el único tratamiento capaz de prevenir futuras RS. Y es conocido desde hace muchos años. En los años 30 se realizaron los primeros tratamientos inmunoterapicos, con extracto de cuerpo total de abejas, con resultados no demasiado alentadores (20) y fue en 1978 Lichtenstein, quien en la prestigiosa revista de medicina New England Journal Medicine, publicó un estudio definitivo en el que demuestra que la inmunoterapia con veneno de abeja (y también



algunos casos con veneno de avispa), prevenía en el 95% de los casos, la aparición de RS tras nuevas picaduras por estos himenópteros, frente al placebo que lo hacía en un 36%, o la inmunoterapia con extracto de cuerpo total de abeja, que lo hacía solo en el 42% de los pacientes tratados (21). En principio está indicado en los pacientes alérgicos que han padecido RS.

Los mecanismos por los que consigue este efecto terapéutico son varios; el primero que se investigó y demostró, fue la inducción de respuesta IgG ( “Anticuerpos Bloqueantes” ), así Lessof transfiriendo suero con niveles altos de anticuerpos IgG anti Fosfolipasa A2 de abeja, a pacientes alérgicos no vacunados, vió que no padecían ninguna reacción tras ser picados. (22) Hay muchos otros mecanismos, siendo el más importante tal vez la disminución de la respuesta IgE, llegando los pacientes en muchos de los casos a dejar de ser alérgicos al veneno (23,24).

Figura 1. Anticuerpos IgG e IgE (puntos negros) antifosfolipasa A2 de abeja como respuesta a la inmunoterapia con veneno de abeja.



El tratamiento inmunoterápico debe durar entre 3 y 5 años dependiendo de cada caso, realizándose mediante inyecciones mensuales subcutáneas, y siendo persistente el efecto terapéutico una vez cesado el mismo, según sabemos en la actualidad (25,26,27,28). Hoy día hay estudios de seguimiento que han demostrado que el efecto de la inmunoterapia con veneno de himenópteros es duradero y persistente, de tal manera que pasados 10 años de haber suspendido la vacuna, en el 90% de los casos no hay reacción sistémica tras picadura.(29)

En algún estudio realizado valorando la relación entre sensibilización a componentes del veneno de abeja y eficacia del tratamiento IV, se apreció que había cierta relación entre discreto aumento de IgE específica a Api m10 (Icarapina) y menor respuesta terapéutica.(30)

## 2. Manejo inicial en Atención Primaria

Aparte de recomendar o llevar a cabo el tratamiento sintomático en cada caso, se debe intentar conseguir la mayor información posible. Con una detallada historia clínica se puede ya sospechar el tipo de reacción, incluso de insecto causante.

El diagnóstico se completaría en una Unidad de Alergología, con la realización, como hemos visto de pruebas diagnósticas pertinentes ya comentadas.

La prescripción de Adrenalina autoinyectable en las RS, es la medida fundamental, dando al menos instrucciones mínimas acerca de su uso. Hay una serie de recomendaciones e informaciones que son útiles de realizar a los pacientes. La mayoría de las picaduras se producen entre los meses de abril y octubre. Estos insectos se ven atraídos por las fragancias de las flores, colonias, así como colores brillantes e intensos; se puede recomendar que, en caso de acudir estos pacientes a parques, jardines etc., eviten el uso de ropa de colores vivos (amarillo, rojo, naranja...) y de perfumes o colonias de olor intenso. Como ya se ha comentado avispa como los “terrizos” se ven atraídos por la comida, líquidos azucarados, zumos. Hay que procurar no acercarse a colmenas de abejas o colmenillas de polistas, o nidos subterráneos de vespulas. En las piscinas, tener la precaución de no caminar descalzos, por el riesgo de pisar estos insectos, sobre todo en los alrededores de las duchas, donde normalmente se acercan a beber. Un detalle importante es no hacer movimientos bruscos ni intentar espantarlas cuando están cerca, o se posan en alguna parte de nuestra anatomía, es mejor hacer movimientos leves.

Se puede recomendar repelentes de insectos, en población de riesgo, pueden tener cierta utilidad, aunque en este caso de los himenópteros, no hay estudios realizados al respecto.

## 3. Criterios de derivación

Siempre que se sospeche que un paciente que consulta por haber sido picado por una avispa o abeja, sea alérgico se debe consultar a un Alergólogo; esto sería siempre que haya habido una RS o una RL intensa.

Como he comentado anteriormente, en la mayoría de las RL ocasionadas por la picadura de estos insectos no hay un mecanismo alérgico subyacente; el veneno además de proteínas, auténticas responsables de que se desencadene producción

de IgE, contiene sustancias químicas vasoactivas como histamina, serotonina, y cininas en general, incluso alguna de sus proteínas degranulan directamente a los mastocitos, ocasionando una intensa reacción inflamatoria en el área de la picadura, pudiendo a veces llegar a ser extensa, incluso tanto como las RL producidas por mecanismo alérgico. En consecuencia, RL intensas se deben enviar a una Unidad de Alergología, y las que no lo sean podrían no derivarse.

Los pacientes que consultan por haber padecido RS, siempre deben ser estudiados en una Unidad de Alergología, con el fin de llegar a un diagnóstico, y al tratamiento más indicado, que normalmente sería una inmunoterapia con veneno del himenóptero responsable.

Es importante que cuando se derive un paciente para estudio alergológico, se le advierta acerca de la conveniencia de no tomar de medicación que pueda alterar el resultado de las pruebas cutáneas en días previos, sobretodo antihistamínicos, al menos en los 10 días antes; cualquier medicamento con acción antiinflamatoria, los corticosteroides desde luego, pero también los AINES puede disminuir la respuesta cutánea en la prueba, estos últimos además tienen una acción prolongada. Cualquier medicación psicótropa también nos puede alterar los resultados, aunque menos.

La realización de determinación analítica previa, se puede hacer (IgE total y específica a venenos), aunque normalmente en AP el diagnóstico molecular no está protocolizado para realizarse.

#### **4. Manejo en una unidad de Alergología**

Cuando se recibe un paciente con sospecha de alergia a veneno de himenópteros por haber padecido una reacción tras picadura se realiza un estudio alergológico, que empieza con detallada anamnesis sobre síntomas, cronología de los mismos, lugar y época de las picaduras, posible identificación del insecto por parte del paciente, y se continúa con test “in vivo” (pruebas cutáneas) e “in vitro” (determinación de IgE específica-CAP).

Las pruebas cutáneas mediante prick son de escasa utilidad en este caso, dando falsos negativos, en consecuencia, se hacen intradérmicas, empezando a concentraciones bajas (0,01-0,1 microgramos de veneno /ml). Los venenos disponibles en la actualidad, para estas pruebas, son abeja, vespula (mezcla de *V germanica* y *Vulgares*), y polistes (bien *P dominula* o mezcla de polistes).

La determinación de IgE específica -CAP se haría a abeja, *Polistes*, *Vespula*, y se puede hacer también a algún otro véspido ( *Dolicovespula maculata* y *Vespa crabro*), también a bombus y hormiga (*Solenopsis Invicta*).

Esta protocolizada la determinación de Triptasa, mediador de los mastocitos, pues, aunque como veremos es extremadamente raro, puede existir la posibilidad de Mastocitosis, de lo que comentaré algo en el apartado siguiente.

Tras establecer el diagnóstico de RS por alergia a veneno de himenópteros, se indicaría tratamiento inmunoterapico, con dosis escalonadas del extracto veneno en cada caso. Es un tratamiento largo, que normalmente sobrepasa los 5 años. Se inicia por dosis bajas (pocos mcg el primer día, en dosis fraccionadas), con incrementos semanales, hasta llegar a los 100 mcg que es la dosis de mantenimiento, lo que puede conseguirse alrededor de los 2 meses. Antes las pautas eran más lentas por miedo a las reacciones; las RL con el tratamiento son frecuentes sobre todo en la fase de inicio, casi en el 20% de pacientes; también hay RS con el tratamiento inmunoterapico, más con el veneno de abeja ( recordemos que la melitina degranula a los mastocitos) que con veneno de véspidos; en Málaga 2-3 % de media, mayormente con abeja, al fraccionar la dosis de mantenimiento en 50 mcg y a los 30-60 minutos otros 50 mcg, prácticamente no se aprecia estas reacciones. Suelen ser leves, prurito generalizado y muy rara vez eritema o urticaria. En algún caso raro de no eficacia del tratamiento se puede aumentar la dosis a 200 mcg mensuales.

Tras un periodo de años con inmunoterapia, normalmente 5 años, en pacientes que padecieron repicadura espontanea, sin RS, el tratamiento se suspende; en la inmensa mayoría de estos casos, la sensibilización al veneno ha disminuido, tanto en las pruebas cutáneas como en el CAP. En años sucesivos se suele revisar al paciente repitiendo el estudio, que suele mantenerse detectándose bajos niveles de sensibilización. En pacientes que no llegaron a padecer picadura espontanea, se puede hacer una repicadura provocada con insecto vivo, que es una buena manera de monitorizar el proceso de vacunación; esto se hace en situación de hospital de día, con el paciente monitorizado, y en mi experiencia el resultado es siempre bueno, procediéndose a concluir el tratamiento; en esto fuimos pioneros en Málaga, presentando un estudio de monitorización de la IV, en 1989 en Congreso de la Sociedad Europea de Alergia, en Berlín.

## 5. Situaciones especiales

La situación especial que tal vez nos encontremos en Alergología, en cuanto a esta patología con mayor frecuencia, sea los pacientes alérgicos a los dos véspidos prevalentes, véspula y polistes, mas raro, a véspidos y abeja. Tanto en uno como en otro, se realiza tratamiento con los dos; en el caso de VG y PD, una solución fácil es mezclar ambos venenos, usando menor cantidad de disolvente, consiguiendo así una mezcla de 50 mcg de cada véspido en 1 ml.

Otra situación es la de algún paciente alérgico a veneno de abeja, con factores de riesgo para padecer futuras picaduras, y que deja de tenerlos, por ejemplo, por cambiar de profesión o de ubicación domiciliaria; es el caso de vivir en el campo cerca de colmenas y ser agricultor y pasara vivir en una ciudad, cambiando de profesión. En este caso tal vez durante algún tiempo revisiones periódicas y nada más. En el caso de las avispas los factores de riesgo a padecer futuras picaduras no desaparecen tan fácilmente.

Otra situación especial es la Mastocitosis Sistémica (MS). Es una enfermedad muy rara, con una prevalencia incierta, pero de alrededor de 1-2 casos por 100.000 habitantes, y caracterizada por una anormal proliferación de mastocitos en tejidos de varios órganos entre ellos la piel y medula ósea, y que cursa con episodios desencadenados por masivas liberaciones de histamina y otros mediadores mastocitarios, lo que a veces se desencadena por picaduras de himenópteros ( y otros como AINES). La Mastocitosis Cutánea (MC) es más frecuente, y bastante diferente. La MS casi en la mitad de los casos cursa sin síntomas (MSI, Mastocitosis Sistémica indolente), con crisis a veces por exposición a desencadenantes (picaduras de himenópteros, AINES...); hay MS agresiva, asociada a enfermedad hematológica, Leucemia Mastocitaria

En la MS se produce en muchos casos una mutación del gen que codifica una proteína constituyente del receptor Tirosin quinasa de las membranas celulares (KIT D816V9) y esto genera cambios en la proteína, responsable de aumento de proliferación celular y disminución de apoptosis. El tratamiento inmunoterapico en pacientes alérgicos al veneno, y afectos de MS , siempre fue un tema controvertido, porque la IV no es eficaz en muchas ocasiones.

Los síntomas más comunes en pacientes con MS son el dolor abdominal, dermografismo positivo y flushing.

En un estudio de seguimiento multicentrico llevado a cabo en toda Europa en un grupo de estudio (European Competence Network on Mastocytosis) sobre 1993 pacientes registrados, se comparo pacientes con MSI, o con mastocitosis Cutanea (MC) encontrando que la supervivencia en MSI era peor que en MC. Ademas en pacientes con ISM típica y biopsia positiva en medula osea, la enfermedad dejaba de ser latente, y en el 4,1 % progresaba. (33)

Se sospecha cuando hay estos episodios, y los valores séricos de triptasa están elevados (por encima de 20 ng/ml). El diagnóstico definitivo es la biopsia de medula ósea. La prevalencia es incierta, siendo en alguna estimación, de 50 casos por millón de habitantes y año, el continente europeo.

Y, por último, en rara ocasión hay paciente con RS tras picadura de insecto descrito como himenóptero, pero con estudio alergológico negativo; en estos casos hay que valorar la posibilidad de algún himenóptero no habitual, para el que no hay extractos disponibles para su diagnóstico ni in vivo ni in vitro; ya comenté anteriormente de la existencia de *Sceliphron spirifex*, y algún otro.

## 6. Bibliografía

- 1) MIRANDA, A. et al. (2015). En Manual de Alergología. 2ªed. GlaxoSmithKline.
- 2) KAGEY-SOBOTKA, A. et al (1976). «Allergy to insect sting: Phospholipase A2, the major allergen of honey bee venom», J Allergy Clin Immunol, pp. 57:29.
- 3) MIRANDA, A. (2021). «Alergia a las abejas, a las avispas y a otros insectos», en ZUBELDIA, JM., BAEZA, ML., CHIVATO, T., JAUREGUI, I., SENENT, CJ., (Editores), Libro de las Enfermedades Alérgicas de la Fundación BBVA. 2ª Edición. Fundación BBVA.
- 4) PEREZ-SANTOS, C. (1995). «Alergia a animales», Barcelona: IATROS Edición.
- 5) BLANCA, M. et al. (1991). «Determination of IgE antibodies to Polistes dominulus, Vespa germanica and Vespa crabro in sera of patients allergic to vespids», Allergy 46, pp. 109-14

- 6) MIRANDA, A., et al (1989). «Comparisson of the sensitivity between the three common vespids found in Europe», J Allergy Clin Immunol 83, pp.170 (A).
- 7) ÁVILA, J., et al (1989). «Allergy reactions to vespids. II. Study of the distributions of sensitivities and cross-reactivity to vespids frecuently encountered in Spain», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 4, pp. 103-10.
- 8) Fernandez, S., et al (2007). «Anaphylaxis caused by Imported Reed Fire ant sting in Málaga,Spain», J Investigational Allergy clin Immunol 17(1), pp. 48-49.
- 9) AUKRUST, L., et al (1982). «Crossed Radioimmunolectrophoretic studies of Bee venom Allergens», Allergy 37, pp. 265.
- 10) HOFFMAN, D., SHIPMAN W. (1976). «Allergens in bee venom:separationand identification of the major allergens», J Allergy Clin Immunol 58, pp. 551.
- 11) BARBER, D., et al. (2021). «Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy», Allergy 76, pp. 3642-3658.
- 12) GARCÍA, J., et al (1988). «Crossreactivity between the three vespids found in Europe», Allergy 47 Supl.7, pp. 20(A).
- 13) TE PIAO KING, KOCHOUMAIN, L., LAM, T. (1987). «Immunochemical observations of Antigen 5 a major venom allergen of Hornets, Yellow Jackets and Wasps», Molecular Immunol 24, pp.857-63.
- 14) HOFFMAN, D. (1986). «Allergens in Hymenoptera venom, XVI: Studies of the structures and cross reativity of vespids venom Phospholipases», J Allergy Immunol 78, pp. 337-43.
- 15) MONSALVE, R., et al (2012). «Component –resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals:phospholipases and antigen 5 are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization», Allergy 67, pp. 528-36.
- 16) MERTENS, S., AMLER, B., MOERSCHBACHER, M., AND BREHLER, R. (2010). «Cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the results of the basophil activation test in hymenoptera-venom allergy», Clin exp Allergy, pp.1-13.
- 17) REISMAN, R., MUELLER, U. (1984). «Studies of coexisting Honey bee and vespid venom sensitivity», J Allergy Clin Immunol 73, pp. 246-51.
- 18) MÜELLER, U. (1990) «Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment», Stuttgart and New York: Gustav Fisher

- 19) CRUZ, S., et al (2012). «Report from the Hymenoptera Committee of Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology: Immunotherapy with Bumblebee venom», *J Investig Allergol Clin Immunol* 22, pp.372-92.
- 20) BENSON, R., SEMENOV H. (1930). «Allergy in its relation to bee sting», *J Allergy* 1, pp.1055.
- 21) HUNT, K., et al. (1978). «A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity», *N Engl J Med* 299, pp. 157.
- 22) LESSOF, M., SOBOTKA, A., LICHTENSTEIN L. (1978). «Effects of passive antibodies in bee venom anaphylaxis», *The Johns Hopkins Medical J* 142 (1), pp. 1-7
- 23) GOLDEN, D., et al. (1986). «Clinical and immunology observation in patients who stop immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 77, pp. 435-439.
- 24) REISMAN, R., LANTNER R. (1989). «Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of fall in serum venom specific IgE to insignificants level, with patients stopped prematurely by self choice», *J Allergy Clin Immunol* 83, pp. 1049-1053.
- 25) MIRANDA, A., et al. (1998). «Venom Immunotherapy Effectiveness after Discontinuing therapy», *J Allergy Clin Immunol* 101, pp. 141.
- 26) GOLDEN, D., et al. (1996). «Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years», *J Allergy Clin Immunol* 97, pp. 579-87.
- 27) GODEN, D., KAGEY-SOBOTKA, A., LICHTENSTEIN, L. (2000). «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp. 385-9.
- 28) LERCH, E., MUELLER, U. (1998). «Long-term protection after stopping venom immunotherapy; result of re-sting in 200 patients», *J allergy Clin immunol* 101, pp. 606-12.
- 29) GODEN, D., KAGEY-SOBOTKA A., LICHTENSTEIN L. (2000). «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp. 385-9.
- 30) FRICK, M., et al. (2016). «Predominant Ap m10 sensitization and risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 138, pp. 1663-71.
- 31) FERNANDEZ, J., et al. (1999). «Epidemiological study of the prevalence of allergy reaction to hymenoptera in a rural population mediterranean area», *Clin Exp Allergy* 29, pp.1069-74.



- 32) GOLDEN, D.(2009) «Insect allergy», En ADKINSON, JR N., BROCHNER, B., BUSSE, W., HOLGATE, S., LEMANSKE, JR R., SIMON, F. (editors). Middleton's Allergy Principles & Practice. 7th ed. San Louis: Mosby.
- 33) TRIZULJAK, J., et al. (2020). «Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by yhe update WHO classification», Allergy 75, pp. 1928-1938.

## CAPÍTULO 5

### ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE NO CONTROLADA

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR\*, GERARDO PÉREZ CHICA\*\*,  
MARÍA JOSÉ BARBERO HERNÁNDEZ \*\*\*

*\* Sección Alergología del Hospital Universitario de Jaén*

*\*\* Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Jaén*

*\*\*\* Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Jaén*

#### 1. Introducción

El asma es una patología crónica de las vías respiratorias con una elevada incidencia en la población, que ha ido aumentando en los últimos años, tanto en adultos como en niños. Los pacientes sufren una disminución en su calidad de vida familiar, social, laboral y académica.

El asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA). Incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados.

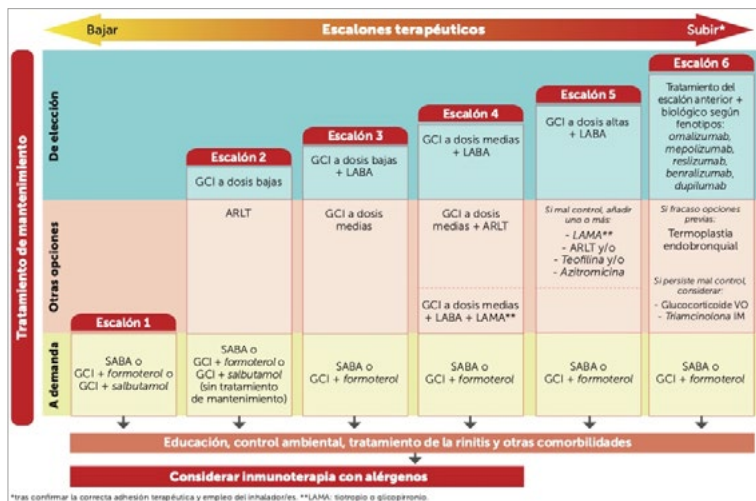
La prevalencia del asma grave entre los pacientes asmáticos varía de un país a otro y se estima que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad, lo que conlleva una elevada morbilidad (exacerbaciones, ingresos, urgencias, consultas...) y un elevado consumo de recursos sanitarios, estimado en alrededor del 50 por ciento de los costes totales asociados al asma.

La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central). En nuestro país, en un estudio realizado en 2011, la prevalencia del asma grave con mal control según criterio médico fue de un 3,9% del total de asmáticos.

En la actualidad, la disponibilidad de guías actualizadas sobre el asma ha contribuido enormemente al correcto abordaje de esta patología. Desde la incorporación de los corticoides inhalados asociados o no a broncodilatadores de larga acción se ha logrado una reducción de la morbilidad ocasionada por la enfermedad. En los últimos años se han producido grandes avances terapéuticos para el asma grave no controlada, a pesar de recibir dosis altas de corticoides inhalados y broncodilatadores de larga acción, entre los cuales destacan diferentes fármacos biológicos que han demostrado reducción de exacerbaciones, consumo de corticoides orales y una clara mejoría de su calidad de vida, cuyo uso está restringido a la Atención especializada (Alergólogos y Neumólogos).

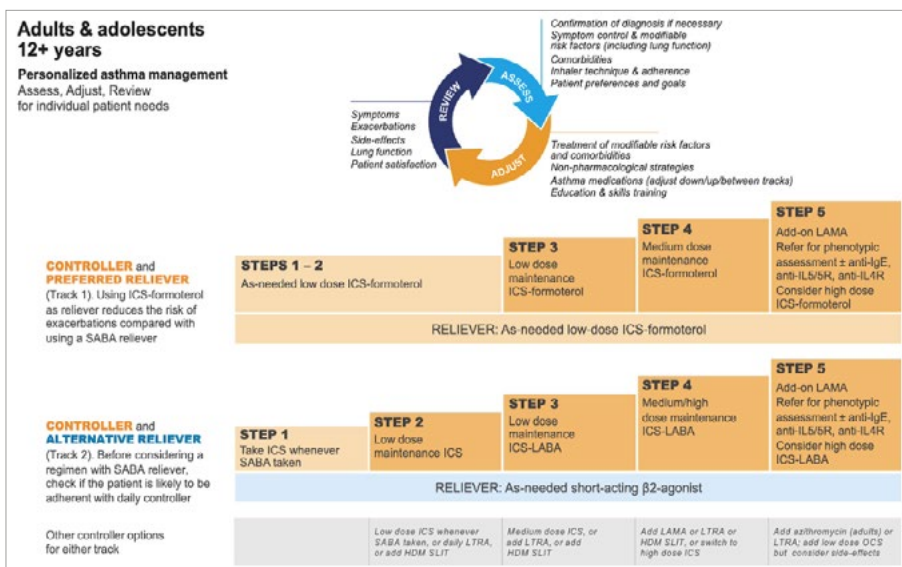
En las Figuras 1 y 2 se detallan, respectivamente, las propuestas actuales del tratamiento del paciente asmático en los distintos escalones terapéuticos de las guías GEMA y GINA.

Figura 1: Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma en adultos según la Guía Española Manejo del Asma (GEMA).



Fuente: Guía GEMA 5.1 [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)

Figura 2. Estrategia de tratamiento para adultos y adolescentes. Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.



Fuente: Global Initiative for Asthma, [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

## 2. Identificación y manejo inicial del asma grave mal controlada en Atención primaria

Los médicos de Atención Primaria y Urgencias juegan un papel crucial en la identificación de pacientes con asma grave no controlada ya que suelen acudir con frecuencia a estos profesionales debido a las exacerbaciones que presentan.

Así en la última revisión de la guía GEMA se define al asma grave no controlada (AGNC) como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de de glucocorticoides inhalados/agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seis meses del mismo periodo. La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características:

- ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.

- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC  $< 70$  % o FEV1  $< 80$  %, tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

Ante un paciente que cumpla los criterios de AGNC, a pesar del tratamiento, se recomiendan las siguientes actuaciones:

### **2.1. Confirmar el diagnóstico de asma**

La primera pregunta que debe plantearse ante un paciente con mala respuesta al tratamiento sería: ¿realmente tiene asma?, ya que el 12-30 % de los pacientes con sospecha de AGNC no tienen asma

El asma se sospecha por la historia de episodios de tos, pitos y disnea, que normalmente empeoran por la noche o de madrugada. No se debe asumir el diagnóstico aportado por el paciente y realizado en el pasado sin las pruebas objetivas necesarias que lo confirmen.

