

ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA COMBATIR LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA COMBATIR
LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA COMBATIR
LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**



EDITA:

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA (2024)

Monasterio de Santa María de las Cuevas
Américo Vespucio, 2. Isla de la Cartuja
41092 Sevilla

Sede Antonio Machado de Baeza
Palacio de Jabalquinto. Plaza de Santa Cruz s/n
Baeza 23440 Jaén

publicaciones@unia.es
<https://www.unia.es>

© De la coordinación: Manuel Alcántara Villar
© De los textos, los/as autores/as que se indican
Cubierta y maquetación: Jorge Torvisco

Fecha de la edición: 2024

ISBN: 978-84-7993-414-9 (edición PDF web)

ISBN: 978-84-7993-413-2 (edición papel)

DEPÓSITO LEGAL: SE 973-2024



ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| Presentación | 9 |
| MANUEL ALCÁNTARA VILLAR | |
| Capítulo 1. | 11 |
| Orientación diagnóstica de la alergia a través de la historia clínica | |
| PEDRO GUARDIA MARTÍNEZ | |
| Capítulo 2. | 23 |
| Manejo de urgencias alergológicas: de la evaluación a la intervención rápida | |
| CARMEN ANDREU BALAGUER | |
| Capítulo 3. | 47 |
| Retos en la alergia a avispas y abejas: una perspectiva práctica | |
| LLUÍS MARQUÈS AMAT, SILVIA LARA ALCÓN Y DIANA GARNICA VELANDIA | |
| Capítulo 4. | 63 |
| Reacciones adversas a antiinflamatorios no esteroideos (AINES). ¿Cómo debemos actuar? | |
| J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ, LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ | |
| Capítulo 5. | 83 |
| Asma Alérgica: lo que todo médico debe saber | |
| DR. JOSÉ MARÍA VEGA CHICOTE | |
| Capítulo 6. | 113 |
| Optimización de la selección de pacientes candidatos a derivación a alergología | |
| MANUEL ALCÁNTARA VILLAR | |
| Capítulo 7. | 135 |
| Esofagitis eosinofílica, una enfermedad emergente poco conocida | |
| ANTONIO LETRÁN CAMACHO | |
| Capítulo 8. | 153 |
| Intolerancia o alergia a alimentos. Una confusión frecuente | |
| PEDRO OJEDA FERNÁNDEZ | |
| Capítulo 9. | 173 |
| Más allá del hinchazón: una mirada a los múltiples tipos de angioedema | |
| CARMEN LAURA CAÑADA PEÑA | |
| Capítulo 10. | 201 |
| Abordando la rinitis alérgica: perspectivas, diagnóstico y tratamiento | |
| ALFONSO MIRANDA PÁEZ | |
| Sobre los autores. | 219 |

PRESENTACIÓN

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

Coordinador

Las enfermedades alérgicas presentan un desafío significativo en la práctica clínica debido a su naturaleza compleja y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, es crucial contar con estrategias efectivas para un diagnóstico y tratamiento adecuado de este tipo de enfermedades.

En este libro, exploraremos desde una perspectiva práctica y comprensible las últimas investigaciones en el campo de la alergología, sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de una amplia gama de enfermedades alérgicas.

Cada capítulo ha sido elaborado por expertos, lo que garantiza la precisión y relevancia de la información presentada, que va desde la orientación diagnóstica de la alergia mediante la historia clínica hasta la gestión de urgencias alergológicas y el manejo de enfermedades específicas como la alergia a veneno de insectos, la esofagitis eosinofílica, el asma alérgica, la intolerancia a AINES, la rinitis alérgica, la alergia a alimentos o el angioedema.

El objetivo de esta obra es proporcionar información actualizada y práctica, que resulte útil a todos aquellos profesionales interesados en mejorar la atención y el manejo de las enfermedades alérgicas en la práctica clínica diaria.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento, a todos los autores de los distintos capítulos por su contribución, así como por su dedicación y entusiasmo en cada etapa de este proyecto. Sin su colaboración no habría sido posible.

Asimismo, hago extensivo mi agradecimiento a todo el personal de publicaciones de la Universidad Internacional de Andalucía; en especial a Felipe del Pozo, por todas las horas de trabajo que han dedicado en la elaboración de esta obra.

Manuel Alcántara Villar
Coordinador

CAPÍTULO 1

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ALERGIA A TRAVÉS DE LA HISTORIA CLÍNICA

PEDRO GUARDIA MARTÍNEZ

*Jefe de Servicio Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
Profesor Asociado Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla*

1. Introducción

La prevalencia de las enfermedades alérgicas en la población occidental no solo es muy importante, sino que apreciamos una marcada tendencia al alza de forma rápida en los próximos años. Si actualmente hablamos de afectación del 15 al 25% de la población, organizaciones como la World Allergy Organization (WAO) (PAWANKAR, R. 2008) prevén alcanzar cifras de entre el 40 y el 50% hacia la mitad del presente siglo. Se postulan diversos factores como responsable de esta tendencia, entre los que están el calentamiento global y el aumento de la contaminación afectarán a la polinización, al hacer más “agresivos” a los pólenes, a la presencia de hongos y de partículas en suspensión que agravarán todas estas patologías. Lo que parece claro es la existencia de la denominada “marcha alérgica” FIGURA 1 (RIDAO, M. 2019), en la que la persona con predisposición atópica y conjunción con factores favorecedores ambientales puede dar lugar a la presentación, en determinados momentos de su vida, de distintas manifestaciones de enfermedad alérgica, que, si las diagnosticamos y abordamos precozmente, hay datos que orientan hacia su modulación. En la FIGURA 2 se muestra gráfica de la gran variabilidad, interconexiones y factores que interrelacionan en las

Figura 1. “Marcha Alérgica”.
Adaptación de RIDAO M del elaborado por Czarnowicki T 2017.

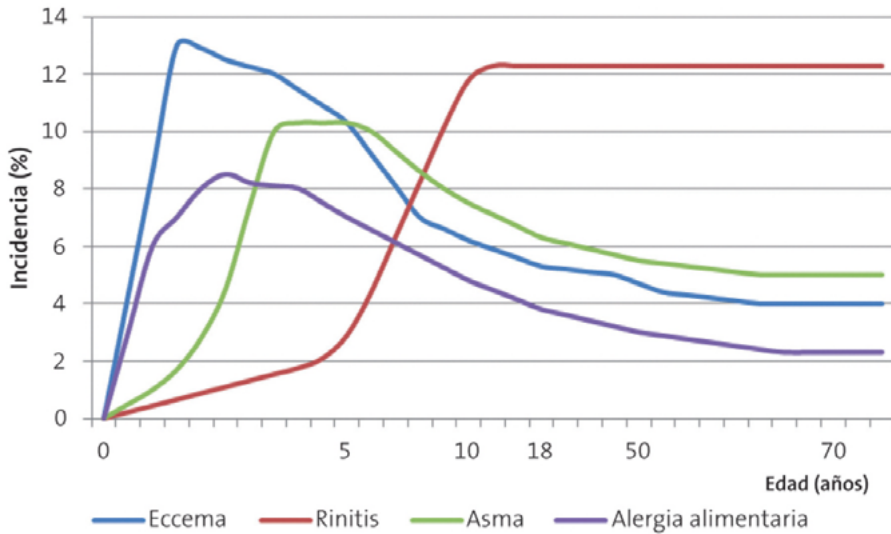


Figura 2. Complejidad clínico epidemiológica de las enfermedades alérgicas.
Genuneit J. et al.



enfermedades alérgicas y que hacen tan complejo el adecuado abordaje, sin una adecuada formación, de estas patologías (GENUNEIT J. 2017) y que, con un adecuado conocimiento y una historia clínica adecuadamente realizada, podemos poner de manifiesto.

El adecuado manejo de estas patologías crónicas, tan frecuentes, se basa en la atención inicial por parte de Atención Primaria (AP), tanto Médicos de familia (MF) como Pediatras de AP (PAP), pues son el primer escalón de la asistencia y, por tanto, es fundamental su conocimiento, implicación en la detección, correcto diagnóstico y coordinación con los especialistas de ámbito hospitalario, preferentemente alergólogo, en el manejo de estas patologías.

Conocer las bases de las enfermedades alérgicas, habitualmente con un curso intermitente, sustentadas en una correcta realización de historia clínica es fundamental. Aún más valor tendrá la historia clínica teniendo en cuenta que no solo van a poder ser atendidos los pacientes en crisis sintomáticas si no en periodos intercríticos, en los que las manifestaciones de la enfermedad no se encontrarán presentes o estarán muy minimizadas. Una característica de la mayoría de la patología alérgica es su cronicidad, si excluimos reacciones a fármacos o a algunos alimentos o venenos de himenópteros.

La anamnesis de un paciente es claramente la primera herramienta para llevar a cabo un juicio clínico de sospecha inicial y plantear el estudio complementario correspondiente que permitirá alcanzar el diagnóstico final, tanto sindrómico como, en el caso de pacientes alérgicos, de la causa etiológica (HERNÁNDEZ. 1974).

En todos los casos, la recogida precisa y exhaustiva de los síntomas, los antecedentes, personales y familiares, la cronología y otros factores de la historia alergológica, son imprescindibles para la orientación diagnóstica, como y cuando derivar a nivel asistencial superior y para establecer los procedimientos diagnósticos, así como el mejor abordaje terapéutico hasta su valoración en este nivel hospitalario.

2. Historia clínica en la atención alergológica

La historia clínica (HC) en medicina se trata del diálogo con el paciente y/o familiares/cuidadores sobre su enfermedad. Para el profesional sanitario tienen una vertiente de interrogatorio (CABRERA.2011). Esta toma de contacto médico/paciente es básica para establecer una correcta relación entre ambos. En aspecto

legal, la HC, debe recoger toda la información relativa a los procesos médicos y asistenciales del paciente, incluyendo las pruebas diagnósticas realizadas, sus resultados y la medicación pautada (BOE 1995).

La realización correcta de la correcta HC en la que podamos alcanzar los objetivos de ésta, deberá ser realizada en un ambiente adecuado, de forma que se realice en un espacio adecuado, tranquilo y a ser posible sin interrupciones. Usualmente en entrevista el paciente no conoce al médico responsable que hace la va a realizar, por lo que la primera impresión es importante para que el resto del tiempo se mantenga un ambiente de confort y una buena interrelación entre médico-paciente. Para ayudar a iniciar la confianza del paciente, el médico ha de presentarse con un saludo cordial y personalizado, explicando el papel que tendrá a lo largo de la consulta y debe utilizar un lenguaje educado en todo momento, siempre mostrando respeto al paciente. (MORALES-CABEZA C (2022)). Los distintos apartados en los que se debe estructurar la HC son:

2.1. Anamnesis

Consiste en la recogida de forma metódica, exhaustiva y dirigida toda la información que el paciente o su familia puedan aportar sobre sus manifestaciones clínicas. Con los datos que nos expliquen se orientará el diagnóstico, la posible etiología del proceso, la valoración de la gravedad, se descartarán/confirmarán comorbilidades alérgicas y no alérgicas y posteriormente se solicitarán los exámenes complementarios necesarios para confirmar el diagnóstico o para realizar el diagnóstico diferencial y se instaurará el tratamiento preciso, desde el punto de vista sindrómico y etiológico. Siempre habrá de recogerse y, en función de cada patología, por factores desencadenantes y cofactores, profesión, aficiones, tratamientos, para otras patologías que realiza y posible existencia de comorbilidades alérgicas.

Siempre debemos dejar constancia en la HC de la atención alergológica un análisis del entorno del paciente (donde vive, las características de la vivienda, de su habitación; presencia de animales en su vivienda, en su entorno o en casa de familiares/amigos; profesión, aficiones, etc.), pues no orientará sobre exposición a alérgenos y su posible causa de las manifestaciones clínicas del paciente.

Un dato muy importante es preguntar la cronología del contacto/exposición/ingesta con el posible responsable y el inicio de la aparición de las manifestaciones clínicas. La relación inmediata entre la exposición a un alérgeno y la

aparición de los síntomas es un dato que nos orienta hacia la presencia de una patología mediada por IgE, aunque puede haber manifestaciones alérgicas, IgE medidas, sin que este presente esta relación de inmediatez. Esta relación es más fácil de establecer cuando se trata de alérgenos con un contacto intermitente o esporádico, con un patrón de estacionalidad y más difícil en alérgenos perennes. En el caso de los alérgenos alimentarios, podemos tener desde síntomas inmediatos, como en la anafilaxia (huevo, leche, mariscos, frutos secos, pescados, etc.), hasta clínica al cabo de unas horas como en las alergias por pescado no mediadas por IgE, o transcurridos unos días como en las dermatitis atópicas.

De forma resumida, estos son los apartados que siempre debemos interrogar y dejar constancia en la HC:

- *Edad* que deberemos anotar en los dos primeros años en meses y a partir de ahí en años (MAZÓN, A. 2013)
- *Antecedentes personales generales*: tipo de parto, lactancia, vacunaciones, hábitos tóxicos, cirugías y tratamiento habitual que el paciente esté cumplimentando (p.e: IECAs como causantes de tos o angioedema), así mismo como residencia o procedencia del paciente.
- *Antecedentes personales de enfermedades alérgicas*: incluyendo antecedentes de atopia, reacciones con alimentos, fármacos o productos sanitarios, que, aunque no sean el motivo de consulta, si no se ha realizado el correspondiente estudio, quizás haya que realizarlo. También se deben de incluir posibles signos de marcha atópica en los niños como dermatitis atópica o episodios de bronquiolitis. Aunque el motivo de consulta suele corresponderse a la demanda actual, el síntoma más relevante, se debe investigar de forma activa otros signos y síntomas que pueden pasar inadvertidos, ya sean del mismo órgano o de otros por la comorbilidad alérgica. La piel seca o eccematosa, el dartros, el saludo alérgico que provoca un pliegue transversal nasal, el signo de Dennie Morgan, las muecas con la cara para aliviar el picor, son signos sugestivos que el paciente puede mostrar durante la visita (MAZÓN, A .2013). Cuando hay afectación de más de un órgano y se asocia asma con rinitis o conjuntivitis, o dermatitis atópica, y aún más si hay una alergia alimentaria, la posibilidad de que encontremos una etiología alérgica es muy importante.
- *Antecedentes familiares*: haciéndose constancia tan solo a los familiares directos (abuelos, padres, tíos carnales, hermanos o hijos). Hay que incluir enfermedades importantes que hayan presentado y los antecedentes

alergológicos. En algunas ocasiones también es importante preguntar la consanguinidad. La historia familiar de alergia es siempre un dato que hay que preguntar pues es relevante. En el caso de asma y otras patologías alérgicas, si un progenitor tiene alergia, un 20% de los descendientes tendrá alergia, si la padecen ambos padres, un tercio de sus hijos tendrán patología atópica. Las enfermedades alérgicas se caracterizan por presentar una marcada predisposición genética que junto a factores ambientales (mecanismos epigenéticos) determinarán la expresión de la enfermedad alérgica. De todos modos, la historia familiar negativa no descarta la posibilidad de que exista alergia, cada vez es más usual apreciar pacientes sin historia familiar de enfermedades del espectro atópico.

- *Motivo de consulta e historia actual de la enfermedad:* Es el aspecto esencial de la anamnesis, ya que es donde se interroga al paciente acerca de los síntomas que presenta y la gravedad de estos, el tiempo de evolución de los síntomas, tratamiento/s que haya podido emplear y valorar su respuesta, así como orientar la historia clínica a las diferentes hipótesis diagnósticas. Para ello utilizaremos las tres preguntas clásicas e imprescindibles: ¿qué le ocurre?, ¿desde cuándo? o ¿a qué lo atribuye? Según el motivo de consulta del paciente se deberían incluir diferentes puntos que aparecen especificados en la (Tabla 1) (RIDAO, M. 2019). En este apartado puede establecerse el inicio real de la enfermedad alérgica, el desarrollo de los síntomas y signos patológicos que el paciente describe y la situación actual. Debe ser llevado a cabo de la forma más estructurada posible por aparatos y sistemas. Las hojas de derivación por parte del pediatra, médico de atención primaria u otros especialistas contienen información valiosa del motivo de consulta en alergia. A través de la entrevista se consigue en muchos casos endofenotipar la patología que presenta el paciente, así como patrones o scores de gravedad y pronóstico (MORALES-CABEZA C (2022).

En la realización de la anamnesis en un posible paciente alérgico debemos pensar que estamos ante una patología sistémica, con manifestaciones orgánicas, que pueden, usualmente así lo es, ser múltiples, por lo que debemos preguntar por los síntomas y signos como un síndrome, buscando los patrones típicos del asma, de la rinitis, de la dermatitis atópica o de la alergia alimentaria o a fármacos, sin perder nunca de vista el diagnóstico diferencial, que ha de ser más exhaustivo cuanto más atípica sea la clínica. (Tabla 2) (RIDAO, M. 2019).

Tabla 1. Signos y síntomas frecuentes en las distintas manifestaciones alérgicas.
(RIDAO M.).

| | |
|-----------------------|--|
| Alergia respiratoria | Clínica en relación con desencadenantes (exposición a animales, humo de tabaco, contaminación), predominio estacional, frecuencia de uso de medicación inhalada y resultado, forma de inicio de las crisis con o sin cuadro catarral previo, presencia o no de fiebre, rinorrea clara o purulenta, estornudos en salva, picor nasal y "saludo alérgico". Hiperemia conjuntival, picor ocular |
| Alergia alimentaria | Vía de entrada del alimento sospechoso (ingesta, contacto o inhalación), si era crudo, cocido, con o sin piel, tiempo entre el contacto y el inicio de los síntomas. Detallar si hubo compromiso de vía aérea, clínica cutánea o digestiva. Cómo se resolvió el cuadro, de forma espontánea o con medicación (oral o intramuscular), acudieron a Urgencias (localizar informe) y duración del cuadro |
| Dermatitis atópica | Frecuencia de los brotes, desencadenantes que los favorezcan, tipo de tratamientos utilizados en ellos y resultados, extensión de la afectación, calidad de vida |
| Urticaria, angioedema | Aguda o crónica (>6 semanas de evolución) ¿Contexto de anafilaxia? Buscar causa-efecto: virus, alimentos, fármacos, calor, frío, presión, ejercicio, picaduras de himenópteros, clínica de alguna enfermedad subyacente Tratamientos: fármacos, dosis, y tiempo, requirió visita a urgencias (¿localizar informe?) |
| Alergia a fármacos | Edad y motivo de la prescripción, nombre del fármaco, vía de administración y dosis, tiempo transcurrido entre la última dosis y la reacción. Descripción de la reacción e informe de Urgencias si lo hubiera Fármacos tolerados previa y posteriormente a la reacción. Reacciones similares sin relación a ingesta de fármacos |

Tabla 2. Datos imprescindibles que hay que recoger en una historia clínica alergológica dirigida (RIDAO M.).

| Clínica | Síntomas y signos típicos y frecuentes | Síntomas y signos no típicos e infrecuentes |
|------------------------|--|--|
| Asma | Tos seca de predominio nocturno, sibilantes, dificultad respiratoria, tos o asma de esfuerzo, dolor torácico | Expectoración, roncus, acropaquias, falta de medro |
| Rinitis | Estornudos, rinorrea acuosa, prurito y obstrucción nasal perennes o intermitentes, epistaxis, otitis de repetición | Rinorrea purulenta, obstrucción o sintomatología unilateral |
| Conjuntivitis | Hiperemia, lagrimeo, edema, prurito ocular | Secreción purulenta, dolor, afectación de la agudeza visual, afectación unilateral |
| Dermatitis atópica | Eritema, descamación, distribución típica de cada edad, prurito, lesiones de rascado | Edema, vesículas, exudación, distribución atípica |
| Dermatitis de contacto | Eritema, descamación, prurito, afectación localizada | Edema, exudación, afectación generalizada |
| Urticaria, angioedema | Habones pruriginosos, edema en tejidos blandos, lesiones evanescentes, historia relacionada con alimentos | Exantema sin habones, lesiones fijas |
| Alergia digestiva | Vómitos, dolor de tipo cólico, deposiciones blandas | Falta de medro, deposiciones con sangre |
| Anafilaxia | Inicio agudo con afectación de la piel o mucosas y al menos uno de los siguientes: compromiso respiratorio o hipotensión o síncope, hipotonía, incontinencia, síntomas gastrointestinales persistentes | Síntomas atípicos como fiebre o dolor |
| En todos los cuadros | Aparición intermitente, con recuperación entre las agudizaciones | Síntomas continuos evidentes o menores entre agudizaciones |

Siempre debemos, en el caso de sospechar un origen alérgico, investigar la posible etiología alérgica y orientar al alérgeno/s responsable/e, para lo cual debemos llevar a cabo preguntas que nos puedan orientar a dicha identificación (Tabla 3) (RIDAO, M. 2019).

Tabla 3. Aproximación al diagnóstico etiológico por la historia clínica (RIDAO M.).

| | |
|----------------------------------|--|
| Sugiere alergia a ácaros | Domicilio en zona templada, a nivel del mar o por debajo de 1000 metros de altitud. Casa húmeda, con animales de pelo, moquetas, alfombras, peluches Crisis al entrar en casas cerradas o desvanes, teatros, hoteles, cines o al estar presentes en la limpieza de casa, libros Sintomatología de predominio nocturno o matutino, variable durante todo el año, discreta mejoría en verano, mejoran con cambio de hábitat a zonas más secas o a mayor altitud Asocian rinitis perenne, poca conjuntivitis |
| Sugiere alergia a epitelios | Clinica en contacto con animales de compañía o con personas que los posean, hipicas, granjas, establos, circos, ferias Síntomas de intensidad variable, todo el año, con poca mejoría en verano Asocia rinoconjuntivitis alérgica perenne, que puede agudizarse al entrar en contacto con el animal, con estornudos, picor ocular y exacerbación asmática Mejora con el cambio de hábitat o al restringir/evitar el contacto con el animal (puede tardar semanas) |
| Sugiere alergia a cucarachas | Casa antigua, sótanos, almacenes, lugares con comida. Ambiente socioeconómico bajo, higiene pobre, se han visto cucarachas Síntomas variables todo el año, poca mejora en verano. Mejora con el cambio de vivienda o con medidas de exterminio de cucarachas No existe predominio nocturno, poca rinoconjuntivitis |
| Sugiere alergia a hongos | Vivienda en zona húmeda, a nivel del mar o por debajo de 1000 metros de altitud. Entorno con lagos, ríos, torrentes, bosques frondosos, establos, restos vegetales Vivienda con humedades, poco ventilada, garajes, piscinas cubiertas Mejora con el cambio de hábitat a zona seca o mayor altura Clínica durante todo el año, incluido el verano, persistente y a menudo grave. Días de humedad y viento. Poca rinoconjuntivitis |
| Sugiere alergia a pólenes | Clinica estacional, en especial los días de sol y viento, menos los lluviosos. Disminuye de noche Rinitis y especialmente conjuntivitis alérgica Relación con salidas al exterior, al campo, excursiones, viajes en bicicleta o en automóvil con ventanillas bajadas |
| Sugiere alergia alimentaria | Clinica tras la ingesta o tras la ingesta seguida de ejercicio |
| Sugiere alergia a fármacos | Síntomas tras la administración del fármaco |
| Sugiere alergia al látex | Síntomas tras el contacto con globos o guantes Centros sanitarios: hospitales, dentistas, consultas, antecedentes de cirugía |
| Sugiere alergia a contactantes | Dermatitis tras contacto con una substancia concreta, zonas descubiertas, localizada |
| Sugiere materiales profesionales | Contacto con ropa de trabajo de familiares, amigos, asistencia a lugares de trabajo, padres que trabajen en el domicilio |

2.2. Examen físico

La exploración física consiste en la detección de signos clínicos o hallazgos objetivos que presenta el paciente. Esta es por tanto más objetiva, aunque dependerá del momento en que se realiza. La exploración física es la otra parte de la medicina básica que todo médico debe conocer y que a través de ella se consigue llegar a un diagnóstico, incluso el primer día que el paciente acude a consulta. Junto a la anamnesis orientara hacia cuáles pueden ser los alérgenos causantes y desencadenantes del asma. No debe iniciarse ningún procedimiento diagnóstico (análisis, pruebas...) sin haber preguntado en detalle sobre las posibles causas. Los objetivos de la exploración son: realizar una exploración de la enfermedad “motivo de consulta” acompañada de exploración física sistemática y completa para valorar otras comorbilidades alérgicas, identificando datos del examen concernientes al aspecto general, a nivel cutáneo, ocular, nasal, bronquial entre otros (Tabla 4).