Debe demostrarse una obstrucción reversible, pero cuando la función pulmonar es normal, la prueba de metacolina ayuda a confirmar el diagnóstico, lo mismo que el análisis de esputo inducido y las medidas del FENO. En estos casos, la respuesta terapéutica con desaparición de los síntomas confirma el diagnóstico.

En algunos casos, la obstrucción no es reversible con SABA, pero sí con tratamiento a más largo plazo con esteroides orales. En esos casos, realizar espirometrías seriadas o monitorizar en el domicilio el flujo máximo espiratorio puede demostrar la reversibilidad.

Se deberá establecer el diagnóstico de asma de forma objetiva y, en caso de no poder ser confirmado, se descartarán enfermedades simuladoras de asma (Tabla 1).

### **2.2. Evaluar el nivel de adhesión terapéutica y comprobar la técnica de inhalación**

El uso incorrecto del inhalador y la mala adhesión son las razones más frecuentes del fracaso del tratamiento para alcanzar un buen control del asma (Hasta de un 50 a un 80 % de los casos de AGNC están ocasionados por una inadecuada adhesión o por una deficiente técnica de inhalación)

Se deberá evaluar siempre la adhesión (preferiblemente mediante cuestionarios validados o información de retirada de fármacos en la farmacia comunitaria) y la técnica inhalatoria (comprobación directa)

### **2.3. Identificar y tratar comorbilidades y agravantes**

Diversas enfermedades, como la rinosinusitis, poliposis nasal, reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, obesidad etc, cuando coinciden con asma, pueden contribuir a un control insuficiente de la enfermedad. La Tabla 2 resume las comorbilidades más referenciadas, así como las pruebas necesarias para su evaluación, confirmación diagnóstica y abordaje terapéutico

### **2.4. Buscar factores desencadenantes de exacerbaciones**

Se tratará de identificar si existe exposición a factores que favorecen las exacerbaciones, particularmente: tabaquismo activo y pasivo, e-cigarrillo, inhalación de marihuana, exposición a alérgenos (ácaros, pólenes, hongos, epitelios, cucarachas, etc.), contaminación del aire en interiores y exteriores, agentes ocupacionales, mohos y productos químicos nocivos, medicamentos como los b-bloqueantes no cardioselectivos, antiinflamatorios no esteroideo (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Se ha descrito, así mismo, falta de respuesta por abuso de SABA (por regulación a la baja de los receptores beta e incremento de la HRB).

Una vez que nos hemos asegurado que el paciente con asma confirmada maneja adecuadamente los inhaladores, cumple correctamente con el tratamiento pautado y que se han descartado comorbilidades y factores agravantes asociados, se debe proceder, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica, a realizar una escalada terapéutica, añadiendo al tratamiento que estaba recibiendo el paciente (combinación de GCI/LABA a dosis elevadas) uno de los siguientes fármacos: antileucotrieno, tiotropio o teofilina. Si no se alcanza el control a pesar de esta estrategia terapéutica se deberá derivar al paciente a Atención especializada (Neumología o Alergia según proceda).

Para conseguir un tratamiento correcto con garantías es necesario organizar en los centros de salud un plan de atención al paciente con asma en consultas programadas con un seguimiento regular, formar a los pacientes en educación y en autocontrol,

Tabla 1. Diagnóstico diferencial y enfermedades que pueden confundirse con asma en el adulto.

Pseudoasma		Pruebas complementarias	
<b>Orgánicas</b>	Vías superiores	Tumores traqueales	Espirometría con asa inspiratoria TAC inspiración/expiración vía superior
		Anomalías congénitas de vías aéreas	
		Anomalías congénitas vasculares	
		Traqueobroncomalacia	
		Policondritis recidivante idiopática	
		Amiloidosis traqueal	
		Estenosis de vías aéreas asociadas a EII	
		Bocio endotorácico	
		Mediastinitis fibrosantes crónicas	
		Disfunción de cuerdas vocales	
	Vías inferiores	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Laringoscopia durante la crisis o tras provocación con metacolina o tras ergometría
		Bronquiolitis obliterante	TACAR de tórax Pletismografía y difusión
		Fibrosis quística	TACAR de tórax en inspiración/expiración Pletismografía/atrapamiento aéreo
		Bronquiectasias	Test del sudor TACAR de tórax
	Aspergilosis broncopulmonar alérgica	IgE total y específica a <i>aspergillus</i> /precipitinas	
	Síndromes eosinofílicos pulmonares	ANCAp/biopsia órganos afectados Fibrobroncoscopia (lavado broncoalveolar)	
<b>Disneas funcionales o psicógenas</b>		Cuestionario de hiperventilación de Nijmegen Valoración psicológica	
<b>Enfermedades de otros órganos</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva	TACAR de tórax ECG/ecocardiograma	

ANCAp: anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos; ECG: electrocardiograma; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IgE: inmunoglobulina E; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; TAC: tomografía axial computarizada.

Adaptado de GARCÍA-SALMONES MARTÍN M, et al; Grupo de Asma de Neumomadrid (2011) «Asma de control difícil: factores predisponentes y factores agravantes». Rev Patol Respir, 14(1), pp. 26-32.

contando con la participación de la enfermería, y disponer del material diagnóstico y educativo necesario para prestar la atención, así como proporcionar a los profesionales la formación y actualización necesarias para proporcionar una atención de calidad. El tratamiento del asma incluye el seguimiento clínico regular, la educación en el autocontrol, medidas para evitar los desencadenantes y tratamiento farmacológico.

### 3. Criterios de derivación desde Atención Primaria a Atención Especializada

#### 3.1. Asma grave y asma no controlada

Los médicos de Atención Primaria y Urgencias juegan un papel crucial en la identificación y derivación de pacientes con asma grave no controlada, ya que suelen

Tabla 2. Comorbilidades, agravantes y desencadenantes asociados a mal control del asma.

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
<b>Enfermedad rino-sinusal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinoendoscopia</li> <li>• TAC senos paranasales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antileucotrienos</li> <li>• Corticoides nasales</li> <li>• Lavados salinos nasales</li> <li>• Antihistamínicos</li> <li>• Cirugía nasal</li> </ul>
<b>Reflujo gastroesofágico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pH-metría/manometría esofágica</li> <li>• Ensayo terapéutico con IBP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas higiénico-dietéticas</li> <li>• IBP, procinéticos</li> <li>• Intervención quirúrgica</li> </ul>
<b>Obesidad</b>	IMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Cirugía bariátrica</li> </ul>
<b>SAHS</b>	Polisomnografía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPAP</li> <li>• Pérdida de peso</li> </ul>
<b>Psicopatología (ansiedad, depresión)</b>	Evaluación psicológica/psiquiátrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicoterapia</li> <li>• Tratamiento específico</li> </ul>
<b>Disnea funcional</b>	Cuestionario de Nijmegen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicoterapia</li> <li>• Reeducación respiratoria</li> </ul>
<b>Disfunción de las cuerdas vocales</b>	Laringoscopia en la crisis o provocación con metacolina/ejercicio	Rehabilitación logofoniatría
<b>Fármacos: AINE, IECA, <math>\beta</math>-bloqueantes no selectivos</b>	Anamnesis	Retirada
<b>Tabaquismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesis</li> <li>• Cooximetría</li> </ul>	Deshabitación
<b>Alergia</b>	Pruebas de alergia (prick-test, IgE, pruebas de exposición)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas específicas de evitación alérgica</li> <li>• Inmunoterapia específica</li> <li>• Biológicos</li> </ul>

*TAC: tomografía axial computarizada; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IgE: inmunoglobulina E.*

Modificado de CISNEROS, SC; et al. «Guidelines for severe uncontrolled asthma». Arch Bronconeumol, 51, pp. 235-46.

acudir con frecuencia a estos profesionales debido a las exacerbaciones que presentan, por tanto, es muy importante identificar a estos pacientes que son candidatos a ser derivados a Atención especializada:

- En ausencia de exacerbaciones el paciente presenta un mal control sintomático, definido por ACT < 20 o ACQ > 1,5 puntos, de forma repetida en dos visitas, después de adecuar el tratamiento controlador y de comprobar una buena adhesión al mismo.
- Presenta dos o más exacerbaciones graves en el año previo, definidas como aquéllas que han precisado tandas de corticoides sistémicos de más de 3 días cada una.
- Presenta una exacerbación muy grave el año previo, definida como aquélla que ha precisado hospitalización, estancia en UCI o ventilación mecánica.



- Presenta una limitación al flujo aéreo no objetivada con anterioridad o que ha empeorado, definida por una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital forzada (FEV1/FVC)  $< 0,7$  o un FEV1 post-broncodilatación  $< 80\%$  del valor predicho.
- Empeora al descender las dosis altas de glucocorticoide inhalado o de glucocorticoide sistémico.
- Sospecha de asma grave que precisa tratamiento con fármacos biológicos

### **3.2. Imposibilidad para confirmación del diagnóstico de asma en AP**

- 3.2.1. En AP no sea posible realizar una espirometría con test de broncodilatación con los estándares de calidad necesarios.
- 3.2.2. No se haya podido confirmar el diagnóstico de asma con la espirometría o la variabilidad del FEM.
- 3.2.3. Para objetivar la presencia de hiperrespuesta bronquial mediante pruebas de broncoconstricción o de inflamación bronquial, medida por la FeNO, si no se ha podido llegar al diagnóstico con las pruebas previas.
- 3.2.4. Sospecha de enfermedades que pueden confundirse con asma (Tabla 1).

### **3.3. Estudio de las comorbilidades y determinados desencadenantes cuando no pueda completarse desde AP.**

En la Tabla 2 recordamos que se muestran las principales comorbilidades que requieren un estudio, las pruebas diagnósticas necesarias, así como el manejo de las mismas.

## **4. Manejo en centros o unidades especializadas en asma**

### **4.1. Generalidades**

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad y los efectos secundarios

de la medicación. El tratamiento del asma se configura en un ciclo continuo que consta de evaluación, ajuste del tratamiento y revisión de la respuesta.

Ante la sospecha de AGNC, el primer reto que debemos asumir sería el del diagnóstico de asma grave y este debe realizarse en unidades o centros especializados en asma, mediante un abordaje multidisciplinar que se llevará a cabo de forma secuencial, en una serie de visitas de seguimiento, durante un tiempo no inferior a 6 meses.

Para la GEMA, el término AGNC aglutina dos variedades:

- Asma difícil de tratar. Es el AGNC por causas externas a la propia enfermedad. Básicamente por el bajo cumplimiento del tratamiento, la presencia de comorbilidades, los agravantes y la exposición a desencadenantes.
- Asma refractaria al tratamiento. Son el resto de los casos de AGNC en los que, tras descartar los factores externos de un asma de difícil control, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento

Las primeras medidas a adoptar valoran fundamentalmente las características clínicas (edad de inicio, síntomas alérgicos, afectación de la vía aérea superior, IMC, existencia de EREA, prick-test), pruebas funcionales respiratorias (espirometría con prueba broncodilatadora y broncoconstrictora) y biomarcadores (eosinófilos, IgE y periostina en sangre, eosinófilos y neutrófilos en el esputo inducido, FENO), siendo los pacientes clasificados según los distintos fenotipos de asma grave.

La clasificación en fenotipos tiene como objetivo identificar al paciente específico candidato a recibir un tratamiento concreto. En la actualidad no se dispone de biomarcadores específicos para cada fenotipo/endotipo.

#### **4.2. Fenotipos del asma grave no controlada**

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En las últimas dos décadas, se han estudiado intensamente y se han ido descubriendo los fenotipos de AGNC (Tabla 3). Se define fenotipo como una característica observable del asma grave que puede estar asociada con un mecanismo subyacente llamado endotipo.

Establecer el fenotipo de asma en los pacientes con AGNC constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicaciones pronósticas.

Los estudios basados en análisis bioestadísticos de agrupaciones de casos, atendiendo a la historia natural, patobiología, características clínicas (edad, inicio, síntomas alérgicos, afectación de vía respiratoria superior, índice de masa corporal [IMC], enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico [EREA]), función pulmonar, biomarcadores (eosinófilos en sangre y esputo, Inmunoglobulina E [IgE], fracción de óxido nítrico exhalado [FENO], neutrófilos en esputo inducido) y respuesta terapéutica han identificado la existencia de diferentes fenotipos. Se han definido 2 patrones inflamatorios: T2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2. En la práctica clínica destacan 3 fenotipos de AGNC con implicaciones en la decisión terapéutica:

- Fenotipo alérgico-T2.
- Fenotipo eosinofílico-T2.
- Fenotipo no T2

No obstante, ambos fenotipos T2 suelen mostrar cierto grado de superposición.

Tabla 3. Fenotipos de asma grave.

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/Anti-IL-5R $\alpha$ (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/Anti-IL-5R $\alpha$ (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV <sub>1</sub> Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Fuente: Guía GEMA 5.1 [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)

#### ***4.2.1. Asma alérgica (T2)***

Supone un 40-50 % de las asmas graves y tiene una base atópica, caracterizada por la activación de las células T *colaboradoras* tipo 2 (Th2), la producción de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE. Cursan con un patrón inflamatorio eosinofílico puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia) en el esputo. La periostina (una proteína de la matriz celular inducida por la IL-13), que puede medirse en la sangre y las secreciones bronquiales, y la fracción de óxido nítrico exhalado son buenos biomarcadores de la variante T2 “elevada”. El diagnóstico requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno y el desencadenamiento de la sintomatología con la exposición al mismo.

#### ***4.2.2. Asma eosinofílica (T2)***

Supone algo más del 25 % de las asmas graves y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, a pesar de un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. Pueden cursar con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Un subgrupo desarrolla EREA. Aunque su prevalencia de atopia es menor, la IgE y la FENO pueden estar elevadas. En su patogenia están implicadas alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico. Una elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo T2 mediado por la alergia.

#### ***4.2.3. Asma No T2***

Cursa sin eosinofilia, ni en sangre periférica, ni en esputo. Con frecuencia muestra perfil paucigranulocítico, neutrofilia, escasa eosinofilia local, niveles bajos de FENO y una pobre respuesta a los glucocorticoides. Se puede acompañar de limitación crónica del flujo aéreo con importante atrapamiento y, frecuentemente, el antecedente de tabaquismo.

Se debe tener en cuenta que los marcadores de inflamación de fenotipo T2 pueden estar suprimidos por el tratamiento con GCO, por lo que se recomienda que la determinación de éstos, se realice preferiblemente previamente al inicio de terapia con GCO o con la menor dosis posible de éstos y, al menos en tres ocasiones (por ejemplo, durante una exacerbación), antes de asumir que un paciente presenta un asma del fenotipo no T2. En los pacientes corticodependientes es importante comprobar los valores históricos.

La GINA considera la posibilidad de inflamación refractaria de tipo 2 si se encuentra alguno de los siguientes hallazgos mientras el paciente está tomando GCI a dosis altas o GCO a diario:

- Eosinófilos en sangre  $\geq 150/\mu\text{l}$ , y/o FENO  $\geq 20\text{ppb}$ , y/o
- Eosinófilos en esputo  $\geq 2\%$ , y/o
- El asma está clínicamente inducida por alérgenos.

#### **4.3. ¿Qué terapias biológicas disponemos en el tratamiento del Asma Grave No Controlada?**

En la Tabla 4 se detallan los diferentes anticuerpos monoclonales disponibles para el tratamiento del AGNC en pacientes que permanecen sin control, a pesar de estar utilizando altas dosis de corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada o corticosteroides orales, junto a sus principales características.

En el asma grave refractaria, tanto la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de inflamación de las vías respiratorias y la identificación de biomarcadores adecuados en pacientes individuales son fundamentales para poder orientar la utilización de los productos biológicos y anticuerpos monoclonales que se dirigen a los procesos patológicos específicos.

##### **4.3.1. Anticuerpo monoclonal anti-IgE (*Omalizumab*).**

El *omalizumab* fue el primer fármaco monoclonal con la indicación de asma grave alérgico utilizado en nuestro país en el año 2006, que ha demostrado su eficacia en los ensayos aleatorizados controlados (EAC), reduciendo las exacerbaciones graves, la intensidad de los síntomas, el uso de GCI inhalados y en la mejoría de la calidad de vida. Está indicado en AGNC alérgica con sensibilización a alérgenos perennes en pacientes  $> 6$  años con valores de IgE total entre 30-1.500 UI. La dosis varía en función del nivel de IgE y del peso corporal y la vía de administración es subcutánea (sc) cada 2 o 4 semanas. Evita la unión de la IgE a los receptores de alta y baja afinidad.

##### **4.3.2. Inhibidores de la interleucina 5 (*Mepolizumab*, *Reslizumab* y *Benralizumab*)**

La interleucina (IL)-5 es una citoquina hematopoyética producida por diversas células como linfocitos Th2, eosinófilos, basófilos, mastocitos y células T

natural killer, y es la principal citoquina moduladora de los eosinófilos. La IL-5 promueve la quimiotaxis, la activación y la degranulación de los eosinófilos, además de disminuir su apoptosis y prolongar su supervivencia. El receptor de la IL-5 (IL-5R) se expresa tanto en basófilos como en eosinófilos, y está compuesto por 2 subunidades: una subunidad (IL-5R), específica para IL-5, y una subunidad-c (IL-5Rc) que es responsable de la señal de transducción y está compartida con las subunidades del receptor específicas de los receptores de IL-3 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Se han desarrollado dos anticuerpos monoclonales para neutralizar la interleucina 5 (IL-5), mepolizumab y reslizumab, y otro, que bloquea la subunidad del receptor de IL-5 (IL-5R), benralizumab.

El **Mepolizumab** es un AcMo IgG1 antiinterleucina 5 (anti-IL-5) humanizado, que se une a la IL-5 libre con alta afinidad y especificidad para prevenir que esta IL se una a la cadena del receptor de la IL-5 en la superficie de los eosinófilos. En los EAC ha demostrado disminución de exacerbaciones en pacientes con  $> 300$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  en sangre en el año previo o con  $> 150/\mu\text{l}$  en el momento del tratamiento, pero con valores históricos elevados. Un análisis *post hoc* mostró una mayor reducción de exacerbaciones (70 %) en el grupo con más de 500 eosinófilos/ $\mu\text{l}$ . Asimismo, ha resultado ser eficaz en la reducción de la dosis de GCO en pacientes en tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides sistémicos. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica  $> 6$  años, a dosis de 100 mg SC cada 4 semanas  $> 12$  años y de 40 mg SC cada 4 semanas entre 6-11 años.

El **Reslizumab** es una IgG2 humanizada, que se administra por vía intravenosa, y reduce los eosinófilos en el esputo de pacientes con asma eosinofílica que está mal controlada con GCI a dosis altas en comparación con el placebo. Es un anticuerpo monoclonal frente a IL-5, que ha mostrado una reducción significativa de las exacerbaciones y mejoría en las variables de control actual en asma grave con  $> 400$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$ . La eficacia es independiente de la sensibilización alérgica. Sin embargo, no existen estudios que demuestren reducción de dosis de GCO. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica  $> 18$  años a dosis de 3 mg/kg IV cada 4 semanas.

El **Benralizumab** es un AcMo IgG1 humanizado, que se une a la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IL-5 impidiendo su activación e induce la eliminación directa (por citotoxicidad celular mediada por Ac) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK; por lo que se conoce como efecto antieosinófilo. En los EAC

pivotales realizados en AGNC eosinofílica, ha demostrado reducción de exacerbaciones graves, mejoría de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) y una disminución de los síntomas de asma, particularmente en los pacientes con eosinófilos > 300/μl o con > 150/μl que recibían GCO de mantenimiento. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica > 18 años a dosis de 30 mg sc cada 4 semanas las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas. También ha demostrado reducción significativa de dosis de GCO

#### **4.3.3. Tratamiento contra IL-4 e IL-13 (Dupilumab)**

La IL-4 y la IL-13 constituyen una importante diana terapéutica en el asma, ya que tienen un papel muy relevante en las respuestas de los linfocitos Th2 y en el cambio de isotipo de los linfocitos B para la síntesis de IgE, además de intervenir en la selección de mastocitos.

El **Dupilumab** es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor α de la IL-4, produciendo bloqueo tanto de la IL-4 como de la IL-13. Los EAC efectuados mostraron una reducción de exacerbaciones, mejoras en la calidad de vida, del control de síntomas y de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), en pacientes con asma moderada a grave no controlada. Estas mejoras también se observaron en pacientes con eosinófilos en sangre periférica entre 150 y 300/μl con FENO > 25 ppb, si bien fue mayor en los pacientes con ≥ 300/μl y/o FENO > 50 ppb. Está indicado en pacientes > 12 años con AGNC que cursan con recuentos altos de eosinófilos y/o FENO. La actividad biológica de dupilumab se reflejó en una marcada disminución del FeNO y de los niveles séricos de TARC (thymus and activation regulated chemokine), eotaxina-3 e IgE.

#### **4.4. ¿Cómo y cuándo emplear las terapias biológicas?**

Atendiendo al nivel de eosinófilos en sangre o esputo y a la presencia de clínica alérgica relevante con sensibilidad demostrada a aeroalérgenos perennes se elegirá uno de los anticuerpos monoclonales disponibles (fig. 3)

En el documento de consenso de Asma grave de Separ (actualización de 2020), se establecen una serie de recomendaciones en relación con el tratamiento con monoclonales del paciente con asma grave, que son:

- Se debe realizar una valoración objetiva del cumplimiento terapéutico antes de iniciar un tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Tabla 4. Biológicos aprobados en el tratamiento del AGNC y sus características.

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/Anti-IL-5R $\alpha$ (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/Anti-IL-5R $\alpha$ (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV <sub>1</sub> Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

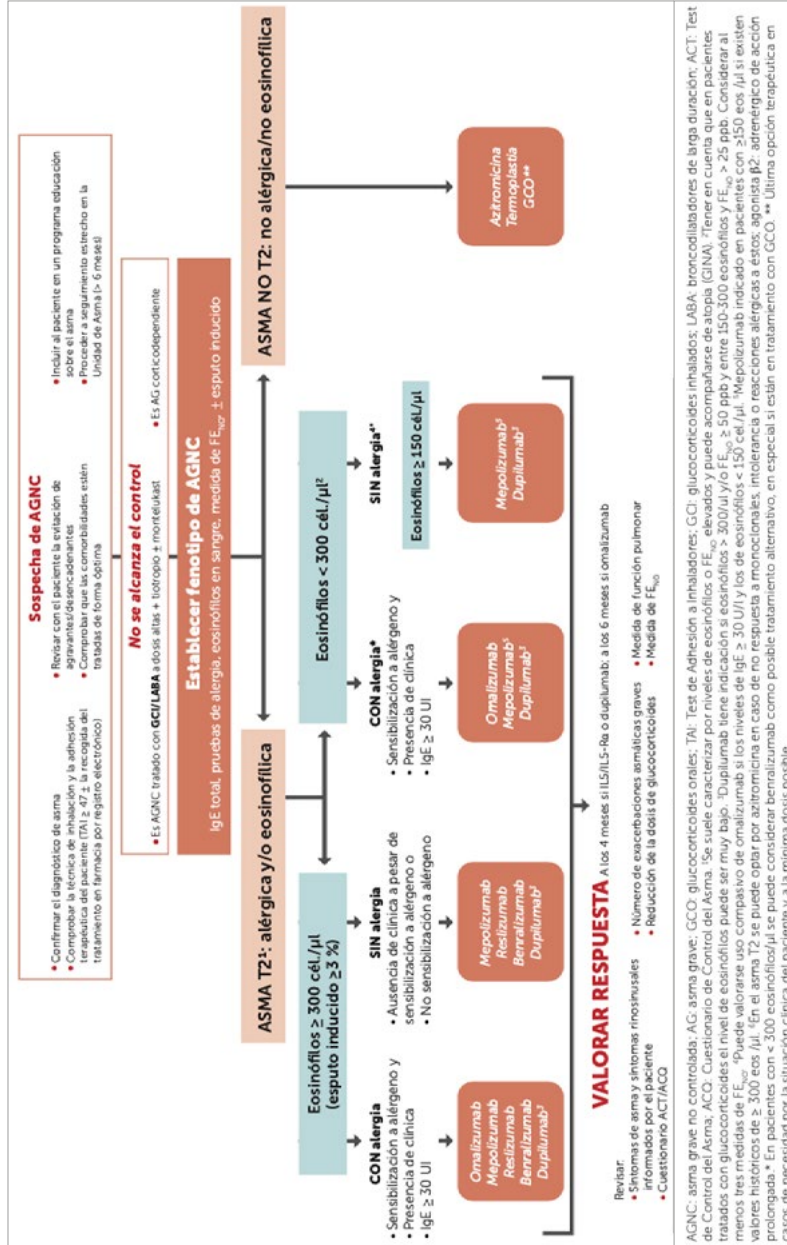
IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Fuente: Guía GEMA 5.1 [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)

- Los resultados obtenidos con omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab son similares, si bien las poblaciones estudiadas no son exactamente superponibles.
- En los asmáticos graves no controlados sensibilizados a un alérgeno estacional (con clínica estacional o persistente) el omalizumab podría ser una alternativa (indicación: uso compasivo).
- En la mayoría de los pacientes con AGNC de fenotipo alérgico el omalizumab es la primera opción de tratamiento, independientemente de la concentración de eosinófilos. – En AGNC de fenotipo eosinofílico de inicio tardío están indicados los fármacos anti-IL-5 como primera opción.
- En los pacientes que no responden adecuadamente a un primer monoclonal se debe valorar el cambio a otro, considerando las evidencias en cuanto a efectividad y seguridad de cada uno en este contexto para cada paciente en concreto.
- En asmáticos graves no controlados alérgicos con recuentos de eosinófilos entre 300 y 400 células/ $\mu$ l en los que ha fracasado el omalizumab, los anti-IL-5 son una alternativa válida.



Fig. 3. Tratamiento del AGNC según fenotipo inflamatorio.



Fuente: Guía GEMA 5.1 [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)

- En los asmáticos graves no controlados eosinofílicos no alérgicos con IgE superior a 30 UI/ml en los que han fracasado los anti- IL-5, el omalizumab podría ser una alternativa (indicación: uso compasivo).
- La decisión última de la elección de un monoclonal concreto para un paciente corresponde exclusivamente a los especialistas neumólogos o alergólogos. Esto no es óbice para que existan comisiones multidisciplinares en las que participen además otros profesionales que evalúen los tratamientos con criterios de eficiencia.

#### **4.5. Glucocorticoides sistémicos**

Los glucocorticoides orales se han asociado con frecuentes efectos adversos. Las complicaciones están relacionadas con la dosis y la resistencia a la respuesta al tratamiento, y se ha documentado que esto aumenta el coste del manejo de la enfermedad. Es de destacar que hasta un 93% de los pacientes con asma grave presentan algún efecto secundario debido a los corticoides orales, y los pacientes tratados con corticoides orales administrados en tandas no están exentos de riesgo. Sin embargo, en algunos pacientes con AGNC hay que recurrir a los GCO en situaciones de exacerbación.

Los pacientes que requieren ciclos de GCO no están exentos de padecer efectos adversos, y el hecho de recibir > 4 ciclos de GCO en un año o > 30 días al año, aumenta el riesgo de padecerlos. Debe valorarse siempre acompañar la administración de glucocorticoides por vía sistémica a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.

La GEMA recomienda la adición de glucocorticoides orales en los pacientes cuya asma permanezca mal controlada como último recurso (escalón 6), para los casos en los que no se alcance el control con otros fármacos de mantenimiento (antagonistas de los receptores de los leucotrienos [ARLT], tiotropio, teofilina, anticuerpos monoclonales) y siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible.

Se ha demostrado que la inyección intramuscular de triamcinolona (Trigón® depot 40 mg) en asmáticos con insensibilidad a glucocorticoides mejora el control, reduce los eosinófilos en el esputo, aumenta el FEV<sub>1</sub> y previene las exacerbaciones. Las razones para su eficacia pueden incluir el refuerzo de la adherencia o la mayor potencia de la triamcinolona comparada con otros glucocorticoides de uso clínico.

La triamcinolona puede considerarse una opción útil para el tratamiento de pacientes con asma grave e inestable con poca o ninguna respuesta a la prednisona.

#### **4.6. Tratamiento del asma no T2**

En los pacientes en los que no hay evidencias de la presencia de marcadores de inflamación T2, se deberá optar por otras alternativas terapéuticas.

##### ***4.6.1. Azitromicina***

Dado su efecto inmunomodulador, los macrólidos han sido probados en el asma, con resultados dispares. El estudio AMAZES constató que *azitromicina*, administrada a dosis de 500 mg vo 3 veces a la semana durante 48 semanas, reducía las exacerbaciones y mejoraba la calidad de vida independientemente del fenotipo inflamatorio.

Se puede intentar tratamiento con azitromicina en pacientes mal controlados con triple terapia, especialmente si no reúnen criterios para un tratamiento biológico y cuando el objetivo terapéutico principal sean las exacerbaciones.

##### ***4.6.2. Termoplastia bronquial***

Procedimiento broncoscópico que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante aplicación de calor por radiofrecuencia.

Los resultados de los estudios efectuados mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de la calidad de vida, del control y una reducción de las exacerbaciones. La eficacia sobre la reducción de crisis se mantiene tras 5 años de aplicar el procedimiento.

Constituye una opción terapéutica que podría ser recomendable en pacientes con fenotipos de AGNC no subsidiarios de tratamiento con fármacos biológicos, o en los que estos hayan fracasado, en unidades de asma con experiencia y pacientes sin contraindicación para la técnica.

### **5. Seguimiento del asma grave**

Por su condición de cronicidad, el asma requiere asistencia médica periódica en todos los niveles de gravedad. Este principio general resulta, sin duda, de obligado

cumplimiento cuando nos enfrentamos a un asma grave. En esas visitas de seguimiento se interroga al paciente y se le realizan determinadas pruebas funcionales, analíticas o radiológicas con el fin de abarcar diversos objetivos:

- Conocer el momento actual del proceso y compararlo con las condiciones previas para determinar si hay mejoría, empeoramiento o estabilidad.
- Prevenir (en la medida de lo posible) los problemas que puedan presentarse.
- Realizar un control clínico de los síntomas.
- Evitar agudizaciones y limitaciones en la vida diaria.
- Evaluar la situación de las comorbilidades ya conocidas y descartar la existencia de nuevas patologías concomitantes.
- Valorar la respuesta al tratamiento pautado comprobando su cumplimiento y el uso adecuado de los dispositivos de inhalación.
- Establecer un pronóstico.
- A la luz de todo lo anterior, planificar la atención terapéutica futura.

Las guías son muy ambiguas en lo referente al periodo de tiempo que debe mediar entre visita y visita y las pruebas a realizar obligatoriamente. Ello no debería sorprendernos, ya que es muy difícil agrupar bajo recomendaciones comunes toda la posible variedad de pacientes en lo referente a su gravedad, tratamiento y circunstancias personales. No obstante, la GEMA recomienda un control del paciente con periodicidad trimestral en asma persistente grave.

Es recomendable en cada visita de revisión de pacientes con asma grave hacer una estimación de los síntomas mediante el uso de cuestionarios validados (ACT y ACQ), la realización de espirometría y el control del cumplimiento terapéutico y la técnica de inhalación. Hoy por hoy, ninguna guía contempla la obligación de medir biomarcadores de inflamación para estimar a situación clínica del paciente.

Se asume que los efectos del tratamiento sobre los síntomas y el FEV1 deberían ser evidentes a los 3 meses, y por ello se propone este periodo de tiempo para reevaluar la respuesta al tratamiento inhalado. En el caso de pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, se postulan 4 meses para una primera valoración de respuesta clínica, funcional e inflamatoria. Finalmente, para comprobar la eficacia en la reducción de exacerbaciones es preciso alargar el horizonte temporal hasta 12 meses.

No existe en la actualidad una herramienta que permita graduar la respuesta a los anticuerpos monoclonales en el asma grave. La Tabla 4 se aporta como

sugerencia orientativa, a la espera de evidencia científica que ayude a evaluar la respuesta a este tipo de fármacos.

En cualquier caso, resulta evidente que el seguimiento del asma grave es un proceso continuo que exige una dedicación y una preparación capaces de dar respuestas coherentes, planificadas y personalizadas. En este sentido, la creación de unidades especializadas de asma dotadas de medios y personal sanitario experto aparece como una opción muy razonable, tanto desde la perspectiva de eficiencia para el sistema como desde la perspectiva de mejora de resultados para el paciente, ello no impide la realización de revisiones en AP con la finalidad de reforzar la adhesión al tratamiento y revisar la técnica inhalatoria.

Tabla 5. Sugerencias para la evaluación de la respuesta a anticuerpos monoclonales.

	Exacerbaciones *	ACT	FEV <sub>1</sub>	Corticoides sistémicos
<b>No respuesta</b>	Igual o aumento	Aumento < 3 puntos	Aumento < 10% y 100 ml	Disminución < 50%
<b>Respuesta parcial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción &lt; 50%</li> <li>• ≥ 2 exacerbaciones graves en 12 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento &lt; 3 puntos</li> <li>• Puntuación total &lt; 20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento &gt; 10% y 100 ml</li> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de dosis &gt; 50%</li> <li>• Sin retirada de GCO</li> </ul>
<b>Control</b>	≤ 1 exacerbación grave en 12 meses	Puntuación total ≥ 20	FEV <sub>1</sub> < 80%	Retirada de GCO
<b>Respuesta completa</b>	Sin exacerbaciones en 12 meses	Puntuación total ≥ 20	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	Retirada de GCO

ACT: Asthma Control Test; FEV<sub>1</sub>: volumen espirado forzado en el primer segundo; GCO: glucocorticoides sistémicos.  
 \* Considerar el número de exacerbaciones previas.

Fuente: ALVAREZ, FJ. (2020). «Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020». Open Respiratory Archives 2(3), pp. 158–174.

## 6. Conclusiones.

El asma es una enfermedad crónica que, sobre todo en los pacientes más graves, origina un gran consumo de recursos sanitarios, por lo que supone una elevada carga económica para el sistema sanitario y también para los propios pacientes y sus familias.

El abordaje multidisciplinar, la coordinación entre niveles asistenciales, la implicación del paciente y una buena gestión de los recursos socio-sanitarios son los elementos esenciales para conseguir una red asistencial integrada que proporcione una atención de calidad. Por ello la coordinación entre Atención Primaria,

Neumología y Alergología es fundamental para garantizar una óptima atención al paciente asmático que asegure la continuidad asistencial y disminuya la variabilidad en la práctica clínica.

En el asma grave se pueden definir diferentes fenotipos, cada uno de ellos con diferentes vías moleculares subyacentes que pueden dar lugar a diferentes respuestas al tratamiento.

En los últimos años han aparecido una serie de terapias biológicas en el tratamiento del asma grave que nos ha ayudado a controlar la misma y mejorar la calidad de vida de los pacientes, debiendo ser los comités multidisciplinares los que valoren e identifiquen de forma personalizada cuál es la mejor opción terapéutica para ellos.

## 7. Bibliografía

- 1) ALVAREZ, FJ. (2020). «Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020». *Open Respiratory Archives* 2(3), pp. 158–174
- 2) BLANCO APARICIO, M. (2019). «Criterios de derivación en asma: Documento de consenso». *Med Gen Fam.* 8(1), PP. 32-40
- 3) CASTRO, M. (2014). «Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study», *Lancet Respir Med*, pp. 879–890.
- 4) CASTRO, M. (2015). «Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials», *Lancet Respir Med* 3(5), pp. 355–366.
- 5) CHARRIOT, J (2016). «Future treatment for asthma», *Eur Respir Rev* 25, pp. 77–92.
- 6) CHUNG, KF. (2014). «ERS/ATS Guidelines on severe asthma», *Eur Respir J* 43, pp. 343–373
- 7) CISNEROS, C. (2015). «Normativa sobre asma grave no controlada», *Arch Bronconeumol* 51(5), pp. 235–246.
- 8) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2021). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report».

- Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute .. Updated 2021. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>
- 9) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 5.1 (2021). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
  - 10) LOMMATZSCH, M. (2016). «Novel strategies for the treatment of asthma». *Allergo J In* 25, pp. 11–17.
  - 11) NATHAN, H. (2014). «Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma» *Curr Opin Pulm Med* 20, pp. 87–94
  - 12) ORTEGA, HG. (2014). «Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma», *N Engl J Med* 371, pp. 1198-207.
  - 13) PAVORD, I. (2019). «Severe T2-high asthma in the biologics era: European experts' opinión». *Eur Respir Rev* 28: 190054.
  - 14) PEREZ, G. (2015). «Asma grave no controlado: nuevos horizontes terapéuticos de futuro» en M. Alcántara (coordinador), *Nuevas fronteras en las enfermedades alérgicas respiratorias*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 202-215.
  - 15) PEREZ, G. (2019). «Manejo actual del paciente con asma grave mal controlado» en M. Alcántara (coordinador), *Hacia un mejor control de nuestros pacientes con asma*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 149-160.
  - 16) QUIRCE, S. (2017). «Biologics in the treatment of severe asthma», *Allergol Immunopathol (Madr)* 45(S1):45-49
  - 17) THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical& Experimental Allergy* 44, pp. 462–468.
  - 18) WENZEL, S. (2013). «Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels», *N Engl J Med* 368, pp. 2455–2466.

## CAPÍTULO 6

# ¿CÓMO DEBEMOS ACTUAR ANTE UN CASO DE ANAFILAXIA?

MARÍA BELÉN DE LA HOZ CABALLER

*Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal*

### 1. Introducción

La anafilaxia es una reacción alérgica aguda, sistémica y que puede llegar a ser muy grave. Es una reacción alérgica en la que activan células (especialmente mastocitos y basófilos) que liberan de forma rápida mediadores que inducen la aparición de la clínica. Se trata de una reacción aguda, y por lo tanto su instauración es rápida y más o menos simultánea en los diferentes sistemas. Es sistémica porque se afectan sistemas distantes al punto de exposición al alérgeno. Y es potencialmente grave ya que puede llegar a producir manifestaciones como la insuficiencia respiratoria o cardiovascular, amenazando la vida, y llegando a ser mortal en algunos casos.

#### 1.1. Epidemiología

No hay demasiados datos sobre la incidencia de anafilaxia en la población general, y los que hay son difícilmente comparables debido a la amplia variabilidad en los criterios de selección, poblaciones diana y a la falta de una definición universalmente aceptada de anafilaxia. Parece claro, no obstante, que es una patología pobremente reconocida y tratada de forma inadecuada en muchas ocasiones.



Se ha estimado una incidencia entre 50 y 112 episodios por 100.000 personas/año. Analizado por grupos de edad, en los niños de 0 a 4 años es tres veces mayor que en el resto de los grupos, siendo la mayor incidencia en los dos primeros años de vida. Un metaanálisis centrado en población pediátrica situó la incidencia entre 1 y 761 por 100.000 personas/año.

Si nos centramos en las reacciones más graves, las catalogadas como choque anafiláctico, la incidencia varía entre 3,2 y 10 por 100.000 personas/año con una mortalidad que llega hasta el 6,5%, muy superior a la de las reacciones anafilácticas en general. De hecho, la incidencia de anafilaxia fatal es muy baja, situándose entre 0,12 y 1,06 muertes por millón de personas/año.

En los últimos años se ha producido un incremento en la hospitalización por anafilaxia, que probablemente refleja un aumento de la incidencia. No obstante, la mortalidad ha permanecido estable, siendo mayor en los grupos de mayor edad, probablemente por la presencia de comorbilidades que les hacen más susceptibles a las complicaciones de la anafilaxia (hipotensión, hipoxia, arritmias).

La recurrencia de anafilaxia en un paciente por la misma causa o una causa relacionada varía de 26,5 a 54% según las series. Siendo mayor la recurrencia por alimentos, venenos o látex que por medicamentos.

Aunque clásicamente se ha establecido que la frecuencia de anafilaxias bifásicas puede llegar al 20%, estudios recientes la sitúan alrededor del 4,6% (95% CI 4,0 a 5,3).

## **1.2. Causas de Anafilaxia**

Las causas más frecuentes de anafilaxia son los alimentos, fármacos y picaduras de insectos (principalmente himenópteros). La importancia relativa de cada uno de ellos varía en función de la edad, siendo los alimentos la causa más importante en la infancia y los fármacos en los adultos, aunque algunas series demuestran que los alimentos pueden ser la causa más importante también en este grupo de edad. El tipo de alimento implicado varía también según el área geográfica y la edad de los pacientes. En cuanto a los himenópteros, existen amplias diferencias en las series, probablemente por la variación del grado de exposición en las distintas áreas geográficas.

En la Tabla 1 se recogen los agentes etiológicos descritos en series españolas y latinoamericanas.

Según la edad, los alimentos con más frecuencia implicados son:

En los adultos: frutas, frutos secos, marisco y pescado. En los niños: huevo, leche, frutos secos, pescado y marisco.

Los fármacos más a menudo implicados en reacciones anafilácticas son los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos betalactámicos, otros agentes antiinfecciosos no betalactámicos y los medios de contraste radiológicos.

El látex constituye una causa a considerar en el medio hospitalario, y otra causa a considerar en España es la alergia a Anisakis, presente hasta en el 11,3% de los casos de anafilaxia.

Tabla 1. Causas más frecuentes de anafilaxia.

Causas de anafilaxia	
Medicamentos y medios diagnósticos	30,9-62%
Alimentos	22,6-34,2%
Picaduras de insectos (principalmente himenópteros)	8,6-14,9%
Otros (incluye látex)	7,3%
Factores físicos	3,4-4%
Idiopática	3,4-21,7%

Adaptado referencias 1,2, 5 y 6 guía Galaxia.

## 2. Manejo inicial en AP

Ante una anafilaxia el diagnóstico, el tratamiento y la identificación de la causa deben ser simultáneos.

### 2.1. Diagnóstico

Existe una dificultad en el diagnóstico de la anafilaxia ya que no existe un grupo de signos o síntomas patognomónicos. Lo que sí es típico es la rápida progresión en la gravedad o intensidad de los síntomas (1), y esta característica es válida para niños y adultos. **Se recomienda utilizar criterios clínicos para identificar la anafilaxia durante una reacción.** Se debe sospechar una anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel y/o mucosas y que se acompaña de compromiso respiratorio y/o circulatorio (Tabla 2, criterio 1). Como la mayoría de las anafilaxias cursan con síntomas cutáneos (>80%), con este criterio al menos un 80% de las anafilaxias serían identificadas. Sin embargo, existen otras formas de presentación

menos típicas que no quedarían incluidas, como es el caso de las anafilaxias que cursan sin afectación cutánea (hasta un 20%) o lo hacen junto con síntomas digestivos, o de las que presentan exclusivamente hipotensión. En estas situaciones, es importante tener en cuenta que la concurrencia de una exposición a un alérgeno potencial o conocido para el paciente apoya el diagnóstico. Para ello se han establecido los criterios 2 y 3 de sospecha (Tabla 2). Con estos 3 criterios se espera identificar más del 95% de las anafilaxias, pero son necesarios estudios prospectivos multicéntricos para establecer su sensibilidad.

**La anafilaxia es muy probable** cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes criterios ver Tabla 2.

Tabla 2. Criterios clínicos para el diagnóstico de Anafilaxia. Adaptada referencia 7.

1. Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (ej. urticaria generalizada, prurito, eritema, “flushing” (sofoco), edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:
  - a) Compromiso respiratorio (ej. disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia)
  - b) Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica (ej. hipotonía, síncope, incontinencia).
2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:
  - a) Afectación de piel y/o mucosas
  - b) Compromiso respiratorio
  - c) Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica
  - d) Síntomas gastrointestinales persistentes (ej. dolor abdominal cólico, vómitos).
3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:
  - a) Lactantes y niños: TA baja o descenso superior al 30% de la TA sistólica\*
  - b) Adultos: TA sistólica inferior a 90 mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal.

PEF, pico flujo espiratorio; TA, tensión arterial. \*TA sistólica baja en la infancia: menor de 70 mm Hg de 1 mes a 1 año, menor de  $[70 \text{ mm Hg} + (2 \times \text{edad})]$  de uno a 10 años, y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años (D).

Recientemente, la WAO (del inglés, organización mundial de alergia), ha propuesto una clasificación con únicamente dos criterios:

- i. afectación de piel y/o mucosas junto con afectación de, al menos, otro órgano (respiratorio, cardiovascular o digestivo), o bien,
- ii. instauración aguda de hipotensión o broncoespasmo o afectación laríngea tras exposición a un alérgeno potencial o conocido, con/sin afectación cutánea. (4)

Síntomas y signos de alta sospecha son: el prurito palmo plantar o genital. En niños suele haber menos compromiso circulatorio y si se asocian síntomas digestivos y respiratorios, aunque no haya afectación cutánea. Pensar en las causas más frecuentes en niños y adultos. La precoz detección del agente etiológico (por ejemplo, la perfusión intravenosa de un fármaco, o un alimento) conlleva la rápida interrupción de su administración. Cuando existe afectación cardiovascular con hipotensión se habla de choque anafiláctico.

### 2.2.1. Diagnóstico Diferencial

No obstante, hay pacientes en los que no se identifica un factor desencadenante y en los que deberíamos de realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que presentan rasgos comunes con la anafilaxia. (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia. Adaptado referencias 1,2, 5 y 6 guía Galaxia.

<b>Dudas diagnósticas frecuentes</b>	<b>Enfermedad no orgánica</b>
Episodio agudo de asma <sup>a</sup>	Disfunción de cuerdas vocales
Síncope	Hiperventilación
Ansiedad/ataque de pánico	Episodio psicossomático
Urticaria aguda generalizada <sup>a</sup>	<b>Shock</b>
Aspiración de cuerpo extraño	Hipovolémico
Cardiovascular (infarto agudo de miocardio, <sup>a</sup> tromboembolismo pulmonar)	Cardiogénico
Neurológicos (crisis comicial, eventos neurológicos)	Distributivo <sup>b</sup>
<b>Síndromes postprandiales</b>	Séptico
Escombroidosis	<b>Otros</b>
Síndrome de alergia polen-alimentos <sup>c</sup>	Angioedema no alérgico
Glutamato monosódico	Angioedema hereditario tipos I, II y III
Sulfitos	Angioedema por IECA
Intoxicación alimentaria	Síndrome de fuga capilar sistémica
Enterocolitis por proteínas de la dieta	Síndrome del hombre rojo (vancomicina)
<b>Exceso de histamina endógena</b>	Feocromocitoma (respuesta paradójica)
Mastocitosis / síndromes de activación mastocitaria clonales <sup>c</sup>	
Leucemia basófila	
<b>Síndromes que cursan con enrojecimiento</b>	
Peri-menopausia	
Síndrome carcinoide	
Epilepsia autonómica	
Carcinoma medular de tiroides	

<sup>a</sup> Pueden ocurrir también durante un episodio de anafilaxia.

<sup>b</sup> El shock distributivo puede deberse a una anafilaxia o a una lesión medular.

<sup>c</sup> En ocasiones, la anafilaxia puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

### ***2.1.2. Pruebas de laboratorio***

No hay determinaciones analíticas, ni pruebas específicas para el diagnóstico urgente de la anafilaxia, pero la medición de triptasa sérica es la prueba más útil para el diagnóstico retrospectivo de anafilaxia. Siempre que sea posible y sin retrasar la administración de tratamiento, debe solicitarse ante la sospecha clínica de anafilaxia, de forma similar a como se realiza una curva enzimática ante la sospecha de infarto de miocardio. Puede elevarse en muestras obtenidas entre los 15 y 180 minutos del comienzo de los síntomas. Se aconseja la extracción de un mínimo de tres muestras seriadas (mejora la sensibilidad y especificidad):

- la primera tras la instauración del tratamiento,
- la segunda alrededor de las 2 horas del comienzo de la crisis y
- la tercera a las 24 horas para tener un nivel basal del paciente, ya que suele recobrar valores normales entre 6 y 9 horas tras la reacción.

La muestra debe recogerse en un tubo vacío o con coagulante, indicado para la obtención de suero (bioquímica general). Debido a la alta estabilidad de la triptasa, puede almacenarse temporalmente en el frigorífico hasta el procesamiento de la muestra.

La concentración normal de triptasa total en suero o plasma determinada mediante fluoroenzimoinmunoanálisis (ThermoFisher) es inferior a 11.4 µg/l. Un incremento de la triptasa basal del 20% y, al menos, 2 µg/l se consideraría sugestivo de anafilaxia (p. ej.: si la triptasa basal es de 5 µg/l, un nivel  $\geq 8$  µg/l sería sugestivo [5 µg/l + 1 µg/l (20% de 5) + 2 µg/l]). Si la triptasa basal está por encima de los valores normales de referencia, o es superior a 20 µg/l, hay que valorar los diagnósticos de alfa-hipertriptasemia hereditaria o mastocitosis asociada a anafilaxia, respectivamente. Por último, está indicada su medición en medicina legal para estudio “post-mortem”. La extracción de muestras nunca ha de retrasar la instauración del tratamiento.

## **2.2. Tratamiento**

El tratamiento de la anafilaxia comprende una actuación a corto y a largo plazo.

El plan mínimo de atención a un paciente con sospecha de anafilaxia comprende los siguientes puntos esenciales:

- Reconocimiento e identificación del síndrome y de su gravedad: estratificación del riesgo.