Tabla 4. Datos a determinar en el examen físico de paciente con sospecha de enfermedad alérgica.

| ÓRGANO | TÉCNICA | COMENTARIO |
|---------------|--|--|
| Ex. General | <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto • Altura/Peso • Inspección cutánea • Tensión arterial • Frec. Cardíaca • Frec. Respiratoria • Sat. oxígeno | <ul style="list-style-type: none"> • Apariencia del paciente • Fallo crecimiento • Hidratación, lesiones elementales • Hipo/HiperTA • Número y ritmo • Número y ritmo • Normal/alterada |
| Ojos | <ul style="list-style-type: none"> • Inspección | <ul style="list-style-type: none"> • Secreción, lagrimeo, lesiones conjuntivales/palpebrales |
| Nariz | <ul style="list-style-type: none"> • Inspección • Rinoscopia | <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto de la pirámide nasal • Aspecto mucosas, color mucosas, pólipos?, secreciones |
| Oídos | <ul style="list-style-type: none"> • Inspección • Otoscopia | <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto de pabellones • ¿Aspecto mucosa conducto auditivo y tímpano, color mucosas, pólipos?, secreciones |
| Tórax | <ul style="list-style-type: none"> • Inspección • Palpación • Auscultación | <ul style="list-style-type: none"> • ¿Aspecto, deformidad? • Matidez, claro, timpanismo • Murmullo, roncus, sibilancias, crepitantes.. |
| Piel y anejos | <ul style="list-style-type: none"> • Inspección | <ul style="list-style-type: none"> • Hidratación/sequedad, lesiones elementales (eritema, pápula, habón, eccema, etc.. |

3. Indicaciones de estudio a paciente con sospecha de enfermedad alérgica

Tras la realización de una correcta HC, orientada a patología alérgica, completada o no con unas exploraciones complementarias básicas debemos orientar el cuadro a si precisa un diagnóstico etiológico y tratamiento en nivel asistencial superior, para ello mostramos en la Tabla 5, siguiendo las directrices recomendadas por la Academia Europea de Alergología (EAACI) las indicaciones de derivación a estudio especializado (CASTILLO, J. A. (2009), (HOST A. (2003)

Tabla 5. Indicaciones de derivación estudio alergológico.
(HOST A. 2003)

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Síntomas gastrointestinales: vómitos, diarrea, cólico o fallo de medrar | <ul style="list-style-type: none"> Síntomas intermitentes o persistentes sin ninguna otra razón conocida, especialmente en caso de otros síntomas atópicos concurrentes |
| <ul style="list-style-type: none"> Dermatitis atópica | <ul style="list-style-type: none"> Síntomas persistentes o relacionados con alergen, especialmente en caso de otros síntomas atópicos concurrentes |
| <ul style="list-style-type: none"> Urticaria aguda/angioedema | <ul style="list-style-type: none"> Casos graves y/o ante la sospecha de alergia específica |
| <ul style="list-style-type: none"> Urticaria crónica | <ul style="list-style-type: none"> Urticaria de larga duración (mayor o igual a 6 semanas) |
| <ul style="list-style-type: none"> Niños <3-4 años de edad con sibilancias recurrentes/asma | <ul style="list-style-type: none"> Síntomas graves persistentes y necesidad de tratamiento diario Los niños con tos/sibilancias/disnea de larga duración, especialmente durante el juego o la actividad física y durante la noche, y los niños con niveles reducidos de actividad o neumonías frecuentes sin otra causa conocida, deberían ser estudiados desde el punto de vista alergológico |
| <ul style="list-style-type: none"> Niños >3-4 años con asma | <ul style="list-style-type: none"> Deberían siempre estudiarse en ellos los alergen relevantes y debería descartarse la presencia de rinitis |
| <ul style="list-style-type: none"> Rinitis | <ul style="list-style-type: none"> Casos resistentes al tratamiento Debería investigarse la coexistencia de asma |
| <ul style="list-style-type: none"> Conjuntivitis | <ul style="list-style-type: none"> Casos resistentes al tratamiento |
| <ul style="list-style-type: none"> Reacciones a picadura de insecto | <ul style="list-style-type: none"> Deberían estudiarse sólo aquellas reacciones sistémicas graves grado III-IV Las reacciones locales/urticaria no son indicación de estudio alergológico |
| <ul style="list-style-type: none"> Anafilaxia | <ul style="list-style-type: none"> Deberían ser siempre estudiados desde el punto de vista alergológico, bajo estrecha supervisión |

4. Bibliografía

- 1) CABRERA AGUILAR, FJ. et al (2011). «La Historia Clínica» Catedra de Educación Médica. Facultad de Medicina Universidad Complutense. ISBN:978-84-694-2399-9
- 2) CASTILLO LAITA, J. A. (2009). «La exploración del niño alérgico». *Form Act Pediatr Aten Prim* 2(1), pp. 42-49
- 3) GENUNEIT J., et al. (2017). «Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE) of the EAACI Interest Group on Epidemiology. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology». *Allergy* 72, pp. 849–856.
- 4) HERNÁNDEZ, J. (1974) «Importance of the anamnesis in the etiological diagnosis of human allergic disease». *Rev Clin Esp.* 132(5), pp. 405-14.
- 5) HOST A, et al. (2003) «Allergy testing in children: why, who, when and how?» *Allergy* 58, pp. 559-69.
- 6) MAZÓN, A. et al. (2013) «Historia clínica en alergia infantil». *Protocol Diagn Ter pediatr* 1, pp. 21-3.
- 7) MORALES-CABEZA C (2022) «Anamnesis y exploración física». *Manual CAJMIR. SEaic.2022*
- 8) PAWANKAR R., et al. (2008). «State of World Allergy Report 2008: Allergy and Chronic Respiratory Diseases» *WAO Journal & June 2008, Supplement 1*
- 9) Real Decreto 63/1995 (BOE 10-2-95).
- 10) RIDAO REDONDO, M. et al (2019). «Orientación diagnóstica de alergia a través de la historia clínica. ¿Cuándo se debe sospechar etiología alérgica? Evolución de la enfermedad alérgica en la edad pediátrica». *Protoc diagn ter pediatr* 2, pp. 1-15
- 11) RUIZ HORNILLOS, J. (2023). «Historia clínica en alergia infantil y derivación al alergólogo. Alergología en la infancia y adolescencia». Editores Ibañez Sandin, M.D.P, Carreiro Martins, P. ISBN:978-84-09-48029-6

CAPÍTULO 2

MANEJO DE URGENCIAS ALERGOLÓGICAS: DE LA EVALUACIÓN A LA INTERVENCIÓN RÁPIDA

CARMEN ANDREU BALAGUER

FEA Alergología Hospital de la Vega Baja de Orihuela (Alicante)

1. Introducción

La prevalencia de las enfermedades alérgica está en aumento y en consecuencia también se incrementan las consultas urgentes por motivos relacionados con problemas alergológicos, aunque posteriormente no se confirme dicha etiología. Es bastante habitual que los pacientes acudan a atención primaria y a los servicios de urgencias tanto hospitalarias como de centros de salud.

Por ello en este capítulo se revisa los motivos más frecuentes o severos de asistencia a urgencias por un motivo relacionado con patologías alérgicas y su abordaje.

2. Anafilaxia

2.1. Definición

La anafilaxia es una reacción alérgica grave, de instauración rápida y potencialmente mortal. La exposición a un alérgeno ocasiona la activación del sistema

inmune con liberación rápida de diferentes mediadores, principalmente por parte de los mastocitos y basófilos.

2.2. Etiología

Las principales causas varían en función de la edad, siendo en niños la causa más importante los alimentos, principalmente huevo, leche, frutos secos, pescado y mariscos; seguido de medicamentos y picaduras de himenópteros.

En adultos las principales causas en orden de frecuencia son los medicamentos, seguidos de alimentos (sobre todo frutos secos y cacahuete, mariscos y pescados y frutas) y picaduras de himenópteros.

Los medicamentos implicados con mayor frecuencia en las reacciones anafilácticas son los antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos betalactámicos, otros agentes antiinfecciosos no betalactámicos y los medios de contraste radiológicos.

Si la reacción ocurre en un medio hospitalario el látex puede ser el causante. Además, en España la alergia a *Anisakis simplex*, está presente hasta en el 11,3% de los casos de anafilaxia por los hábitos dietéticos de la población.

2.3. Manifestaciones Clínicas

Más del 80% de los casos cursa con manifestaciones cutáneas de tipo urticaria y/o angioedema, prurito palmo plantar, en cuero cabelludo, en zona perineal o generalizado.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las respiratorias con disnea, tos y sibilancias. También puede aparecer otros síntomas como digestivos con dolor abdominal, diarrea, vómitos; sensación de mareo, malestar general, opresión torácica o parestesias entre otros. Aproximadamente un 10% de los casos desarrollan un shock anafiláctico con aparición brusca de palidez, sudoración, taquicardia por la hipotensión, incluso síncope con pérdida de conciencia o la muerte.

La gravedad del cuadro se va a relacionar con la rapidez de la instauración de los síntomas (más grave a mayor rapidez), factores relacionados con el paciente (edad avanzada, patologías concomitantes, tratamiento con IECAs o betabloqueantes...) así como tipo de antígeno, vía de entrada (más grave por vía intravenosa) y órganos afectados.

2.4. Diagnóstico

No existen signos ni síntomas patognomónicos de la anafilaxia y el diagnóstico inicial se basa en las manifestaciones clínicas, debiendo sospecharla cuando se cumplen 1 de los 3 criterios siguientes.

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de la anafilaxia.

| La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes: |
|---|
| <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) |
| <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) |
| <p>3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 mm Hg + (2 x edad)] de uno a 10 años, y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años (D) Adaptado de GALAXIA 2022

Respecto a las pruebas de laboratorio, la determinación de histamina y de triptasa sérica son las más útiles, siendo la triptasa la más utilizada.

La histamina elevada es más específica que la triptasa, pero debido a su rápida metabolización alcanza un pico a los 5-10 minutos de iniciada la reacción y disminuye a los 60 minutos.

La triptasa alcanza el pico sobre los 45 minutos y va disminuyendo a lo largo de 6-9 horas. Se recomienda realizar una extracción al menos de 3 muestras seriadas de triptasa siempre que se sospeche una anafilaxia: la primera muestra se tomará inmediatamente tras instaurar el tratamiento; una segunda alrededor de las 2 horas tras comenzar la crisis y se realizará la tercera determinación al menos 24 horas después tras el inicio del cuadro, para conocer los niveles basales del paciente.

La extracción se puede realizar en un tubo vacío o con coagulante, se puede conservar en frío varios días y no se suele procesar de manera urgente por lo que los valores no nos servirán para el diagnóstico inmediato sino a posteriori.

Una elevación superior al 20% y al menos de 2 mcg/L respecto al valor basal es altamente sugestivo de anafilaxia. La fórmula (triptasa basal x 1,2 + 2) nos proporciona el valor a partir del cual se considera una elevación sugestiva de anafilaxia.

2.5. Tratamiento

El tratamiento de elección de la anafilaxia es la adrenalina intramuscular administrada en la cara anterolateral del muslo. Respecto a la dosis se recomienda 0,01 mg/Kg de peso tanto en niños como adultos hasta un máximo de 0,5 mg (solución 1/1000), pudiendo repetirse la dosis cada 5-15 minutos si persisten los síntomas hasta un máximo de 3 dosis. La adrenalina intravenosa sólo se recomienda en pacientes que no hayan respondido a las dosis sucesivas de adrenalina intramuscular o en caso de pacientes en parada cardíaca. Debido al riesgo de efectos adversos graves como taquiarritmias y/o isquemia miocárdica, se recomienda que se utilice preferentemente en un medio hospitalario, con el paciente monitorizado y bajo supervisión de personal sanitario experimentado. En caso de estridor se puede administrar adrenalina nebulizada junto a la adrenalina intramuscular. Es muy importante destacar que no hay ninguna contraindicación absoluta para el uso de adrenalina en la anafilaxia, incluyendo embarazadas, dado que el riesgo de complicaciones graves (incluyendo la muerte) derivadas de la reacción anafiláctica es mayor que el riesgo de efectos adversos. En pacientes que reciben tratamiento con betabloqueantes la respuesta a la adrenalina puede ser menor.

La oxigenoterapia: es imprescindible con el fin de mantener una saturación de oxígeno por encima del 95%. Respecto a la fluidoterapia, en todo paciente con

anafilaxia sobre todo si asocia hipotensión, es fundamental reponer líquidos mediante la administración de solución isotónica al 0,9%.

Otros fármacos se utilizarán dependiendo de la situación clínica del paciente. Los broncodilatadores de corta acción como el salbutamol y el bromuro de ipatropio estarán indicados en caso de broncoespasmo, pudiendo administrarse en nebulizaciones o inhalados mediante dispositivo presurizado con cámara de inhalación; por vía parenteral sólo están indicados si el paciente no responde a la vía inhalada, si no se puede usar o está en ventilación mecánica. El glucagón está indicado en pacientes que reciben tratamiento previo con betabloqueantes y en consecuencia no responde al tratamiento con adrenalina. En pacientes con bradicardia prolongada se administrará atropina intravenosa y los fármacos vasopresores se recomiendan en caso de persistir la hipotensión a pesar de la adrenalina y de la fluidoterapia.

Es importante destacar que los antihistamínicos y corticoides no son el tratamiento de primera elección en la anafilaxia y no debería demorarse la administración de adrenalina para administrar estos fármacos. Los antihistamínicos se recomiendan sobre todo para tratar la sintomatología cutánea una vez estabilizado al paciente. Actualmente sólo se comercializa la desclorfeniramina para uso sistémico, ya sea por vía intramuscular o intravenosa. Los corticoides sistémicos son útiles para tratar los síntomas respiratorios y para acortar la duración de las reacciones prolongadas, no habiéndose demostrado su eficacia para prevenir reacciones bifásicas.

2.6. Actuación en urgencias ante una anafilaxia

La actitud a seguir dependerá del medio donde se produzca la anafilaxia.

Tras una valoración rápida del paciente, en caso de sospecha de una reacción anafiláctica se recomienda seguir los siguientes pasos de actuación, que se podrán realizar de manera simultánea en función del medio donde se atienda al paciente, número de personas tanto sanitarias como población general, entrenamiento y experiencia previa de dichas personas, equipamiento y medicación disponibles:

Colocar al paciente en posición de seguridad: se recomienda la posición de Trendelenburg en decúbito supino y piernas elevadas para facilitar el retorno venoso. En caso de vómitos o dificultad respiratoria es preferible que el paciente esté semisentado. Los pacientes inconscientes deben estar en decúbito lateral y

en el caso de embarazadas en decúbito lateral izquierdo para prevenir la compresión de cava y aorta.

Siempre que sea posible se retirará el alérgeno sospechoso: si es un fármaco o alimento suspender, si es una picadura de abeja retirar con cuidado el aguijón o si se sospecha el látex retirar del entorno. Nunca provocar el vómito por el riesgo de aspiración.

Simultáneamente a las medidas descritas se evaluará la gravedad del paciente. Se recomienda seguir el sistema del European Resuscitation Council ABCDE: A: dificultad respiratoria Alta; B: dificultad respiratoria Baja; C: problemas Circulatorios; D: desorientación, mareo, inquietud, malestar; E: lesiones en piel y mucosas: Eritema, Edema, prurito, habones.

En función de esta valoración hay diferentes clasificaciones de la gravedad de la anafilaxia sin que hasta ahora se haya establecido un consenso, Una de las más utilizadas es la de la Organización Mundial de la Alergia (Tabla 2).

Una vez se tenga la sospecha clínica de anafilaxia se recomienda administrar adrenalina inmediatamente e iniciar las medidas de soporte vital si precisa. Se ha demostrado que la demora en el uso de adrenalina en la anafilaxia aumenta el riesgo de complicaciones y de muerte. El resto de tratamiento farmacológico dependerá de la sintomatología. Se realizará monitorización continua con medición de frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de oxígeno y diuresis. Una vez estabilizado al paciente se debe realizar la primera determinación de triptasa aunque, si es posible, se realizará la extracción en el momento en que se canaliza una vía intravenosa.

Tras los primeros momentos se ampliará la anamnesis más detalladamente interrogando al paciente respecto a las actividades realizadas en las horas previas, alimentos y/o fármacos que haya tomado, exposición a otros posibles alérgenos, posibles picaduras de insectos; y se recogerá antecedentes personales, enfermedades concomitantes y tratamientos previos tanto crónicos como de reciente comienzo, así como cualquier otro dato de relevancia.

Es imprescindible establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías, especialmente con el síncope vasovagal, cardiopatía isquémica, hipoglucemia, intoxicación alimentaria (escombroidosis, glutamato disódico, envenenamiento...) otras causas de shock (séptico, hipovolémico, cardiogénico o distributivo), síndromes con flushing (síndrome carcinoide, feocromocitoma, síndrome de hombre rojo, carcinoma medular de tiroides mastocitosis, leucemia basofílica), angioedema no alérgico o bradicinérgico o trastornos psiquiátricos. En caso de

Tabla 2. Clasificación para evaluar reacciones alérgicas sistémicas de la WAO.

| | | ANAFILAXIA | | |
|--|--------------------------------------|---|--|--|
| Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 | Grado 4 |
| Signos y síntomas de 1 de los siguientes órganos o sistemas | Signos y síntoma de ≥ 2 órganos | vía aérea inferior | vía aérea inferior | vía aérea inferior o superior |
| Cutáneo | | Broncoespasmo leve: tos, sibilancias o dificultad respiratoria que responde a tratamiento | Broncoespasmo grave, por ejemplo, que no responde o empeora a pesar del tratamiento. | Insuficiencia respiratoria y/o |
| Urticaria y/o eritema-calor y/o prurito, excepto los localizados en el lugar de la inyección y/o | | y/o | y/o | Cardiovascular |
| Hormigueo o picor en los labios* o Angioedema (no laríngeo) - O Vía respiratoria superior | | gastrointestinal | Vía respiratoria superior | Colapso/ hipotensión y/o |
| Síntomas nasales (estornudos, rinorrea, prurito nasal y/o congestión nasal) y/o | | Cólico abdominales* y/o vómitos/ diarrea | Edema laríngeo con estridor | |
| | | Otros | Se incluiría cualquier síntoma/signo(s) de los grados 1 o 3. | Pérdida del conocimiento (excluido vasovagal) Se incluiría cualquier síntoma/signo(s) de los grados 1, 3 o |
| | | calambres uterinos | | |
| | | Se incluiría cualquier síntoma/signo(s) del grado 1. | | |
| Carraspeo, Picor de garganta y/o Tos no relacionada con broncoespasmo O Conjuntival O Otros Nauseas Sabor metálico | | | | |

*Las reacciones en el lugar de aplicación se considerarían reacciones locales. Los síntomas de la mucosa oral, como prurito, después de la administración de inmunoterapia sublingual (ITSL), o calor y/o prurito en el lugar de la inyección de inmunoterapia subcutánea, se considerarían una reacción local. Las reacciones del tracto gastrointestinal después de la ITSL o la inmunoterapia oral (ITO) también se considerarían reacciones locales, a menos que ocurran con otras manifestaciones sistémicas. Las reacciones de ITSL o ITO asociadas con el tracto gastrointestinal y otras manifestaciones sistémicas se clasificarían como SAR. Las reacciones locales de SLIT se clasificarían según el sistema de clasificación WAO para reacciones locales de SLIT. Adaptado de guía galaxia 2022 y World allergy organization anaphylaxis guidance 2020

duda con el diagnóstico es preferible administrar adrenalina intramuscular a esperar la confirmación diagnóstica.

Las pruebas complementarias se decidirán en función de los síntomas y para confirmar el diagnóstico diferencial: Electrocardiograma, radiografía de tórax, analítica general, seriación de troponinas, determinación de factores de complemento, triptasa etc

Se debe mantener en observación al paciente al menos de 6 a 8 horas y durante ese tiempo realizar la segunda determinación de triptasa, a las 2 horas de inicio del cuadro. Aunque la mayoría de los casos responden al tratamiento inicial, en algunos casos se produce lo que se conoce como Anafilaxia Bifásica con reaparición de los síntomas sin una nueva exposición al agente causal, entre 1 y 72 horas del inicio de los primeros síntomas. Un pequeño porcentaje de pacientes presentan un cuadro de anafilaxia Refractaria en el que precisan más de 2 dosis de adrenalina intramuscular.

La guía GALAXIA 2022 de anafilaxia propone el siguiente algoritmo de actuación (Figura 1).

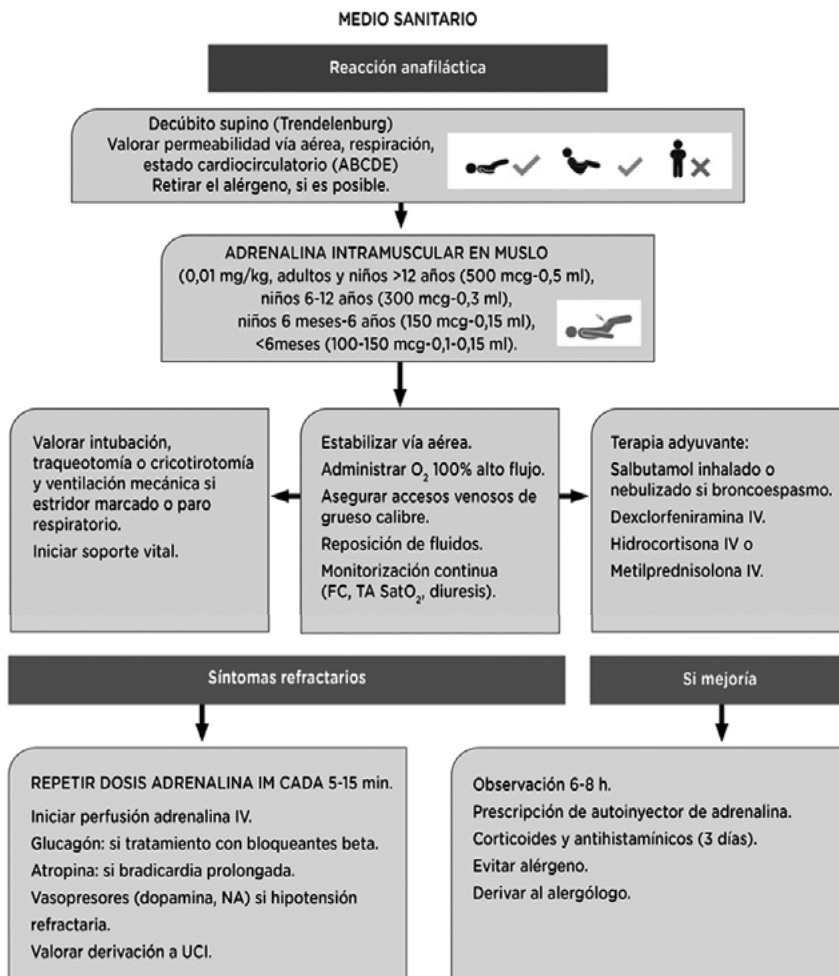
Si tras el periodo de observación mínimo de 6-8 horas el paciente permanece asintomático, se podrá proceder al alta a domicilio con las siguientes recomendaciones: prescribir antihistamínicos de segunda generación y corticoides orales entre 3 y 5 días; proporcionar al paciente un plan de actuación con indicaciones a seguir en caso de nueva reacción y medidas de evitación del desencadenante si se conoce o sospecha; así como aquellos con los que pueda tener reacción cruzada; prescribir y explicar el uso del autoinyector de adrenalina y remitir de manera preferente a alergología.

3. Urticaria

3.1. Definición

El término urticaria engloba a diferentes alteraciones de la piel caracterizadas por aparición de lesiones habonosas, generalmente pruriginosas que blanquean a la vitropresión. con tendencia a desaparecer sin dejar lesiones residuales, y que habitualmente duran entre 30 minutos y 24 horas. La urticaria puede ir asociada o no a angioedema.

Figura 1. Guía de actuación en anafilaxia.
GALAXIA. 2022 (CARDONA, V. 2022).



Se clasifica en aguda o crónica en función de si la duración de las lesiones es inferior o superior a 6 semanas. La urticaria crónica (UC) a su vez se clasifica en espontánea (UCE) y en inducible cuando las lesiones aparecen por desencadenantes definidos y específicos. Algunos pacientes con UCE pueden asociar urticaria inducida por desencadenantes concretos.