- Solicitud temprana de ayuda
- Tratamiento y manejo durante el episodio agudo, basado en la aproximación ABCDE.
- Estudio y seguimiento posterior por Alergología.
- Tratamiento a largo plazo y profiláctico en la anafilaxia.

### ***2.2.1. Tratamiento de urgencia de la anafilaxia***

La anafilaxia es una urgencia médica que pone en peligro la vida del paciente que la sufre y en el resultado de su tratamiento van a influir la preparación del personal sanitario y no sanitario que atiende al paciente, los medios disponibles, la precocidad en el diagnóstico y sobre todo la rápida puesta en marcha de las medidas terapéuticas oportunas, entre las que destaca la administración de adrenalina de forma precoz.

Se debe realizar una rápida evaluación del paciente que nos permita identificar el cuadro de anafilaxia y a la vez se debe estratificar la gravedad y administrar adrenalina.

La gravedad de la anafilaxia se relaciona con factores propios del paciente, de la reacción y de los órganos afectados Tabla 4.

Tabla 4. Factores que influyen en la gravedad de la Anafilaxia.

<b>Factores Paciente</b>	<b>Factores de la reacción</b>	<b>Órganos Afectados</b>
Edad avanzada	Vía de Entrada	Hipoxia
Patología Respiratoria Previa (Asma) o Patología Cardiovascular	Alergeno	Hipotensión
Tratamiento con Inhibidores de la angiotensina o con Betabloqueantes	Presencia de Cofactores Ejercicio Fiebre Infección aguda Estado Premenstrual Estrés Emocional Aniinflamatorios Alcohol	Compromiso Neurológico
Mastocitosis		Afectación respiratoria laríngea o bronquial en la infancia

Los pacientes con anafilaxia requieren una rápida evaluación aplicando el Sistema ABC (del inglés: Airway, Breathing, Circulation), mantenimiento de la vía aérea, respiración y circulación, del Working Group of Resuscitation Council, en el que los criterios principales de la gravedad de la anafilaxia son:

- Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas en minutos u horas
- Dificultad respiratoria de origen alta (disfonía, estridor – fase A) y/o baja (disnea, sibilancias, opresión torácica, tos – fase B) y/o afectación cardiovascular (hipotensión sistólica o arritmia asociada a síntomas asociados a disfunción orgánica: hipotonía, incontinencia – fase C)
- Desorientación y/o inquietud y/o malestar y/o mareo/síncope (fase D)
- Concomitancia con signos de piel y/o mucosas: eritema, urticaria/angioedema, prurito (fase E).

En la Figura 1 se representa el algoritmo de actuación en caso de sospecha de anafilaxia, tanto del diagnóstico como del tratamiento. Los problemas se irán atendiendo según se presenten y con una clara indicación del uso de adrenalina intramuscular como primera línea de tratamiento.

Se deben eliminar los desencadenantes, siempre que sea posible. Se debe asegurar el retorno venoso, posición horizontal con piernas elevadas. Si la dificultad respiratoria es la circunstancia predominante, el paciente puede permanecer sentado con las piernas elevadas. En caso de embarazadas se colocarán sobre su lado izquierdo.

Se debe administrar oxígeno, fluidos intravenosos y monitorizar al paciente lo antes posible

Las reacciones anafilácticas suelen tratarse en los servicios de urgencias, si bien la aparición de estas ocurre en muchas ocasiones en el medio extra-sanitario. Por lo que el episodio agudo debe ser identificado y tratado con rapidez por cualquier personal sanitario. Se debe administrar adrenalina IM, único tratamiento que disminuye la mortalidad de los pacientes con anafilaxia. Se debe utilizar rápidamente la adrenalina a media altura del muslo como tratamiento de primera línea.

### **2.2.2. Fármacos**

En la Tabla 5 se recogen el material y medicación necesarios para el tratamiento de una anafilaxia y en la Tabla 6 las dosis y la forma de administración de los fármacos.

Fig. 1 Esquema del manejo de la anafilaxia.

¿Anafilaxia?

ACCESO: VÍA AÉREA RESPIRACIÓN CIRCULACIÓN DISCAPACIDAD EXPOSICIÓN

**Sospeche anafilaxia si:**

- Manifestación repentina.
- Problemas en vía aérea, respiración o circulación potencialmente mortales.
- Con síntomas cutáneos/mucosas o gastrointestinales (GI) graves (no siempre presentes).

**Signos/sintomas:**

- Vía aérea o respiración: disfagia, ronquera, estridor, disnea, taquipnea, sibilancias, cianosis.
- Circulación: taquicardia, hipotensión, mareos, desmayos, confusión.
- Piel/mucosas/GI: prurito generalizado, rubor, urticaria, angioedema, vómitos, dolor abdominal.

**Administrar adrenalina i.m.**

Niños <25-30 kg ..... 0,15 mg i.m.

Adultos/ niños ≥25-30 kg..... 0,3 mg i.m.

- Solicite ayuda, elimine el posible desencadenante.
- Optimice la postura según la manifestación.
  - Principalmente respiratorio: sentarse con las piernas elevadas.
- Principalmente cardiovascular: acostar al paciente en posición horizontal y levantarle las piernas.

**Oxígeno de alto flujo a 10 litros/ minuto con una bolsa de reservorio**

<p>En caso de síntomas circulatorios/ respiratorios graves: líquido i.v. - cristaloides - bolo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños &lt;25-30 kg 10 ml/kg (máximo 500 ml por bolo) i.v. (repetir según sea necesario).</li> <li>• Adultos/ niños ≥25-30 kg 500 ml bolo i.v. (repetir según sea necesario).</li> </ul>	<p>En caso de estridor: adrenalina nebulizada como suplemento a la adrenalina i.m.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños y adultos 1 mg con 4 ml de NaCl al 0,9% (repetir según sea necesario).</li> </ul>	<p>En caso de sibilancias: agonista beta2 nebulizado o inhalador con medición de dosis (MDI) + espaciador; p. ej., salbutamol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos y niños en edad escolar nebulización 5 mg; MDI 600 mcg (repetir según sea necesario).</li> <li>• Niños en edad preescolar nebulización 2,5 mg; MDI 400 mcg (repetir según sea necesario).</li> </ul>
--	---	--

Si no se observa mejora en 5-10 minutos: repetir i.m. de adrenalina\* y administrar fluidos i.v.

**Dificultad circulatoria o respiratoria a pesar de la adrenalina i.m. x2 y de los fluidos i.v.**

- Llame al equipo de urgencias, incluido el experto en cuidados intensivos, para dispensar un tratamiento avanzado, incluida la infusión de adrenalina.
- paro cardíaco: siga las directrices.

**Monitorización**

- Estado cerebral.
- Pulsioximetría.
- Presión arterial.
- ECG.

**Cuando el paciente esté estabilizado:**

- Mida la triptasa sérica de media hora a 2 horas después del inicio de la reacción.
- Tome una decisión sobre el nivel y la duración de la observación.

Considere un tratamiento adicional, por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides...

\*Considere (i) administrar una segunda dosis con aguja y jeringa en caso de fallo del autoinyector y (ii) usar una dosis de 0,5 mg para adolescentes o adultos.

Modificado referencia 1, cedida con permiso por laboratorio ALK.



Tabla 5. Resumen de material y medicación necesarios para el tratamiento urgente de la anafilaxia.

1. Fonendoscopio, pulsioxímetro y tensiómetro
2. Torniquetes, jeringas y agujas IV e IM
3. Adrenalina acuosa (1 mg/ml o 1/1000)
4. Equipo para administración de oxígeno
5. Material para administrar fluidos IV
6. Material de intubación
7. Antihistamínicos IV
8. Corticoides IV
9. Vasopresores IV (dopamina, noradrenalina,...)
10. Glucagón
11. Desfibrilador
12. Beta-adrenérgicos inhalados

Adaptada referencia 6, guía Galaxia.

Tabla 6. Dosificación de los fármacos utilizados en la anafilaxia.

ADULTOS	NIÑOS
<b>1. ADRENALINA IM (muslo) Puede repetirse cada 5-15 min</b>	
0,01 mg/kg = 0,3-0,5mg, máx 0,5 mg (solución 1/1000)	0,01mg/kg, máx: 0,3 mg si peso 25-30 Kg y máx 0,5 mg si adolescente y peso > 50 kg (solución 1/1000)
<b>2. Sueroterapia</b>	
Infusión rápida 1-2 L/h suero fisiológico (SSF)	20ml/kg cada 5-10 min
<b>3. Perfusión IV de adrenalina</b>	
Diluir 1 mg adrenalina en 100 ml SSF = 0,01 mg/ml (1/100.000)	Diluir 1 mg adrenalina en 100 ml SSF = 0,01 mg/ml (1/100.000)
DOSIS DE INICIO 0,5 - 1ml/kg/h (30-100ml/h), dosis máxima recomendada es de 6ml/kg/h.	DOSIS 0,1 a 1 mcg/kg/min
SUSPENSIÓN DE LA PERFUSION. De forma progresiva. Vigilar recurrencias.	SUSPENSIÓN DE LA PERFUSION. De forma progresiva. Vigilar recurrencias.
<b>4. Glucagón</b>	
1-2mg IV/IM en bolo, en 5 min	20-30 mcg/kg (máx 0,5 con peso ≥ 5 Kg) puede Repetirse a los 5 min
<b>5. Atropina</b>	
0,5-1mg en bolo hasta 3 mg	0,02 mg/kg
<b>6. Dopamina</b>	
2 amp (200mg) en 100ml de SG 5%	3 mg x peso en kg = mg de dopamina a diluir en 50 ml de suero.
DOSIS MANTENIMIENTO: <3 ml/h efecto δ; 3-5 ml/h efecto β1; >5 ml/h efecto α1	Administración: 1ml/hora = 1 mcg/kg/min. Dosis 5-20 mcg/kg/min
<b>7. Noradrenalina</b>	
2 amp (10mg) en 100ml de SG 5%	Diluir 1mg en 100 ml. de suero glucosado 0,01mg/ml. Dosis 0,05-1mcg/kg/min
DOSIS DE MANTENIMIENTO: Comenzar a 5 ml/h. Subir de 5 en 5 según respuesta	

Adaptada referencia 6, guía Galaxia.

### 2.2.2.1. La adrenalina

Es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la anafilaxia. Puede prevenir o revertir el broncoespasmo y el colapso cardiovascular, ver Tabla 7. La vía intramuscular es la vía de elección para su administración en cualquier situación. Por esta vía se obtienen concentraciones plasmáticas más rápidas y altas que por vía subcutánea y presenta un mayor margen de seguridad. El mejor sitio de administración es la cara anterolateral del muslo.

Tabla 7. Efectos Terapéuticos de la adrenalina.

<b>Agonista receptores <math>\alpha_1</math> adrenérgicos</b>	<b>Vasoconstricción y aumento resistencia vascular periférica Disminuye Edema mucoso</b>	<b>Mejora Hipotensión Disminuye la inflamación mucosa</b>
<b>Agonista receptores <math>\beta_1</math> adrenérgicos</b>	<b>Efecto ionotrópico y cronotrópico positivo</b>	<b>Mejora el gasto cardiaco</b>
<b>Agonista receptores <math>\beta_2</math> adrenérgicos</b>	<b>Dilata musculo bronquial Disminuye la liberación de mediadores de la inflamación de mastocitos y basófilos</b>	<b>Revierte broncoespasmo</b>

No existe ninguna contraindicación absoluta de tratamiento con adrenalina en pacientes con anafilaxia; los beneficios superan a los riesgos incluso en pacientes de edad avanzada o enfermedad cardiovascular de base. Su perfil de seguridad, vía intramuscular, es excelente, aunque algunos pacientes pueden presentar de forma transitoria, con dosis terapéuticas palidez, mareo, palpitaciones, inquietud, temblor y cefalea. Otros efectos adversos raros se producen en caso de sobredosificación, o bien con uso concomitante de otros fármacos o comorbilidades son: crisis de hipertensión, arritmia ventricular, isquemia miocárdica, edema pulmonar, hemorragia intracraneal.

Se administra a dosis de 0,01 ml/kg de peso con dosis de hasta 0,5 ml. En el caso de utilizar autoinyectores la presentación de 0,15 mg estaría indicada para un peso entre 7,5 y 25 kg y a partir de aquí la de 0,30 mg. El intervalo entre dosis repetidas de adrenalina, si son necesarias, debe establecerse al menos cada 5 minutos. La infusión intravenosa de adrenalina estaría indicada en pacientes que necesitan múltiples dosis intramusculares, sin respuesta a la reposición de volumen, o en caso de paro cardíaco. Se debe administrar en un entorno de cuidados

intensivos, con estrecha monitorización cardiaca por riesgo de hipertensión grave, isquemia miocárdica o arritmias y por personal especializado.

#### 2.2.2.2. *Otros fármacos*

La administración parenteral de glucagón puede ser útil en pacientes no respondedores a adrenalina, particularmente en los que reciben tratamiento con beta-bloqueantes.

Los antihistamínicos y corticoides constituyen un tratamiento concomitante en la anafilaxia. Los antihistamínicos son habitualmente usados en la anafilaxia, pero solo han demostrado utilidad para el control de síntomas cutáneos, por la liberación masiva de histamina, que tiene lugar durante la reacción. No obstante, no salvan vidas, no disminuyen la mortalidad, no han demostrado la prevención de las anafilaxias bifásicas y nunca deben retrasar la administración de adrenalina. El único antihistamínico existente en España por vía parenteral es la dexclorfeniramina, se administra vía intramuscular o intravenosa, si bien la administración IV de antihistamínicos puede producir hipotensión que parece relacionada con su rápida infusión. La combinación antiH1-antiH2 puede conferir un beneficio adicional a la administración aislada de antiH1.

En cuanto a los glucocorticoides, su indicación en la anafilaxia vendría apoyada por su efecto beneficioso para prevenir síntomas prolongados de anafilaxia particularmente en pacientes asmáticos, y la aparición de reacciones bifásicas. Su uso debe establecerse como segunda o tercera línea de tratamiento teniendo en cuenta su comienzo de acción lento. La hidrocortisona tiene un efecto de acción más rápido que otros corticoides y se administra por vía intravenosa lenta o intramuscular. En pacientes con estridor causado por edema de la vía aérea superior, se aconseja utilizar budesonida inhalada a altas dosis.

Los fármacos se administran de forma concomitante con otras medidas ya comentadas (oxigenoterapia, adrenalina, fluidoterapia). Todos los pacientes con reacción anafiláctica requieren la administración de fluidos de forma precoz, debido al incremento de la permeabilidad vascular y la consecuente extravasación de líquidos. La solución salina isotónica es de elección al inicio de la reposición. Si existiera una respuesta insuficiente, hipotensión sistólica o signos de hipoperfusión periférica, se podrían emplear coloides.

### 3. Criterios de derivación

Todos los pacientes que hayan sufrido episodio de anafilaxia deben ser estudiado en una unidad de Alergología de forma preferente, para aclarar la causa de la misma y diseñar un plan de actuación específico con el fin de minimizar el riesgo futuro de presentar otra reacción. Esta es una recomendación de todas las guías actuales para el manejo de la anafilaxia en todos los países. El paciente con anafilaxia debería ser revisado en los servicios de alergia de forma reglada, para conocer la eficacia de las medidas de evitación, diagnosticar nuevos alérgenos en caso necesario y llevar a cabo refuerzo de educación sanitaria asegurando el conocimiento de la autoinyección de adrenalina. Es imprescindible la continuidad asistencial del paciente en atención primaria, en estrecha colaboración con los especialistas en Alergología.

**El informe de alta del centro** donde haya sido atendido el paciente debe ser lo más preciso posible, para una mejor valoración posterior del cuadro por parte del alergólogo para establecer su etiología y debe recoger los siguientes aspectos:

- Momento de la hora de la reacción.
- Síntomas y signos pormenorizados y secuencia temporal.
- Constantes (presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno) que presentaba el paciente y su evolución durante el tratamiento.
- Exploración física detallada (cutánea, respiratoria, cardiovascular y neurológica).
- Todas las causas más frecuentes: Alimentos, fármacos, contacto con látex, picadura de himenópteros/insectos.
- Lugar donde ha ocurrido la reacción.
- Factores coadyuvantes.
- Tratamiento que ha precisado y respuesta al mismo.
- Determinación de triptasa sérica (Hora de tomas de muestras).
- Duración del episodio y tiempo de observación.
- Gravedad de la reacción según la duración de los síntomas y la necesidad de medicación.
- Situación clínica del paciente al alta.

Los servicios de urgencias deberían, de común acuerdo con su servicio de Alergología de referencia, establecerán una serie de recomendaciones al alta del centro:

Tabla 8. Criterios para la recomendación de inyectores de adrenalina.

<b>Recomendación absoluta</b>	<b>Explicación</b>
Anafilaxia previa por alimentos, látex o inhalantes	Alto riesgo de recurrencia
Anafilaxia previa inducida por ejercicio	Alto riesgo de recurrencia
Anafilaxia idiopática previa	Alto riesgo de recurrencia
Coexistencia de asma inestable o moderada-grave persistente y alergia a alimentos*	Asma como factor de riesgo para experimentar anafilaxia en el contexto de la alergia a alimentos
Alergia a venenos en adultos con reacciones sistémicas previas (que no estén en mantenimiento con inmunoterapia con veneno) y niños con reacciones sistémicas con afectación diferente a la cutáneo-mucosa Durante y tras el tratamiento con IT en pacientes con reacciones sistémicas	Alto riesgo de recurrencia
Enfermedad mastocitaria sistémica con reacción sistémica en adultos previa y en niños con reacción grave cutánea con afectación de más del 50% de afectación cutánea y elevación de la triptasa sérica (>20 ng/ml) y lesiones ampollosas en los tres primeros años de vida	Se asocia con alto riesgo de anafilaxia recurrente y no es posible identificar el riesgo individual de cada paciente
<b>Considerar la prescripción de un autoinyector de adrenalina en los siguientes casos (especialmente si más de uno está presente)</b>	<b>Explicación</b>
Reacción previa leve o moderada* a los alimentos conocidos como causantes de anafilaxia en la región donde se encuentre el paciente ( cacahuetes o frutos secos, leche, frutas, huevo )	Riesgo relativamente alto de sufrir anafilaxia en el futuro con cacahuete u otros frutos secos. Se ha incrementado el número de anafilaxias fatales por leche en niños en edad escolar y jóvenes. Otros alimentos que pueden ser alérgenos ocultos
Adolescente o adulto joven con alergia a alimentos*	Este grupo de edad tiene mayor riesgo de sufrir anafilaxia por su estilo de vida
Alejado de asistencia médica y reacción alérgica previa leve-moderada a alimentos, venenos, látex o inhalantes	La atención sanitaria no es fácilmente accesible Mayor riesgo por barreras en el lenguaje
Reacción alérgica leve-moderada con trazas de alimento*	El contacto con mayores cantidades del alimento en un futuro puede resultar en una reacción más grave
Enfermedad Cardiovascular	Aparece como asociado con un riesgo mayor de anafilaxia grave o fatal
Inmunoterapia para la alergia con alimentos	Anafilaxia es un efecto adverso conocido de la inmunoterapia oral con alimentos
En caso de Anafilaxia por PEG**, como componente de un fármaco	

\*Excluyendo el síndrome polen-alimentos (síndrome de alergia oral).

\*\*PEG: Poli-Etilen\_Glicol excipiente habitual en ciertos medicamentos y vacunas.

Adaptada referencias, 1, 5, 6 guía Galaxia y 13.

Acudir de nuevo a urgencias si se reinician los síntomas, mantener tratamiento con antiH1 y corticoides entre 3 y 5 días y establecer un plan de gestión de una posible reacción futura que incluya la evitación del alérgeno si se conoce y la administración de auto inyectores de adrenalina. Posteriormente en la unidad de alergología se revisarán dichos planes con la orientación diagnóstica y se realizará el tratamiento personalizado. Los criterios para la indicación de un autoinyector de adrenalina se recogen en la Tabla 8.

#### **4. Manejo en la sección de alergología**

En las unidades de Alergología el estudio de la Anafilaxia se realiza en dos fases fundamentales

- a) la evaluación histórica del paciente: a través bien de la historia clínica dirigida o bien de los informes previos durante el desarrollo, tratamiento y evolución de la anafilaxia; determinar la presencia de cofactores en la reacción
- b) Realización de las pruebas de diagnóstico para obtener evidencias del agente causal y del mecanismo implicado en la reacción anafiláctica.

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas mediante técnica de “prick” se suelen realizar entre 2 y 4 semanas después del episodio y si son positivos en lectura inmediata indican la existencia de IgE frente al alérgeno. Son muy específicos en las reacciones de tipo I de hipersensibilidad inmediata mediada por este anticuerpo: alimentos, látex, agentes antineoplásicos (platinos), antibióticos betalactámicos, anestésicos generales y veneno de avispas y abejas. La determinación de IgE específica frente a alérgenos completos, así como, frente a las proteínas específicas alergénicas, que constituyen los alérgenos completos (diagnóstico molecular) ha mejorado de forma notable el diagnóstico de los agentes causantes de anafilaxia en los pacientes, y por lo tanto, la posibilidad de establecer estrategias preventivas de evitación más precisas y eficaces. En ocasiones será necesario realizar pruebas de exposición para confirmar el diagnóstico, o en la mayoría de las ocasiones para confirmar la tolerancia a otros agentes, que permitirán a paciente tener una alternativa a los fármacos o alimentos a los que sea alérgico.

Se evaluarán los posibles cofactores de la reacción para su evitación, junto con el alérgeno.

En aquellos casos que sea posible se instaurará un tratamiento con inmunoterapia como opción terapéutica etiológica.

El alergólogo reparará los planes personalizados de actuación frente a un posible nuevo episodio, en lo referente a los autocuidados del paciente y su entorno y la gestión de las enfermedades concomitantes, asma, dermatitis atópica o rinoconjuntivitis.

## 5. Situaciones especiales

Existen una serie de pacientes vulnerables, en los que la anafilaxia puede ser más grave por las dificultades de su diagnóstico o bien de su manejo terapéutico.

**El manejo médico de la anafilaxia durante el embarazo** es similar al manejo en la paciente no embarazada. La adrenalina administrada rápidamente por inyección intramuscular es el medicamento de primera línea de elección; hay poca evidencia para apoyar el uso de efedrina, un broncodilatador y vasoconstrictor menos potente. La administración de oxígeno suplementario y manejo adecuado de la hipotensión son de importancia crítica. La paciente embarazada debe ser colocada semi-recostada sobre su lado izquierdo con las extremidades inferiores elevadas, para prevenir la hipotensión posicional resultante de la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido. Además, se debe monitorizar de forma frecuente, o mejor continuamente la oxigenación materna, presión arterial y frecuencia cardíaca, así como la monitorización regular del corazón fetal (electrónico continuo, si es posible), en particular en mujeres con anafilaxia y más de 24 semanas de embarazo. El sufrimiento fetal debe aliviarse corrigiendo hipoxia y/o hipotensión materna, y si fuera necesario se debe considerar una cesárea de emergencia.

**El manejo de la anafilaxia en niños pequeños** puede ser más complicado por la falta de comunicación. Además, algunos de los signos de anafilaxia también son normales en los bebés; por ejemplo, enrojecimiento y la disfonía tras el llanto, la regurgitación tras la alimentación y la incontinencia. La anafilaxia en los niños menores de dos años es frecuente el decaimiento y el llanto. La afectación respiratoria (laríngea o bronquial) es la que confiere gravedad en la anafilaxia en la infancia. Los niños pequeños sanos tienen una tensión arterial más baja y la frecuencia cardíaca más alta que los niños mayores y los adultos, por lo que hay que tener en cuenta los criterios de edad, para documentar la hipotensión y la taquicardia, presentes en la anafilaxia. El tratamiento es similar al manejo en pacientes

mayores. Se debe tener mucho cuidado al calcular y preparar la dosis intramuscular de adrenalina, 0,01 mg/kg de una solución 1:1000 (1 mg/mL); por ejemplo, la dosis correcta para un lactante de 5 kg es de 0,05 mg. Especial atención se tendrá a los signos de sobredosis de adrenalina, que incluyen hipertensión que se basa en diferentes valores normales (más bajos) para la presión arterial en niños que en adultos, y edema pulmonar que, al igual que anafilaxia en sí, puede manifestarse por tos y angustia.

**Los adolescentes** son vulnerables a las recidivas de anafilaxia en la comunidad debido a conductas de riesgo como no evitar su(s) desencadenante(s) y no llevar los autoinyectores de adrenalina.

**Los pacientes de mediana edad y ancianos tienen un riesgo mayor de anafilaxia grave o fatal de manejo complicado** por enfermedad cardiovascular concomitante y reserva cardíaca limitada, y por medicamentos concurrentes como beta-adrenérgicos bloqueadores. En las arterias coronarias y los vasos intramurales están presentes mastocitos en condiciones normales. En los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, la densidad de mastocitos está aumentada y presentes en las placas arterioescleróticas. Durante la anafilaxia, la histamina, los leucotrienos, PAF y otros mediadores liberados por los mastocitos cardíacos contribuyen a la vasoconstricción y al espasmo de las arterias coronarias.

La anafilaxia puede presentarse como un síndrome coronario agudo (SCA) (angina, infarto de miocardio, arritmias) antes de la inyección de adrenalina o en ausencia de ésta. Esto puede ocurrir en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida, o con una enfermedad coronaria subclínica y que, debido al vasoespasma transitorio, presentan un SCA, o incluso en pacientes en los que no se detectan anomalías cardiovasculares tras la recuperación de la anafilaxia. Aun así, hay que tener en cuenta que no hay contraindicación absoluta para el tratamiento con adrenalina de estos pacientes.

## 6. Bibliografía

- 1) MURARO, A et al. (2022). «EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update)». *Allergy* 77, pp. 357-377.
- 2) MURARO, A et al. (2017). «Precision Medicine in Allergic Disease-Food Allergy, Drug Allergy, and anaphylaxis-PRACTALL Document of the European



- Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology». *Allergy* 72, pp. 1006-1021.
- 3) SHAKER, MS et al. (2022). «Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis». *J Allergy Clin Immunol* 145, pp. 1082-1123.
  - 4) BROWN, SGA (2004). «Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 114, pp. 371-6.
  - 5) CARDONA, V et al. (2020). «World allergy organization anaphylaxis guidance 2020». *The World Allergy Organization Journal* 13. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472.
  - 6) CARDONA, V et al. (2016). «*Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016*». ESMON PUBLICIDAD, S.A. 2016 doi:10.18176/944681-8-6
  - 7) SAMPSON, H et al. (2006). «Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *Ann Emerg Med* 47, pp. 373-80.
  - 8) TEJEDOR ALONSO, MA et al. (2015). «Epidemiology of anaphylaxis». *Clinical and Experimental Allergy* 45, pp.1027–1039.
  - 9) OJEDA, P et al (2018). «Alergológica 2015: A national survey on allergic diseases in the Spanish pediatric population». *J Investig Allergol Clin Immunol* 28, pp. 321–329.
  - 10) OJEDA, P et al (2018). «Alergológica 2015: A national survey on allergic diseases in the adult Spanish population». *J Investig Allergol Clin Immunol* 28, pp. 151–164.
  - 11) SALA-CUNILL, A et al. (2013). «Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol* 160, pp. 192-9.
  - 12) SIMONS, FE et al. (2011). «World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis». *J Allergy Clin Immunol* 127, pp 593.e1-e22.
  - 13) EWAN, P et al. (2016). «BSACI guideline: prescribing an adrenaline auto-injector». *Clin Exp Allergy* 46, pp 1258–1280.
  - 14) DHAMI, S et al (2014). «EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Management of anaphylaxis: a systematic review». *Allergy* 69, pp. 168-75.

## CAPÍTULO 7

# URTICARIA CRÓNICA ESPONTANEA: ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

MARTA FERRER PUGA

*Decana, Facultad de Medicina, directora del Departamento de Alergología, y catedrática de Medicina de la Universidad de Navarra*

### 1. Introducción

La urticaria consiste en la aparición de habones. La lesión elemental de la urticaria por tanto es el habón, generalmente rodeado de un halo eritematoso. Los habones son evanescentes, con una duración menor de 24-36 horas, casi siempre pruriginosos y afectan a las capas superficiales de la dermis. Los signos visibles de la urticaria se deben a una vasodilatación local, a un aumento del flujo sanguíneo y al incremento de la permeabilidad vascular. Será el drenaje linfático el que module el grado de edema local. Cuando el edema se extiende hasta las capas profundas de la dermis y/o subcutáneas se produce angioedema. El angioedema, cuando acompaña a la urticaria, comparte con ésta los mismos mecanismos fisiopatológicos.

Como el angioedema se produce en las capas más profundas de la piel, donde hay menos mastocitos y menos terminaciones de células nerviosas, las lesiones no se acompañan de prurito, o es muy escaso, y el edema puede describirse como doloroso o por sensación de quemazón.

Figura 1. Lesiones habonosas en paciente con urticaria crónica espontánea.



Siendo esta la lesión elemental, existen diversos tipos de urticaria crónica que resumimos en la Tabla 1 y explicamos a continuación.

Tabla 1: Clasificación de los distintos tipos de urticaria.

Grupo	Subgrupo	Definición/Estímulo
Espontánea	Urticaria aguda	< 6semanas
	Urticaria crónica	> 6 semanas
Inducibles	Urticaria de contacto por frío	Aire, agua o viento frío
	Urticaria retardada por presión	Presión vertical (habones latencia de 6 a 8 horas)
	Urticaria de contacto por calor	Calor local
	Urticaria solar	UV o luz visible
	Dermografismo	Roce (aparece 1-5 min)
	Urticaria o angioedema por vibración	Fuerzas vibratorias
	Acuagénica	Agua
Urticaria colinérgica	Aumento de la temperatura corporal	

## 2. Urticaria aguda

La urticaria aguda es una enfermedad benigna autolimitada extremadamente común, que afecta a entre el 18 y el 20% de la población en algún momento de su vida y que aparece de modo súbito. Si no se trata adecuadamente, puede mantenerse en brotes repetidos durante varios días. Puede aparecer en un único episodio a lo largo de la vida, o bien repetirse varios episodios aislados de modo intermitente. Las biopsias de las lesiones urticariales agudas revelan dilatación de pequeñas vénulas y capilares situados en la dermis superficial con ensanchamiento de las papilas dérmicas, aplanamiento de las crestas interpapilares y edema de las fibras de colágeno.

Habitualmente, cursa con un único brote de habones y/o angioedema que involuciona en 48 a 72 horas. Sin embargo, dado que la definición de la urticaria crónica requiere una duración mínima de seis semanas, las reacciones urticariales pueden durar hasta seis semanas para ser aún denominadas agudas.

Esto conlleva a la problemática de no otorgar suficiente énfasis a aquellas urticarias de corta duración y que en un alto porcentaje son mediadas por IgE y, por lo tanto, requieren un estudio alérgico.

En la gran mayoría de los casos no se identifica ninguna causa. En el caso de que se trate de una reacción alérgica se suele acompañar de otros síntomas: prurito orofaríngeo tras la ingesta, síntomas respiratorios etc. El despistaje de la reacción posible se realiza por la historia clínica. Los datos que nos pueden llevar a sospechar que se trata de una reacción alérgica son claves las preguntas:

- ¿La ha sucedido en otras ocasiones?
- ¿Ha tomado algún fármaco o ha introducido un fármaco nuevo en las 24/48 horas previas a la reacción?
- ¿Se ha producido de forma inmediata tras ingesta alimentaria?
- Por si se trata de una urticaria aguda por hipersensibilidad a Anisakis, ¿Ha ingerido en las 6/8 horas previas pescado, marisco, y se acompaña de abdominalgia?

## 3. Urticarias inducibles

Es importante comentar brevemente las urticarias inducibles ya que son confundidas en muchos casos por urticaria crónica espontánea y en un porcentaje importante coexisten a la urticaria crónica espontánea en un mismo paciente.

La urticaria inducible es una enfermedad consistente en la aparición de ronchas y/o angioedema tras estímulos mecánicos en el lugar de la piel donde se ha ejercido. Las lesiones son pruriginosas y la clave diagnóstica (salvo en el caso de la urticaria retardada por presión) es que aparecen de forma inmediata en el lugar de la piel donde se ha ejercido el estímulo y tienen una duración entre 30 minutos y 2 horas sin no dejan señal residual. Se tiene identificado el agente: rascado, presión, frío, calor, vibración etc. Sin embargo, se desconoce el mecanismo íntimo por el cual las células de la piel que contienen histamina (mastocitos) se activan por estímulos mecánicos a los que estamos expuestos cada día, y desencadenan la urticaria. Tienen la particularidad de ser crónicas y aparecer en edades jóvenes. En los casos más graves son totalmente incapacitantes, piénsese por ejemplo en lo que supone no poder caminar por hinchazón de las plantas, o no exponerse a temperaturas frías, a la luz del sol, al agua, o llenarse de habones por todo el cuerpo tras el mínimo esfuerzo. Por ser enfermedades muy poco frecuentes, se tarda en llegar a un diagnóstico específico y se confunde con otras enfermedades de la piel. A menudo los pacientes modifican sus hábitos de vida (dejar de hacer ejercicio, de tomar el sol, etc.) para no tener urticaria y se sienten poco comprendidos.

Para su diagnóstico se debe llevar a cabo la prueba diagnóstica correspondiente que además permite evaluar la gravedad de la urticaria.

## **¿Qué tipos existen de urticarias inducibles?**

### **3.1. Dermografismo**

Es con diferencia la más común. El habón tras el rascado, roce de la piel, con una forma lineal, que sigue la trayectoria del rascado y que desaparece en 30 minutos o menos si deja de frotarse la zona. De forma característica, se aprecia al salir de la ducha y secarse con la toalla. Es molesto y muchas veces se confunde con la urticaria crónica espontánea. Responde bien a los antihistamínicos, en los casos más intensos en dosis altas, reapareciendo al suspenderlos. El dermografismo suele durar entre uno y tres años, pero algunos pacientes les acompaña para toda la vida; en la mayoría de los casos persiste, pero con una afectación mucho más leve.

### 3.2. Urticaria por frío

Es un grupo de urticarias en las que el habón aparece en la zona de contacto con temperaturas bajas. Aparece picor, habones (ronchas) e hinchazón. Este tipo de urticaria se diagnostica colocando un cubito de hielo en el antebrazo y observando si se reproduce la lesión en la zona en que ha sido colocado. Hay que advertir a los pacientes, en los casos en que la urticaria por frío sea intensa, de evitar sumergirse de golpe en agua fría lanzándose a la piscina o al mar, ya que, al estar toda la superficie corporal en contacto con frío, se produciría una reacción generalizada (anafilaxia), o la muerte por ahogo. Se suele recomendar evitar la ingesta de bebidas frías, cubitos de hielo o helados, ya que se podría provocar un edema de glotis, pero este hecho suele ser muy poco frecuente. Asimismo, hay que advertirlo al precisar intervenciones quirúrgicas que requieran hipotermia. En este tipo de urticaria hay pacientes que la presentan únicamente unos meses, un 50 % de los que la padecen quedan libres a los 5 años, y no vuelven a presentarlo. En un pequeño porcentaje les acompaña toda la vida. Como en el caso del dermatografismo, los casos leves y moderados responden a dosis altas de antihistamínicos y los casos más severos tienen una respuesta pobre. Para los casos de pobre respuesta se ha publicado buena respuesta con Omalizumab.

Con respecto a la urticaria por frío, es interesante señalar que en algunos casos de sensibilidad muy elevada pueden presentar clínica respiratoria: rinitis y broncoespasmo al encontrarse en temperaturas externas bajas.

### 3.3. Urticaria colinérgica

Es aquella que se produce tras la elevación de la temperatura corporal, fundamentalmente por el ejercicio físico, duchas calientes, sudor y emociones; de forma característica desaparece en pocos minutos al enfriarse la temperatura corporal. Los habones suelen presentarse en el tronco y abdomen, el tamaño del habón es más pequeño que en el resto de urticarias y aparecen sobre un fondo rojizo. La urticaria colinérgica cuando se instaura suele durar muchos años o acompañar toda la vida.

### **3.4. Urticaria por presión retardada**

En este caso, la lesión aparece a las 6 horas, en la zona donde se ha ejercido una presión. Suele consistir en habones y generalmente hinchazón (angioedema). Es difícil identificar la causa, porque aparece cuando se ha olvidado la presión que la originó. Algunas localizaciones típicas son en el hombro, tras llevar una bolsa o cámara pesada; en las manos, tras manejar herramientas, o en zonas de presión por aparatos de gimnasio; en las plantas de los pies, si se ha permanecido mucho rato de pie; en las nalgas después de estar sentado por un tiempo prolongado; en los dedos, tras cargar con las bolsas de la compra, etc. La urticaria por presión en la mayoría de las ocasiones no responde a los antihistamínicos, si bien suele responder al tratamiento biológico. La urticaria por presión tiene una duración larga, en estudios de casos puede ser entre 1 y 18 años, con una media de 8 años de duración.

### **3.5. Urticaria solar**

Se desencadena tras exposiciones a la luz solar, normalmente a los 3 o 5 minutos, y sólo en las zonas expuestas al sol. Desaparece en 3 o 4 horas y conforme avanza el verano va desapareciendo.

## **4. Urticaria crónica espontánea**

La urticaria crónica es una entidad caracterizada por episodios de lesiones eritemato-habonosas pruriginosas –los habones deben durar menos de 24 horas, y presentarse por un periodo de al menos 6 semanas– en la que los episodios ocurren diariamente o están presentes más de dos veces/ semana. En un 50% de los casos de urticaria se asocia angioedema.

### **4.1. Histología y Fisiopatología de la reacción eritemato-habonosa**

La lesión anatomopatológica que encontramos en una biopsia de urticaria crónica idiopática consiste en un infiltrado linfocítico perivascular no necrotizante. La celularidad de este infiltrado puede variar entre paciente y paciente. Algo común en todos ellos es el edema intersticial con un infiltrado perivascular de linfocitos,

monocitos y eosinófilos, que puede contener neutrófilos y basófilos. Los linfocitos generalmente son linfocitos CD4+ de perfil Th1 y Th2. El angioedema únicamente se diferencia a nivel macroscópico en que existe un edema intersticial más intenso.

Cuando en la biopsia se encuentra una celularidad predominantemente neutrofílica corresponde a enfermedades autoinflamatorias siendo la enfermedad Schleicher la más frecuente.

Es muy importante señalar, algo que ha sido olvidado estos años, se ha centrado demasiado el foco en el papel del mastocito y aunque es cierto que es una enfermedad orquestada e iniciada por la activación del mastocito, no explica el mecanismo de la enfermedad, ya que la histamina es metabolizada rápidamente. Por este motivo, está cobrando cada vez más importancia el infiltrado celular. Además, encaja en la explicación en el papel que tiene el mastocito, ya que produce no únicamente histamina sino citoquinas y quimicinas que son las responsables de atraer células inflamatorias al foco, que son los responsables de la cronicidad de la urticaria y son las que nos encontramos en las biopsias de urticaria crónica. Esta además es la gran diferencia que existe entre la urticaria aguda, las urticarias inducibles, y la urticaria crónica espontánea. Y es además lo que está permitiendo la aparición de nuevos tratamientos.

#### **4.2. Fisiopatología**

Probablemente, a causa de un origen multifactorial, se desconoce la fisiopatología de esta enfermedad. Sin embargo, sí se puede atribuir a los mastocitos y su degranulación ser las células que finalmente producen la sintomatología. Entre un 40-50% se puede demostrar un origen autoinmune. El origen autoinmune se basa en los hallazgos de Malmros en 1946 cuando publica que el suero de pacientes con urticaria crónica cuando se inyecta de forma intradérmica en la piel, produce una reacción cutánea similar a la que origina el alérgeno, y lo denomina autotest. Posteriormente, Leznoff, en 1983, observó que había una alta incidencia (12 a 14%) de tiroiditis de Hashimoto en aquellos pacientes afectados de urticaria crónica idiopática; además, muchos de ellos poseían anticuerpos frente a la peroxidasa y la tiroglobulina siendo, por otra parte, eutiroideos, lo que les llevó a pensar que la urticaria también podía tratarse de un proceso autoinmunitario.



El siguiente paso lo dieron Hide y cols. cuando demostraron de nuevo que, al inyectar suero autólogo de pacientes con dicha enfermedad, se producía una reacción cutánea similar a la que produce un alérgeno. A esto le denominaron test autólogo, demostrando que existe un factor sérico en los sueros de pacientes con UC, que es capaz de activar los mastocitos. Además, demostraron, asimismo que, al incubar sueros de pacientes afectados de urticaria crónica idiopática con basófilos de donantes sanos, estos basófilos liberaban histamina, y que dicha liberación, por una parte, se incrementaba al tratar los basófilos con ácido láctico (que elimina la IgE de la membrana celular del basófilo) y, por otra parte, disminuía al preincubar las células con IgE humana (que ocupa de nuevo los receptores para IgE). Todo ello les llevó a concluir que, en el suero de pacientes con urticaria crónica, existía un factor, probablemente una inmunoglobulina, dirigida frente al receptor de la IgE que provocaba la activación de los basófilos. Observaron que, en un grupo de enfermos, para activar al basófilo se necesitaba la presencia de IgE, por lo que postularon que un 10% de pacientes, además, tienen anticuerpos anti-IgE.

Posteriormente, Kaplan y cols demostraron que la activación de los basófilos se producía por la interacción de ese anticuerpo con la subunidad alfa del receptor para IgE ya que, al incubar sueros de pacientes que padecían urticaria crónica con basófilos de células leucémicas de rata que habían sido transfectadas con la subunidad alfa del receptor de IgE, se liberaba  $\beta$ -hexosaminidasa.

Posteriormente, Ferrer, en 1998, demuestra que, en un 40% de pacientes con urticaria crónica, se encuentran autoanticuerpos IgG dirigidos frente a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ). Reacción que se ve aumentada por el complemento.

Otros autores han demostrado la presencia de autoanticuerpos no IgG sino IgE frente a algunas proteínas propias como Interleuquina 24 o proteínas tiroideas. Este hallazgo ha sido publicado por un grupo de autores y tiene que ser demostrados o comprobados por otros autores. Además esta teoría no explica el porqué si hay autoanticuerpos IgE circulantes sólo se produce sintomatología cutánea y no sistémica.

Desde el punto de vista clínico, un dato que apoya una etiología autoinmune en la urticaria crónica, es el estudio prospectivo más amplio publicado, que comprende el seguimiento de 12.778 pacientes diagnosticados de urticaria crónica durante 17 años, encuentra una probabilidad para padecer enfermedades autoinmunes como tiroiditis autoinmune muy elevada en comparación con la población control.

### 4.3. Curso clínico y epidemiología

En cuanto al curso, la urticaria crónica evoluciona en períodos sintomáticos seguidos de etapas prolongadas de varios años sin síntomas, reapareciendo el cuadro en la mayoría de los casos. No hay estudios que hayan definido el porcentaje de pacientes con recaídas. En cuanto a la duración, carecemos de estudios epidemiológicos adecuados. Únicamente existe un estudio epidemiológico realizado en España por la Sociedad española de Alergología, que comprendía 5003 individuos, en el que encontramos que en la mayoría de casos (70%) la urticaria tenía una duración de un año, siendo un 11% el porcentaje de pacientes cuya urticaria tenía una duración mayor de 5 años. Carecemos de biomarcadores que permitan predecir cuál va ser la duración de la enfermedad.

En cuanto a la prevalencia, se calcula que es entre un 0.6 y 1% con un claro predominio del sexo femenino.

### 4.4. Diagnóstico

A la hora de plantearse un abordaje correcto de esta patología nos debemos centrar en si las lesiones y el cuadro clínico corresponden a urticaria crónica en lugar de buscar una causa oculta de esa enfermedad. Hay que tener en cuenta que el paciente cuando acude a la consulta puede estar libre de lesiones cutáneas; en este sentido es de gran utilidad las fotografías que aporta el paciente ya que una lesión eritemato-habonosa es fácilmente reconocible en la iconografía que nos puede presentar el paciente.

La lesión característica consiste en el habón rodeado de eritema que desaparece a la vitropresión, intensamente pruriginoso, con una duración menor de 24-48 horas sin dejar señal residual alguna, de localización errática, confluyente o no, que puede asociarse a angioedema.

Todas las guías insisten en que el diagnóstico se basa en una historia clínica detallada y en una buena exploración física de las lesiones. En este sentido, las guías de la EAACI y de la WAO ofrecen además un cuestionario útil y completo que puede ser de gran utilidad para dirigir la anamnesis a estos pacientes. Simplemente constatando de forma precisa la duración del habón, puede clasificarse el tipo de urticaria que se trata.

No existe un marcador diagnóstico o de seguimiento de esta enfermedad. Al examinar a un paciente con urticaria crónica, se tiende a pensar que es la manifestación cutánea de alguna alteración sistémica importante, por lo que estos pacientes son sometidos a infinidad de pruebas y analítica, que, con la misma constancia, siguen siendo normales. En este sentido, los estudios que han analizado el valor diagnóstico de las extensas pruebas analíticas demuestran el escaso valor de las pruebas realizadas.

La analítica y pruebas que recomiendan la guía mas reciente (Tabla 2) es Hemograma y VSG, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, Anticuerpos antitiroideos, IgE total y pruebas cutáneas para descartar sensibilizaciones, realizar las pruebas adecuadas para diagnosticar urticarias físicas y biopsia cutánea cuando se sospecha vasculitis o enfermedad de Schitzler. Dejando el resto de analíticas y pruebas únicamente para el caso de que haya sospecha por la historia clínica de una enfermedad concomitante.

Tabla 2: Criterios para solicitar biopsia cutánea.

Prueba	Indicación
Hemograma	Analítica paciente UC
PCR	Analítica paciente UC
Pruebas de función hepática	Analítica paciente UC
Anticuerpos anti-tiroideos	Fondo autoinmune, seguimiento paciente
IgE total	Analítica paciente UC
Pruebas cutáneas	Analítica inicial paciente UC
Biopsia cutánea	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Fiebre</li> <li>&gt; Lesiones duración &gt; 24 horas</li> <li>&gt; Lesiones dejan señal residual</li> <li>&gt; Ausencia de prurito</li> <li>&gt; Lesiones dolorosas</li> <li>&gt; Lesiones con respuesta nula a antihistamínicos y tras 6 meses omalizumab</li> <li>&gt; Ausencia de respuesta a corticoides en exacerbaciones</li> </ul>

No existen características clínicas que nos permitan diferenciar al grupo de pacientes con mecanismo autoinmunitario del no autoinmune. La biopsia es idéntica. En un alto porcentaje encontramos anticuerpos antitiroideos con función eutiroidea. Puede ser de utilidad no tanto porque sea necesario tratarlo o

porque administrando hormona tiroidea mejore la urticaria sino porque tal y como hemos mencionado estos pacientes tienen más probabilidad de desarrollar con el tiempo enfermedades autoinmunes.

El único método para detectar si se trata de una urticaria autoinmune, es analizar la capacidad que tienen los sueros de pacientes de urticaria crónica de activar a basófilos de donantes normales, ya sea mediante citometría de flujo o mediante el test de liberación de histamina. Esto únicamente se realiza en centros especializados en investigación de urticaria y no modifica la actitud terapéutica.

#### **4.5. Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial puede ser complejo con aquellas entidades en que la lesión elemental es el habón (Tabla 3), si bien el curso clínico difiere en estas patologías.

El eritema multiforme podría confundirse en su inicio ya que las lesiones son muy similares, aunque la progresión es como máximo de tres semanas. Lo incluimos porque por su potencial gravedad, es un diagnóstico diferencial que hay que tener en cuenta.

Los síndromes autoinflamatorios, aunque muy poco frecuentes, podrían también confundirse con una urticaria crónica, si bien cursan con erupción cutánea asociada siempre a síntomas sistémicos que no están presentes en la urticaria crónica y en ningún caso el prurito es tan llamativo como lo es en la urticaria crónica.

Algunas enfermedades sistémicas pueden cursar con urticaria, como por ejemplo el Lupus Eritematoso Sistémico, el síndrome de Schnitzler (urticaria crónica no pruriginosa, gammapatía monoclonal que en más del 90% es IgM y al menos dos de los criterios menores: fiebre recurrente, signos alteración remodelado óseo, infiltrado neutrofílico en las lesiones cutáneas y leucocitosis), la urticaria crónica podría confundirse con una mastocitosis cutánea, o enfermedades autoinflamatorias. En todas ellas las lesiones cutáneas no son tan típicas como las de la urticaria, se asocian a síntomas sistémicos y no suelen presentar el prurito característico de la urticaria crónica.

Quizá lo más difícil sea diferenciar una urticaria crónica de algunos tipos de urticaria física sin urticaria crónica asociada, como puede ser la urticaria retardada por presión o el dermografismo severo. Para realizar un diagnóstico correcto es necesario –especialmente en el caso del dermografismo– que el paciente esté libre de antihistamícos. El rendimiento diagnóstico de las pruebas para detectar

urticarias físicas es muy alto, y son realizadas en las consultas del alergólogo o dermatólogo. Como hemos dicho previamente, puede coexistir con la urticaria crónica. Este punto es importante porque si se trata de una urticaria física aislada, difiere tanto en el tratamiento como en la evolución. Las urticarias físicas son más prolongadas en el tiempo y -salvo la urticaria retardada por presión- responden mejor a dosis altas de antihistamínicos. La urticaria crónica cuando se asocia a una urticaria física, suele hacerlo a urticaria por presión o dermatografismo.