3.2. Etiología

La urticaria aguda (UA) es muy frecuente, se estima que una de cada 5 personas tiene un episodio de urticaria aguda al menos una vez en su vida. Prácticamente el 50% de los casos no tiene una causa identificable y le sigue en frecuencia los procesos infecciosos (sobre todo en niños) siendo mucho menos frecuentes aquellas causadas por alimentos, medicamentos u otros alérgenos.

Respecto a la UCE en muchos casos es idiopática, y estudios recientes muestran que puede estar ocasionada por autoinmunidad de tipo I (causada por autoanticuerpos IgE frente a autoantígenos) o de tipo IIb (con autoanticuerpos activadores de mastocitos). Existen muchos factores que, sin ser los causantes de la UCE, sí pueden ser factores exacerbantes como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el estrés o las infecciones.

3.3. Diagnóstico

La UA no suele requerir ninguna prueba diagnóstica excepto una anamnesis detallada en busca de factores desencadenantes y la exploración física. Otras pruebas a realizar dependerán de si va acompañada de otra sintomatología, por ejemplo, si aparece en el contexto de una anafilaxia.

En la UC también es imprescindible realizar una anamnesis detallada, identificar factores desencadenantes (sobre todo para identificar la urticaria crónica inducible) o exacerbantes. Respecto a pruebas complementarias sólo se recomienda realizar: hemograma, perfil bioquímico básico PCR y/o VSG, determinación de IgE total y anticuerpos anti-TPO. En función de los resultados obtenidos y evolución del paciente se valorará la necesidad de otras pruebas.

3.4. Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento de la urticaria tanto aguda como crónica es conseguir un control de la sintomatología y comprende la identificación y evitación si es posible de los factores desencadenantes y/o exacerbantes; y el tratamiento farmacológico.

El tratamiento de primera línea serán los antihistamínicos de segunda generación a dosis estándar. Existe evidencia actualmente con bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina y rupatadina.

Como segunda línea de tratamiento la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) recomienda subir la dosis del antihistamínico hasta 4 veces la dosis estándar.

En el caso de la UC no se controle con dosis altas de antihistamínicos se ha demostrado que el anticuerpo monoclonal AntiIgE omalizumab es eficaz.

Como tercera línea de tratamiento en la UC se recomienda la ciclosporina en caso de fracaso de los tratamientos anteriores.

Los corticoides se deben evitar tanto por vía tópica como sistémica, se puede valorar administrar un ciclo corto de 3-7 días en UA con angioedema o en exacerbaciones agudas de la UC.

Se debe reevaluar al paciente periódicamente y ajustar el tratamiento en función de la evolución intentando reducirlo al mínimo con el que se consigue un control adecuado.

3.5. Urticaria en urgencias

Ante un paciente que acude a urgencias con urticaria, se recomienda en primer lugar realizar una anamnesis lo más detallada posible recogiendo información acerca de: inicio del proceso, duración y frecuencia (aguda, recurrente o persistente); variabilidad diurna/nocturna; tratamientos previos y respuesta terapéutica; sintomatología sistémica asociada (fiebre, artralgias, pérdida de peso, sintomatología digestiva...); factores desencadenantes (estímulos físicos, ambientales, emocionales, hormonales, vacunas, alimentos, medicamentos, ejercicio físico, picaduras...), antecedentes personales habituales: otras patologías, ingresos y cirugía previas, alergias previas, tratamientos crónicos.

La exploración física completa incluye la identificación y descripción en la historia clínica el tipo, aspecto y distribución de las lesiones, así como la presencia o ausencia de angioedema. No es raro que se diagnostique como urticaria a pacientes con lesiones que no son habonosas ni cumplen criterios de urticaria.

3.6. Diagnóstico diferencial

Se recomienda establecer el diagnóstico diferencial con las siguientes patologías: mastocitosis cutánea maculopapular (urticaria pigmentosa) y mastocitosis sistémica indolente con afectación de la piel; síndrome de activación de mastocitos (MCAS); vasculitis urticaria; anafilaxia (si asocia más síntomas además de los cutáneos); Síndromes periódicos asociados a criopirina; Síndrome de Wells (dermatitis granulomatosa con eosinofilia/celulitis eosinofílica); Penfigoide ampolloso (etapa preampollar).

Las pruebas complementarias: no son necesarias de rutina en urgencias, salvo que asocie otra sintomatología o sospecha de patología concomitante.

Respecto al tratamiento se puede prescribir o administrar antihistamínico de 2ª generación vía oral. Solo en caso de que sea un paciente muy sintomático o que ya estaba en tratamiento previo con antihistamínico se recomienda administrar por vía sistémica dexclorfeniramina (antihistamínico de 1ª generación, pero único que actualmente se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular)

El corticoide sistémico se recomienda restringir a casos que asocian angioedema, paciente muy sintomático o con tratamiento previo a dosis altas de antihistamínico sin conseguir el control.

Tratamiento al alta: si no llevaba tratamiento previo, pautar antihistamínico de 2ª generación a dosis estándar. Si ya estaba en tratamiento, aumentar la dosis del mismo antihistamínico previo hasta un máximo de 4 dosis diarias. Si la urticaria es muy extensa, asocia angioedema o importante afectación del paciente, se puede añadir un ciclo corto de corticoides orales por ejemplo prednisona o prednisolona 0,5-1mg/Kg/día 5 días. No se recomienda combinar dos o más antihistamínicos diferentes ni tratar al alta con antihistamínicos de 1ª generación.

Es importante establecer un plan de acción para domicilio indicando que evite los factores desencadenantes (si los hay y está claramente relacionados); si es posible suspender mórnicos y AINEs mientras tenga urticaria porque pueden exacerbarla.

El paciente pedirá cita con su médico de Atención Primaria para control evolutivo y solicitar pruebas complementarias ambulatorias si precisara.

No es necesario una dieta restrictiva excepto si se ha demostrado clara relación de alimentos concretos con la urticaria.

No se debe remitir de rutina a alergología; en el caso de la UA sólo si clara relación causal con un posible alérgeno (alimento, medicamento, picadura de himenóptero...); en el caso de UC remitir si existe sospecha de causa alérgica, si se acompaña de hinchazón importante o asocia síntomas en otros órganos o sistemas, en caso de no conseguir el control con dosis x4 de antihistamínicos para valorar otras opciones terapéuticas.

4. Angioedema

4.1. Definición

El angioedema (AE) se caracteriza por aparición de edema en dermis profunda y tejido subcutáneo o submucoso y consiste en una hinchazón de zonas laxas de la piel como labios, párpados, escroto, etc. Esta hinchazón puede ser tan intensa que produzca una deformación completa de la cara, la lengua o la glotis, puede dificultarse la respiración y requerir atención inmediata en un servicio de Urgencias.

El angioedema puede acompañar a la urticaria.

Suele ser menos pruriginoso que la urticaria y es precedido por una sensación de acorchamiento en la zona donde aparecerá.

Se produce por liberación una serie de mediadores que inducen la vasodilatación y salida de plasma al tejido extravascular.

4.2. Clasificación

El angioedema puede estar mediado por bradicinina o por mediadores de mastocitos, incluida la histamina. A su vez se clasifican en:

Tabla 3. Clasificación tipos de angioedema.

| AE MEDIADO POR BRADIKININAS | | | | AE POR MEDIADORES DE MASTOCITOS | | |
|--|------------|---|---|---|------------------------|----------------------|
| CON DEFICIT DE C1 INHIBIDOR | | C1 INHIBIDOR NORMAL | | Mediada por IgE | No mediada por IgE | Mediador desconocido |
| Heredado | Adquirido | Heredado | Adquirido | | | |
| AEH-1 AEH-2 | AEA-C1-INH | AEHnC1-INH (HAE-FXII, HAE-ANGPT1, HAE-PLG, HAE-UNK) | AE-IECA AE inducido por otros fármacos | AE con anafilaxia AE con o sin urticaria | AE con o sin urticaria | Idiopático |
| <p>AEH-1: Angioedema hereditario debido a deficiencia del inhibidor C1; AEH-2: Angioedema hereditario debido a disfunción del inhibidor C1; AAE-C1-INH: angioedema adquirido por deficiencia de inhibidor de C1; HAE-nC1-INH: angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1, ya sea debido a una mutación en FXII (Factor 12), ANGPT1 (angiopoyetina-1), PLG (plasminógeno), KNG1 (quininógeno), MYOF (mioferlina) y HS3ST6 (heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6) o desconocido (UNK). * HAE-ANGPT1 y HAE-MYOF se deben a mutaciones que afectan al endotelio vascular y el papel de la bradiginina como mediador de los síntomas del angioedema parece ser indirecto o condicional. IECA-AE angioedema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, * se cree que otros fármacos como bloqueadores de los receptores de angiotensina II, gliptinas, inhibidores de neprilisina o activadores del plasminógeno tisular pueden inducir AE mediados por bradiginina. Adaptado de guía internacional WAO/EAACI</p> | | | | | | |

En otro capítulo de este libro se trata los diferentes tipos de angioedema por lo que nos centraremos en el abordaje en urgencias.

4.3. Angioedema en urgencias.

Ante un paciente que acude a urgencia con AE, en primer lugar, se debe realizar una evaluación rápida para comprobar que el paciente no tiene compromiso respiratorio que ponga en riesgo su vida.

Normalmente el paciente describe una sensación de quemazón y/o distensión que suelen preceder a la aparición del edema cutáneo, suele ser doloroso, pero no pruriginoso. En caso de afectación de la mucosa gastrointestinal origina dolor abdominal que puede ir acompañado de vómitos o diarrea o estreñimiento. Si se afecta la mucosa laríngea puede ocasionar edema de glotis, con aparición de estridor, disnea, disfagia y sialorrea.

Puede haber extravasación de líquidos (en el peritoneo, tercer espacio), produciendo hipotensión y shock.

Se debe realizar anamnesis similar a lo indicado en la urticaria, preguntando por la sintomatología, momento y lugar de aparición, evolución, tratamientos recibidos y respuesta a los mismos; interrogar acerca de procesos anteriores similares, antecedentes familiares de AE, posibles factores desencadenantes (picadura de insectos, factores ambientales traumatismos, estrés, fármacos,..), patologías previas y tratamientos crónicos o agudos...

La exploración física será completa con toma de constantes y describiendo las lesiones, aspecto y distribución. En primer lugar, explorar vía aérea para descartar que exista compromiso respiratorio que obligaría a instaurar tratamiento inmediato. Realizar auscultación cardiopulmonar en busca de sibilancias, estridor, arritmias... explorar el abdomen: en pacientes con dolor abdominal sin causa identificada pensar en un posible angioedema.

Respecto a las exploraciones complementarias de rutina no son necesarias. Si hay compromiso respiratorio o abdominal se recomienda un hemograma y bioquímica básicos; gasometría arterial; radiografía de tórax y/o abdomen; ECG; y ante sospecha de anafilaxia se seriara la triptasa. En caso de sospecha de angioedema hereditario es conveniente determinación de complemento (C3, C4, C1q, C1 inhibidor y actividad de C1 inhibidor) en urgencias, porque en algunos pacientes puede tener valores normales en situación basal y alterarse sólo en las crisis.

4.4. Diagnóstico diferencial

Es importante intentar diferenciar entre un AE y edema de otra etiología: el angioedema no deja fovea a la presión ni sigue distribución gravitacional. Por lo tanto, podemos afirmar que todo edema que no cumpla esas características no es un AE sino que será un edema cutáneo de otra naturaleza (insuficiencia renal, hipoproteinemia, linfedema...)

En caso de edema en cabeza y cuello se descartará síndrome de vena cava superior (SVCS): conjunto de signos y síntomas causados por la obstrucción parcial o completa del flujo sanguíneo entre vena cava superior y aurícula derecha; el origen puede ser una trombosis intrínseca y/o compresión extrínseca, el síntoma más precoz y común es la disnea; característicamente presenta edema en esclavina, cianosis en cara y extremidades junto con circulación colateral toraco-braquial; y en el 90% de los casos la RX de tórax está alterada.

En caso de edema en mucosa gastrointestinal se deberá establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de abdomen agudo

Es importante intentar diferenciar entre un angioedema histaminérgico y bradikinérgico para decidir tratamiento, dado que el angioedema bradikinérgico no responde a antihistamínicos, corticoides o adrenalina a dosis adecuadas.

Tabla 4. Diferencias entre angioedemas mediados por bradiquinina y los mediados por histamina.

| Características | AE mediado por BRADICININA | AE mediado por HISTAMINA |
|------------------------------|---|--|
| Características clínicas | No eritematoso, no pruriginoso | Eritematoso, pruriginoso |
| Tiempo de desarrollo | Lento | Rápido |
| Duración | 48-96 horas(hasta 5 días) | 24-48 horas |
| Presencia de rash cutáneo | SIN urticaria Eventualmente puede aparecer eritema marginado | Asociado frecuentemente a urticaria |
| Historia personal o familiar | Frecuente historia personal o familiar de AEH (aunque el 25% son mutaciones de novo) | Frecuente historia personal o familiar de atopía |
| Desencadenantes | infecciones, traumatismos, intervenciones dentales, endoscopia o cirugía, estrés emocional, IECA, estrógenos endógenos (menstruación o embarazo) o exógenos (ACO, THS) o inhibidores de la DPP-IV | Alimentos, fármacos, veneno de himenópteros, látex, Anisakis simplex, contrastes iodados o estímulos físicos |
| Respuesta al tratamiento | No responden a tratamiento con antihistamínicos, corticoides o adrenalina a dosis adecuada. Responden a tratamiento con pHCl1 -INH, acetato de icatibant, ECALANTIDA | Responden a tratamiento con antihistamínicos, corticoides o adrenalina a dosis adecuadas |

4.5. Tratamiento en urgencias

Las medidas iniciales y de urgencia incluyen retirar los factores desencadenantes, si se conocen, asegurar permeabilidad de la vía aérea y si se sospecha AE en contexto de anafilaxia establecer las medidas explicadas anteriormente.

Las medidas específicas se decidirán en función de la sospecha diagnóstica. Ante una AE de causa desconocida o en el que se cree inicialmente que no es

bradikinérgico, debe procederse a la administración de antihistamínicos, corticoides y adrenalina según afectación.

En caso de sospecha o diagnóstico previo de angioedema por bradikinina: administrar acetato de icatibant o C1 inhibidor. También se puede hacer un intento terapéutico con estos fármacos si no se resuelve con el tratamiento del angioedema histaminérgico y se ha descartado otras causa de edema.

Una vez estabilizado al paciente, se derivará a domicilio con control evolutivo por su médico de atención primaria y recomendando evitar alérgenos o posibles desencadenantes identificados por historia clínica. Si se trata de un AE histaminérgico se prescribe una pauta corta de antihistamínicos y corticoides orales. Dada la imprevisibilidad del momento del próximo ataque, de su localización y su gravedad es importante que los pacientes dispongan en el domicilio de un tratamiento específico de eficacia comprobada en la resolución de los ataques agudos de AE hereditario.

Los casos de angioedema se deben remitir a alergología si no tiene estudio previo excepto: edema por otras causas como puede ser cardiopatía, nefropatía, malnutrición, hepatopatía, hipotiroidismo, proceso infeccioso de partes blandas, linfedema, síndrome de Melkers- Rosenthal. Si se sospecha un angioedema bradikinérgico por fármacos, antes de remitir a alergología se hará prueba de retirar y observar mejoría, teniendo en cuenta que a veces puede tardar varias semanas desde la retirada del fármaco hasta la desaparición de los episodios de AE.

5. Agudización asmática

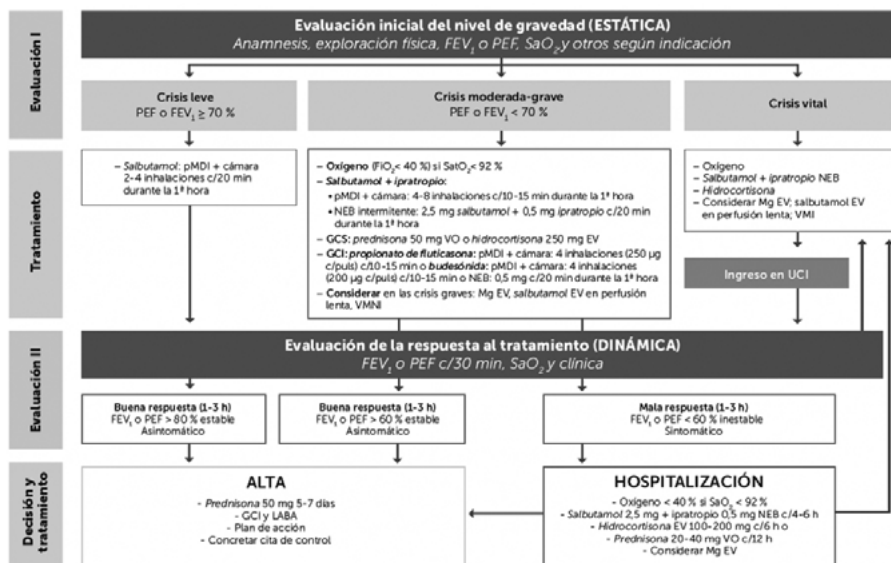
5.1. Definición

Las exacerbaciones (ataques o crisis) de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (PEF o FEV1) . Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de instauración lenta (normalmente en días o semanas) y las de instauración rápida (en menos de tres horas). Las de instauración rápida suelen implicar mayor gravedad, pero también responden mejor al tratamiento que las de instauración lenta.

5.2. Evaluación en urgencias

Se debe evaluar la gravedad en dos tiempos: la evaluación inicial o estática (pretratamiento) se realiza para identificar síntomas y signos, y si es posible medir el grado de obstrucción al flujo aéreo, mediante espirometría midiendo el FEV1 o mediante un Peak Flow determinando el flujo espiratorio máximo (PEF), y la afectación del intercambio gaseoso. La evaluación dinámica (postratamiento) tiene por objetivo medir el cambio obtenido en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales y valorar la necesidad de efectuar otras exploraciones diagnósticas.

Figura 2. Evaluación crisis de asma (GEMA 5.3).



Manejo terapéutico de la crisis de asma en adulto: FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; min: minuto; Mg: miligramo; µg: microgramo; c/: cada; LABA: agonista β₂ adrenérgico de acción larga; GCS: glucocorticoides sistémicos. **GEMA 5.3**

En todo paciente que acude a urgencias por exacerbación asmática se debe monitorizar la saturación de oxígeno (O₂) mediante pulsioxímetro además de la

determinación habitual de constantes. Si la saturación se encuentra por debajo del 90-92% (tanto si el paciente lleva oxígeno suplementario como si está respirando aire ambiente), se debe realizar una gasometría arterial. Si se dispone de un espirómetro o un medidor de flujo máximo (peak flow en inglés), nos resultará de mucha utilidad para valorar la gravedad y control evolutivo. En función de la sintomatología se indicarán otras pruebas complementarias como analítica sanguínea con hemograma y bioquímica, electrocardiograma y/o radiografía de tórax.

La Guía Española de Manejo del Asma (GEMA) propone la siguiente tabla para evaluar la gravedad.

Tabla 5. Evaluación de la gravedad de la crisis de asma
(Adaptado de GEMA 5.3).

| EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA CRISIS DE ASMA | | | | |
|---|-------------|------------------|---|--|
| | Crisis leve | Crisis Moderada | Crisis grave | Crisis Vital |
| Disnea | leve | moderada | intensa | Respiración agónica, parada respiratoria |
| Habla | Párrafos | Frases | Palabras | Ausente |
| Frecuencia respiratoria (x') | Aumentada | >20 | >25 | Bradipnea, apnea |
| Frecuencia cardíaca (x') | <100 | >100 | >120 | Bradicardia, parada cardíaca |
| Presión arterial | Normal | Normal | Normal | Hipotensión |
| Uso de musculatura accesoria | Ausente | Presente | Muy evidente | Movimiento paradójico toracoabdominal, o ausente |
| Sibilancias | Presentes | Presentes | Presentes | Silencio auscultatorio |
| Nivel de Consciencia | Normal | Normal | Normal | Disminuido o coma |
| FEV₁ o PEF (valores de referencia) | >70% | <70% | <50% | No procede |
| SaO₂ | >95% | <95% | <90% | <90% |
| PaO₂ mm Hg | Normal | < 80 (hipoxemia) | < 60 (insuficiencia respiratoria parcial) | < 60 |
| PaCO₂ | Normal | < 40 | < 40 | > 45 (insuficiencia respiratoria hipercápica) |

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; x': por minuto; SaO₂: Saturación de oxihemoglobina; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.

5.3. Tratamiento

Las crisis leves en su mayoría pueden ser tratadas por el propio paciente o en Atención Primaria, sobre todo si son pacientes que tienen un plan de acción por escrito. Inicialmente administrar broncodilatadores agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (salbutamol o terbutalina) y reevaluar al cabo de 1-3 horas. Si mejora no es necesaria ninguna acción más. Si no mejora será necesario deriva a servicio de urgencias y utilizar corticoides inhalados y/o sistémicos, preferiblemente por vía oral, porque proporcionan una respuesta similar a la vía intramuscular o intravenosa. Tras la mejoría habrá que revisar. En el plazo de 1-2 semanas por su médico de Atención Primaria el plan terapéutico del paciente, revisar el cumplimiento del tratamiento previo y posibles factores desencadenantes y si nunca ha sido estudiado, derivar a alergología.

En las crisis moderada y grave es necesario administrar O₂ cuanto antes, para mantener una saturación > 90%; administrar SABA y bromuro de ipatropio a través de nebulizador o en cartucho presurizado con cámara de inhalación; y añadir corticoide sistémico oral (si por algún motivo no puede tragar se administrará intravenoso). En crisis más graves o por falta de respuesta, se puede añadir una dosis única de sulfato de magnesio. El heliox se puede considerar si fracasa el tratamiento habitual pero no hay datos concluyentes sobre su eficacia. En caso de fracaso del tratamiento anterior, utilizar ventilación mecánica no invasiva.

Se debe reevaluar al paciente entre 1 y 3 horas después de iniciar el tratamiento y, en función de la respuesta, decidir si se procede al alta domiciliaria u hospitalización. En caso de alta, añadir ciclo corto de corticoides orales, revisar plan de acción del asma, cumplimiento del tratamiento y evaluar y tratar si procede posibles causas de la exacerbación y citar con su médico de atención primaria en el plazo de 1-2 semanas. En el caso de pacientes con más de 1-2 exacerbaciones en un año a pesar del tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados y broncodilatadores de larga acción (LABA); varias visitas a urgencias o no ha sido estudiado previamente, se debe remitir al especialista en alergología o neumología.

5.4. Criterios de ingreso hospitalario

Se debe decidir en las primeras 3 horas, y la GEMA estable los siguientes criterios para hospitalizar al paciente con exacerbación asmática: si permanece

sintomático tras el tratamiento; precisa O₂ para mantener saturación > 92%; PEF o FEV₁ entre 50-70% a su llegada y/o <50-60% tras tratamiento; episodios previos de asma que precisaron intubación y ventilación mecánica, hospitalizaciones o consultas en urgencias por asma recientemente; fracaso de tratamiento con glucocorticoides orales ambulatorios; imposibilidad para garantizar los cuidados necesarios en el domicilio; comorbilidades respiratorias (neumonía, neumotórax, neumomediastino) o no respiratorias.

5.5. Criterios de ingreso en UCI

Se debe ingresar en una unidad de cuidados intensivos en caso de parada respiratoria; disminución del nivel de conciencia; deterioro funcional progresivo a pesar del tratamiento; saturación de oxígeno por debajo 90 % a pesar de O₂ suplementario; PaCO₂ > 45 mm Hg (un signo de alarma de agotamiento muscular) y/o en caso de hipercapnia, necesidad de soporte ventilatorio o neumotórax.

5.6. Indicaciones al alta hospitalaria

Citar una revisión con su médico de atención primaria en un plazo de 5 días y con su especialista en neumología o alergología en el plazo de un mes. Se debe revisar plan de acción si lo tuviera e implicar al paciente en el correcto cumplimiento del tratamiento y medidas de evitación de alérgenos si procede; revisar y controlar posibles factores desencadenantes como tabaco, infecciones o exposición a alérgenos. Se prescribirá tratamiento con corticoide y LABA inhalados y un ciclo de corticoides orales.