Tabla 3. Diagnóstico Diferencial Urticaria Crónica

<b>Entidad</b>	<b>Características clínicas</b>
Urticaria vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Lesiones en ocasiones purpúricas, pero puede ser indistinguibles de urticaria, con o sin angioedema</li> <li>&gt; Duración mayor de 48 horas</li> <li>&gt; Pueden dejar señal residual</li> <li>&gt; Menos pruriginosas, en ocasiones dolorosas</li> <li>&gt; Ausencia respuesta antihistamínicos</li> </ul>
Síndrome de Schnitzler	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Fiebre</li> <li>&gt; Ausencia respuesta antihistamínicos</li> <li>&gt; Dolor óseo, similar a artralgias</li> <li>&gt; Lesiones más infiltradas y menos evanescente</li> </ul>
Lupus Eritematoso cutáneo subagudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Placas de aspecto urticarial, circinadas, si bien son persistentes</li> <li>&gt; No pruriginosas</li> <li>&gt; Dejan señal hipo o hiperpigmentadas</li> <li>&gt; Empeoran con luz solar y están con más frecuencia en zonas fotoexpuestas</li> </ul>
Eritema multiforme	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Puede ser agudo o cónico</li> <li>&gt; Maculopápulas eritematosas elevadas</li> <li>&gt; Cuando aparecen las típicas lesiones en diana, orientan al diagnóstico</li> <li>&gt; Pueden aparecer en mucosas</li> <li>&gt; Típica distribución acral palmas y plantas</li> <li>&gt; Puede evolucionar a Eritema multiforme mayor</li> </ul>
Penfigoide ampollosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Al inicio, antes de aparecer las ampollas, el paciente presenta lesiones eritematosas, edematosas muy pruriginosas; conforme avanza la enfermedad aparecen lesiones ampollosas</li> <li>&gt; Lesiones simétricas en predominio tronco y EEII</li> <li>&gt; Edad elevada</li> <li>&gt; Las lesiones empeoran con la exposición solar</li> <li>&gt; Pueden desencadenarlo fármacos como las gliptinas</li> </ul>
Enfermedades autoinflamatorias	

Con relación a la urticaria vasculitis, a pesar de lo que se piensa, en algunos casos la clínica es totalmente superponible a la que nos encontramos en la urticaria crónica, con habones que duran menos de 24 horas y no dejan señal residual. Por lo que en esos casos no lo podremos distinguir mediante la historia clínica. Es aconsejable ante una presentación poco usual (sin prurito, lesiones más bien dolorosas), o una falta total de respuesta a antihistamínicos, descartar mediante biopsia cutánea una urticaria vasculitis.

#### **4.6. Angioedema histaminérgico**

Queremos dedicar aquí unas palabras el angioedema denominado histaminérgico, consiste en la presentación de forma espontánea y crónica de episodios de angioedema sin habones. Con la particularidad de estar mediado por mastocitos y no por bradiquinina como es el caso del angioedema hereditario o por IECAs. El diagnóstico se realiza mediante historia clínica y con la comprobación de que en urgencias es un angioedema que responde a antihistamínicos, corticoides y si fuera necesario adrenalina. De forma característica, responde al tratamiento preventivo continuado con antihistamínicos u Omalizumab.

Esta puntualización es clave ya que se trata de un cuadro que afecta a la calidad de vida de una forma importante pero no tiene la potencial gravedad o desenlace fatal del angioedema hereditario, la respuesta al tratamiento y el pronóstico es completamente distinto.

#### **4.7. Calidad de vida**

Con relación a la calidad de vida, se ha demostrado que la urticaria crónica afecta a la calidad de vida de forma similar a como lo hace un doble puente aortocoronario. Sin embargo, según el índice de calidad de vida dermatológico que contiene diez ítems son la urticaria de presión y la urticaria colinérgica las que más impacto tienen en la calidad de vida.

#### **4.8. Herramientas para medir gravedad y afectación de la calidad de vida**

Quizá la herramienta diagnóstica más útil y menos implantada es la escala de gravedad de urticaria, todavía no validada en castellano, UAS (Urticaria Activity

Score) y UAS7. Ambas recogen una escala de gravedad basada en número de habones e intensidad de prurito. El UAS recoge el número de habones e intensidad de prurito en las últimas 24 horas, tiene cero como mínimo valor y seis como máximo, mientras que el UAS7 consiste en la media semanal del UAS recogido mañana y tarde siendo por tanto su valor menor 0 y máximo 49. Esta escala permite clasificar el grado de severidad de una urticaria crónica, la respuesta al tratamiento y al paciente le ayuda a seguir la evolución de su enfermedad de una manera más objetiva. EL UAS7 es claramente mejor ya que por el carácter evanescente de la urticaria crónica, la gravedad puede no quedar reflejada en las últimas 24 horas. Incluimos en la Tabla 4 la escala UAS. Recientemente se ha publicado un score similar para gravedad de angioedema.

Tabla 4. Escala gravedad UAS.

<b>Habones:</b>	<b>Picor:</b>
0: Ninguno	0: Sin picor
1: <20	1: Leve, presente pero no molesto
2: 20-50	2: Moderado, molesto pero no interfiere con actividades diarias ni de sueño.
3: >50	3: Grave, interfiere con las actividades diarias o sueño.

El empleo de estas escalas permite valorar la respuesta al tratamiento y decidir si es necesario escalar hacia una línea siguiente, remitir al paciente al especialista o replantearse el diagnóstico.

## 4.9. Tratamiento

### 4.9.1. Manejo en Atención primaria

Existen varias guías terapéuticas, que difieren poco en cómo tratar la urticaria.

El tratamiento comienza por evitar los factores desencadenantes. En el momento actual el único demostrado son los AINEs, que pueden exacerbar las lesiones. Curiosamente, al remitir la urticaria los pacientes suelen tolerar de nuevo los AINEs.

A lo largo del tiempo se han postulado múltiples teorías para explicar el origen de esta enfermedad, casi siempre recurriendo a alérgenos ocultos, difícilmente

demostrables o muy ubicuos. En las últimas guías ya no se contempla la importancia del factor infeccioso o el papel de los aditivos. En cuanto a esto último, se ha demostrado en un estudio aleatorizado, doble ciego con placebo control, en el que se prueba a 99 pacientes con urticaria crónica 11 aditivos sin que ninguno desencadene o exacerbe esta enfermedad.

La primera línea terapéutica consiste en emplear antihistamínicos de segunda generación no sedantes. Existe una práctica algo extendida de prescribir antihistamínicos de primera generación sedativos para favorecer el descanso nocturno. Los antihistamínicos de primera generación no aportan ningún beneficio terapéutico y afectan la calidad de vida puesto que producen somnolencia. A los pacientes lo que les interfiere el sueño es el prurito y cuando se trata adecuadamente mejora la somnolencia. En las guías se indica como siguiente paso terapéutico incrementar hasta 4 veces la dosis de antihistamínico.

Si con este tratamiento no hay respuesta, se recomienda en las últimas guías emplear Omalizumab o bien ciclosporina.

#### ***4.9.2. Manejo por el Especialista***

En cuanto al Omalizumab, desde el inicio se comunicaron estudios en que se demostraba una gran efectividad en el tratamiento de urticarias refractarias al tratamiento habitual tanto en urticaria autoinmune como no autoinmune en múltiples casos clínicos. La eficacia observada posteriormente en vida real ha sido mayor que en los ensayos clínicos. Tiene un perfil de seguridad muy alto. Además, mantiene la misma eficacia en retratamiento después de un tiempo de haberlo interrumpido. Es muy eficaz para el control del angioedema histaminérgico aislado.

En un meta-análisis publicado en 2018, que incluye 67 estudios en vida real de pacientes con urticaria crónica espontánea tratados con omalizumab, se obtiene una respuesta completa en 72% de los casos y una respuesta parcial en un 18%.

Existen también ensayos aleatorizados, doble ciego con placebo control que demuestran su eficacia en dermatografismo, urticaria colinérgica y por frío, pero con una eficacia menor que en urticaria crónica espontánea.

Se recomienda asimismo a lo largo de los escalones terapéuticos tratar las exacerbaciones con pautas cortas de corticoides de 3 a 7 días.

En cuanto a la ciclosporina, en el momento actual se reserva para los pacientes en los que fracasan en los escalones anteriores, su efectividad está avalada por varios estudios aleatorizados, doble ciego con grupo control. Además, se ha



demostrado la capacidad que tiene de inhibir la degranulación de basófilos inducida por sueros de pacientes con urticaria crónica. A dosis entre 3-5 mg/kg de peso y día, es eficaz para la urticaria crónica. Un tercio presentan remisión total después de haber suspendido el tratamiento; en otro tercio, al cabo de un tiempo reaparece la urticaria de forma más leve y, en otro tercio, vuelve a aparecer con la misma gravedad. Durante el tratamiento con ciclosporina hay que monitorizar la tensión arterial, función renal y niveles de ciclosporina, que suelen ser infraterapéuticos, pero suficientes para controlar la urticaria.

#### ***4.9.3. Nuevas terapias para la urticaria crónica***

Es en este campo donde quizás se ha avanzado más, ha venido motivado tanto por el conocimiento de la importancia del infiltrado celular como por la visibilidad de la enfermedad debida al empleo de biológicos, ya que muchos pacientes permanecían “invisibles” mal controlados con antihistamínicos.

El nuevo fármaco más avanzado es otro tipo de anti-IgE, Ligelizumab, se encuentra en fase III, se ha demostrado eficacia similar a omalizumab frente a placebo, pero todavía no se han publicado resultados comparativos con omalizumab.

En segundo lugar, figuran terapias biológicas que bloquean citoquinas clave en la activación o quimiotaxis celular, el que tiene más potencial es Dupilumab, anti IL-4 y 13.

En tercer lugar, los denominados BTK inhibitors o inhibidores de la Bruton tirosin quinasa. ¿Cómo funcionan estos últimos fármacos? Ya hemos expuesto que la urticaria crónica es una enfermedad orquestada por el mastocito que a su vez activa y atrae a otras células, la activación del mastocito es un paso clave en toda la cadena de acontecimientos que acaban provocando la urticaria crónica. Para la activación del mastocito se deben de producir una serie de activaciones enzimáticas en cadena siendo precisamente las tirosin quinasa las que abren el paso. En el momento actual hay varias moléculas de este tipo que se están evaluando en ensayos clínicos con resultados prometedores. Tienen la ventaja de que se administran por vía oral.

#### ***4.9.4. Urticaria en el embarazo y lactancia:***

La urticaria crónica se puede dar de forma concomitante al embarazo ya que afecta en una mayor proporción a mujeres jóvenes. Es importante realizar

un buen diagnóstico puesto que existen dermatosis propias del embarazo, que en muchos casos se caracterizan por cursar con un intenso prurito.

Desde 2015 se ha abandonado la clasificación de la FDA A, B, C y D de riesgo en embarazo, y se sustituye por una narrativa en la que se explican los riesgos en cada fármaco. En el embarazo ningún antihistamínico tiene la categoría previa denominada A como libre de riesgos. De entre los de primera generación, se incluía en la categoría B la desclorfeniramina, entre los de la segunda generación la loratadina, la cetirizina y la levocetiricina. El uso de la desclorfeniramina tiene el aval de que viene siendo usada desde hace más de 50 años y su perfil es más conocido y por eso suele preferirse. Existe un metanálisis que incluía a 200.000 mujeres tratadas con clorfeniramina o desclorfeniramina de 1960 a 1990, que no encontró una relación directa entre el empleo de estos antihistamínicos en el primer trimestre del embarazo y la incidencia de malformaciones fetales importantes.

Si bien se aconseja emplearlos a partir del primer trimestre valorando riesgo-beneficio, es importante tener en cuenta que entre un 10 y un 15 % de mujeres embarazadas emplean antihistamínicos para tratar las náuseas y vómitos del primer trimestre. En este sentido existe un estudio prospectivo que incluye 17.776 mujeres, sobre los antihistamínicos con efecto antiemético frecuentemente empleados en el primer trimestre del embarazo, tampoco encuentra efecto teratogénico.

En cuanto a los corticoides, empleados para exacerbaciones importantes en pautas de 2 a 3 días, debe emplearse el criterio indicado en estudios prospectivos del tratamiento de asma en el embarazo.

Los antihistamínicos son secretados por la leche materna. Por lo que los antihistamínicos ingeridos por la madre pueden inducir en los lactantes sedación importante, irritabilidad y convulsiones. En el caso de urticaria crónica habrá que valorar el riesgo-beneficio. Se recomienda emplear los de segunda generación y según la gravedad valorar la interrupción de la lactancia.

#### **4.10. Criterios de derivación de un paciente con urticaria crónica espontánea**

La urticaria crónica espontánea es una enfermedad difícil de manejar con una repercusión muy grave la calidad de vida del paciente que además en muchas ocasiones sufren las consecuencias de ser un paciente que recorre múltiples especialistas.

Por este motivo es importante establecer pautas que simplifiquen y controlen la enfermedad.

Aunque no hay una guía como tal, podemos afirmar que los siguientes puntos son criterios para derivar a un paciente con urticaria crónica:

1. Aquellos pacientes con urticaria crónica que no sean controlados con dosis terapéuticas de antihistamínicos.
2. Aquellos pacientes que sean controlados con dosis terapéuticas de antihistamínicos al menos una vez deberían ser valorados por el alergólogo. Aunque es poco probable, por descartar sensibilizaciones, y sobre todo para tranquilizar al paciente.
3. Pacientes con lesiones cutáneas dudosas
4. Pacientes con lesiones habonosas o eritemato edematosas, no pruriginosas
5. Pacientes con urticaria crónica acompañada de fiebre ya que hay que descartar enfermedades autoinflamatorias
6. Angioedema como principal manifestación

## 5. Bibliografía

- 1) FERRER, M. (2015). «Immunological events in chronic spontaneous urticaria», *Clin Transl Allergy*, 5, 30. doi:10.1186/s13601-015-0074-7
- 2) FERRER, M. (2021). «Práctica Clínica Diaria En El Manejo De La Urticaria Crónica En España: Resultados Del Estudio Ucrex», *Actas Dermosifiliogr.* doi:10.1016/j.ad.2021.06.007
- 3) GIMENEZ-ARNAU, A. (2021). «The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells», *J Allergy Clin Immunol Pract.* doi:10.1016/j.jaip.2021.03.033
- 4) KATELARIS, C. H. (2021). «How to Measure Disease Activity, Impact, and Control in Patients with Recurrent Wheals, Angioedema, or Both», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2151-2157. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.026
- 5) KHAN, D. A. (2021). «What's New in the Treatment of Urticaria and Angioedema», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2170-2184. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.012
- 6) KOLKHIR, P. (2020). «New treatments for chronic urticaria», *Ann Allergy Asthma Immunol*, 124(1), 2-12. doi:10.1016/j.anai.2019.08.014

- 7) MAURER, M. (2020). «Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020», *Int Arch Allergy Immunol*, 181(5), 321-333. doi:10.1159/000507218
- 8) MAURER, M. (2019). «Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria», *Allergy*, 74(12), 2550-2553. doi:10.1111/all.13878
- 9) METZ, M.(2021). «The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2274-2283. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.049
- 10) RIEDL, M. (2021). «The Road to Better Urticaria and Angioedema Management», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2243-2244. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.022
- 11) SABATE-BRESCO, M. (2021). «A Comparative Study of Sex Distribution, Autoimmunity, Blood, and Inflammatory Parameters in Chronic Spontaneous Urticaria with Angioedema and Chronic Histaminergic Angioedema», *J Allergy Clin Immunol Pract*, doi:10.1016/j.jaip.2021.03.038
- 12) TSABOURI, S. (2021). «A European survey of management approaches in chronic urticaria in children: EAACI Pediatric Urticaria Taskforce», *Pediatr Allergy Immunol*. doi:10.1111/pai.13674

## CAPÍTULO 8

### ESTRATEGIAS PARA CONVIVIR CON LA DERMATITIS ATÓPICA

PEDRO ACEITUNO MADERA, FÁTIMA G. MORENO-SUÁREZ  
*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Jaén*

#### 1. Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea, crónica, de curso fluctuante, con recaídas y remisiones, que puede producir un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Es la dermatosis inflamatoria más frecuente que afecta aproximadamente a un 4% de la población en nuestro medio y hasta un 20% de los casos pueden clasificarse como moderados a graves. En más del 75% de los casos es autoresolutiva y mejora después de la pubertad. No obstante, hay casos que no consiguen esta mejoría o que en los primeros años de la vida alcanza niveles de severidad que afectan de forma importante la salud y el desarrollo social de los pacientes.

La atopia puede definirse como la existencia de una predisposición familiar a producir una respuesta inmunitaria, mediada por inmunoglobulina E (Ig E), frente a pequeñas cantidades de alérgenos, y a desarrollar ciertas enfermedades como asma bronquial, rinoconjuntivitis alérgica o eccema, debido a una hipersensibilidad de la piel y mucosas frente a sustancias medioambientales, que se asocia a una producción aumentada de Ig E y/o una reactividad no específica

alterada. Es lo que se considera la “Marcha Atópica”, que se refiere a la progresión de dermatitis atópica a rinitis y asma alérgico.

La prevalencia es superior en países desarrollados e industrializados. Algunos de los factores que se han asociado a la mayor incidencia de enfermedad atópica incluyen grupo familiar pequeño, nivel de educación e ingresos elevados, migración desde ambientes rurales a urbanos, y aumento en el uso de antibióticos, lo que se ha denominado el *estilo de vida occidental*. Esto derivó en la “hipótesis higiénica” por la cual las enfermedades alérgicas podrían prevenirse mediante la “infección en la infancia temprana transmitida por un contacto no higiénico con hermanos mayores”.

En un 75% de los pacientes la DA debuta antes de los 6 meses de vida y en un 30% entre el primer y quinto año de vida, con tendencia a mejorar o remitir después de la pubertad.

La frecuencia de la enfermedad es bastante similar al ser analizada por sexos, aunque con una discreta preponderancia en el sexo femenino, con una relación 1,3:1. La DA suele experimentar una influencia estacional, mejorando en verano y empeorando en invierno, con reagudizaciones en primavera y otoño.

## 1.1. Etiopatogenia

La patogenia del eccema atópico es multifactorial, influyen factores genéticos, alteraciones inmunológicas con predominio de los linfocitos Th2, productores de IL-4, IL-5, IL-13, que explicaría la producción de IgE, la eosinofilia y el infiltrado tisular de eosinófilos. También existe una disfunción de la barrera cutánea y una hiperreactividad ante determinados desencadenantes ambientales (alérgenos alimentarios, inhalantes, microorganismos, etc.), que condicionan prurito, ciclos de brotes y períodos de remisión, pero con evidencia de inflamación subclínica en la piel no lesionada.

### 1.1.1. Factores etiopatogénicos

- **Predisposición genética.** Genes implicados agrupados en:
  - > Codificadores de proteínas estructurales: complejo de diferenciación epidérmico y filagrina
  - > Codificadores de elementos del sistema inmunitario: citocinas

- **Desequilibrio inmunológico con predominio de citocinas Th2, especialmente IL-4, IL-5, IL-13.** Paso a perfil Th1 en formas crónicas.
- **Alteración de la función de la barrera cutánea:** Aumento de la pérdida transdérmica de agua.
- **Factores neuroinmunológicos y psicológicos:** Ciclo prurito/rascado

### ***1.1.2. Factores desencadenantes***

- **Infecciones:**
  - > Bacterianas: *Staphylococcus aureus*
  - > Virales: Mayor frecuencia de infecciones por herpes simple, virus del papiloma humano y poxvirus (molusco)
  - > Fúngicas: Malassezia, sobre todo en afectación de cara, cuello y porción alta de tronco
- **Alérgenos:**
  - > Alimentos: más importante en niños. Huevo como alérgeno más frecuente.
  - > Aeroalérgenos: ácaros, malezas, epitelios animales y mohos
- **Factores irritantes:** Ropa de tipo lana, agua y agentes químicos irritantes
- **Autoantígenos:** Autorreactividad en forma de Ig E frente a proteínas humanas (queratinas)
- **Sequedad ambiental**
- **Estrés psicológico:** Factores neuroinmunológicos en ciclo prurito-rascado

## **1.2. Características clínicas**

La expresión clínica de la DA varía con la edad del paciente. Se distinguen 3 fases:

### ***1.2.1. Fase del lactante (2 meses – 2 años)***

En esta etapa predomina la afectación facial (mejillas, frente, mentón con respeto del surco nasolabial y zona periorbitaria), cuero cabelludo, superficies extensoras de las extremidades y área del pañal. Las lesiones suelen tener un marcado carácter exudativo, con eritema, vesículas, exudación y costras sobre todo a nivel facial (Figura 1). También puede asociarse a costra láctea (Figura 2). Es típica la afectación de la cara anterior del cuello, con lesiones tipo intertriginosas

situadas entre el mentón y el tercio superior del tórax. En tronco y en superficie de extremidades (Figura 3) se puede apreciar un eritema y descamación profusos y también puede manifestarse en forma de eccema numular, caracterizado por placas redondeadas y ovaladas. Todas estas lesiones se acompañan de prurito bastante intenso que dificulta el sueño nocturno. Es rara la eritrodermia atópica. Esta fase tiene un carácter fluctuante, determinado por la irritación mecánica y las infecciones.

Figura 1. Lactante con eritema y vesículas en mejillas.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>urticaria crónica espontánea.

Figura 2. Lactante con costra láctea en cuero cabelludo.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

Figura 3. Lactante con con placas eritemato-costrosas exudativas en miembros inferiores asociando excoriaciones por rascado.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>



### 1.2.2. Fase infantil (2-12 años)

Esta fase está caracterizada por la afectación de las flexuras. Las lesiones predominan en fosas antecubitales, huecos poplíteos, muñecas, tobillos y región posterior del cuello (Figura 4). Afectación frecuente de manos y de región periorbitaria y peribuca (Figura 5). La liquenificación es la manifestación más notable en forma de pápulas y placas eritematosas infiltradas de superficie engrosada y tacto áspero como consecuencia del prurito intenso y rascado mantenido (Figura 6). También se objetiva xerosis manifiesta, excoriaciones y cuando el eccema se resuelva puede persistir durante meses una hipopigmentación postinflamatoria (Figura 7), lo que se denomina pitiriasis alba o dardros volante. En otros niños predominan en la superficie de extensión de las extremidades las lesiones de tipo prúrigo en forma de pápulas induradas con pequeña vesícula central que se encuentra frecuentemente excoriada y cubierta de costra.

Figura 4. Placas eritemato-descamativas liquenificadas en flexuras antecubitales, axilares y pliegue cervical en niño de 6 años.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

Figura 6. Placas liquenificadas costrosas y exudativas en flexuras poplíteas.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

Figura 5. Eritema descamativo y liquenificación en párpados y región periocular en un niño de 5 años con dermatitis atópica.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

Figura 7. Hipopigmentación postinflamatoria (Pitiriasis alba).



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

### 1.2.3. Fase del adolescente y adulto (a partir de 12-14 años)

Puede aparecer de novo, aunque es más frecuente que sea una continuación de la anterior fase. Existe un predominio de afectación labial, peribucal, periocular y flexural. (Figura 8). En esta etapa predominan las lesiones secas y descamativas junto con liquenificación y acentuación de pliegues. Es frecuente el eccema de manos (Figura 9) y pueden darse casos de eritrodermia exfoliativa. Otras manifestaciones cutáneas que se pueden objetivar son la dishidrosis, eccema numular o liquen simple crónico.

Figura 8. Adulto con predominio de afectación de pliegues.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

Figura 9. Placas eritemato-costrosas secas en dorso de manos.



Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

En función de su asociación a otras enfermedades alérgicas la DA se puede clasificar en **Dermatitis atópica extrínseca**, asociada a otras enfermedades de la esfera atópica, con niveles de Ig E elevados e ig E específica positiva o **Dermatitis atópica intrínseca**

### 1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la dermatitis atópica es fundamentalmente clínico, siendo el prurito un signo guía y la distribución y morfología de las lesiones según la edad del paciente datos claves que nos ayudarán en el proceso diagnóstico.

**1.3.1. Criterios diagnósticos.** Los criterios más aceptados son los criterios de Hanifin-Rajka, deben cumplirse 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Hanifin-Rajka de la dermatitis atópica.