6. Bibliografía

- 1) CABALLERO, T., et al. (2016) «Angioedema» en Dávila IJ, JáureguiL, Olaguibel JM, Zubeldia JM (eds). Tratado alergología 2º edición. Tomo III Madrid, Ergon, pp. 769-787
- 2) CAMARGO, C. A. ROWE B.H. (2019). «Emergency treatment and approach to the patient with acute asthma» en Burks W., Holgate, S.T., O’Hehir, R., Bacharier, L., Brodie, D., Khurana G., Peebles, R. (eds) Middleton’s Allergy: Principles and Practice. Volume 1, Elsevier pp 891-906

- 3) CARDONA, V. et al. (2020). «World allergy organization anaphylaxis guidance 2020». *World Allergy Organ J* 30; 13(10), pp. 100472.
- 4) CARDONA V. et al. (2022) «Guía de actuación en anafilaxia. GALAXIA». [online] en <https://www.guiagalaxia.com>
- 5) DABBS W, BRADLEY MH, CHAMBERLIN SM. (2024) Acute Asthma Exacerbations: Management Strategies. *Am Fam Physician*.109(1), pp. 43-50.
- 6) DOMÍNGUEZ NOCHE, C., et al. (2016) «Anafilaxia» en Dávila IJ, JáureguiI, Olaguibel JM, Zubeldia JM (eds). *Tratado alergología 2º edición. Tomo IV* Madrid, Ergon, pp. 1297-1313
- 7) ERAKY, A.M., et al. (2023) «Pseudo-Allergies in the Emergency Department: A Common Misdiagnosis of Hypersensitivity Type 1 Allergic Reaction». *Cureus* 5, pp. 15.
- 8) FERRER, M. et al. (2016) «Urticaria» en Dávila IJ, JáureguiI, Olaguibel JM, Zubeldia JM (eds) *Tratado alergología 2º edición. Tomo III*, Madrid, Ergon, pp 751-767
- 9) HEIDEN, E. et al (2024) « Mission ABC Collaborators. MISSION ABC: transforming respiratory care through one-stop multidisciplinary clinics - an observational study.». *BMJ Open*. 8, pp. 14.
- 10) MAURER M, MAGERL M (2021) «Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema». *Clin Rev Allergy Immunol*, 61, pp. 40–49
- 11) MAURER, M. et al. (2022) «The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. » *World Allergy Organ J*. 15(3), pp. 100627
- 12) MURARO A., et al (2022) «EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update)». *Allergy*. 2022;77:357–377.
- 13) MURARO, A. et al. (2022) «European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update) ». *Allergy*. 77(2), pp. 357-377.
- 14) PLAZA MORAL, V. (2023) «GEMA 5.3. guía española para el manejo del asma» [online] en <https://www.gemasma.com>
- 15) PRIETO-MORENO, A., et al. (2023) «Anaphylaxis Management in the GALAXIA 2022 Update». *J Investig Allergol Clin Immunol* 33 (6), pp. 486-487

- 16) REDDEL HK. (2023) «GINA: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Update» Disponible online en: www.ginasthma.org
- 17) SAINI S., (2019) «Urticaria and angioedema» en Burks W., Holgate ST., O’Hehir R., Bacharier. L., Brodie D., Khurana G., Peebles R: (eds) Middleton’s Allergy: Principles and Practice. Volume 1, Elsevier pp. 562-575
- 18) SARBIJT S. (2020) «urticaria and angioedema» en A Burks, Stephen Holgate, Robyn O’Hehir, Leonard Bacharier, David Broide, Gurjit Khurana Hershey, Stokes Peebles (Eds.). Middleton’s Allergy: Principles and Practice 9th Edition. EE. UU.: Elsevier pp 562-575
- 19) SHAKER M.S. et al (2020). «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.
- 20) SILVESTRE-SALVADOR J. F. et al (2020) «Recomendaciones para el manejo de la urticaria en Atención Primaria [Recommendations on the management of urticaria in Primary Care] ». *Semergen*. 46(4), pp. 270-276.
- 21) ZUBERBIER, T., et al. (2022) «The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria». *Allergy*.77(3), pp. 734-766

CAPÍTULO 3

RETOS EN LA ALERGIA A AVISPAS Y ABEJAS: UNA PERSPECTIVA PRÁCTICA

LLUÍS MARQUÈS AMAT, SILVIA LARA ALCÓN Y DIANA GARNICA VELANDIA
Sección Alergología. Hospital Universitario Santa María de Lleida

1. Introducción

Las reacciones alérgicas por picaduras de avispas y abejas forman parte del grupo de alergias de riesgo vital (aunque no todas ellas son anafilaxias). La abundancia y distribución universal de estos insectos himenópteros hace que un elevado número de personas sufran picaduras: entre un 56,6% y un 94,5% sufren como mínimo una picadura a lo largo de su vida (STURM, G. 2018). Un estudio calculó que una persona no apicultora y que trabaja en interiores sufre una picadura de abeja cada 10,75 años y de avispa cada 7,5 años. Estas frecuencias eran claramente mayores en apicultores y trabajadores al aire libre (MOOS, S. 2012).

Esta elevada exposición explica que la prevalencia de reacciones alérgicas por picaduras de himenópteros sea elevada (en Europa es de 0,3 a 7,5% para reacciones sistémicas) (STURM, G. 2018). Otros factores que influyen son la práctica de la apicultura, los trabajos en el exterior (agricultura, jardinería, mantenimiento de instalaciones, etc.), las actividades al aire libre y el comportamiento antropocéntrico de las avispas (VEGA, A. 2023).

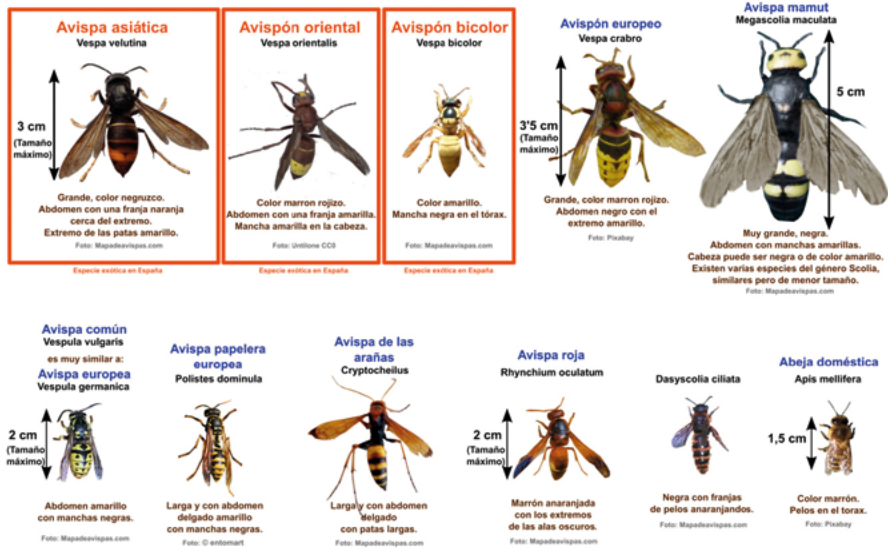
Entre 1999 y 2018 se han recogido 78 muertes tras picadura de himenópteros en España, con una tasa de mortalidad de 0,02 o 0,19 por millón de habitantes

(FEAS, X. 2021). Esta tasa de mortalidad es inferior a la de mayoría de países, pero conviene resaltar que es más elevada en regiones como Galicia y Asturias por la presencia de especies invasoras (*Vespa velutina*).

2. Reto 1: la llegada de especies invasoras

El catálogo español de especies exóticas invasoras (Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico, 2023) incluye 16 especies y 1 género de artrópodos no crustáceos. Dicho género corresponde a las especies no europeas de *Vespa spp.* Estas especies son 3. Su exitosa expansión en España se debe a su alta tasa de reproducción, al clima y fuentes de alimentación idóneos, y a la falta de depredadores.

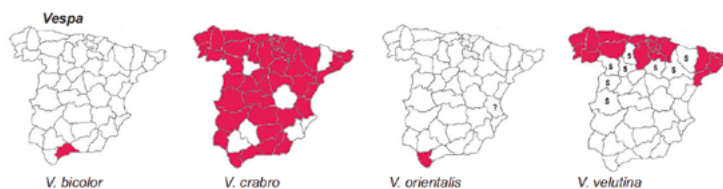
Figura 1. Imágenes de vespidos autóctonos e invasores en España.
(Publicado: 11/08/2021 por Samuel Beamonte, en <https://mapadeavisvas.com/informacion-avisvas-exoticas/>)



2.1. *Vespa velutina*

V. velutina o avispon asiático es considerada una de las peores especies exóticas invasoras. Se introdujo accidentalmente en Europa en 2005 y se describió en España en 2010 (CASTRO, L. 2010). Está ampliamente establecida en toda la cornisa cantábrica y la zona atlántica (especialmente en Galicia) pero también se halla en Navarra, Aragón, Cataluña, La Rioja, Castilla y León, Comunidad Valenciana y Extremadura. Es decir, en 14 años se ha extendido a prácticamente el 50% del territorio nacional. Su presencia ha provocado, especialmente en Galicia, un relevante problema de salud que incluye (desgraciadamente) un aumento de reacciones mortales (FEAS, X. 2021).

Figura 2. Mapas de distribución de los véspidos invasores.
Tomado de Vega, JM. 2022.



2.2. *Vespa orientalis*

El avispon oriental se detectó en Algeciras en 2018, y se ha extendido a municipios vecinos de las provincias de Cádiz y Málaga (CASTRO, L. 2021). También se ha detectado en las ciudades de Madrid y Valencia, y en esta última ha persistido hasta la actualidad. Todo ello demuestra que esta especie tiene potencial para implantarse en la Península Ibérica. No es una avispa agresiva lejos de sus nidos, que no son fácilmente detectables, lo que supone un riesgo. Castro recoge diversos casos de picaduras, sin mayores consecuencias, y de ataques a colmenas en Andalucía.

2.3. *Vespa bicolor*

El avispon bicolor se encuentra en la provincia de Málaga desde 2013 pero no ha demostrado gran capacidad de expansión territorial (CASTRO, L. 2019).

3. Reto 2: la identificación de la reacción

Para todo sanitario es importante distinguir una reacción anormal de otra secundaria al efecto tóxico del veneno. La reacción anormal, cuando hablamos de una o unas pocas picaduras, casi siempre es de tipo alérgico y se diferencia en reacciones locales gigantes y reacciones sistémicas. El mecanismo alérgico es básicamente mediado por IgE, sin olvidar factores agravantes como la activación mastocitaria clonal (mastocitosis).

3.1. La reacción local gigante

Las reacciones locales gigantes se definen por aquellas que alcanzan un tamaño superior a 10 cm (edema, inflamación, eritema) alrededor del punto de la picadura. Mayoritariamente crecen de forma progresiva en unas horas, lo que es una diferencia respecto a la rapidez de las reacciones sistémicas. Pueden provocar impotencia funcional cuando afectan la movilidad articular, sobretodo en manos o si impiden el uso de calzado por el aumento del tamaño de pies o tobillos. Pueden provocar desfiguración facial y edemas en zonas de tejido laxo (párpados, labios, pene) pero siempre alrededor de la zona de la picadura.

No debe confundirse la inflamación secundaria a la reacción alérgica con una celulitis. Las picaduras de himenópteros raramente se infectan dado que el aguijón y el veneno son estériles. Si hubiere una infección siempre aparecerá pasadas 48 h (RUEFF, F. 2023).

Se han descrito casos de edema de vía respiratoria alta por picaduras en la boca, aunque este hecho puede presentarse en pacientes no alérgicos al veneno y por el efecto traumático y tóxico de la picadura y su veneno (SINGER, E. 2022).

3.2. La reacción sistémica y anafiláctica

Las reacciones sistémicas implican la presencia, de forma inmediata a la picadura, de síntomas característicos alérgicos y a distancia del lugar de la picadura. Se clasifican en formas leves y graves. Las reacciones sistémicas llamadas leves no cumplen los criterios diagnósticos de anafilaxia y se manifiestan con síntomas de tipo cutáneo (urticaria, angioedema). Las reacciones sistémicas graves o anafilácticas presentan síntomas respiratorios y/o cardiovasculares además de los cutáneos

Figura 3. Síntomas en reacciones sistémicas por picadura de himenópteros (BILO,MB 2016).

| | |
|------------------|---|
| Skin | |
| Prodomal | Feeling of warmth, itching [may occur in areas such as external auditory canals, palms, soles, or groin], and 'hair standing on end' [piloerection] |
| Developed | Flushing [erythema], urticaria, angioedema |
| Oral | |
| Prodomal | Itching or tingling of lips, tongue, or palate, metallic taste |
| Developed | Edema of lips, tongue, uvula |
| Respiratory | |
| Prodomal | Nose (Itching, Congestion, Rhinorrhea, And Sneezing) Dysphonia, hoarseness Lower airways (shortness of breath (dyspnea), chest tightness, deep or repetitive cough) |
| Developed | Stridor, wheezing, and cyanosis |
| Gastrointestinal | |
| Prodomal | Nausea, laryngeal—itching and 'tightness' in the throat |
| Developed | Abdominal pain [colic, cramps], vomiting,diarrhea†, and dysphagia |
| Cardiovascular | |
| Prodomal | Feeling of faintness or dizziness; tunnel vision, difficulty hearing |
| Developed | Syncope, chest pain, palpitations, tachycardia, bradycardia or other dysrhythmia, hypotension*, and cardiac arrest, loss of consciousness, Kounis syndrome type I/II/III |
| Neurologic | |
| | Anxiety, apprehension, sense of impending doom, sopor, stupor Headache†, and confusion; seizures† Children may become irritable, cease to play, or have other sudden behavioral changes, urinary or fecal incontinence† |
| Ocular | Itching, erythema and edema, tearing, and conjunctival erythema |
| Other | Uterine cramps and premature bleeding in women and girls |

*Low systolic blood pressure is defined as <70 mmHg from 1 month to 1 year, < [70 mmHg + 2x age in years] from 1 to 10 years, <90 mmHg from 11 to adulthood) or greater than 30% decrease from that person's baseline systolic pressure in all groups.

†Very rare.

(LEE-SARWAR, K. 2015). A veces existe la tendencia a minusvalorar los síntomas que permiten identificar una anafilaxia y un choque anafiláctico, de manera que no se valoran adecuadamente síntomas como el “mareo” secundario a hipotensión. Es cierto que el miedo atávico a sufrir una picadura de abeja o avispa puede provocar ataques de pánico o ansiedad con disnea y mareo secundarios a la hiperventilación (RUEFF, F., 2023). La anafilaxia es una urgencia médica en la que la liberación de mediadores mastocitarios puede provocar compromiso vital por afectación cardiovascular o respiratorio. Dado que los síntomas de anafilaxia varían, la sospecha clínica es fundamental. El médico que atiende este tipo de urgencia debe de estar atento a los signos de la exploración física y a las constantes vitales, e interpretarlos en el contexto del cuadro clínico y su cronología (siempre muy relevante en las reacciones alérgicas). El antecedente inmediato de la picadura de abeja/avispa es una buena ayuda. Un biomarcador útil (a posteriori, dado que el resultado analítico no es inmediato) es la determinación de triptasa sérica entre 1 y 6 horas tras el inicio de la reacción: su valor y la diferencia respecto al

nivel basal son un criterio de anafilaxia que serán muy útiles para el alergólogo (DE LA HOZ, B. 2022).

Los pacientes con reacción sistémica tras picadura de insectos himenópteros presentan una elevada prevalencia de mastocitosis sistémica (alrededor del 5%). Estos casos son los que sufren las reacciones anafilácticas más graves, de características cardiovasculares (hipotensión y síncope, sin clínica cutánea) en un 75% de las veces, cuando en los pacientes sin mastocitosis la frecuencia de reacciones graves es del 20% (RUEFF, F, 2023). Es por ello que hay que descartar siempre la presencia de activación mastocitaria clonal en pacientes con reacciones sistémicas por himenópteros, especialmente en los casos más graves.

4. Reto 3: el tratamiento de la reacción aguda

4.1. Tratamiento de la reacción local gigante

El objetivo es controlar la inflamación, el picor y el dolor. Se usan para el tratamiento antihistamínicos orales (puede ser necesario doblar la dosis habitual) y los corticoides, tópicos cuando la inflamación es menor o no produce impotencia funcional; y orales en caso contrario. Es suficiente una dosis de 15 a 30 mg de prednisona/día por 3 días. Son de ayuda elevar la extremidad afectada y la aplicación de frío local.

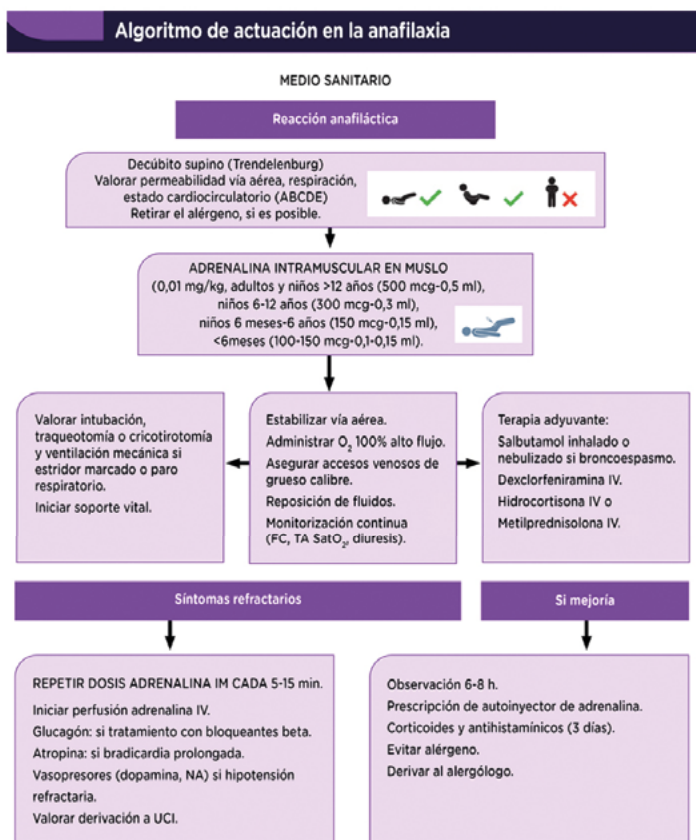
En caso de picadura en la boca o faringe será necesario adoptar medidas de control para vigilar la posible aparición de un edema de vía respiratoria alta.

En un paciente con antecedentes de reacciones locales gigantes, más si se conoce que está sensibilizado al veneno de abeja/avispa, es conveniente que, ante una nueva picadura, inicie el tratamiento antes de que desarrolle la inflamación: aplicar localmente frío y una crema de corticoide, y tomar un comprimido de antihistamínico (RUEFF, F. 2023).

4.2. Tratamiento de la reacción sistémica y anafiláctica

La adrenalina intramuscular en el vasto externo es el tratamiento de elección de las reacciones sistémicas anafilácticas. La actitud ante una reacción sistémica es similar al de la anafilaxia, actualizado recientemente por la Guía Galaxia (DE LA

Figura 4. Tratamiento de la anafilaxia según la Guía Galaxia.



HOZ, B. 2022). Los pacientes asmáticos pueden asociar broncoespasmo y requerir el tratamiento adecuado.

Los pacientes ya diagnosticados deben disponer de uno o dos autoinyectores de adrenalina para aplicar siguiendo las instrucciones adecuadas a su caso (BILO, M. 2016). Si el paciente está en tratamiento con inmunoterapia y sufre una nueva picadura, será raro que sufra una reacción destacada. Pero debe preparar la adrenalina y su teléfono (o avisar) para actuar por si inicia síntomas. A veces estos pacientes, por el efecto protector de la inmunoterapia, pasan de padecer una

anafilaxia a sufrir una urticaria aguda: tomar antihistamínico oral puede ser suficiente. Pero deberá mantenerse una vigilancia por si desarrolla posteriormente disnea o hipotensión. Si el paciente sufre una mastocitosis llevará consigo 2 autoinyectores de adrenalina y probablemente se le aconseje autoadministrarse una primera dosis de adrenalina en caso de picadura y antes de iniciar síntomas. Esto es así porque a menudo estos pacientes pierden rápidamente el conocimiento por la hipotensión secundaria a la explosiva liberación de mediadores anafilácticos (LEE-SARWAR, K. 2015).

5. Reto 4: la educación del paciente sobre cómo actuar ante nuevas picaduras

Cuando se ha atendido a un paciente con reacción sistémica tras picadura de un himenóptero, debe educársele en cómo actuar si sufriera una nueva picadura mientras no es citado en consultas de alergología. Por un lado, deberá evitar, en la medida de lo posible, la exposición a nuevas picaduras (especialmente relevante en los apicultores que deberán evitar volver a las colmenas hasta iniciar una inmunoterapia). Por otro, hay que prescribirle un autoinyector de adrenalina y enseñarle cuándo y cómo usarlo; y educarle en cómo y dónde buscar atención urgente. La derivación a alergología será siempre urgente/preferente. Una parte destacada del trabajo en alergología, y especialmente de la enfermería experta, es educar a estos pacientes en todos estos aspectos ayudándoles a resolver todas las dudas. Asimismo, es necesario repetir periódicamente esta educación y vigilar que los autoinyectores de adrenalina estén a mano y sin caducar.

6. Reto 5: la identificación del insecto responsable

Podemos dividir de forma simple los insectos entre los que inyectan veneno (y pican para defenderse) y los que pican para alimentarse, chupando sangre (hematófagos). Estos últimos muy raramente provocan reacciones alérgicas. Aquellos son los que pueden provocar reacciones alérgicas por sensibilización a las proteínas del veneno. No es lo mismo tener alergia al veneno de abeja que a un tipo u otro de avispa. La eficacia de un tratamiento con inmunoterapia depende directamente

que administremos el extracto de veneno que ha provocado la reacción. Las pruebas diagnósticas a veces no son del todo útiles por los fenómenos de reactividad cruzada inmunológica. Por ello es muy útil saber qué insecto provocó la reacción, aunque en muchas ocasiones esto es una misión imposible. En pocas ocasiones el paciente aporta el insecto causante de la reacción o tiene fotos del mismo.

Los 4 himenópteros que más comúnmente provocan reacciones alérgicas en la península ibérica son la abeja de la miel (*Apis mellifera*) y las avispas *Vespula germanica*, *Polistes dominula* y *Vespa velutina* (véase la figura 1). Algunas claves que ayudan a identificar, o como mínimo sospechar, el himenóptero responsable son (ORTIZ-SÁNCHEZ, F.J. 2013, VEGA, JM 2022; VEGA-CASTRO, A 2023):

- Abeja de la miel: apicultor, cercanía a colmenas, presencia de aguijón
- *Polistes*: cercanía a nidos de papel
- *Vespula*: comiendo alimentos proteicos al aire libre
- *Vespa velutina*: Galicia

7. Reto 6: la interconsulta al alergólogo

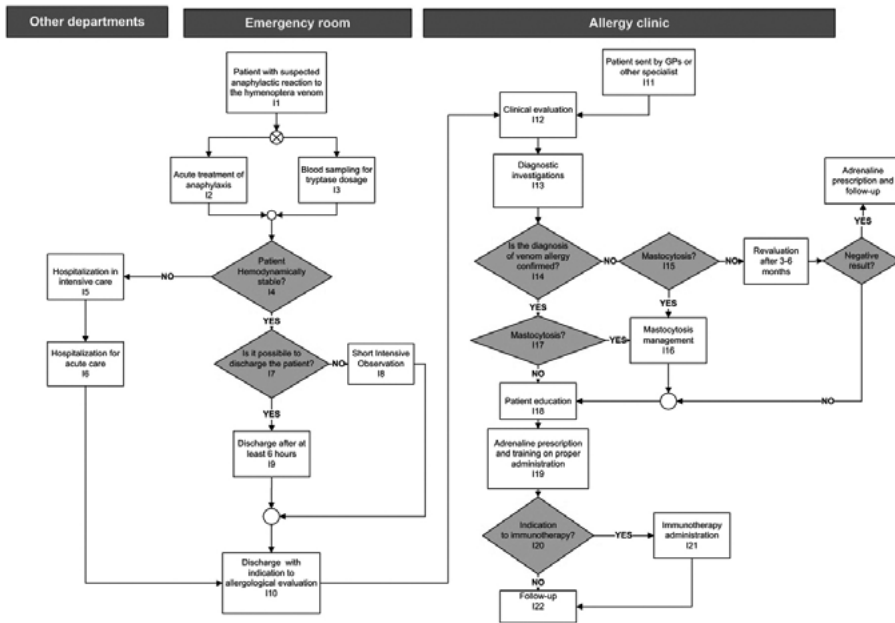
Las reacciones sistémicas tras la picadura de himenópteros deben ser derivadas de forma urgente/preferente a alergología para estudio etiológico y valoración de una potencial inmunoterapia.

Las reacciones locales gigantes no requieren necesariamente dicho estudio con la excepción de la exposición profesional (apicultura, trabajadores al aire libre). Se debe tranquilizar al paciente porque solo del 2 al 24% de ellos (variable según diferentes estudios) pasan a padecer reacciones sistémicas en futuras picaduras. Lo habitual en la mayoría de las reacciones alérgicas con un alérgeno concreto (no solo con picaduras) es que se reproduzca la misma gravedad/tipo de reacción en futuras exposiciones. Ello no quita que estas reacciones puedan reducir la calidad de vida de los afectados al mismo nivel de los que han padecido reacciones sistémicas. (SANCHEZ-MORILLAS, L. 2021).

La sensibilización asintomática a veneno de abeja/avispa es un fenómeno bien conocido y que se presenta en más del 20% de la población sana. El hecho de detectarse IgE específica en suero a estos venenos no implica, por tanto, riesgo de reacción tras picadura. Este fenómeno se explica por sensibilización irrelevante, como fenómeno inmunológico secundario a exposición (picaduras previas) y por

reactividad cruzada inmunológica con otros alérgenos como determinantes carbohidratados de pólenes o alimentos vegetales. Este último fenómeno se potencia en caso de enolismo (STURM, GJ. 2014, CARBALLADA, F. 2010).

Figura 5. Mapa de procesos en alergia a himenópteros.
Tomado de BILÒ., M. B. (2020).



8. Reto 7: el diagnóstico alergológico

El objetivo del diagnóstico por parte del alergólogo será confirmar la relación de causa-efecto entre la picadura y la clínica, validar y valorar la gravedad de la reacción sufrida (teniendo presente la posible asociación a una mastocitosis), identificar el insecto responsable y confirmar la existencia de anticuerpos IgE al veneno de himenópteros.

La disponibilidad de información clínica de calidad de la reacción sufrida y la atención recibida mediante informes de urgencias es un primer paso importante. Si existe titulación de la triptasa mucho mejor. Los especialistas de urgencias y de

medicina de familia juegan un papel insustituible en ello. Conocer al paciente, su patología y los tratamientos de base ayudará a calibrar los riesgos ante nuevas picaduras. Conocer las circunstancias de la picadura ayudará en algunos casos a sospechar o identificar el insecto responsable. Se utiliza el score de la red española de mastocitosis (REMA) para sospechar una posible mastocitosis (ALVAREZ-TWOSE, I. 2010).

Figura 6. Score de la REMA para sospechar la existencia de mastocitosis (ALVAREZ-TWOSE, 2010).

| VARIABLE | | SCORE |
|-------------------|-------------------------------------|-------|
| GENDER | Male | +1 |
| | Female | -1 |
| CLINICAL SYMPTOMS | Absence of urticaria and angioedema | +1 |
| | Urticaria and/or angioedema | -2 |
| | Presyncope and/or syncope | +3 |
| TRYPTASE* | <15 ng/mL | -1 |
| | >25 ng/mL | +2 |

*Baseline serum tryptase

SCORE < 2: low probability of clonal MCAD
 SCORE ≥ 2: high probability of clonal MCAD

Sensitivity: 0.92
 Positive Predictive Value: 0.89

Specificity: 0.81
 Negative Predictive Value: 0.87

El siguiente paso es demostrar la existencia de IgE específica al veneno de himenópteros mediante la práctica de pruebas cutáneas y determinaciones séricas. El conocimiento de las especies de insectos presentes en la zona, de los componentes de sus venenos y de las técnicas diagnósticas es relevante para poder hacer un buen diagnóstico, recordando que la presencia de IgE específica no siempre implica tener reacción (la sensibilización es necesaria pero no suficiente para sufrir alergia). Los fenómenos de reactividad cruzada inmunológica y la existencia de

IgE específica a determinantes carbohidratados con la presencia de falsos positivos, o de IgE total baja con la presencia de falsos negativos pueden requerir el uso de técnicas complejas como la inhibición de IgE o el test de activación de basófilos.

Conviene recordar que con la ingesta elevada y habitual de alcohol aparecen niveles elevados de IgE total y de IgE específica a determinantes carbohidratados que pueden falsear los resultados de IgE específica sérica a venenos de himenópteros, entre otros (CARBALLADA, F. 2010).

Al final habrá que decidir cuál ha sido el insecto responsable de la reacción y al que el paciente está sensibilizado para poder indicar una inmunoterapia si es necesario.

9. Reto 8: el tratamiento etiológico y preventivo

En el tratamiento de la alergia siempre se realza la importancia de la evitación del alérgeno responsable de los síntomas. Esto es limitadamente válido en la alergia a himenópteros dada la imprevisibilidad de una nueva picadura. Los consejos de evitación de nuevas picaduras y el abandono de la apicultura son aspectos a discutir con el paciente afectado. Pero cuando la reacción sufrida ha sido una anafilaxia grave, este abordaje junto con la disponibilidad de un tratamiento de urgencia para ser autoadministrado, se revela insuficiente.

Es aquí donde el tratamiento con una inmunoterapia a venenos se muestra imprescindible por su gran eficacia terapéutica y su efecto a largo plazo, modificando la historia natural de la enfermedad alérgica.

La indicación de una inmunoterapia a venenos se hace, una vez demostrada la existencia de IgE específica al veneno causante, en niños y adultos con reacciones sistémicas cutáneas con angioedema y en las anafilácticas. En reacciones sistémicas cutáneas con solo urticaria, la vacuna se indica si hay una alteración de la calidad de vida (medida con el cuestionario específico en español Hicavi)(ALFAYA, T. 2015) o factores de riesgo (elevada exposición como en apicultura o enfermedad de base como mastocitosis).

La eficacia de la inmunoterapia a himenópteros quedó establecida en estudios a doble ciego frente a placebo (STURM, G. 2018) ofreciendo una protección ante futuras picaduras superior al 85% en el caso del veneno de abeja y del 98% en el de avispas, ya en el primer mes de tratamiento. Para que esta

protección se mantenga y perdure es necesario repetir las dosis en pauta mensual a bimensual durante un tiempo que oscila entre 3 y 5 años. En algunos casos con elevada exposición (apicultores) o mastocitosis, el tratamiento se puede prolongar de manera indefinida (o mientras se mantenga el trabajo en apicultura).

No existe un biomarcador que mida la eficacia del tratamiento, de manera que las pruebas cutáneas o el seguimiento de las concentraciones de IgE específica solo permiten una orientación aproximada. La única técnica de monitorización reconocida es la picadura controlada con el insecto vivo (RUIZ, B. 2022). Esta técnica se realiza en servicios hospitalarios especializados pero no es imprescindible su uso (STURM, G. 2018).

Figura 7. Indicaciones y contraindicaciones de la prueba de provocación de picadura con insectos vivos (tomado de RUIZ, B. 2022).

Indications

- Patients allergic to Hymenoptera venom in different phases of active treatment with VIT, with at least 2 months of good tolerance to treatment.
- To assess the decision to suspend this treatment (if the patient has had no spontaneous stings).
- In the case of a reduction in quality of life as a result of uncertainty caused by the risk of a reaction due to a spontaneous sting.
- Patients who have risk factors for the failure of treatment (those allergic to bee venom and those with systemic mastocytosis).
- To verify that beekeepers and other high-exposure professionals are protected before being re-exposed.
- Patients who have discontinued VIT to evaluate the level of protection afforded by the years of treatment

Contraindications

- Patients not receiving VIT.
- Patients treated with VIT for whom the following apply:
 - Previous systemic reaction following a spontaneous sting.
 - Current systemic reactions with VIT
 - Severe or uncontrolled cardiorespiratory disease ($FEV_1 < 70\%$)
 - Pregnancy
 - Acute inflammatory disease.

Abbreviation: VIT, venom immunotherapy.

Figura 8. Imagen de una picadura provocada con una abeja (autor L. Marquès).



10. Bibliografía

- 1) ALFAYA, T., et al. (2017). «Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update». *J Investigational Allergology and Clinical Immunology* 27(1), pp. 19-31.
- 2) ALFAYA, T., et al. (2015) «Longitudinal Validation of the Spanish Version of the Health-Related Quality of Life Questionnaire for Hymenoptera Venom Allergy (HRQLHA) ». *J Investigational Allergology and Clinical Immunology* 25, pp. 426-30.
- 3) ALVAREZ-TWOSE, I. et al. (2010). «Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125, pp. 1269-1278.e2
- 4) BILÒ, M. B. et al. (2020). «Development of a model care pathway for the management of Hymenoptera venom allergy: evidence-based key interventions and indicators». *Clinical and Translational Allergy* 10, 8.

- 5) BILÒ, M. B. et al. (2016). «Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement». *Allergy* 71, pp. 931–943.
- 6) CARBALLADA, F.J., et al. (2010). «Double (honeybee and wasp) immunoglobulin E reactivity in patients allergic to Hymenoptera venom: the role of cross-reactive carbohydrates and alcohol consumption». *J Investigational Allergology and Clinical Immunology* 20, pp. 484-489.
- 7) CARDONA, V. et al. (2020). «World allergy organization anaphylaxis guidance 2020». *World Allergy Organization Journal* 13, 100472.
- 8) CASTRO, L., et al. (2010). «Vespa velutina Lepeletier, 1836 (Hymenoptera: Vespidae), recolectada en la Península Ibérica». *Heteropterus Rev. Entomol* 10(2), pp. 193-196.
- 9) CASTRO, L., et al. (2021). «Sobre el problema de *Vespa orientalis* Linnaeus 1771 (Hymenoptera: Vespidae) en el sur de España». *Revista gaditana de Entomología* 12, pp. 183-206.
- 10) CASTRO, L. (2019). «Una nueva introducción accidental en el género *Vespa*: *Vespa bicolor* en la provincia de Málaga (España)». *Revista gaditana de Entomología* 10(1), pp. 47-56.
- 11) Catálogo español de especies exóticas invasoras. Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. <https://www.miteco.gob.es/es/biodiversidad/temas/conservacion-de-especies/especies-exoticas-invasoras/ce-cei-catalogo.html> [29/12/23]
- 12) DE LA HOZ, B., et al. (2022). «Guía de actuación en anafilaxia Galaxia 2022». Disponible online <https://guiagalaxia.com>
- 13) FEÁS, X. (2021). «Human Fatalities Caused by Hornet, Wasp and Bee Stings in Spain: Epidemiology at State and Sub-State Level from 1999 to 2018». *Biology* 10, pp 73.
- 14) LEE-SARWAR, K., et al. (2015). «A stinging sensation». *New England Journal of Medicine* 372:e35.
- 15) MOOS, S. (2012). «Risk Assessment of Hymenoptera Re-Sting Frequency: Implications for Decision-Making in Venom Immunotherapy». *International Archives of Allergy and Immunology* 160, pp. 86–92.
- 16) ORTIZ-SÁNCHEZ, F.J. (2013). «Identificación de Himenópteros». *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 23 (Suppl. 2), pp. 41-46.

- 17) RUËFF, F. (2023). «Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy». *Allergologie Selec.* 7, pp. 154-190.
- 18) RUIZ, B. et al (2022). «The Lights and the Shadows of Controlled Sting Challenge With Hymenoptera». *J Investigational Allergology and Clinical Immunology* 32, pp. 357–366.
- 19) SANCHEZ-MORILLAS, L. et al. (2021). «Large Local Reactions to Hymenoptera Stings Negatively Affect Quality of Life to the Same Degree as Systemic Reactions». *J Investigational Allergology and Clinical Immunology* 31, pp. 502–504.
- 20) SINGER, E. et al. (2022). «Critical Upper Airway Edema After a Bee Sting to the Uvula». *Wilderness Environ. Med.* 33, pp. 236–238.
- 21) STURM, G.J. (2014). «Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133, pp.1635-1643.
- 22) STURM, G.J. (2018). «EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy». *Allergy* 73, pp. 744–764.
- 23) VEGA-CASTRO, et al. (2023). «Hymenoptera Allergy Diagnosis through Their Presence on Human Food». *Toxins* 15, pp 680.
- 24) VEGA, J.M.; et al. (2022). «Social wasps in Spain: The who and where». *Allergologia et Immunopathologia* 50, pp. 58–64.

CAPÍTULO 4

REACCIONES ADVERSAS A ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES). ¿CÓMO DEBEMOS ACTUAR?

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ
Servicio Alergología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio

1. Conceptos básicos en la alergia a fármacos

1.1. Generalidades

Las reacciones alérgicas a medicamentos son un subgrupo importante dentro de las reacciones adversas a medicamentos, que están restringidas a una subpoblación vulnerable. Se presentan en relación directa con la administración de un fármaco y clínicamente pueden expresarse con distinta gravedad, incluso con reacciones potencialmente mortales. Para su diagnóstico se incluyen pruebas de laboratorio, pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada o pruebas de provocación. Los procedimientos diagnósticos no tienen un gran valor predictivo, por tanto, se deben realizar si el paciente tuvo una reacción en el pasado, con el objetivo de identificar el medicamento causante. De entrada, cuando se confirma la alergia a un medicamento este se deberá evitar en el futuro, incluyendo aquellos 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.

1.2. Definiciones

La definición de reacción adversa a medicamentos (RAM) ha ido evolucionando con el tiempo, actualmente, y según lo añadido con el Real Decreto 577/2013 y las novedades introducidas por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo, queda definida como «cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas».

Rawlins y Thompson en 1977, clasificaron las RAM en 2 grandes tipos: A y B. Las de tipo A dependen del mecanismo de acción del fármaco, no responden a mecanismos inmunológicos, son predecibles, evitables y altamente frecuentes, hasta el 80% de las RAM. Pueden estar relacionadas con una exageración del efecto farmacológico terapéutico (efecto secundario), por ejemplo, la somnolencia por los antihistamínicos de primera generación y la sequedad por los anticolinérgicos, o pueden relacionarse con efectos farmacológicos no principales (efecto colateral), como la gastritis por antiinflamatorios no esteroideos y la diarrea por antibióticos (O'HEHIR, R. 2017). Las reacciones de tipo B al no relacionarse con el mecanismo de acción del fármaco son impredecibles, están restringidas a una pequeña parte de la población, siendo muy poco frecuentes, representando el 20% de todas las RAM (MONTANÉ, E. 2020). Dentro de este grupo se encuentran la intolerancia e idiosincrasia (reacciones no inmunitarias) y las reacciones de hipersensibilidad (desencadenadas por un mecanismo inmunológico).

1.3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad

Clínicamente, las reacciones de hipersensibilidad a fármacos suelen clasificarse como inmediatas o no inmediatas/tardías según su aparición durante el tratamiento (DEMOLY, P. 2014). Esta clasificación resulta útil para su evaluación, comparación de estudios y validación de técnicas diagnósticas (MONTANÉ, E. 2020).

1.3.1. Inmediatas

Suceden durante la primera hora, pudiendo aparecer hasta 6 horas, tras la última administración del fármaco. Entre los síntomas más típicos se encuentran la urticaria, angioedema, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo, síntomas

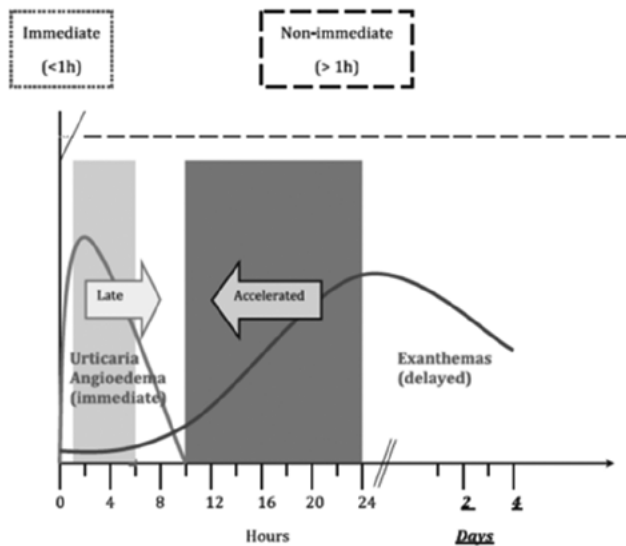
gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), anafilaxia o shock anafiláctico, y son, posiblemente, secundarias a un mecanismo IgE mediado.

1.3.2. No inmediatas/tardías

Suceden en cualquier momento después de la primera hora de administración del fármaco, generalmente tras varios días de tratamiento. Entre los síntomas más habituales destacan los exantemas maculopapulares y la urticaria retardada, encontrándose también el exantema fijo, vasculitis, necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens. Johnson (SJS), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), síndrome intertriginoso y flexural simétrico a fármacos (SDRIFE) o afectación órgano-específica. A menudo, se deben a un mecanismo inmunológico mediado por células T.

Antiguamente se consideraba a la reacción «acelerada», que desde una vista fisiopatológica podría explicar la utilidad de algunas técnicas diagnósticas utilizadas habitualmente (Figura 1).

Figura 1. Cronología de las reacciones de hipersensibilidad por fármacos.
(DEMOLY, P., ADKINSON, et al. 2014).



Inmunológicamente, los fármacos son capaces de inducir todos los tipos de reacciones descritas por Gell y Coombs (1963) y revisadas por Pichler (PICHLER, W. J. 2003), pero las más comunes son las mediadas por células T e inmunoglobulina E.

Nuevos avances en la comprensión de los mecanismos inmunitarios y las nuevas opciones terapéuticas han hecho posible desarrollar una nueva nomenclatura, de la EAACI y de la Organización Mundial de Alergia (WAO), de las enfermedades alérgicas, según el documento de posición de la EAACI 2023 (JUTEL, M., et al. 2023) (figura 2).

Clásicamente los mecanismos inmunológicos de alergia están relacionados con una respuesta tipo T2, sin embargo, recientes descubrimientos han demostrado endotipos de enfermedades alérgicas relacionadas con respuestas inmunológicas tipo T1 y T3 (JUTEL, M., et al. 2023).

1.4. Diagnóstico

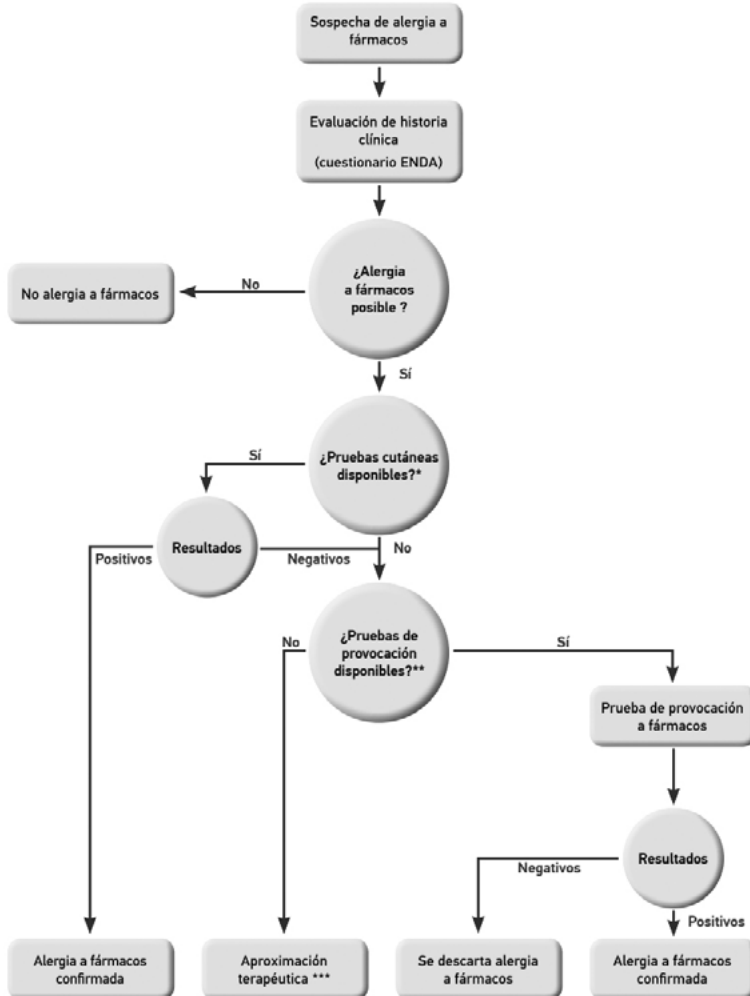
El diagnóstico correcto de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos depende en gran medida de la realización de una anamnesis cuidadosa, complementando con la realización de pruebas de laboratorio disponibles y pruebas in vivo (pruebas cutáneas y test de exposición controlada o prueba de provocación con fármaco) siguiendo el Algoritmo que propone el Consenso Internacional de Alergia Fármacos (ICON) (DEMOLY, P. 2014) (figura 3).

1.4.1. Historia clínica

Dado que con base a los datos obtenidos de la anamnesis se planteará el resto del estudio alérgico y la necesidad o no del mismo, es fundamental conocer la cronología y el tipo de reacción para poder realizar la diferenciación entre reacción inmediata o tardía, obteniendo el máximo de información sobre los síntomas de la RAM y prestando especial atención a la exposición previa a medicamentos, la vía de administración, la duración actual del tratamiento y la dosis. 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 (DEMOLY, P. 1999).

La mayoría de los pacientes alérgicos a medicamentos (>80%) presentan síntomas cutáneos (O'HEHIR, R. E. 2017), aislados o acompañándose de otros

Figura 3. Protocolo de actuación ante sospecha de alergia a fármacos.
(DEMOLY, P., ADKINSON, et al. 2014).



* Las pruebas actualmente disponibles carecen de sensibilidad.

** En ausencia de contraindicaciones.

*** Si no existe alternativa, pej en NMBA o quimioterapia, la reexposición al fármaco se puede realizar bajo estrecha vigilancia, utilizando premedicación y/o mediante desensibilización.

Figura 4. Signos de alerta. Síntomas y parámetros analíticos que indican gravedad.
(DEMOLY, P., ADKINSON, et al. 2014).



Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos/Síndrome de Hipersensibilidad inducido por fármacos (HSS/DRESS/DiHS); SJS, Síndrome de Stevens-Johnson; NET, Necrosis Epidérmica Tóxica

síntomas, por lo que es necesario conocer, detalladamente, las características clínicas de las lesiones cutáneas. Además, es de gran importancia identificar aquellos signos y síntomas de alarma o gravedad, así como algunos parámetros de laboratorio, que nos indiquen una posible evolución grave y que condicionarán el procedimiento diagnóstico, en especial la realización de reexposición al fármaco (figura 4).

1.4.2. Pruebas cutáneas

Dentro de estas pruebas se encuentran las pruebas de punción intraepidérmica (prick-test), intradérmicas y epicutáneas (parches) y son el elemento fundamental de la evaluación alérgica.