Criterios mayores (debe cumplir 3 ó más)	
<b>-Prurito</b>	
<b>-Morfología y distribución característica de las lesiones:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Afectación de cara, flexuras y superficies extensoras en niños</li> <li>- Liquenificación de flexuras en adultos</li> </ul>	
<b>-Carácter crónico y recurrente</b>	
<b>-Antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, dermatitis)</b>	
Criterios menores (debe cumplir tres ó más)	
-Xerosis	- Oscurecimiento periorcular/ojeras
-Pitiriasis alba	- Dermografismo blanco o blanqueamiento retardado
-Ig E sérica elevada	- Prurito provocado por la sudoración
-Edad precoz de comienzo	- Intolerancia a la lana y disolvente lipídicos
-Eccema de pezón	-Reactividad inmediata de tipo I en las pruebas
-Queilitis	-Ictiosis/hiperlinealidad palmar/queratosis pilar
-Conjuntivitis recidivante	-Intolerancia a algunos alimentos
-Acentuación perifolicular	-Influencia de factores ambientales y emocionales
-Palidez o eritema facial	-Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
-Pliegues cervicales anteriores pies	-Tendencia a dermatitis inespecíficas de manos y
-Catarata subcapsular anterior	-Tendencia infecciones cutáneas
-Queratocono	

En 2008, Brenninkmeijer y cols., propusieron una modificación simplificada de estos criterios, adaptados para la población pediátrica, manteniendo el prurito como criterio esencial, pero modificando los criterios de localización (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios simplificados para el diagnóstico de la dermatitis atópica.

Criterios diagnósticos simplificados de dermatitis atópica
<p><b><u>Prurito cutáneo en los últimos 12 meses, y 3 ó más de los siguientes hallazgos:</u></b></p> <p>Historia de dermatitis flexural (o de las mejillas en niños &lt; 10 años)</p> <p>Historia personal de asma o rinitis alérgica (o antecedentes de atopia en un familiar de primer grado en &lt; 4 años)</p> <p>Antecedentes de xerosis cutánea en el último año</p> <p>Eccema flexural visible (o en mejillas o frente y superficies extensoras de extremidades en &lt; 4 años)</p> <p>Inicio antes de los 2 años (si el niño es &gt; 4 años)</p>

- 1.3.2. Determinación de la severidad.** Los sistemas de medición más utilizados son:
- **Sistema SCORAD** (SCoring Atopic Dermatitis): oscila entre 0 y 103. La valoración es diferente entre los mayores y menores de 2 años (Figura 10.)
  - Índice **EASI** (Eczema Area and Severity Index). Modificado a partir del PASI de la psoriasis. La extensión cambia entre menores y mayores de 8 años, oscila entre 0 y 72.
  - **SAASAD**: (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Index). Valoración en 6 localizaciones de 6 parámetros. Score máximo 108. Ver **fig.10**.
- 1.3.3. Valoración del estado emocional y de la calidad de vida** del paciente en el contexto de su enfermedad cutánea. Los cuestionarios más utilizados son QoLIAD (Quality of Life Index for Atopic Dermatitis) y PIQoL-AD (Parents' Index Quality of Life in Atopic Dermatitis) para niños.
- 1.3.4. Otros estudios complementarios**
- **Biopsia cutánea**: sin características patognomónicas aunque permite excluir otras entidades

- **Analítica:** puede presentar alteraciones inespecíficas. Aumento de la Ig E sérica hasta en el 80% (especialmente en presencia de clínica respiratoria), eosinofilia y aumento de Ig E específicas.
- **Pruebas epicutáneas:** si se sospecha una dermatitis de contacto alérgica sobreañadida
- **Prueba del parche atópico:** para evaluar la relevancia de las sensibilidades mediadas por Ig E (aeroalérgenos y alérgenos alimentarios).

Ver Tabla 3. Esquema de aproximación diagnóstica en el paciente con dermatitis atópica

Figura 10. Principales SCORES en la valoración de la severidad de la dermatitis atópica.

SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)	EASI (Eczema Area and Severity Index)	SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Index)
1.- Extensión de áreas afectas (%)	Regiones corporales a valorar:	Valoración en 6 localizaciones los siguientes parámetros:
2.- Intensidad de una lesión típica (nada = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3) en cuanto a:	1.- Cabeza y cuello	1.- Eritema
Eritema	2.- Miembros superiores	2.- Exudación
Edema-pápulas	3.- Tronco	3.- Excoriación
Costras	4.- Miembros inferiores	4.- Sequedad
Excoriación	Elegir un área representativa de cada región corporal y valorar la intensidad (nada = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3) de:	5.- Agrietamiento
Liquenificación	1.- Eritema	6.- Liquenificación
Sequedad de áreas no afectas	2.- Grosor	Según intensidad:
3.- Síntomas subjetivos: Prurito (0-10 escala visual analógica)	3.- Costras	0 = nada
Alteración sueño (0-10 escala visual analógica)	4.- Liquenificación	1 = leve
SCORAD = A/5 + 7xB/2 + C	Cálculo del área afectada (%) en cada región	2 = moderado
A = % Extensión/100	0 = 1-9%	3 = severo
B = Intensidad/18	1 = 10-29%	Score máximo 108
C = Síntomas subjetivos/20	2 = 30-49%	Score mínimo 0
VALORES =	3 = 50-69%	
Leve 1-14	4 = 70-89%	
Moderado 15-39	5 = 90-100%	
Severo 40-103	Score máximo 72	
	Score mínimo 0	

Extraído de GARNACHO-SAUCEDO, G. et al. "Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación", Actas Dermosifliogr. 2013;104(1):4-16.

Tabla 3. Aproximación diagnóstica al estudio de pacientes con dermatitis atópica.

<b>Anamnesis y exploración físicas completas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Antecedentes personales y familiares de atopia</b></li><li>- <b>Tiempo de evolución, crónico frente a agudo</b></li><li>- <b>Extensión y zonas afectadas</b></li><li>- <b>Antecedentes epidemiológicos: trabajo, aficiones, deportes, mascotas, plantas y vivienda</b></li><li>- <b>Tratamientos habituales y nuevos (fotosensibilización)</b></li><li>- <b>Tratamientos previos realizados para eccema y resultado</b></li></ul>
<b>Pruebas complementarias</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Análítica completa: hemograma con fórmula, bioquímica y coagulación</b></li><li>- <b>Inmunoglobulina total y específicas según clínica</b></li><li>- <b>Toma de cultivos si hay lesiones exudativas</b></li><li>- <b>Cultivo para hongos en lesiones palmoplantares</b></li><li>- <b>Biopsia cutánea: no es esencial, pero es importante en caso de duda diagnóstica (micosis fungoide, psoriasis, toxicodermia)</b></li><li>- <b>Pruebas epicutáneas</b></li></ul>
<b>Criterios de ingreso</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Extensión</b></li><li>- <b>Complicación de las infecciones: celulitis, eccema herpético</b></li><li>- <b>Social/incumplimiento terapéutico</b></li></ul>

Fuente: BARCHINO, L et al. (2019). "Dermatitis atópica". En Molina, A.M et al. (Eds), *Manual de Dermatología para Residentes*, pag. 128.

### 1.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la DA habrá de realizarse con una serie de enfermedades cutáneas inflamatorias, inmunodeficiencias, trastornos genéticos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas e infestaciones. En la siguiente Tabla se muestran las principales entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la DA (Tabla 4).

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales de la dermatitis atópica.

Período neonatal/ infantil	
<p><b>Más frecuentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis seborreica</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Acrodermatitis enteropática</li> <li>• Lupus neonatal</li> <li>• Ictiosis lamelar</li> <li>• Trastorno de fotosensibilidad (hidroa vacciniiforme, erupción polimorfa lumínica, porfirias)</li> <li>• Escabiosis</li> <li>• Dermatofitosis</li> </ul>	<p><b>Menos frecuentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias primarias: Síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-teleangiectasia</li> <li>• síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, inmunodeficiencia combinada severa</li> <li>• Fenilcetonuria, déficit de biotina</li> <li>• Histiocitosis de células de Langerhans (Enfermedad de Letterer-Siwe)</li> </ul>
Periodo adulto-adolescente	
<p><b>Más frecuentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis seborreica</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Eccema de contacto, eccema numular</li> <li>• Liquen simple crónico</li> <li>• Escabiosis</li> <li>• Impétigo</li> <li>• Queratosis folicular</li> </ul>	<p><b>Menos frecuentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma T cutáneo (micosis fungoide)</li> <li>• Dermatitis herpetiforme</li> <li>• Dermatitis asociada a VIH</li> <li>• Dermatosis asociada a VIH</li> <li>• Lupus eritematoso</li> <li>• Enfermedad injerto contra el huésped</li> <li>• Pénfigo foliáceo</li> <li>• Trastornos de fotosensibilidad (hidroa vacciniiforme, erupción polimorfa lumínica, porfirias)</li> <li>• Toxicodermias</li> <li>• Déficit zinc, biotina</li> </ul>

### 1.5. Dermatitis atópica y calidad de vida

El impacto en la calidad de vida es un aspecto a destacar en los pacientes con dermatitis atópica severa y muy valorado a la hora de considerar la decisión

terapéutica final. Se ha demostrado que los niños con DA tienen un riesgo elevado de desarrollar trastornos de hiperactividad e inatención y bajo rendimiento escolar, y si además del eccema, asocian problemas de sueño, desarrollan con mayor frecuencia trastornos emocionales y de conducta. Los familiares de los pacientes con DA también se ven afectados por la enfermedad, sólo un 3,4% de las familias refieren una calidad de vida normal frente al 23,3% que refieren afectación leve, 66,4% moderada y 6,9% severa. La afectación en la calidad de vida está íntimamente relacionada con la severidad de la enfermedad. Por ello, es importante conseguir un buen control de la dermatitis atópica, sobre todo en pacientes en edad infantil, permitiendo así su normal desarrollo personal y social.

## **2. Manejo inicial en Atención Primaria**

El tratamiento exitoso de la DA requiere un enfoque holístico de la enfermedad, sistemático e individualizado que se cimentará en cuidados básicos de la piel, tratamiento tópico y tratamiento sistémico en caso de ser necesario. Los objetivos finales son la reducción de los signos y síntomas, prevenir las recaídas e intentar un manejo a largo plazo del cuadro que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

### **2.1. Medidas generales**

#### ***2.1.1. Educación del paciente y su familia***

Es un pilar fundamental en el tratamiento de la DA que pretende conseguir que el paciente y sus familiares conozcan las herramientas básicas y necesarias para controlar la enfermedad; identifiquen factores desencadenantes de los brotes, conozcan cómo han de ser los cuidados de la piel, los productos de higiene que mejor toleren, y manejen los esquemas de tratamiento tópico según la presentación clínica. La intervención educativa en la DA atópica es básica para que el paciente y sus familiares actúen como sujetos activos frente a la enfermedad y que a pesar del carácter crónico de la misma en algunos casos, puede llegar a controlarse y permitir mantener las actividades diarias normales según la edad. En la actualidad, las Escuelas de Atopia (grupos multidisciplinarios organizados según la edad del niño con DA) representan una herramienta efectiva en el incremento



del conocimiento de la enfermedad y adherencia por parte de los niños y sus padres, aumentando la calidad de vida de los niños con DA.

- **Cuidados básicos de la piel**

Dirigidos a evitar el deterioro de la barrera cutánea y reducir la pérdida transepidérmica de agua.

- **Higiene. El baño**

Durante muchos años se ha debatido la frecuencia con la que se debe bañar una persona atópica. Las vigentes recomendaciones postulan que el baño debe realizarse de forma diaria como medio para aumentar la penetración de los emolientes que se aplican posteriormente; como medida de relajación del niño atópico; para la limpieza de exudados y costras y la disminución de la colonización bacteriana. El baño debe realizarse con agua tibia (32-35°C) sin utilizar esponja. Los productos de higiene deben ser bajos en perfumes, irritantes y alérgenos. Son adecuados los jabones y geles de glicerina, los geles sin jabón, los syndet, los aceites de ducha y el resto de productos formulados para pieles atópicas, con pH neutro o ácido. En pacientes atópicos con sobreinfecciones bacterianas frecuentes se recomienda realizar baños de agua con lejía diluida, para ello se utiliza lejía que no tenga una concentración mayor del 6%, para ello en una bañera rectangular tradicional normal llena de agua se añadiría 120 ml (tamaño de una taza de té) de lejía. Para bañeras de bebé de 20 litros de agua de capacidad se suele añadir dos tapones de lejía (1 tapón=5ml). Es recomendable realizar dos baños semanales de unos 10 minutos de duración. Nunca debe aplicarse la lejía directamente sobre la piel porque puede resultar muy irritante.

- **Hidratación**

En las fases de brote NO es recomendable aplicar emolientes, ya que pueden ocasionar irritación y picor. Los emolientes son recomendables en los períodos entre brotes, para prevenir nuevas reagudizaciones de la enfermedad. Tras el baño, y con la piel todavía húmeda, es recomendable aplicar los emolientes, ya que facilita la hidratación y ayuda a reparar y mantener la integridad de la barrera cutánea. Cuanto más graso sea el emoliente más efectivo será en su función de disminuir la pérdida transepidérmica de agua, como la vaselina, glicerina y urea. Existen también protectores de barrera activos como las proantocianidina, el ácido glicirretínico y el aceite

de girasol destilado, este último rico en ácido oleico y linoleico que actúan estimulando la diferenciación de los queratinocitos, reduciendo la inflamación y potenciando el metabolismo lipídico, lo que conlleva un ahorro en el uso de corticoides en los período interbrote.

- **Ropa**

La ropa que contacte con el cuerpo debe ser de algodón 100%. Algunas prendas de algodón 100% pero con texturas ásperas, como los pantalones vaqueros, también pueden producir irritación. Es recomendable cortar las etiquetas y otros elementos que puedan producir roces localizados. El lavado de la ropa debe realizarse con detergentes hipoalergénicos y sin suavizante. No se debe abrigar en exceso al niño.

- **Actividad física**

Las actividades que favorezcan la sudoración excesiva pueden desencadenar brotes.

- **Hogar**

En el hogar se deben retirar los objetos que acumulen ácaros, como alfombras y peluches.

- **Fotoprotectores**

Los fotoprotectores con filtros físicos, con menor capacidad irritante y alergénica, son los más adecuados para las personas con dermatitis atópica. No obstante durante los brotes está desaconsejado el uso de fotoprotector o las visitas a la playa o la piscina, ya que el cloro, la arena y el agua salada pueden actuar como agentes irritantes.

- **Eliminación de alérgenos agravantes para reducir el agravamiento de los brotes y prevenir recaídas**

- **Recomendaciones dietéticas**

Las dietas de evitación general no están justificadas en la dermatitis atópica, sólo se evitarán alimentos si existe relación directa con los brotes. Según algunos artículos se recomienda la introducción del huevo, frutos secos y soja a partir de los 2 años de vida para evitar la aparición de dermatitis atópica. No obstante, parece que la evitación de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados sería beneficiosa, ya que éstos están implicados en la producción de Ig E a través de la formación de ácido araquidónico que promoverían la aparición de enfermedades alérgicas. Por

ello ha de fomentarse las dietas ricas en antioxidantes como la dieta mediterránea.

La obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de dermatitis atópica debido al carácter neuroendocrino del tejido adiposo mediante la secreción de IL 6, TNF alfa y leptina que disminuyen a tolerancia inmunológica a diferentes antígenos.

Respecto al efecto de la lactancia materna y de las dietas durante el embarazo no existen datos concluyentes en la actualidad.

La utilización de prebióticos, probióticos y simbióticos (fig.11) en la DA es un tema controvertido. Se ha comprobado que la utilización de simbióticos en niños con DA menores de 7 meses en comparación con placebo y tras un año de seguimiento reduce el riesgo de desarrollo de asma infantil, lo que podría tenerse en cuenta para retrasar la marcha atópica. Respecto a la actuación de estas sustancias en la dermatitis atópica hay resultados dispares en las fuentes consultadas.

Por otro lado, la ingesta de suplementos de ácidos grasos omega 3 y 6 podrían prevenir la dermatitis atópica y enfermedades de base alérgica en general, aunque no existen datos definitivos.

Figura 11. Definiciones según la “World Gastroenterology Organisation. 2008. Guías prácticas de la OMGE.

Conceptos	Definiciones	Ejemplos
Prebióticos	Sustancias no digeribles que brindan un efecto beneficioso al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento favorable o la actividad de un número limitado de bacterias autóctonas. Favorecen la multiplicación de las bacterias beneficiosas más que de las perjudiciales	Ingredientes de alimentos (galletas, cereales, chocolate, productos lácteos...): oligofructosa, inulina, galactooligosacáridos, lactulosa, oligosacáridos de la leche de pecho
Probióticos	Microorganismos vivos que, al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud al huésped. Ayudan a reforzar el sistema inmunológico y restituyen la flora intestinal alterada	Microbios vivos que pueden incluirse en la preparación de alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>E. coli</i> y <i>Bacillus</i>
Simbióticos	Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos, es decir bacterias acompañadas de fructooligosacáridos	Por regla general son lácteos en forma líquida. Se trata de bifidobacterias con galactooligosacáridos o con fructooligosacáridos, fundamentalmente <i>Lactobacilli</i> . Productos de fermentación láctica: Kimchi coreano, Chucruta de col, derivados de soja...

Extraído de GARNACHO-SAUCEDO, G. et al. “Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación”, *Actas Dermosifliogr.* 2013;104(1):4-16.

## **2.2. Tratamiento farmacológico en Atención primaria**

El tratamiento va a ser solo tópico o combinado con sistémico, en función de la gravedad del brote y el uso previo de otros fármacos (Tabla 5). Para tratar adecuadamente hay que tener en cuenta: estado evolutivo, intensidad del eccema, localización y extensión de este.

### ***2.2.1. Corticoides tópicos***

Son considerados el tratamiento de elección en los brotes moderados y graves de dermatitis atópica demostrando su eficacia en la remisión, estabilización y mantenimiento de eccema atópico. Actualmente contamos con corticoides tópicos como la mometasona, el aceponato de metilprednisolona y el propionato de fluticasona que tienen gran potencia antiinflamatoria pero baja actividad supresora del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal por lo que disminuye la incidencia de efectos sistémicos indeseados.

No obstante, la potencia y modo de aplicación dependen de la severidad del eccema, la localización y la edad del paciente. De este modo tendremos en cuenta las siguientes consideraciones:

- Pautas cortas e intermitentes. El corticoide tópico se aplicará una o dos veces al día hasta el control del brote, de mantenimiento se pueden utilizar en pauta intermitente de “fin de semana” o ser sustituidos por los inhibidores de la calcineurina. Se puede considerar el uso de corticoides tópicos en curas húmedas en los casos más refractarios, con la aplicación del aceponato de fluticasona diluido al 10% en emolientes sobre la piel y ocluir con 2 capas de vendaje (primera cura húmeda y segunda seca) una vez al día durante una media de 7 días, evitar su utilización en niños peripuberales por el riesgo de la aparición de estrías.
- En cara, pliegues y zona del pañal se utilizarán corticoides tópicos de potencia menor con el fin de evitar atrofia y otros efectos secundarios. En tronco y pliegues se pueden utilizar corticoides de potencia media o alta. En región palmo-plantar podrán utilizarse corticoides de potencia alta o muy alta.
- Las cremas y emulsiones son de elección en lesiones exudativas. En zonas pilosas se utilizarán corticoides en forma de loción. En lesiones liquenificadas o en palmas y plantas se utilizarán las pomadas o ungüentos.
- En lactantes muy pequeños, con gran superficie corporal, existe riesgo de absorción sistémica si se aplican de forma extensa.

Tabla 5. Recomendaciones basadas en el consenso europeo sobre el manejo de la DA.

Fármacos	Brote	Continuidad	Observaciones
<b>Tópicos de 1º línea</b>			
Corticoides tópicos	1 a 2 aplicaciones/día	2 aplicaciones/semana	En la elección del corticoide tópico adecuado debemos considerar varios factores: Edad, localización, potencia del corticoide y galénica adecuada. Pueden emplearse corticoides tópicos para minimizar la sensación de quemazón que producen los inhibidores de la calcineurina
<b>Tópicos de 1º línea</b>			
Inhibidores de la calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 aplicaciones/día</li> <li>• Pimecrolimus: Indicado en DA leve-moderada</li> <li>• Tacrolimus: Indicado en DA moderada-grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tacrolimus al 0,03 % y 0,1 % en pomada como mantenimiento de la DA de moderada a grave en niños mayores de 2 años y adultos con más de 4-6 brotes/año</li> <li>• 2-3 aplicaciones/semana a días alternos para controlar la inflamación subclínica</li> </ul>	
Antibióticos tópicos	Gentamicina, ácido fusídico o mupirocina 2-3 aplicaciones/día, durante 7-10 días		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo si hay sobreinfección.</li> <li>• Mupirocina nasal si el paciente es portador de Staphylococcus aureus.</li> </ul>

Antihistamínicos	1 a 2 comp/24 horas		El prurito no está mediado por histamina, pero los antihistamínicos sedantes pueden ser de utilidad en el tratamiento del prurito por el mencionado efecto.
Corticoides	0,5-1 mg/kg/día	Evitar	En pautas cortas y en brotes graves asociado a derivación a Dermatología para valorar otras terapias sistémicas
Antibióticos	Antibióticos, sobre todo antiestafilocócos según pauta	Evitar	Solo si hay sobreinfección bacteriana.

Wollenberg, A. et al (2018). «Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.», *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(5) pp. 657-82.

### ***2.2.2. Inhibidores de la calcineurina tópicos. Tacrolimus y pimecrolimus***

Son macrólidos tópicos inhibidores de la calcineurina, proteína intracelular implicada en la transcripción de citosinas producidas por los linfocitos T. Estos inmunomoduladores tópicos pueden controlar la inflamación subclínica de la piel atópica no lesionada evitando nuevos brotes y reducen el prurito. Sus características fundamentales son:

- Pueden ser utilizados ampliamente en cara, cuello y pliegues ya que no producen atrofia cutánea.
- Son ahorradores de corticoides. Se pueden utilizar una vez controlado el brote de DA para completar la curación del mismo y como terapia de mantenimiento en pauta de dos veces en semana para prevenir las recurrencias.
- La absorción sistémica es prácticamente inexistente, tacrolimus está comercializado al 0,03% y al 0,1% en pomada y pimecrolimus al 0,1% en crema.
- A partir de los 2 años de vida pueden ser utilizados según ficha técnica, sin embargo cada vez hay más estudios que avalan su seguridad en mayores de 6 meses.

- Son fármacos bien tolerados, con escasos efectos adversos a corto o largo plazo, ocasionalmente existe quemazón o irritación transitoria en las zonas de aplicación.
- Evitar su aplicación en zonas con infección o ulceración por el riesgo aumentado de infecciones cutáneas (foliculitis, herpes simple, verrugas).
- Evitar la exposición solar las 2 horas siguientes a su aplicación.
- Evitar su utilización en inmunodeprimidos, hasta la fecha no se ha podido confirmar relación causal directa entre la aplicación de inmunomoduladores tópicos y aparición de neoplasias de estirpe linfóide, pero la mayoría de los autores recomienda evitar su uso en este grupo de pacientes.

### ***2.2.3. Agentes antiinfecciosos***

Los paciente con DA presentan una mayor colonización por *S.aureus* de la piel y narinas por la disfunción de la barrera epidérmica. La sobreinfección bacteriana por *S.aureus* es la complicación más frecuente en la DA y suele estar presente en los rebrotes habitualmente en forma de lesiones costrosas impetiginizadas. El tratamiento antibacteriano mejora la severidad y las infecciones secundarias.

- Mupirocina o ácido fusídico tópicos para la aplicación en las lesiones sobreinfectadas.
- Cloxacilina, eritromicina, cefalosporinas y penicilinas vía oral en brotes con afectación de áreas extensas.
- Los baños con hipoclorito sódico (lejía) diluido en agua en pacientes con DA moderada-severa y signos clínicos de sobreinfección bacteriana secundaria mejoran la severidad de la dermatitis atópica.
- El tratamiento profiláctico con antibiótico carece de utilidad cuando no hay datos de sobreinfección.

### ***2.2.4. Corticoides orales***

Son el tratamiento de elección en la fase de brote agudo en la DA. Los más utilizados son la prednisona, prednisolona, deflazacort y metilprednisolona. Tienen un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Se emplean en ciclos cortos (3-4 semanas), a dosis de 0,5-1 mg/kg/día hasta el control del brote, mejor en dosis única diaria matinal, y descendiendo lentamente (finalizando a día alternos) para evitar el efecto “rebote”. Los corticoides orales mejoran el prurito, el eritema, la infiltración y el exudado, sin embargo los efectos secundarios sistémicos limitan

su uso. Durante el tratamiento hay que monitorizar la glucemia y la tensión arterial. Están contraindicados en casos de hipersensibilidad a esteroides, infección activa grave y estados de psicosis-depresión.

A continuación, se muestran una Tabla resumen de los tratamientos empleados en la dermatitis atópica (Tabla 6) y un algoritmo terapéutico sencillo para ser utilizado en la práctica clínica diaria (Figura 12).

Tabla 6. Tratamiento de la dermatitis atópica.

<b>Medidas generales básicas</b>
Educación del paciente y su familia
Cuidados básicos de la piel
Reconocimiento y tratamiento precoz de complicaciones infecciosas
Recomendaciones dietéticas
<b>Tratamiento tópico</b>
Corticoides tópicos
Inhibidores de la calcineurina tópicos (pimecrolimus, tacrolimus)
Antibióticos tópicos si signos de sobreinfección
Otros: breas, alquitranes, inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa, doxepina
<b>Tratamiento sistémico</b>
Corticoides orales
Fototerapia
Antibióticos sistémicos o antivirales si signos de sobreinfección bacteriana/herpética
Inmunosupresores: ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo, anti-JAK (upadacitinib, baricitinib)
Otros: metotrexate, interferón gamma, inmunoglobulinas intravenosas, antihistamínicos, inhibidores de los leucotrienos
Fármacos biológicos: dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab,

### 3. Criterios de derivación al Dermatólogo

La siguiente tabla recoge diversas situaciones en pacientes con DA en la que se recomienda derivar al dermatólogo según prioridad (Tabla 7).



Figura 12. Algoritmo terapéutico práctico de la dermatitis atópica.



Extraído y modificado de DE LUCAS, R. (2011). "Dermatitis atópica". En *Dermatología en Pediatría*, Módulo 1, Madrid, España, LOKI&DIMAS, pp.1-40.

## 4. Manejo en la sección de Dermatología

En la actualidad vamos a observar un cambio en el paradigma del tratamiento de los pacientes con DA, disminuyendo el uso de fármacos clásicos a favor del uso de fármacos biológicos y nuevas moléculas pequeñas que tienen indicación ya para DA en ficha técnica. Además estos dos últimos grupos presentan mejor perfil de eficacia y seguridad.

### 4.1. Tratamientos clásicos

#### 4.1.1. Fototerapia

La primera elección de fototerapia en el tratamiento de la DA es el UVB de banda estrecha (UVBnb). El UVA a dosis media ha demostrado también eficacia. En casos resistentes, el PUVA con 5-metoxypsoralen ha demostrado

Tabla 7. Criterios de derivación al dermatólogo según prioridad.

<b>Urgente</b>
Sospecha de eccema herpeticum. Sobreinfección bacteriana complicada (infección profunda o afectación general). Eritrodermia (eritema en más del 90% de la superficie corporal).
<b>Preferente</b>
Eccema moderado o severo con extensión superior al 30 % y que requiere tratamiento sistémico. Brote grave que no ha respondido al tratamiento después de una semana. Fallo de tratamiento en eccema sobreinfectado con bacterias. Reacciones adversas al tratamiento tópico. Eccema con sintomatología sistémica asociada o infecciones recurrentes.
<b>Prioridad normal</b>
El diagnóstico de Dermatitis atópica no está claro. Eccema persistente o recurrente en la misma localización a pesar de tratamiento correcto durante, al menos, 2 meses. Pacientes con inmunopatologías. Comorbilidad psicológica secundaria al eccema. Sospecha de eccema de contacto alérgico que requiere estudio con pruebas epicutáneas.

superioridad en la velocidad de respuesta y en el tiempo de remisión tras el tratamiento con respecto a UVA y UVBnb. La indicación de la fototerapia es para aquellos pacientes con DA estable o como estabilizante en pacientes graves. La fototerapia está desaconsejada en niños menores de 10 años.

#### **4.1.2. Ciclosporina**

Actúa inhibiendo la transcripción de IL 2 y otras citocinas, evitando la activación de los linfocitos T. Se emplea en los brotes resistentes y graves de DA y en los pacientes corticodependientes. La ciclosporina consigue una respuesta dosis dependiente muy rápida, en menos de 2 semanas, y se estima que tras 6-8 semanas de tratamiento la severidad disminuye de un 55 a un 70%. La dosis inicial es de 3-5 mg/kg al día en dos tomas durante 3-4 meses. Durante el tratamiento es preciso monitorizar la función renal y las cifras de tensión arterial.

#### ***4.1.3. Azatioprina***

Interfiere en la síntesis de ADN y ARN. Está indicado en los casos de DA grave resistente del adulto. Su inicio de acción es lento (4-6 semanas), por lo que se considera más un fármaco estabilizador que de rescate. Su dosis empírica es de 1-2,5 mg/kg día aunque la dosis final se ajusta según la actividad de la enzima tiopurina metil transferasa. Puede producir aplasia medular.

#### ***4.1.4. Mofetil Micofenolato***

Es un fármaco inmunosupresor para evitar el rechazo en el trasplante renal. Se considera un fármaco eficaz en el tratamiento de la DA moderada-severa consiguiendo mejoría en 4-8 semanas. La posología empleada es de 1 g cada 12 h, se puede subir 250 mg al día al mes hasta un máximo de 4 g. Entre sus efectos secundarios frecuentes destacan los síntomas gastrointestinales.

#### ***4.1.5. Metotrexate***

Es un inhibidor competitivo de la enzima dehidrofolato reductasa, tiene un efecto inmunosupresor sobre los linfocitos T. Dosis de metotrexate entre 10-20 mg/semana han demostrado eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-severa sobre todo en pacientes adultos. Los principales efectos secundarios son la hepatotoxicidad y la mielosupresión.

#### ***4.1.6. Inmunoglobulinas intravenosas***

Se trata de productos sanguíneos sintetizados mediante fraccionamiento obtenidos del plasma de donantes sanos. El mecanismo de acción es desconocido. Se reservan para casos de DA recalcitrante. Tiene un elevado coste. Ha demostrado ser más efectivo en niños que en adultos. La pauta de administración es de 1-2 g/kg/mes. Los principales efectos adversos están relacionados con el ritmo de infusión (cefalea, náuseas, vómitos, cambio en la TA). Se ha de administrar lentamente. Hay riesgo de anafilaxia en pacientes con déficit de Ig A y anticuerpos circulantes anti-Ig A, determinar antes de instaurar el tratamiento.

#### ***4.1.7. Interferón gamma***

Es una citocina producida por los linfocitos T. Inhibe in vitro a la IL-4 que induce la síntesis de Ig E. Se puede emplear en pacientes con formas severas y recalcitrantes que no responden o toleran otros tratamientos. Ha demostrado frente

a placebo la reducción del eritema, prurito y excoriaciones sin reducir niveles de Ig E. Se administra en forma de inyecciones subcutáneas (1.5 millones de UI/m<sup>2</sup>) 3 veces por semana hasta mejoría.

#### **4.1.8. Control del prurito**

El prurito constituye sin duda uno de los síntomas más importantes y constantes y que más afectan a la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica. El prurito nocturno de los pacientes con dermatitis atópica parece estar mediado por la sustancia P que induciría la cascada del ácido araquidónico y produciría un aumento de los leucotrienos. Todo ello explicará el mal resultado de los antihistamínicos en el control del prurito en estos pacientes. También se ha implicado en la patogénesis del prurito en la DA la secreción de serotonina. De este modo los fármacos utilizados para el control del prurito:

- **Antihistamínicos:** De elección los de tipo sedante porque mejoran el sueño en los brotes y reducen síntomas alérgicos.
- **Inhibidores de los leucotrienos: Montelukast** 10 mg/día. Aprobados para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica, se puede considerar en pacientes asmáticos que además tengan DA.
- **Ondasentrón:** Antagonista serotoninérgico a dosis de 8-12 mg/día.
- **Tandospirone citrato.** Agonista parcial que disminuye la síntesis y descarga de serotonina. Dosis 30 mg/día.
- **Naltrexona:** Antagonista de los receptores de los opiáceos, hacen que las interneuronas bloqueen las fibras que conducen el prurito. Se puede utilizar a dosis de 50 mg/día.

#### **4.2. Fármacos biológicos y moléculas pequeñas**

En los últimos años se ha producido un avance en el conocimiento de la patogenia, centrada en la vía Th<sub>2</sub>, pero con una participación marcada de la vía Th<sub>22</sub> y de los ejes Th<sub>1</sub> y Th<sub>17</sub>, de la disfunción de la barrera epidérmica, el prurito y la señalización JAK/STAT. Este progreso ha condicionado el desarrollo de nuevas terapias sistémicas, entre las que destacan fármacos biológicos dirigidos frente a la IL-4/13, como **dupilumab, tralokinumab y lebrizumab**, pero también moléculas pequeñas, como los inhibidores de JAK, entre los que se incluyen



- **Tralokinumab.** es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la IL-13, que está sobreexpresada en pacientes con DA. Está aprobado ya por la EMA para DA. Consigue una reducción del EASI-75 del 50% a las 12 semanas. Los efectos adversos más frecuentes encontrados en los ensayos clínicos son: nasofaringitis (17%), infección de vías altas (9%) y cefalea (6%).
- **Lebrikizumab.** Es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la IL-13. Consigue una reducción en los ensayos clínicos del EASI-75 del 72% a las 16 semanas. Los efectos adversos fueron leves o moderados en su mayoría y bien tolerados.
- **Nemolizumab.** Es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al receptor A de la IL 31. Ha demostrado ser eficaz en el prurito, reduciendo su intensidad a la mitad medida según la escala visual analógica (EVA).

#### ***4.2.2. Moléculas pequeñas***

- **Upadacitinib.** Es un inhibidor selectivo de la JAK1. Está aprobado ya por la EMA para DA. Consigue una reducción del EASI-75 en el 80% de los pacientes y del EASI-90 hasta en el 65% de los pacientes. Está indicado para el tratamiento de la DA moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico. La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes que presentan una carga de enfermedad elevada. Para los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día, puede ser apropiada una dosis de 30 mg una vez al día. Se debe considerar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento. En los ensayos clínicos controlados con placebo de DA, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq 2\%$  de los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25%), acné (15%), herpes simple (8%) y cefaleas (6%).
- **Baricitinib.** Es un inhibidor de la JAK 1 y JAK 2. Está aprobado ya por la EMA para DA. Baricitinib está indicado para el tratamiento de la DA moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico. Consigue una reducción del EASI-75 en el 25% de los pacientes. La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. También se puede considerar administrar 2 mg una vez al día en pacientes que

hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día. Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos más frecuentes fueron aumento del colesterol (25%), infecciones del tracto respiratorio superior (16%), cefalea (5%) y herpes simple (4%).

- **Abrocitinib.** Es un inhibidor selectivo de la JAK1. Aun no está autorizado para su uso. En los ensayos clínicos consigue una reducción del EASI-75 en el 63% de los pacientes.

## 5. Bibliografía

- 1) BARCHINO, L et al, (2019), «Dermatitis atópica». En Molina, A.M et al. (Eds), *Manual de Dermatología para Residentes*, Barcelona, España, Glosa, pp. 121-137.
- 2) CAMACHO, F.M et al. (2012) , «Dermatitis atópica», En Monografías de Dermatología, Madrid, Aula Médica, pp. 133-179.
- 3) DE LUCAS, R. (2011) , «Dermatitis atópica», En *Dermatología en Pediatría*, Módulo 1, Madrid, España, LOKI&DIMAS, pp.1-40.
- 4) EICHENFIELD, L.F. et al. (2014). «Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies», *J Am Acad Dermatol* 71(1) pp116-32.
- 5) GARNACHO-SAUCEDO, G., et al, (2013), «Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación», *Actas Dermosifiliogr* 104, pp. 4-16.
- 6) LEUNG, D. et al. (2008), «Dermatitis atópica», En Wolff, K. et al. (Eds), *Fitzpatrick en Medicina General*, Tomo 1, Madrid, Panamericana, pp. 146-158.
- 7) MUNERA-CAMPOS, M. et al (2020), «Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment.» *Actas Dermosifiliogr* 111(3) pp 205-221.
- 8) SASTRE J. et al, (2018), «Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases», *J Investig Allergol Clin Immunol* 28, pp. 139-150.
- 9) FRAMPTON JE. et al, (2018), «Dupilumab: A review in moderate-to-severe atopic dermatitis”. *Am J Clin Dermatol* 19, pp. 617-624.
- 10) Wollenberg, A. et al (2018). «Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.», *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(5) pp 657-82.
- 11) Casanova JM. et al, Atlas Dermatoweb. URL: <http://dermatoweb.udl.es/atlas.php>

## **SOBRE LOS AUTORES**

### **Antonio Luis Valero Santiago**

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma de Barcelona 1993. Autor de más de 200 artículos científicos en revistas internacionales con un factor de impacto superior a 800. Línea de investigación fundamental en alergia respiratoria (asma y rinitis). Editor y autor de 32 libros y manuales sobre diferentes temas de Alergología. Coordinación de grupos de trabajo-investigación: Comité de Alergia Respiratoria de la Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (SCAIC) de 2004-2008. Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) de 2006-2010. Grupos de investigación a los que pertenece: 1) Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental. Institut d'Investigacions Biomèdiques "August Pi i Sunyer" (IRCE). Investigador Senior. 2) Centro de investigación Biomédica en Red de respiratoria (CIBERES) del ICSCIII: Mecanismos de inflamación de las enfermedades respiratorias. Dirección de 8 tesis Doctorales. Coordinador de la asignatura Alergia Respiratoria en el Máster de Competencias Médicas Avanzadas de la Universidad de Barcelona, especialidad Procedimientos Diagnósticos durante el curso académico 2015- 2020. Ponente y/o moderador en más de 200 sesiones de Cursos, Reuniones, Simposiums y Congresos Nacionales e Internacionales. Coordinador de más de 90 cursos y reuniones formativas. Presidente de la Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (2008-2012). Presidente de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (2018-2022)

### **Mercedes Ramírez Hernández**

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Especialista en Alergología. Master en Gestión de Calidad de los Servicios de Salud. Dirigido



por el Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. Master Universitario en Bioética en la Universidad de Murcia. Actualmente desempeño mi actividad profesional como alergóloga en el Complejo Hospitalario Universitario Santa Lucía de Cartagena, Murcia. Autora de varios libros y capítulos de libros, de publicaciones en revistas incluidas en repertorios bibliográficos internacionales, así como de numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Colaboradora Honoraria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y colaboradora de la Universidad Católica San Antonio de Murcia como tutora de prácticas de los alumnos de grado en Medicina. Colaboradora docente en formación sanitaria especializada en el Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. Participación como investigadora principal y colaboradora en varios ensayos clínicos. Vocal de la junta directiva de la SEAIC y secretaria de la Sociedad Murciana de Alergología.

**José Fernando Florido López.**

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario San Cecilio. (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). Profesor asociado de Ciencias de la Salud y de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Acreditación por la ANECA como Profesor Contratado Doctor. Miembro del Comité Asesor de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía para la Especialidad de Alergología. Investigador principal y colaborador de Varios proyectos financiados en convocatorias competitivas de fondos públicos y privados. Autor de varios capítulos de libros y más de 50 artículos en revistas con factor de impacto. Expresidente Alergosur.

**M.<sup>a</sup> José Rojas Vílchez**

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en el Hospital Universitario San Cecilio. Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Título de Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma bronquial por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Colaboradora docente en Cursos de libre configuración “Alergología para estudiantes de medicina” de la Facultad de Medicina de la Universidad

de Granada y en el Curso “Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos” organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Autora de varios capítulos de libros y artículos en revistas de factor impacto.

**Brenda Aissé Coronel González.**

Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Aguascalientes, México. Actualmente en periodo formativo como Médica Interna Residente de Alergología en el Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

**Alfonso Miranda Paez**

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Quirón de Málaga. Editor principal del Manual de Alergología de la sociedad Andaluza de Alergia e Inmunología clínica. Coautor de diversos libros: Tratado de Alergología de la Sociedad española de Alergia en Inmunología Clínica, Libro de Enfermedades Alérgicas de la Fundación Bilbao Vizcaya, Manual Práctico de Alergia Alimentaria, Mapa Acarológico de España, Manual Práctico de Alergia Himenópteros, y Alergologica 2005. Autor de más de 80 publicaciones en Revistas nacionales e Internacionales de Alergología. Presidente del Comité de Alergia a Himenópteros de la Sociedad española de Alergia e Inmunología Clínica de 1992 a 2003, y miembro en la actualidad. Presidente de la Sociedad Andaluza de Alergología-Alergosur (2005-2008). Profesor Asociado de Alergología de la Cátedra de Patología Médica de la universidad de Granada.

**Manuel Alcántara Villar**

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Experto capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial y experto en alergia a Fármacos y Alimentos (Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario de Jaén. Responsable del grupo PAIDI CTS938: Grupo de estudio en Alergología e Inmunología del Hospital Universitario de Jaén, siendo la principal Línea de investigación la alergia al polen del olivo. Co-autor del Proceso Asistencial Integrado Asma 2012. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e

internacionales en congresos de alergología. Jefe de estudios y Presidente de la comisión de Docencia del Hospital Universitario de Jaén. Tutor clínico en el Plan Tutorial de Prácticas Clínicas de la Facultad de medicina de la Universidad de Granada. Vocal de la junta directiva de la SEAIC. Miembro de la Comisiones de Formación Continuada de la SEAIC y del Hospital Universitario de Jaén. Vicepresidente 1º del Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Miembro del Consejo Andaluz de Colegios de Médicos

### **Gerardo Pérez Chica**

Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista en Neumología. Jefe de Servicio del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Jaén. Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Colaborador docente en Cursos de Formación de Neumología con el Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Miembro de la Subcomisión de Formación Continuada del Hospital Universitario de Jaén. Coordinador Hospitalario del Proceso Asistencial EPOC del Hospital Universitario de Jaén. Coordinador del Grupo de Trabajo de EPOC de Neumosur (Asociación de Neumólogos del Sur). Miembro de las Áreas de EPOC y ASMA de SEPAR y Neumosur. Participante en la elaboración de documentos de Consenso sobre la Atención al paciente con EPOC agudizada de Neumosur. En los últimos 5 años, participación como investigador en ensayos clínicos multicéntricos de EPOC, ASMA y COVID. Realización de numerosas comunicaciones a Congresos Nacionales, así como la elaboración de capítulos de libro de asma y publicaciones nacionales.

### **M<sup>a</sup> José Barbero Hernández**

Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Actualmente desempeña su actividad profesional como jefe de sección de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario de Jaén. Miembro del Comité de Asma grave no controlada del Hospital Universitario de Jaén.

### **María Belén de la Hoz Caballer**

Realizó su formación académica en la Universidad Autónoma de Madrid, incluido su grado de doctor en Medicina y la diplomatura en Metodología de la Investigación. Ha sido investigadora principal de 20 proyectos y colaboradora en otros 10, todos ellos financiados en convocatorias competitivas, tanto públicas

como privadas. Es autora de 110 publicaciones en el ámbito de la alergología y un número muy importante de comunicaciones a congresos y ponencias. Perteneció al comité editorial de la revista *Journal Investigational Allergy and Clinical Immunology*, y es revisora habitual de artículos de varias revistas de alergología y pediatría. Ha obtenido como investigadora principal la beca para la investigación en alergología de la Fundación Salud 2000 en 2014. Ha sido coordinadora científica en tres Congresos y un Simposio de la SEAIC.

Profesora asociada de Medicina, docente de postgrado en la Universidad de Alcalá y en la Universidad Complutense. Ha dirigido 7 tesis doctorales. Es miembro de los comités de alergia a los alimentos y alergia infantil de las Sociedad de Alergología Española y de las Academias de Alergología tanto de la europea como de la americana. Ha sido durante 10 años tutora de residentes de la especialidad de Alergología en el hospital universitario Ramón y Cajal, ha desempeñado el cargo de Jefe de Estudios en el Hospital Universitario Ramón y Cajal desde 2010 a 2015. Ha desarrollado cursos de Formación Continuada en el seno del programa de Desarrollo Profesional Continuo de la SEAIC, sobre el diagnóstico de la alergia a los alimentos, alergia al látex y asma infantil. Ha participado en el desarrollo de guías de práctica de Anafilaxia (Galaxia) y Guía práctica para la desensibilización a alimentos en la infancia. Es investigadora principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal del proyecto Piel en red. Cuenta con una sólida formación en gestión sanitaria, posee el máster de la UNED en esta materia y ha desempeñado el cargo de Adjunta a la Gerencia en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Actualmente, ocupa el cargo de Vicepresidenta de la SEAIC, fue vocal de dicha junta y ha sido coordinadora del Comité de alergia a alimentos y látex durante los años 2014-2018

### **Marta Ferrer Puga**

Natural de Barcelona. Decana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y Directora del Departamento de Alergología. Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, es doctora y especialista en Alergología por la Clínica Universidad de Navarra. Premio Extraordinario de Doctorado. Realizó su formación postdoctoral en la State University de Nueva York y posteriormente trabajó como Research Associate en la Medical University of South Carolina. Fue Vicedecana de la facultad de Medicina (2005-2012). Es vocal de la Junta de la Sociedad Española de Alergología, Editor Asociado de *Allergy*.

Coordinadora de grupo de la Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud (RICORS). Fellow y miembro de la Dermatology Section de la Academia Americana de Alergia (AAAAI). Miembro del Skin Committe de la Academia Europea de Alergia (EAACI). Scholar del Harvard Macy Institute de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. External Examiner del Imperial College en Londres.

En su trayectoria profesional destaca su investigación en urticaria y angioedema, así como en la investigación en nuevas formas farmacéuticas (nanopartículas) para inmunoterapia. Investigadora principal de 23 proyectos competitivos de investigación. Por otra parte, se ha dedicado a poner en marcha la Unidad de Educación Médica, introduciendo nuevas metodologías docentes y el Curriculum Integrado. Es autora de más de 150 publicaciones, dos patentes internacionales, 17 capítulos de libros, y un libro de divulgación para pacientes. (ORCID: 0000-0001-8495-1302)

### **Pedro Aceituno Madera**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Médico especialista en Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología. Máster oficial en “Ingeniería Tisular” por la Universidad de Granada. Máster oficial en “Avances en Radiología y Medicina Física” por la Universidad de Granada. Máster en “Dermatología Estética” por la Universidad de Alcalá de Henares. Máster en “Dermatología Clínica” por la Universidad Cardenal Herrera. Curso de Experto en “Dermatología Clínica, Quirúrgica y Oncología cutánea” por la Universidad de Alcalá de Henares. Actualmente desempeña su actividad profesional como dermatólogo en el Hospital Universitario de Jaén. Profesor asociado clínico en el programa de “Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología” de la Facultad de Medicina de la universidad de Granada. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas de Dermatología, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de Dermatología.

### **Fátima G. Moreno Suárez**

Licenciada en Medicina (Universidad de Córdoba). Médico Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología (H.H.U.U. Virgen del Rocío. Sevilla). Estudios de Tercer Ciclo y Diploma de Estudios Avanzados en la Universidad Sevilla, en la actualidad pendiente de presentación de proyecto de tesis doctoral. Experto

Universitario en Comunicación Científica (Universidad de Alcalá de Henares). Experto en Dermatología Clínico-Quirúrgica (Universidad de Alcalá de Henares).

Actualmente desempeña su actividad profesional como dermatóloga en el Hospital Universitario de Jaén.

Tutora de residentes de Medicina Familiar y Comunitaria en el Hospital Universitario de Jaén.

Autora de varios capítulos de libros y publicaciones en prestigiosas revistas de Biomedicina, así como de numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de Dermatología.

Participación en múltiples estudios y ensayos clínicos como investigador principal o colaborador.

Miembro de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Miembro del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía. Vocal por Jaén de la Junta Directiva de la Sección Andaluza de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Miembro del Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología. Miembro de la Sociedad Internacional de Dermatoscopia. Dermatóloga de referencia en Jaén del Proyecto Club Salud de la Real Federación Andaluza de Fútbol.

Entre el 20% y el 25% de la población mundial sufre alguna enfermedad alérgica. Los nuevos avances en el campo de la alergología han permitido que se clasifiquen, diagnostiquen y traten mejor estas enfermedades, mejorando claramente la calidad de vida de todas aquellas personas que las padecen.

Los médicos de atención primaria (médicos de familia y pediatras) suelen ser los encargados de atender en primera instancia al paciente alérgico, intentando instaurar un tratamiento que ayude a controlar su enfermedad, siendo necesaria la derivación al alergólogo cuando esto no es posible. Por ello es de vital importancia que el médico de atención primaria conozca todas las novedades diagnósticas y de tratamiento de las enfermedades alérgicas, para poder identificar cuáles son los pacientes que más se beneficiarían de un diagnóstico y tratamiento más preciso por parte del alergólogo.

De igual modo, no hay que olvidar la importancia de establecer una estrategia integral, basada en la colaboración directa entre todos los profesionales sanitarios pueden estar implicados de una forma u otra en el manejo del paciente alérgico (médicos de familia, médicos de urgencias, dermatólogos, pediatras, neumólogos, etc.), lo que claramente redundará en una mejora sustancial de su salud.