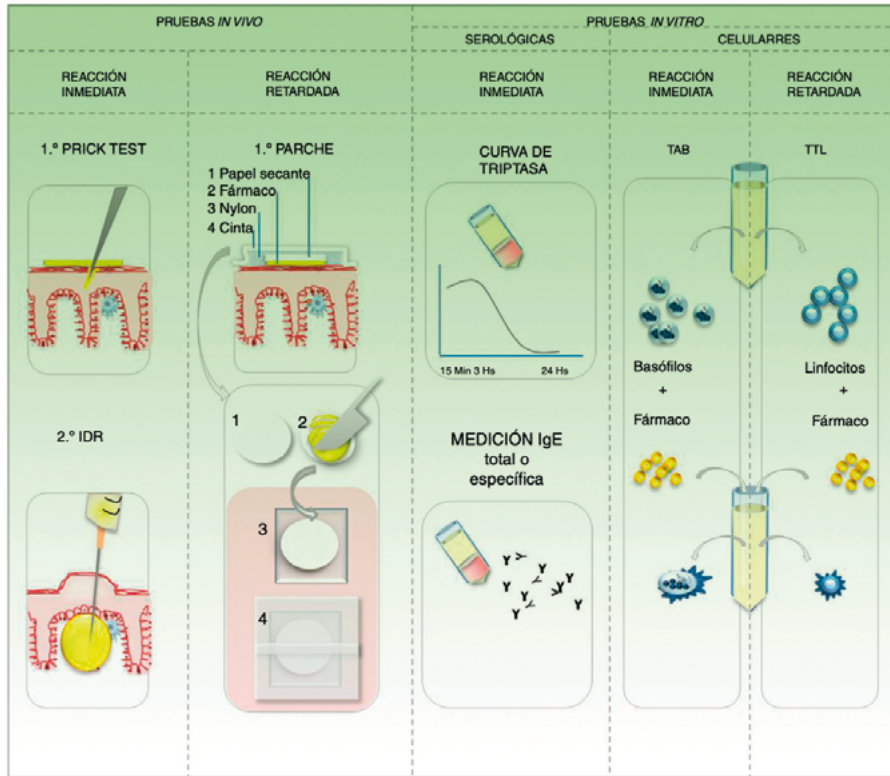
Para su adecuada realización deberán suspenderse los antihistamínicos y los corticoides, y deberán posponerse un tiempo tras la RAM, al menos 4 semanas (reacciones inmediatas) o 6-12 semanas (reacciones tardías) para evitar hacerlas durante un período refractario en el que las células inmunitarias implicadas no han recuperado su reactividad completa (O'HEHIR, R. E. 2017). La sensibilidad y los valores predictivos de estas pruebas varían dependiendo del fármaco culpable y la forma clínica de presentación, los cuales parecen ser «buenos» para las reacciones a antibióticos betalactámicos, analgésicos del grupo de las pirazolonas, anestésicos, relajantes musculares, sales de platino y heparinas, pero de moderada baja utilidad para la mayoría de los demás fármacos (BROCKOW K. 2013). Por desgracia, la sensibilidad comienza a disminuir a los 6 meses de haber presentado la reacción, sin embargo, presentan una alta especificidad (O'HEHIR, R. E. 2017).

1.4.3. Pruebas de laboratorio

A parte de las pruebas cutáneas y la serología (IgE específica del fármaco) existen pruebas celulares como el Test de Activación de Basófilos (TAB) para la hipersensibilidad inmediata y el Test de Transformación Linfocitaria (TTL), la prueba de elección para las reacciones de hipersensibilidad retardadas graves y las reacciones órgano específicas, ya que la prueba de exposición está contraindicada en estos casos (ZAMBERNARDI, A. 2018). Dichas pruebas complementan el arsenal diagnóstico alérgico y no deberán realizarse en las primeras semanas tras la reacción, debido a la posible anergia de las células implicadas (PÉREZ PIMIENTO, A. J. 2020).

Los resultados deberán interpretarse con precaución puesto que, el resultado negativo no excluye la causalidad del fármaco ni el resultado positivo demuestra inequívocamente su implicación.

Figura 5. Pruebas complementarias para la identificación del desencadenante en reacciones de hipersensibilidad. TAB: Test de activación de basófilos; TTL: test de transformación de linfocitos. (ZAMBERNARDI, A., & LABEL, M. 2018).



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.

La combinación de todos los métodos de prueba disponibles (pruebas cutáneas, serología IgE específica, TTL, TAB) permite identificar el fármaco responsable en la mayoría de los pacientes (alrededor del 70%) (O'HEHIR, R. E., 2017) (figura 5).

1.4.4. Test de Provocación

Sin embargo, el diagnóstico definitivo de una alergia a medicamentos en ocasiones requiere la realización de una prueba de provocación, el «gold standard», la cual permite establecer o excluir la responsabilidad de la droga en la reacción de hipersensibilidad, sea mediada inmunológicamente, o no.

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.

Únicamente deberán realizarse por personal capacitado y en un entorno apropiado, estando usualmente restringidos a Servicios y unidades especializadas, puesto que no están exentos de riesgos. Se recomienda realizarlos, tras 4–6 semanas desde la reacción, en presencia de estabilidad clínica, sin signos activos de enfermedad subyacente y ausencia de embarazo.

Su realización está contraindicada en reacciones graves que pongan en peligro la vida y que no sean controlables como reacciones cutáneas graves (SJS, NET, DRESS, PEGA), vasculitis, alteraciones hematológicas u orgánicas. Y en caso de anafilaxia se podrá realizar tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

2. Reacciones adversas a antiinflamatorios no esteroideos. ¿Cómo debemos actuar?

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 betalactámicos (DOÑA, I. 2012).

Los AINES farmacológicamente actúan bloqueando la producción de prostaglandinas, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central. Mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) afectan la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano.

Se conocen dos isoformas de la enzima COX: COX-1 y COX-2, y para algunos autores podría existir una tercera isoforma: la COX-3, radicada en el cerebro, mientras que para otros no sería más que la COX-2 pero con funciones más propias de la COX-1.

- a) **COX-1.** Es una enzima constitutiva que se encuentra en la mayoría de los tejidos. Se encarga de regular procesos como la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y la homeostasis vascular.
- b) **COX-2.** Esta enzima habitualmente no se detecta en los tejidos y aparece de forma inducida en estados de inflamación. Su expresión se inhibe por todos los AINE y también por los corticoides. En estos casos, los llamados AINE selectivos, al inhibir preferentemente la COX-2, consiguen una acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios, especialmente gástricos, al no inhibir la enzima COX-1.

Para el manejo diagnóstico de la hipersensibilidad a AINES es necesario conocer la clasificación de los AINES en función de su potencia inhibidora de cada una de las isoformas de la COX (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de algunos AINES según su capacidad de inhibición de las isoformas de la ciclooxigenasa.

| Capacidad de inhibición de COX-1 y COX-2 | Ejemplos |
|--|--|
| Inhibidores potentes de la COX-1 y COX-2 | Ácido acetilsalicílico (aspirina), piroxicam, diclofenaco, indometacina, tolmetina, ketorolaco, naproxeno, ibuprofeno, metamizol |
| Inhibidores débiles de la COX-1 y COX-2 | Paracetamol, salsalato, nabumetona |
| Inhibidores de la COX-2 parcialmente selectivos (inhiben COX-1 dependiendo de la dosis) | Meloxicam |
| Inhibidores altamente selectivos de la COX-2 | Celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib |

Pese a la aceptación de las bases farmacológicas e inmunológicas de la hipersensibilidad a AINES, los mecanismos subyacentes, de las reacciones adversas a los mismos, no se comprenden completamente. Esto se debe a la falta de biomarcadores fiables para el diagnóstico in vitro (DOÑA, I. 2020), carencia que persiste en la actualidad.

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.

- a) 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, desencadenando un aumento de la producción de leucotrienos, que causan 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.
- b) 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.

2.1. 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 (KOWALSKI M.L. 2013) (Tabla 2).

Siguiendo esta clasificación, distinguimos 5 fenotipos, los tres primeros mediados por un mecanismo no inmunológico y los dos últimos por un mecanismo inmunológico.

2.1.1. *La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA).*

Anteriormente era conocida como enfermedad de Widal o tríada ASA (asma, poliposis nasal e intolerancia al ácido acetilsalicílico) y, con la toma de aspirina, u otros AINES inhibidores de la COX-1 se produce la exacerbación de la sintomatología respiratoria. Existe un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente (IMAM, K. H., & WOESSNER, K. M. 2023).

Tabla 2. 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 (UAAIUA) | 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 |

2.1.2. Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA).

En pacientes con urticaria crónica se exagera los síntomas cutáneos tanto de urticaria como de angioedema tras la toma de AINE. Presentan un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente.

2.1.3. Urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA).

En este caso, la toma de AINES induce urticaria/angioedema en individuos sin enfermedad respiratoria o cutánea de base. También presentan reacción a múltiples AINES con estructura química diferente.

2.1.4. Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIUA).

Cuadro de urticaria/angioedema o una anafilaxia tras la toma de AINE. En este caso la reacción se presenta por un único AINE o grupo de AINE con estructura química similar y toleran otros con estructura química diferente. Son reacciones mediadas por IgE.

2.1.5. Reacciones de hipersensibilidad no inmediatas inducidas por AINE (RHNIA).

Estas reacciones se inician pasadas las 24 horas de la exposición al fármaco, se pueden manifestar de forma local o sistémica. Presentan reacción a un AINE con estructura química similar y toleran otros AINE con estructura química diferente. Son reacciones mediadas por células T.

2. 2. Diagnóstico

El estudio de las reacciones adversas a AINES es complejo, esto debido a la ausencia de disponibilidad de pruebas diagnósticas in vitro validadas; hay que diferenciar si la reacción de hipersensibilidad se ha producido por un mecanismo inmunológico o no.

Por este motivo, para el estudio diagnóstico, es imprescindible realizar una minuciosa historia clínica que nos permita, en primer lugar, identificar el fenotipo clínico y determinar si se trata de una reacción inmediata (menos de 24h tras la exposición) que, en el caso de los AINE suele ser entre 1 y 2 horas tras la toma del fármaco, o retardada (tras 24h de la exposición). En segundo lugar, identificar el AINE implicado, el motivo de administración, las manifestaciones clínicas y la existencia de enfermedades concomitantes (rinitis crónica con o sin poliposis nasal, 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.

Dentro de las pruebas complementarias para estudiar las reacciones adversas a AINES tenemos las siguientes:

- **Pruebas cutáneas**, que estarían indicadas en aquellas reacciones de urticaria o anafilaxia por AINE selectivo, siendo las pruebas con pirazolonas con las que se tiene más experiencia y por tanto mayor rentabilidad diagnóstica (BROCKOW K. 2013).
- **Pruebas de laboratorio**. Su uso en la práctica clínica no suele ser habitual, ya que las pruebas de detección de IgE específica para AINES no están validadas.
- **Prueba de exposición controlada oral**, la prueba «gold standard» para llegar al diagnóstico. Indicada en: 1) Historias poco sugestivas, donde la exposición al AINE implicado confirma o descarta que sea el causante de

esa reacción; 2) exposición a otro AINE, generalmente ácido acetilsalicílico, con el fin de confirmar o descartar la reactividad múltiple entre fármacos que inhiben la COX-1; y 3) para identificar AINES alternativos que sean bien tolerados por el paciente (KANG, S. Y. 2022).

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 (embarazo, infecciones, etc.).

- **Prueba de exposición controlada en los fenotipos cutáneos (ECEA, UAIA, UAAIUA).** En las reacciones de hipersensibilidad, la tolerancia al AINE suele ser inversamente proporcional a su potencia inhibitoria de la COX-1 (KOWALSKI, M. L. 2011).

Atendiendo a esto, la prueba se iniciará con AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (etoricoxib, celecoxib), a continuación, los AINE inhibidores preferentemente de la COX-2 (meloxicam), después, se administrará un AINE débil inhibidor de ambas isoformas (paracetamol) y se terminará con los potentes inhibidores de COX-1 y COX-2.

- **Prueba de exposición controlada en el fenotipo respiratorio (EREA).** Cuando la historia es sugestiva, generalmente no se recomienda realizar la prueba de exposición controlada con inhibidores potentes de la COX-1. Esto se debe a que existe una alta probabilidad de reacción respiratoria grave. La prueba estaría indicada en los siguientes supuestos: 1) una historia sugestiva de EREA basada en la existencia de reacciones históricas a uno 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 del procedimiento de desensibilización a aspirina en una EREA confirmada.

La búsqueda de otras alternativas diagnosticas mas seguras y fiables que la administración oral de Acido acetil salicílico la encontramos en las pruebas de exposición controlada con acetil salicilato de lisina mediante la provocación nasal o bronquial que, aunque con menor sensibilidad y especificidad que la provocación oral con aspirina puede ser una opción diagnostica valida en pacientes con sospecha de EREA e inestabilidad de la función respiratoria (FEV1 < 70%).

3. 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.

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

Consiste 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. La tolerancia temporal dura de 48 a 72 horas después de la desensibilización. Por consiguiente, las reacciones de hipersensibilidad pueden reaparecer de 2 a 5 días después si no se continúa con la dosis terapéutica (KANG, S. Y. 2022).

Las células diana de este procedimiento son los mastocitos, 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 (AUDICANA BERASATEGUI, M.T., 2016).

La desensibilización estará indicada en aquellos casos en el que el tratamiento es necesario y no existe medicación alternativa eficaz. Existen diversos protocolos de desensibilización que se irán adaptando según el fármaco implicado.

En el caso particular de pacientes con hipersensibilidad múltiple o selectiva a AINES, la desensibilización con aspirina está recomendada en las guías en pacientes con EREA 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 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 (BERGES-GIMENO, M. P. 2003). En un reciente metaanálisis, no se confirmaron

diferencias estadísticas en los resultados entre protocolos de desensibilización a la aspirina de menor o igual a 2 horas y los de más de 2 horas de duración (CHOPRA, A. M. 2019).

4. Papel del médico de atención primaria en alergia a medicamentos

4. 1. Durante la fase aguda de la RA a fármacos

Cuando la reacción adversa a fármacos se manifiesta como anafilaxia, debe tratarse de forma inmediata y adecuada, suspendiendo aquellos fármacos sospechosos y ajustando el tratamiento, eliminando medicación prescindible (SIMONS, F.E. 2012).

El fármaco más eficaz según las recomendaciones de las guías de manejo de anafilaxia es la adrenalina. La vía intramuscular es la de elección, pues consigue concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la vía subcutánea. Así mismo, el margen de seguridad de la administración intramuscular es mayor. Los efectos beta-1 adrenérgicos de la adrenalina (vasoconstricción, aumento de resistencias vasculares periféricas y disminución de edema) y los efectos beta-2 adrenérgicos (broncodilatación y disminución de la liberación de histamina, triptasa y otros mediadores de la anafilaxia) son de primordial importancia (SIMONS, F. E. 2001).

Las medidas de prevención de nuevas reacciones adversas 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 fármacos alternativos.

4. 2. Estudio Alergológico de las RRAA 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 (AUDICANA BERASATEGUI, M.T. 2016).

¿Cuándo derivar a Alergología?

- Reacciones de hipersensibilidad (inmediatas o tardías) a fármacos necesarios, sin alternativa terapéutica válida y cuya relación riesgo/beneficio sea positiva, preferentemente con:
 - > Antibióticos 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.

¿Cuándo NO derivar a Alergología?

Aquellos casos sin sospecha de hipersensibilidad:

- Sintomatología no compatible
- Cronología no compatible
- Tolerancia posterior al fármaco
- Reparación 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.

5. Bibliografía

- 3) AUDICANA BERASATEGUI, M.T., TORNERO MOLINA, P., ORTEGA RODRÍGUEZ, N. R., ROSADO INGELMO, R. (2016). «Prevención y tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por los fármacos. Desensibilización», Tratado de Alergología, tomo IV, Madrid, Ergon Ediciones, pp. 1465-94.
- 4) 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, 1, pp. 180-186.

- 5) BROCKOW K, et al. (2013). «Skin test concentrations for systemically administered drugs - an-ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper». *Allergy*, 68, pp. 702–712.
- 6) CHOPRA, A. M., et al. (2019). «Meta-Analysis of Acetylsalicylic Acid Desensitization in Patients with Acute Coronary Syndrome». *The American Journal of Cardiology*, 124, pp. 14–19.
- 7) DEMOLY, P., et al. (2014). «International Consensus on drug allergy». *Allergy*, 69, 4, pp. 420–437.
- 8) DEMOLY P, KROPF R, BIRCHER A, PICHLERWJ. (1999). «Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity». *Allergy*, 54, pp. 999–1003.
- 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) DOÑA, I., et al. (2020). «Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs». *Allergy*, 75, 3, pp. 561–575.
- 11) IMAM, K. H., & WOESSNER, K. M. (2023). «Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease: diagnosis and current management». *Polish archives of internal medicine*, 133, 9, pp 16544.
- 12) JUTEL, M., et al. (2023). «Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper». *Allergy*, 78, 11, pp. 2851–2874.
- 13) KANG, S. Y., SEO, J., & KANG, H. R. (2022). «Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions». *The Korean journal of internal medicine*, 37, 2, pp. 261–270.
- 14) KOWALSKI M.L., et al. (2013). «Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Allergy* 68, pp. 1219-1232.
- 15) KOWALSKI, M. L., et al. (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.
- 16) MONTANÉ, E., & SANTESMASES, J. (2020). «Adverse drug reactions. Reacciones adversas a medicamentos». *Medicina clinica*, 154(5), pp. 178–184.

- 17) O'HEHIR, R. E., et al. (2017). Middleton Alergología Esencial. Barcelona: Elsevier, pp. 225-247.
- 18) PÉREZ PIMIENTO, A. J. (2020). «Medicamentos. Fundamentos de Alergia e inmunología clínica», Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid: Mc.GrawHill, pp. 311-386
- 19) PICHLER, W. J. (2003). «Delayed drug hypersensitivity reactions», en Ann Intern Medicine 139, pp.683–693.
- 20) SIMONS, F.E., et al. (2012). «World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis », Curr Opin Allergy Clin Immunol 12, pp. 389–399.
- 21) SIMONS, F. E., GU, X., & SIMONS, K. J. (2001). «Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection». The Journal of allergy and clinical immunology, 108, 5, pp. 871–873.
- 22) ZAMBERNARDI, A., & LABEL, M. (2018). «Cutaneous Adverse Drug Reactions: How to Identify the Trigger. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante». Actas dermo-sifliograficas, 109, 8, pp. 699–707.

CAPÍTULO 5

ASMA ALÉRGICA: LO QUE TODO MÉDICO DEBE SABER

JOSÉ MARÍA VEGA CHICOTE

Especialista en Alergología. Hospital Regional Universitario de Málaga

1. Introducción

El asma, del latín: *asthma*, y este del griego: ἄσθμα «jadeo». (RAE. 2023), es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Se manifiesta en los pacientes como episodios de disnea, tos, sibilantes y opresión torácica variables.

Clásicamente, se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. (GEMA 5.3 Guía Española para el Manejo del Asma. 2023).

2. Epidemiología, incidencia, prevalencia, morbimortalidad

El asma es un problema sanitario importante en todo el mundo. La prevalencia del asma ha aumentado en las últimas décadas, con una tendencia a la estabilización en los últimos años, esto ha sido debido al aumento de la incidencia del asma alérgica con una disminución en otros tipos de asma. El coste para las sociedades

de esta enfermedad tan frecuente es muy importante y va en aumento. Una reciente actualización del estudio Global Burden of Disease cifra en 333 millones (160 millones de hombres y 173 millones de mujeres) las personas con asma en el mundo. Se trata de la enfermedad más frecuente en la infancia. (GBD. 2015).

La falta de una definición precisa y universalmente aceptada de la enfermedad complica enormemente la realización de comparaciones entre las prevalencias comunicadas en diferentes estudios. El asma está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo, aunque la mayoría de las muertes relacionadas con asma tienen lugar en lugares con ingresos bajos y medios bajos.

El estudio de la incidencia del asma presenta una dificultad añadida, la necesidad de realizar estudios de cohortes. Los resultados son muy diversos y varían en función de factores geográficos y de la edad de los sujetos estudiados. Se estima la incidencia de asma en adultos de 4,6 a 5,9 cada 1.000 mujeres/año y de 3,6 a 4,4 cada 1.000 hombres/año (VARGAS, MH. 2009). En el estudio ISAAC la incidencia de asma en niños osciló entre 8,2 y 15,69 por 1.000 personas/año (CARVAJAL-UREÑA, I. 2005).

La prevalencia oscila en los distintos estudios mundiales entre el 2 y el 15% (ECRHHS. 2002). En España, también hay gran disparidad dependiendo de los tipos de estudios y las distintas poblaciones, pero se asume que entre un 3 y un 7% de los adultos españoles tiene asma, aumentando la cifra en menores de 6 años: 5 - 10%. (URRUTIA, I. 2007).

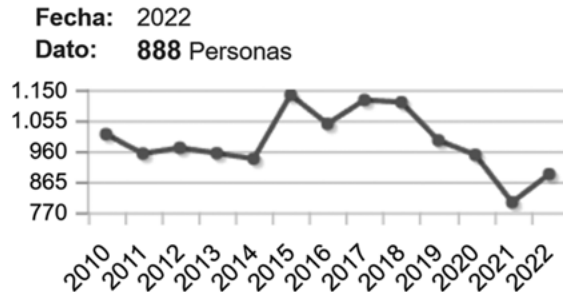
La morbilidad del asma es elevada, siendo una de las patologías con mayor demanda en atención primaria. En España, cerca del 1% en total de urgencias atendidas en el hospital en mayores de 14 años es debida a crisis de asma (GONZÁLEZ-BARCALA, FJ. 2010), con datos superiores en niños. En estudio ISAAC, casi el 20% de los niños con reagudizaciones del asma acudieron a urgencias, necesitando ingreso hospitalario el 5% (CARVAJAL-UREÑA, I. 2005).

Las cifras absolutas de mortalidad por asma son bajas, pero al ser una enfermedad tan frecuente se calcula que se producen unas 180.000 muertes al año debidas al asma en todo el mundo (VOS, T. 2013).

En 2022, en España, el Instituto Nacional de Estadística estimó el número total de defunciones en el país en 464.417, de las cuales fueron debidas al asma 888, manteniéndose esta cifra alrededor de 1000 en el último decenio (INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. 2024) Fig 1. Al ser una causa de muerte evitable se le debería intentar poner los medios adecuados para disminuir estas cifras.

Figura 1. Mortalidad por asma en España.
<https://www.ine.es/>

Asma. Ambos sexos. Todas las edades. Total Nacional. Personas.



3. Patogenia

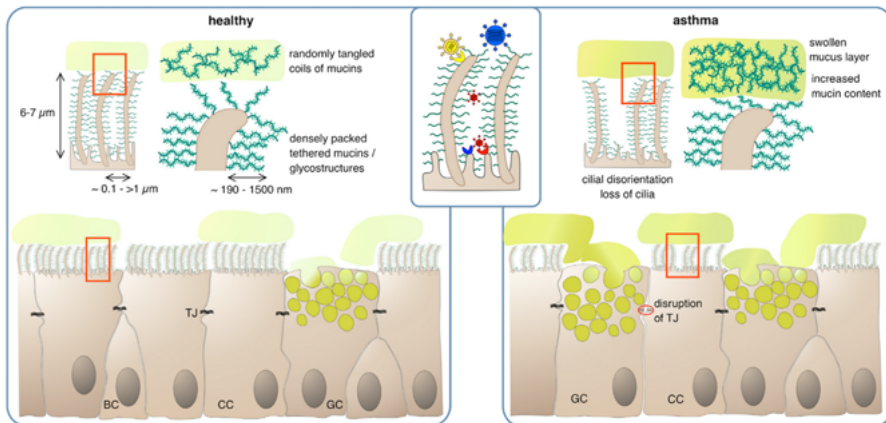
Las principales características patogénicas del asma son: inflamación, con engrosamiento, edema de la pared bronquial y producción aumentada de moco; hiperreactividad bronquial con obstrucción reversible al flujo respiratorio; y remodelado.

Se distinguen actualmente 3 tipos de asma: el asma T2 alto, alérgico o eosinofílico no alérgico y el asma T2 bajo.

El epitelio bronquial es una parte fundamental en la aparición y perpetuación de la enfermedad, sobre todo en el desarrollo del perfil Th2 de inflamación y en la sensibilización alérgica (FREY, A. 2020) Fig 2. El epitelio inicia la respuesta a sustancias inhaladas secretando citocinas como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-33 y IL-25, que son cruciales para la activación del sistema inmunitario innato tipo 2. Una vez activadas las células linfoides innatas de tipo 2, secretan citocinas proinflamatorias tipo 2 como la IL-4, IL-5 y la IL-13, que asumen el rol de iniciar y mantener la respuesta T2. Por otro lado, las células dendríticas, estimuladas por alérgenos ambientales, promueven el desarrollo de linfocitos T-helper (Th2) con liberación, también, de las citocinas tipo 2. Este es el mecanismo alérgico de producción del asma. En aproximadamente la mitad de los asmáticos

adultos y casi en el 80 % de los niños la alergia desempeña un papel importante en el desencadenamiento del asma. Los alérgenos más relacionados con el asma son los ácaros del polvo, los pólenes, los epitelios de animales como perros, gatos, caballos, roedores y los hongos del ambiente.

Figura 2. La barrera epitelial en el asma.

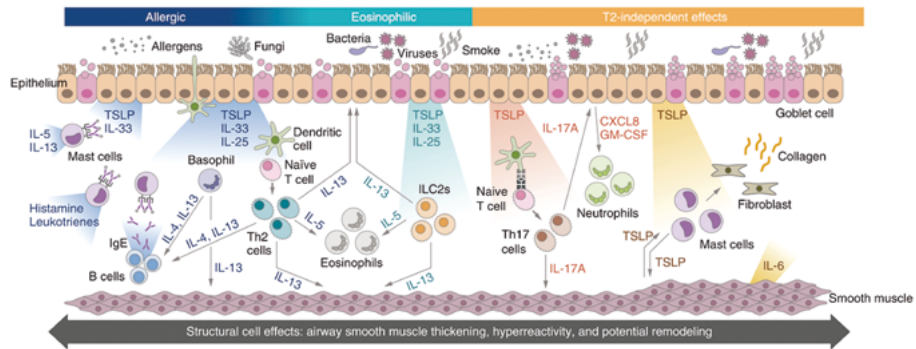


En el estado sano, las células ciliadas (CC) forman una capa epitelial estrecha donde se impide el paso paracelular mediante el sellado de los espacios intercelulares laterales con uniones estrechas (TJ). La superficie de las células epiteliales apicales, incluidos los cilios, está cubierta por una capa de glicoproteínas y glicolípidos anclados a la membrana, el glicocáliz. La densa red de glicoproteínas restringe el acceso de la materia luminal a la superficie celular apical; Dependiendo de su tamaño, los patógenos más grandes pueden aislarse de su receptor si éste no está presente en los cilios (recuadro). Las células caliciformes (GC) secretan moco, que consiste en mucinas altamente glicosiladas que absorben grandes cantidades de agua para formar un gel viscoso. El moco (y cualquier materia atrapada en su interior) se transporta hacia arriba en la luz de las vías respiratorias mediante el latido coordinado de los cilios. BC, células basales. En el estado asmático, las funciones de barrera pueden verse comprometidas por la alteración parcial de las uniones estrechas y los espacios en la red PCL/ glicocáliz debido a la pérdida de cilios. La eliminación del moco se ve impedida por el aumento de la viscosidad del moco y la hinchazón de la matriz del gel, y por la alteración del latido ciliar debido a la desorganización y la discinesia de los cilios.

(Tomado de FREY, A. 2020)

Estudios recientes muestran que no todos los pacientes desarrollan la inflamación Th2, sino que también hay otras moléculas como la IL-17 y el IF- γ , que intervendrían en la denominada asma Th2 bajo. Figura 3.

Figura 3. Esquema de la patogenia de los distintos tipos de asma.



En la inflamación eosinofílica alérgica, TSLP inicia vías que involucran linfocitos Th2, basófilos y mastocitos para impulsar la eosinofilia en las vías respiratorias. En la inflamación eosinofílica no alérgica, TSLP activa linfocitos innatos como los ILC2 que contribuyen a la eosinofilia de las vías respiratorias. TSLP también media mecanismos estructurales que contribuyen a la remodelación de las vías respiratorias, involucrando células del músculo liso de las vías respiratorias y fibroblastos. IgE: Inmunoglobulina E; IL: interleucina; ILC2: célula linfocítica innata del grupo 2; T2: Tipo 2; Th: T ayudante; TSLP: Linfopoyetina del estroma tímico.

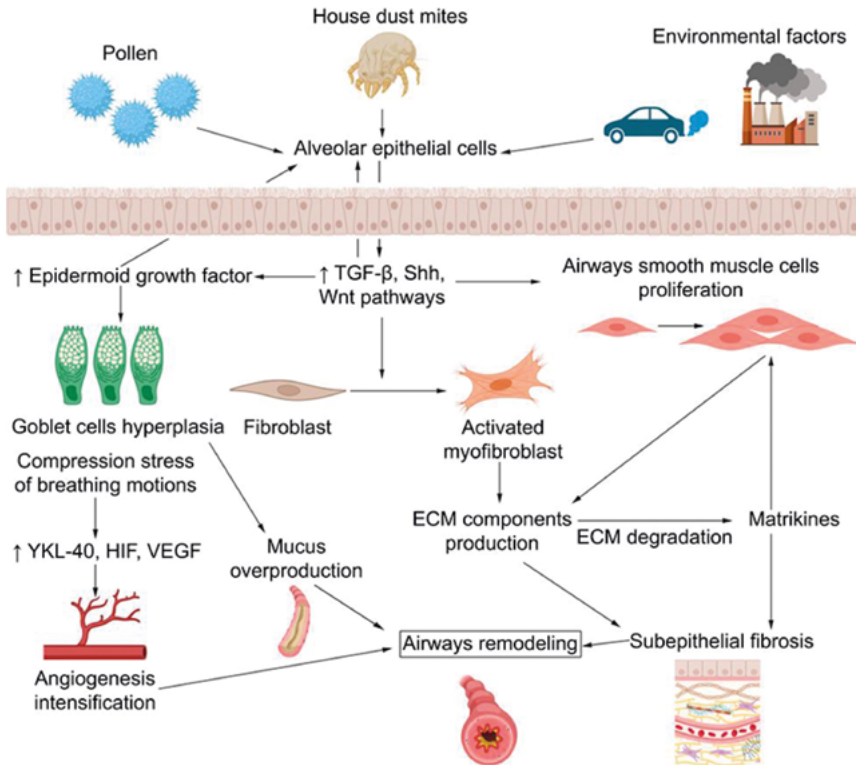
(Tomado de SHINKAI M. 2023)

El remodelado de las vías respiratorias produce un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal con fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas con aumento de la secreción de moco; todo esto lleva a una pérdida de función pulmonar que se asocia a mayor gravedad de la enfermedad, pudiendo llevar a una obstrucción bronquial no reversible. Figura 4.

El estrechamiento de la vía aérea se produce como resultado de los cambios referidos y es el causante de los síntomas. La obstrucción es reversible con tratamiento o espontáneamente. (tabla 1)

Estímulos variados pueden ocasionar un estrechamiento importante de la vía respiratoria, hiperrespuesta bronquial (HRB), lo que no sucede en las personas

Figura 4: Remodelado bronquial



Principales componentes fisiopatológicos de la aparición de la remodelación de las vías respiratorias en el asma alérgica. Después del contacto con los alérgenos, las células epiteliales alveolares (AEC) inician varios procesos a través de las vías TGF-, Sonic hedgehog (Shh) y Wnt, como la proliferación de células del músculo liso de las vías respiratorias, la hiperplasia de células caliciformes y la transición de fibroblastos a miofibroblastos. Juntos, estos procesos biológicos conducen a la producción y depósito de componentes de la matriz extracelular (MEC) que, junto con los productos de degradación de la MEC, conducen a la aparición de fibrosis subepitelial y remodelación de las vías respiratorias.

(Tomado de SAVIN IA. 2023)

Tabla 1. Mecanismos de obstrucción de la vía respiratoria en el asma.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

-
1. **Contracción del músculo liso bronquial:** ocurre como respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor y constituye el mecanismo principal en el estrechamiento de las vías respiratorias. Están implicadas las proteínas G monoméricas (RhoA y Rac1) que ayudan a la contracción y proliferación de células musculares. Es en gran parte reversible con medicamentos broncodilatadores.
 2. **Edema de la vía respiratoria:** debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. Es particularmente importante durante las exacerbaciones agudas.
 3. **Hipersecreción de moco:** por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Puede producir tapón de moco, lo que se asocia con la gravedad del asma.
 4. **Cambios estructurales de la vía respiratoria:** fibrosis subepitelial, por depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos bajo la membrana basal; hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial, con aumento de la permeabilidad.

sanas, produciendo una crisis de asma. Los episodios más graves y frecuentes son debidos a infecciones víricas respiratorias, por exposición a alérgenos, por la toma de AINEs en pacientes con hipersensibilidad, ejercicio, aire frío o contaminación. El grado de HRB se correlaciona en parte con la gravedad del asma y el tratamiento correcto la disminuye, aunque no la anula. Los mecanismos implicados se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos de hiperrespuesta bronquial.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

-
1. **Contracción excesiva del músculo liso de la vía respiratoria.** Puede resultar del aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células del músculo liso bronquial.
 2. **Desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria.** Resultado de los cambios inflamatorios en la pared de las vías respiratorias que pueden conducir a su estrechamiento, y a una pérdida del nivel máximo de contracción que puede encontrarse en las vías respiratorias sanas cuando es inhalada una sustancia broncoconstrictora.
 3. **Engrosamiento de la pared de la vía respiratoria.** El edema y los cambios estructurales amplifican el estrechamiento de la pared bronquial debido a la contracción de la musculatura de las vías respiratorias.
 4. **Nervios sensoriales sensibilizados.** Pueden aumentar su sensibilidad debido a la inflamación, produciendo una broncoconstricción exagerada en respuesta a estímulos sensoriales.

4. Clínica

Tos, disnea, sibilancias y opresión torácica, variables en el tiempo, son considerados los síntomas clásicos del asma, aunque la aparición conjunta de tos, disnea y sibilancias variables solo aparece en el 36% de los asmáticos (BAUMANN, UA. 1986). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopía son aspectos importantes a tener en cuenta.

TOS: Puede aparecer al inicio de la crisis de asma, es de tipo irritativo, debido al estrechamiento de las vías respiratorias de gran calibre y a la irritación de los receptores vagales por los mediadores inflamatorios. Cuando aparece en la resolución de la crisis de asma, es consecuencia del moco que se desprende de las paredes bronquiales y puede acompañarse de expectoración. Mejora con broncodilatadores

DISNEA: Sensación subjetiva de falta de aire. No se correlaciona totalmente con el deterioro de la función pulmonar (hay pacientes hiper e hipoperceptores). Es característica del mal control del asma. Se produce por las alteraciones mecánicas de la vía aérea, el aumento de la ventilación y el incremento del trabajo respiratorio.

SIBILANCIAS: Ruidos producidos por el paso del aire a través de las vías respiratorias estrechas. Pueden ser audibles por el propio paciente o por auscultación pulmonar. Generalmente espiratorias. Es el signo más característico del asma.

OPRESIÓN TORÁCICA: Debida a la limitación al flujo aéreo y a la irritación de los receptores vagales. Muy frecuente en los asmáticos tampoco correlaciona fielmente con la obstrucción.

La producción de expectoración mucosa clara puede estar presente en el 60-70% de los asmáticos, sobre todo asociados a las crisis de asma.

Otra característica del asma es el empeoramiento de la obstrucción por la noche; los despertares nocturnos por asma reflejan un deterioro del control del asma.

En la anamnesis del paciente se deben considerar, además: el inicio de los síntomas, la presencia de rinitis o rinosinusitis crónica con o sin pólipos, dermatitis y la historia familiar de asma o atopía, que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma. La tabla 3, recoge las preguntas clave para la identificación de pacientes con sospecha de asma.

Tabla 3. Preguntas clave para la sospecha diagnóstica de asma.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

1. ¿Ha tenido alguna vez "pitos" en el pecho?
2. ¿Ha tenido tos, sobre todo por las noches?
3. ¿Ha tenido tos, "pitos", dificultad al respirar en algunas épocas del año o en contacto con animales, plantas, tabaco o en su trabajo?
4. ¿Ha tenido tos, "pitos", dificultad al respirar después de hacer ejercicios moderados o intensos?
5. ¿Ha padecido resfriados que le duren más de 10 días o le "bajan al pecho"?
6. ¿Ha utilizado medicamentos inhalados que le alivian o que le bajan estos síntomas?
7. ¿Tiene usted algún tipo de alergia? ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?

Cuando exista la sospecha de que un paciente padece asma se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades, muy especialmente con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tabla 4.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial del asma del adulto.
(Modificado de GINA 2019)

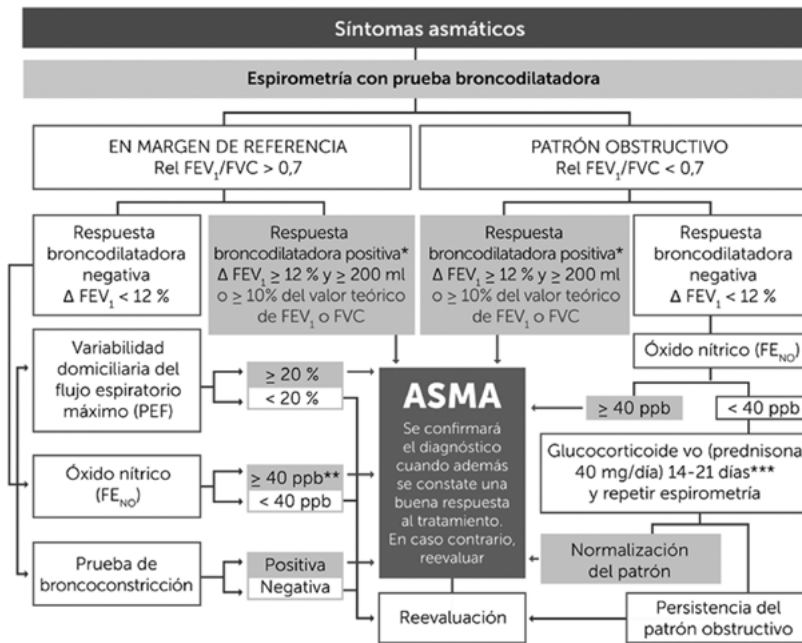
| | ASMA | EPOC |
|--|--|---|
| Edad inicio | A cualquier edad | Después de los 40 años |
| Tabaquismo | Indiferente | Prácticamente siempre |
| Presencia de atopia | Frecuente | Infrecuente |
| Antecedentes familiares | Frecuentes | No valorable |
| Variabilidad de los síntomas | Sí | No |
| Reversibilidad de la obstrucción bronquial | Significativa | Suele ser menos significativa |
| Respuesta a glucocorticoides | Muy buena, casi siempre | Indeterminada o variable |
| | Otras patologías posibles | Síntomas característicos |
| Edad entre 15 y 40 años | <ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción laringea inducible - Hiperventilación - Cuerpo extraño inhalado - Fibrosis quística - Bronquiectasias - Enfermedad cardiaca congénita - Tromboembolismo pulmonar | <ul style="list-style-type: none"> - Disnea, estridor inspiratorio - Mareo, parestesias - Síntomas de aparición brusca - Tos y moco excesivos - Infecciones recurrentes - Soplos cardiacos - Disnea de instauración brusca, taquipnea, dolor torácico, |
| Edad mayor de 40 años | <ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción laringea inducible - Hiperventilación - Bronquiectasias - Enfermedad del parénquima pulmonar - Insuficiencia cardiaca - Tromboembolismo pulmonar | <ul style="list-style-type: none"> - Disnea, estridor inspiratorio - Mareo, parestesias - Infecciones recurrentes - Disnea de esfuerzo, tos no productiva - Disnea de esfuerzo, síntomas nocturnos - Disnea de instauración brusca, taquipnea |

5. Diagnóstico

El diagnóstico de asma debe hacerse en la persona con sospecha clínica mediante una prueba objetiva, preferiblemente una espirometría, que demuestre una alteración compatible: obstrucción del flujo aéreo, reversibilidad, variabilidad o hiperrespuesta bronquial.

Es conveniente adaptarse al algoritmo diagnóstico propuesto por GEMA 5.3. Figura 5.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico del asma.



*En niños un incremento del 12% es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea < 200 ml.
 En los casos en los que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica. *Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500 - 2.000 µg de propionato de fluticasona, en 3 o 4 tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Para la prueba de broncodilatación, se recomienda administrar 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera como respuesta positiva (o broncodilatación significativa) el aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal o $\geq 10\%$ del valor teórico de referencia de FEV1 o FVC. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) $> 20\%$.

La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del FEV1 o del PEF tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40 mg/día de prednisona o equivalente) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1.500-2.000 µg/día de propionato de fluticasona o equivalente). Aunque característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial no está presente en todos los pacientes.

Tabla 5. Criterios de reversibilidad y variabilidad diaria recomendados para el diagnóstico de asma. (Tomado de GEMA 5.3. 2023).

| | |
|---------------------|--|
| Reversibilidad | $\frac{\text{FEV}_{1, \text{ post-Bd}} - \text{FEV}_{1, \text{ pre-Bd}} \geq 200 \text{ ml}}{\text{FEV}_{1, \text{ post-Bd}} - \text{FEV}_{1, \text{ pre-Bd}}}$ $\frac{\text{FEV}_{1, \text{ post-Bd}} - \text{FEV}_{1, \text{ pre-Bd}}}{\text{FEV}_{1, \text{ pre-Bd}}} \times 100 \geq 12\%$ |
| Variabilidad diaria | $\frac{\text{PEF}_{\text{máximo}} - \text{PEF}_{\text{mínimo}}}{\text{PEF}_{\text{máximo}}} \times 100$ <p>Variabilidad $\geq 20\%$ en ≥ 3 días de una semana, en un registro de 2 semanas</p> |

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; Bd: broncodilatación.

La variabilidad de la función pulmonar a lo largo del tiempo es importante para el diagnóstico y control del asma. El índice de variabilidad diaria más recomendable es la amplitud del PEF, registrado previamente a la medicación, con respecto a la media diaria promediada durante un mínimo de 1-2 semanas (tabla 5). Una variabilidad del PEF $\geq 20\%$ resulta diagnóstica de asma.

La hiperrespuesta bronquial es el estrechamiento excesivo de la luz bronquial ante estímulos físicos o químicos que habitualmente sólo provocan una reducción escasa o nula del calibre de la vía respiratoria. Se determina mediante la prueba de provocación bronquial inespecífica, bien con agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, que correlacionan mejor con la inflamación y

tienen más sensibilidad al efecto de los corticoides, como la adenosina monofosfato, el manitol o la solución salina hipertónica.

En el caso de la metacolina se determina la dosis acumulada de metacolina que reduce el FEV1 en un 20 % (PD20), respecto al valor obtenido tras la administración del diluyente. Esta prueba es sensible pero poco específica, por lo que vale más para descartar el diagnóstico.

Con manitol, se considera positiva cuando se objetiva una caída del 15 % en el FEV1 respecto al valor basal (PD15) o cuando aparece una disminución incremental del FEV1 \geq 10 % entre dos dosis consecutivas. Es más específica pero menos sensible.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) es una medida no invasiva de inflamación bronquial del fenotipo alérgico-T2 y, en parte, está relacionada con la inflamación eosinofílica. Aunque tanto la FENO como los eosinófilos son parte de la cascada inflamatoria T2, los dos biomarcadores están regulados por diferentes vías inflamatorias. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y el punto de corte recomendado recientemente se ha establecido en > 40 ppb en adultos que no estén tomando glucocorticoides. Tiene una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en las personas no atópicas (TAYLOR, DR. 2006).

6. Estudio de la etiología alérgica del asma

El objetivo del estudio alergológico es determinar la existencia de alérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones y debería realizarse en todo paciente asmático con síntomas persistentes.

En la anamnesis se valoran los antecedentes personales/familiares de atopia (rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia a alimentos) y la relación de los síntomas con la exposición alérgica. Para el diagnóstico de asma alérgica, además de apreciarse sensibilización frente a alérgenos inhalados, es preciso constatar la relevancia clínica de los resultados obtenidos.

Historia clínica: Es la herramienta fundamental para el diagnóstico alergológico del asma. Permite identificar factores de riesgo (familiares y/o personales)

y establecer la sospecha entre la exposición a un alérgeno o alérgenos y la presencia de síntomas. Se valora, no solo la exposición a aeroalérgenos, sino también la estacionalidad de los síntomas y su aparición (domicilio, trabajo/escuela, tiempo libre) junto con los antecedentes personales (sobre todo rinitis) o familiares de atopia (asma, rinitis, eccema, alergia alimentaria). La selección de los aeroalérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales o alérgenos ocupacionales) varía según la historia clínica y la zona geográfica.

La sospecha de alergia debe confirmarse mediante pruebas objetivas que comprueben la sensibilización frente al alérgeno sospechado mediante de la demostración de anticuerpos IgE específicos.

Pruebas cutáneas: Detectan IgE in vivo. Se utilizan de forma habitual pruebas intraepidérmicas (prick test). Es la técnica de elección por ser sencilla, segura, de bajo coste, rápida y con elevada sensibilidad y especificidad, mostrando una buena correlación con otras pruebas diagnósticas in vitro o de provocación.

Pruebas que detectan IgE específica in vitro: Se realiza la determinación para alérgenos individuales. Tiene la misma significación clínica que el prick-test, con menor sensibilidad y mayor especificidad, que puede incrementarse utilizando diagnóstico molecular para valorar las distintas proteínas sensibilizantes implicadas en la patogenia del asma.

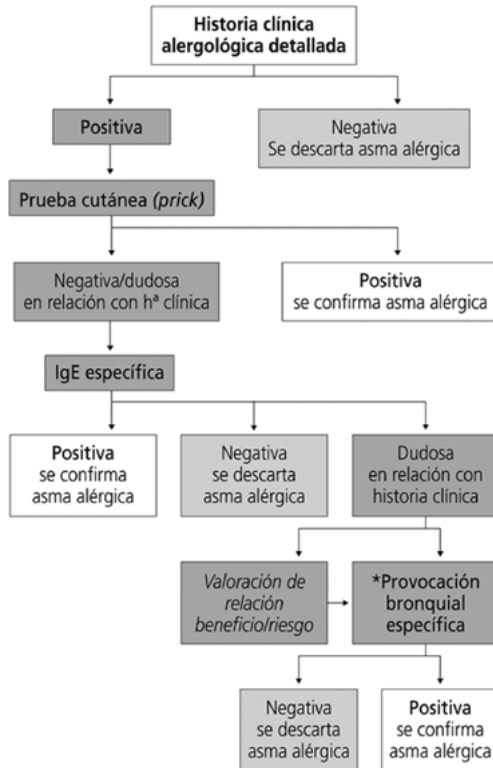
Una prueba positiva no es, por sí misma, diagnóstica de enfermedad alérgica, sino de sensibilización al alérgeno. Es preciso evaluar el grado de relevancia clínica de las sensibilizaciones a alérgenos presentes.

Pruebas de provocación inhalatoria específica: En caso de discordancia entre historia clínica y pruebas alérgicas o que exista una sensibilización de difícil valoración clínica, puede ser necesario realizar una prueba de provocación inhalatoria con el alérgeno sospechoso. Esta prueba está limitada en la práctica habitual, por el coste en recursos y tiempo además de los riesgos asociados, aunque es imprescindible para el diagnóstico de asma ocupacional.

7. Gravedad y Control del asma

La **gravedad** del asma es reflejo de la intensidad de las alteraciones patogénicas y puede variar con el transcurso del tiempo. Tradicionalmente se establecen 4 grados: intermitente, persistente leve, moderada y grave. Se asocia con el tratamiento

Figura 6. Algoritmo diagnóstico del asma alérgica.
(Tomado de RODRIGUEZ, M. 2015).



* La prueba de provocación bronquial es imprescindible para el diagnóstico del asma ocupacional.

necesario para mantener al paciente estable y libre de exacerbaciones, por lo que, de una manera sencilla se puede resumir así: Tabla 6.

El **control** del asma es el nivel en el que los síntomas del paciente desaparecen en función del tratamiento prescrito. De manera arbitraria se han definido 3 grados de control: asma bien controlada, parcialmente controlada, y mal controlada, según los criterios que se exponen a continuación, Tabla 7. Como sucede con la gravedad puede variar a lo largo del tiempo y puede tener un buen control con reagudizaciones importantes o síntomas diarios sin reagudizaciones.

Tabla 6. Gravedad del asma. Necesidad de tratamiento para mantener el control.

| Gravedad | Intermitente | Persistente leve | P. Moderada | P. Grave |
|----------|--------------|------------------|-------------|----------|
| Escalón | 1 | 2 | 3-4 | 5-6 |

Para lograr una buena evolución de los asmáticos se debe intentar alcanzar el control actual, que comprendería la ausencia de síntomas, manteniendo una actividad normal, sin necesidad de medicación de rescate y con una función pulmonar normal. Por otro lado se debe minimizar el riesgo futuro, que viene definido por la ausencia de exacerbaciones, la utilización del tratamiento eficaz pero en dosis adecuadas a fin de evitar efectos secundarios y la prevención del deterioro de la función pulmonar.

Es imprescindible realizar visitas de seguimiento para evaluar el control actual, preferiblemente con cuestionarios validados: Asma control test (ACT, figura 7) (VEGA, JM. 2007) o ACQ, y el riesgo futuro de exacerbaciones: Tabla 8;

Tabla 7. Clasificación del control del asma en adultos.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

| | Bien controlada (Todos los siguientes) | Parcialmente controlada (Cualquier medida en cualquier semana) | Mal controlada |
|---|---|---|---|
| Síntomas diurnos | Ninguno o ≤ 2 días al mes | > 2 días al mes | Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada |
| Limitación de actividades | Ninguna | Cualquiera | |
| Síntomas nocturnos/ despertares | Ninguno | Cualquiera | |
| Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta) | Ninguna o ≤ 2 días al mes | > 2 días al mes | |
| Función pulmonar | | | |
| FEV ₁ | ≥ 80 % del valor teórico o z-score (-1,64) | < 80 % del valor teórico z-score (-1,64) | |
| PEF | ≥ 80 % del mejor valor personal | < 80 % del mejor valor personal | |
| Exacerbaciones | Ninguna | ≥ 1 /año | ≥ 1 en cualquier semana |

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

revisaremos la función pulmonar, la posible existencia de efectos adversos del tratamiento y, lo más importante: la adhesión terapéutica, incluyendo un plan de autocuidados, reforzando la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

Figura 7: ACT: asma control test.
(Tomado de VEGA, JM. 2007)

| | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------------|---|---------------------------|---|---|----------------------------|--------------------------|-------|---|
| 1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa? | | | | | | PUNTAJE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | | | | |
| Siempre | 1 | La mayoría del tiempo | 2 | Algo del tiempo | 3 | | Un poco del tiempo | 4 | Nunca | 5 |
| 2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire? | | | | | | | | | | |
| Más de una vez al día | 1 | Una vez por día | 2 | De 3 a 6 veces por semana | 3 | | Una o dos veces por semana | 4 | Nunca | 5 |
| 3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana? | | | | | | | | | | |
| 4 o más noches por semana | 1 | 2 ó 3 veces por semana | 2 | Una vez por semana | 3 | Una o dos veces | 4 | Nunca | 5 | |
| 4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)? | | | | | | | | | | |
| 3 o más veces al día | 1 | 1 ó 2 veces al día | 2 | 2 ó 3 veces por semana | 3 | Una vez por semana o menos | 4 | Nunca | 5 | |
| 5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas? | | | | | | | | | | |
| No controlada, en absoluto | 1 | Mal controlada | 2 | Algo controlada | 3 | Bien controlada | 4 | Completamente controlada | 5 | |

Una puntuación igual o superior a 20 es muy consistente con un asma bien controlada, una puntuación entre 19 y 16 con un asma parcialmente o no bien controlada, y una puntuación igual o inferior a 15 con un asma mal controlada. La diferencia mínima clínicamente relevante es de 3 puntos.

Tabla 8. Principales factores de riesgo para sufrir exacerbaciones.
(Adaptado de GINA 2019).

- Sin control actual: ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- Antecedente de exacerbaciones: ≥ 1 exacerbación grave en el último año o historia de asma casi mortal.
- No utilización de esteroide inhalado: ausencia de prescripción, baja adhesión o errores críticos con el dispositivo.
- Uso excesivo de medicación rescate: ≥ 3 inhaladores al año (≥ 2 inhalaciones al día).
- Inflamación tipo 2: eosinófilos en sangre o esputo aumentados, FENO elevada.
- Función pulmonar: FEV1 basal bajo, reversibilidad con el broncodilatador.
- Problemas psicosociales, bajo nivel socioeconómico.
- Exposiciones: humo del tabaco, alérgenos, polución.
- Comorbilidades: obesidad, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria, embarazo.

8. Tratamiento de mantenimiento

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, reduciendo al máximo la mortalidad.

Tabla 9. Objetivos del tratamiento del asma.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

En el dominio control actual

- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- Uso de agonista b2 adrenérgico de acción corta no más de 2 veces al mes.
- Mantener una función pulmonar normal o casi normal.
- Sin restricciones en la vida cotidiana ni para realizar ejercicio físico.
- Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias.

En el dominio riesgo futuro

- Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad.
 - Minimizar la pérdida progresiva de función pulmonar.
 - Evitar los efectos adversos del tratamiento.
 - Evitar la inercia terapéutica
-

8.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento del asma debe seguir un plan, consensuado entre el médico y el paciente, con objetivos claros, modos de conseguirlos, pautas de actuación y modificaciones en función de la evolución. Debe ser un tratamiento escalonado que se debe ajustar de forma continua para que el asma esté siempre controlada. Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente. Figura 8.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican en medicamentos de control o de alivio (rescate).

Los medicamentos de control que se utilizan de forma mantenida son los glucocorticoides inhalados (GCI) (Tabla 10) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso debido a su menor eficacia.

Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ellos se encuentran los agonistas b2

Figura 8. Ajuste del tratamiento en función del control.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).



Tabla 10. Potencia aproximada de los GCI (basada en los resultados de los estudios con diseños clínicos de eficacia/seguridad). (Tomado de GEMA 5.3. 2023).

| | | Dosis baja ($\mu\text{g}/\text{día}$) | Dosis media ($\mu\text{g}/\text{día}$) | Dosis alta ($\mu\text{g}/\text{día}$) |
|----------------------------|-------------------|--|---|--|
| Budesónida | | 200-400 | 401-800 | 801-1.600 |
| Beclometasona dipropionato | | 200-500 | 501-1.000 | 1.001-2.000 |
| Beclometasona extrafina* | | 100-200 | 201-400 | > 400 |
| Ciclesonida | | 80-160 | 161-320 | 321-1.280 |
| Fluticasona propionato | | 100-250 | 251-500 | 501-1.000 |
| Fluticasona furoato | | - | 92 | 184 |
| Mometasona furoato** | Twisthaler®† | 200 | 400 | 800 |
| | Breezhaler®†† | 62,5 | 127,5 | 260 |
| | Breezhaler®††.††† | - | - | 136 |

*Beclometasona dipropionato de partículas extrafinas. **La dosis depende del tipo de dispositivo DPI y la formulación del polvo para inhalación. Deben considerarse las equivalencias entre presentaciones a la hora de cambiar el dispositivo que contiene MF. †Asmanex Twisthaler® (MF como único componente). ††Aectura/Bemrist Breezhaler® (doble combinación de MF/IND). †††Energair/Zimbus Breezhaler® (triple combinación de MF/IND/GLY).

adrenérgicos (Tabla 11) de acción corta (SABA) inhalados y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio). Se incluyen en este grupo combinaciones: budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol, utilizadas a demanda.

Tabla 11. Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

| Fármaco | Cantidad por inhalación (μg) | | Tiempo del efecto (minutos) | | |
|---------------------|---|------------|-----------------------------|---------|----------|
| | Inhalador presurizado | Polvo seco | Inicio | Máximo | Duración |
| Acción corta | | | | | |
| Salbutamol | 100 | 100 | 3-5 | 60-90 | 180-360 |
| Terbutalina | - | 500 | 3-5 | 60-90 | 180-360 |
| Acción larga | | | | | |
| Formoterol | 12 | 4,5-9-12 | 3-5 | 60-90 | 660-720 |
| Salmeterol | 25 | 50 | 20-45 | 120-240 | 660-720 |
| Vilanterol | - | 22 | 3-5 | 180-240 | 1.440 |
| Indacaterol | - | 125* | 5 | 120-240 | 1.440 |

*Dosis autorizada en asma en combinación con mometasona. Existen otras dosis disponibles pero indicadas en EPOC (85 μg en combinación con glicopirronio; 150 y 300 μg como único principio activo).

8.1.1. Escalones de tratamiento

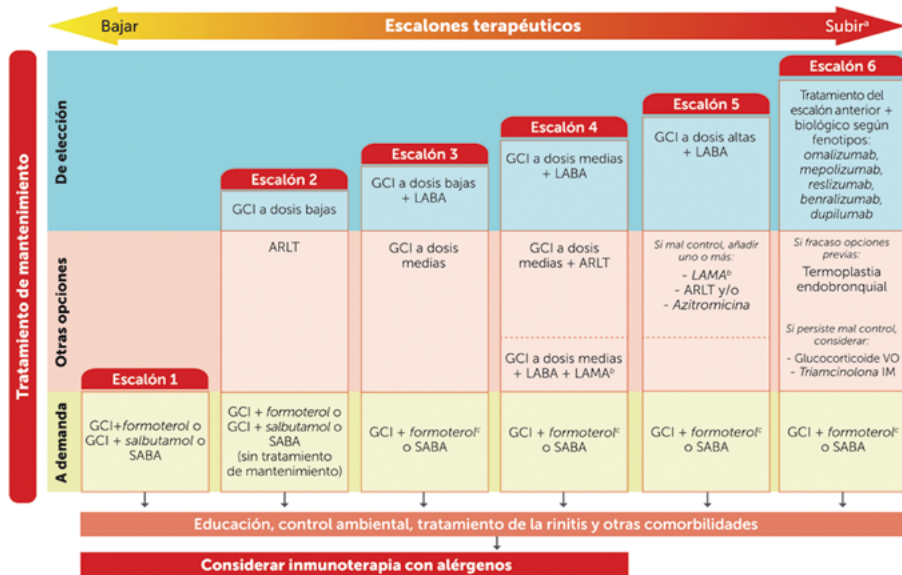
Se establecen 6 escalones terapéuticos en el tratamiento en el asma del adulto (Figura 9)

Comentaremos alguna de las novedades que se han producido en las últimas ediciones de las guías de tratamiento en los distintos escalones terapéuticos.

ESCALÓN 1

Los SABA a las dosis recomendadas no incrementan el riesgo de exacerbación grave o muerte, pero su uso excesivo (3 o más envases al año) se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones y visitas a urgencias, con un impacto negativo en la salud de los pacientes, sobre todo si se utilizan en monoterapia. El abuso de SABA es un indicador de mal control, lo cual debería alertar de la necesidad de iniciar u optimizar el tratamiento de mantenimiento con GCI, junto con el resto de las terapias empleadas en el asma (REDDEL, HK. 2019).

Figura 9. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto. (Tomado de GEMA 5.3. 2023).



^aTras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es. ^bLAMA: tiotropio o glicopirronio.
^cSe puede utilizar GCI + formoterol a demanda cuando también se utilice esta combinación de mantenimiento.
 ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada; SABA: agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

ESCALÓN 2

Dos ensayos clínicos mostraron que la estrategia de administración de la combinación budesónida/formoterol en un solo inhalador a demanda, en comparación con la del tratamiento continuo con GCI en el asma persistente leve, no era inferior en la prevención de exacerbaciones (que fueron similarmente bajas); sin embargo, resultó inferior en el mantenimiento del control y en el incremento de la función pulmonar (O'BYRNE, PM. 2018). Se ha observado un resultado similar con beclometasona/salbutamol.

ESCALÓN 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA. Una pauta con dosis medias de GCI es menos eficaz (DUCHARME, FM. 2010).

El formoterol es un LABA de inicio rápido. Si se elige la combinación budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol, puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (MART). Esto reduce las exacerbaciones y mejora el control con una menor cantidad de GCI (SOBIERAJ, DM. 2018).

ESCALÓN 4

De elección en este nivel es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA. En los pacientes que hayan tenido al menos una exacerbación en el año previo, la combinación de dosis bajas de budesónida o beclometasona y formoterol, en estrategia MART, es más eficaz en la reducción de las exacerbaciones que la misma dosis de GCI y LABA en pauta fija, o que dosis más altas de GCI (BATEMAN, ED. 2011). Puede considerarse la triple terapia que incluye GCI a dosis medias, LABA y LAMA, pero esto no está suficientemente posicionado (VIRCHOW, JC. 2019).

ESCALÓN 5

GCI a dosis altas mas LABA. En pacientes no controlados con un FEV1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %, añadir tiotropio o glicopirronio (en uno o varios inhaladores), proporciona una mejoría de la función pulmonar y una reducción de las exacerbaciones (KIM, LHY. 2021)

En latinoamerica y USA (no en Europa) ha sido admitida, en este escalón, la combinación de fluticasona /vilanterol/umeclidinio en un solo inhalador por demostrar mejoría de la función pulmonar, aunque no demostró una reducción significativa de las exacerbaciones (LEE, LA. 2021)

La azitromicina administrada tres días a la semana durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave y con exacerbaciones frecuentes (HILES, SA. 2019).

ESCALÓN 6

En aquellos pacientes cuya asma permanezca mal controlada y con exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de fármacos biológicos tras evaluación especializada y según el fenotipo del paciente. Ver asma grave no controlada.

Cuando los biológicos hayan fracasado, se puede considerar la indicación de termoplastia endobronquial. La última opción será la administración de glucocorticoides sistémicos.

8.2. Otros tratamientos

En el tratamiento del asma no debemos olvidar realizar otro tipo de medidas muy importantes y, a menudo, minusvaloradas.

Evitar el tabaquismo, informando al paciente sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación, disminuir la exposición pasiva al humo del tabaco y a otros contaminantes ambientales.

Preguntar específicamente sobre la tolerancia a antiinflamatorios no esteroideos, y evitarlos en el caso de que produzcan broncoconstricción.

La vacunación antigripal anual debería realizarse en asmáticos moderados y graves, adultos y niños. La vacuna antineumocócica debe administrarse en pacientes con asma grave.

La educación del paciente con asma es un elemento básico del tratamiento: reduce el riesgo de exacerbaciones, aumenta la calidad de vida y disminuye los costes sanitarios. Se debe proporcionar al paciente los conocimientos y habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico, con el fin de mejorar la adhesión y el control del asma. Debe disponer de un plan de autocuidados y saber como monitorizar sus síntomas y la necesidad de aumentar el tratamiento. Las intervenciones para el autocontrol deben combinar la participación activa del paciente, del profesional sanitario y del sistema de salud para que sean efectivas.

Es imprescindible determinar el grado de adhesión al tratamiento en cada paciente. Se recomienda utilizar para ello métodos validados como el cuestionario TAI y el registro electrónico de la retirada de fármacos en la farmacia (PLAZA, V. 2021).

9. Tratamiento del asma alérgica

Los pacientes con asma alérgica tienen una consideración especial en el tratamiento. En ellos se debe incidir en 2 conceptos fundamentales: la evitación de alérgenos y el tratamiento inmunoterápico con alérgenos, que deben añadirse a todo el esquema que se ha planteado previamente.

9.1. Evitación de alérgenos

Las medidas más eficaces son aquéllas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como por ejemplo en el asma ocupacional (cambio de puesto de trabajo) o asma por epitelios: retirar los animales del domicilio; esto más complicado de lo que parece a primera vista, o cambios radicales en el estilo de vida (MORGAN, WJ. 2004).

Medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o el de acaricidas, son más controvertidas, con resultados en contra y a favor (GOTZSCHE, PC. 2008) (MURRAY, CS. 2017).

La aplicación de intervenciones específicas combinadas ha proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, eficacia clínica con una reducción significativa de los síntomas y de las visitas médicas no programadas.

Revisiones sistemáticas más recientes sobre el efecto de grupos combinados de medidas, mostraron resultados favorables a su utilización (LEAS, BF. 2018).

9.2. Inmunoterapia con alérgenos

Según la GEMA 5.3, con un grado de recomendación A, afirma: “La inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alérgicos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados y se evite el uso de mezclas complejas. No obstante, muchos pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia” (ABRAMSON, MJ. 2010) (DHAMI, S. 2017).

La inmunoterapia subcutánea no debería prescribirse a pacientes con asma grave y no controlada, por no estar bien documentada su eficacia y por el elevado riesgo de reacciones adversas. Por ello, la inmunoterapia subcutánea debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tipo de tratamiento y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción (PITSIOS, C. 2015).

Con el objetivo de utilizar alternativas más seguras y cómodas se han desarrollado vacunas alérgicas que se administran por vía sublingual, en forma líquidas o en comprimidos bucodispersables. Varias revisiones sistemáticas concluyen que, en comprimidos o liofilizado oral, es capaz de reducir significativamente los síntomas y el uso de medicación de rescate y mejorar el control en niños, adolescentes y adultos con asma alérgica (LIN, SY.2013).

La mayoría de los ensayos clínicos que han demostrado eficacia clínica lo han hecho con extractos bien caracterizados y a dosis muy superiores a las habitualmente utilizadas en la inmunoterapia subcutánea. El perfil de tolerancia de la inmunoterapia sublingual es óptimo y no se han descrito reacciones mortales.

La inmunoterapia sublingual en liofilizado oral de ácaros, cuando se añade al tratamiento farmacológico de mantenimiento, disminuye el número de exacerbaciones moderadas a graves y mejora el control de la enfermedad, con muy buen perfil de seguridad (VIRCHOW, JC. 2016). Por ello, es recomendable su uso en pacientes adultos con asma moderada controlada o parcialmente controlada (AGACHE, I. 2019).

Cuando existan diversas alternativas de inmunoterapia disponibles, debe priorizarse el uso de las que tengan la consideración de medicamentos registrados con eficacia, seguridad y calidad bien establecidas.

La inmunoterapia, además del control de las manifestaciones de la enfermedad, aporta, como ventajas adicionales sobre la farmacoterapia: el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento (DURHAM, SR. 1999), la disminución del riesgo de desarrollar asma en pacientes con rinitis alérgica (KRISTIENSEN, M. 2017) y la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles (PAJNO, GB. 2001).

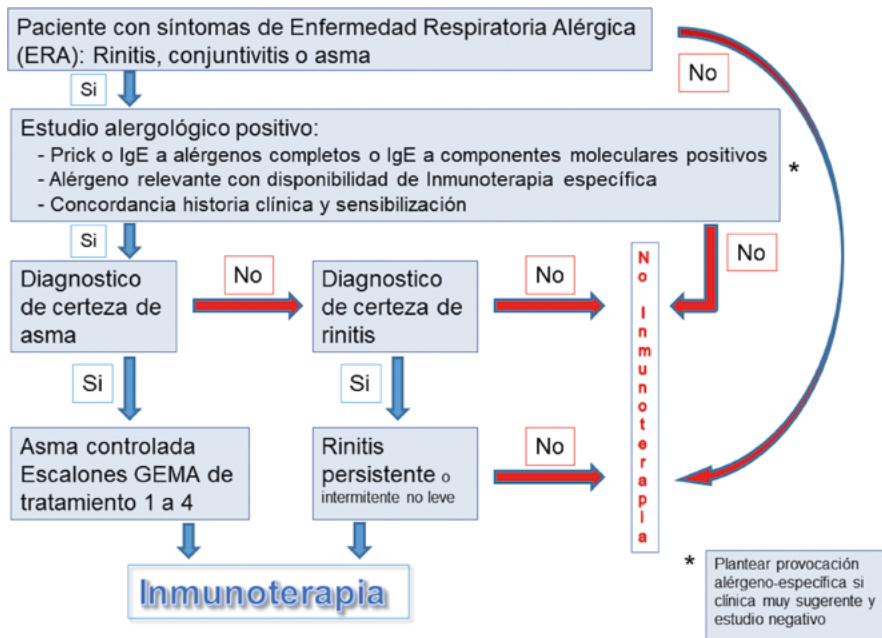
Además, la inmunoterapia ha demostrado ser un tratamiento coste-efectivo frente al uso exclusivo de medicación de control en pacientes con rinoconjuntivitis y asma alérgica (ASARIA, M. 2018).

Para concluir, podríamos resaltar que la inmunoterapia con alérgenos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad respiratoria alérgica, disminuyendo los síntomas y el uso de medicación en los pacientes tanto con rinitis como con asma alérgica, mostrando un efecto combinado en ambas enfermedades, disminuyendo el número de exacerbaciones, previniendo la aparición de asma en los pacientes con rinitis alérgica y disminuyendo la aparición de nuevas sensibilizaciones. Es por esto que en las guías de tratamiento se recomienda su uso

en las rinitis alérgicas de cualquier gravedad (excepto intermitentes leves) y en el asma en tratamiento en escalones 1-4 de la guía GEMA.

Se propone un algoritmo clínico de tratamiento con inmunoterapia en las enfermedades respiratorias alérgicas. Figura 10.

Figura 10: Propuesta de Algoritmo de uso de Inmunoterapia en enfermedades alérgicas.



10. Bibliografía:

- 1) ABRAMSON MJ, et al. (2010). «Injection allergen immunotherapy for asthma». Cochrane Database of Systematic Reviews. (8):CD001186.
- 2) AGACHE I, et al. (2019). «EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma». Allergy 74, pp. 855-73.
- 3) ASARIA M, et al. (2018). «Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview». Allergy 73, pp. 269-83.

- 4) BATEMAN ED, et al. (2011). «Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps». *Respir Res* 12, pp. 38.
- 5) BAUMANN UA, et al. (1986). «Relations between clinical signs and lung function in bronchial asthma: How is acute bronchial obstruction reflected in dyspnea and wheezing?». *Respiration* 50, pp. 294-300.
- 6) CARVAJAL-UREÑA I, et al (2005). «Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España». *Arch Bronconeumol* 41, pp. 659-66.
- 7) DHAMI S, et al. (2017). «Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis». *Allergy* 72, pp. 1825-48.
- 8) DUCHARME FM, et al. (2010). «Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma». *Cochrane Database Syst Rev*. CD005533.
- 9) DURHAM SR, et al. (1999). «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy». *N Engl J Med* 341, pp. 468-75.
- 10) ECRHS (2002). «The European Community Respiratory Health Survey II». *EurRespir J*. 20, pp. 1071-9.
- 11) FREY A, et al. (2020). «More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis». *Front Immunol* 28, pp. 11:761. doi: 10.3389/fimmu.2020.00761
- 12) GBD (2015). «Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015». *Lancet Respir Med*. 5(9), pp. 691-706.
- 13) GEMA 5.3 (2023). «Guía Española para el Manejo del Asma». Disponible en <https://www.gemasma.com/>
- 14) GINA (2019). «Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHL-BI/ WHO Workshop Report». Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- 15) GONZÁLEZ-BARCALA FJ, et al (2010). «Factores asociados con el control del asma en pacientes de Atención Primaria en España: el estudio CHAS». *Arch Bronconeumol*. 46: 358-63.

- 16) GOTZSCHE PC, et al. (2008). «House dust mite control measures for asthma: systematic review». *Allergy* 63, pp. 646-59.
- 17) HILES SA, et al. (2019). «Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis». *Eur Respir J*. 54, pp. 1901381.
- 18) INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (2024). Disponible en <https://www.ine.es/>
- 19) KIM LHY, et al. (2021). «Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis». *JAMA* 325, pp. 2466-2479.
- 20) KRISTIANSEN M, et al. (2017). «Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis». *Pediatr Allergy Immunol* 28, pp. 18-29.
- 21) LEAS BF, et al. (2018). «Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141, pp. 1854-69.
- 22) LEE LA, et al. (2021). «Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial». *Lancet Respir Med* 9, pp. 69-84.
- 23) LIN SY, et al. (2013). «Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review». *JAMA* 309, pp. 1278-88.
- 24) MORGAN WJ, et al. (2004). «Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma». *N Engl J Med* 351, pp. 1068-80.
- 25) MURRAY CS, et al. (2017). «Preventing severe asthma exacerbations in children. A randomized trial of mite-impermeable bed covers». *Am J Respir Crit Care Med* 196, pp. 150-8.
- 26) O'BYRNE PM, et al. (2018). «Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma». *N Engl J Med* 378, pp. 1865-76.
- 27) PAJNO GB, et al. (2001). «Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study». *Clin Exp Allergy* 31, pp. 1392-7.

- 28) PLAZA V, et al. (2021). «Assessing adherence by combining the Test of Adherence to Inhalers with pharmacy prescription records». *J Investig Allergol Clin Immunol* 31, pp. 58-64.
- 29) PITSIOS C, et al. (2015). «Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper». *Allergy* 70, pp. 897-909.
- 30) RAE (2023). «Diccionario de la lengua de la Real Academia Española». Disponible en <https://dle.rae.es/>
- 31) REDDEL HK, et al. (2019). «GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents». *Eur Respir J* 53, pp. 1901046.
- 32) RODRIGUEZ M, et al. (2015). «Clínica y diagnóstico del asma. Davila IJ, et al. Eds». *Tratado de Alergología*. 2ª ed. Vol 2: Capítulo 15: Ergon. Madrid. Disponible en <https://www.seaic.org/profesionales/biblioteca-virtual/tratado-de-alergologia>
- 33) SAVIN IA, et al. (2023). «Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process». *Int. J. Mol. Sci* 24, pp. 16042. <https://doi.org/10.3390/ijms242216042>
- 34) SHINKAI M, et al. (2023). «Tezepelumab: an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody for the treatment of asthma». *Immunotherapy* 15, pp. 1435–1447
- 35) SOBIERAJ DM, et al. (2018). «Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis». *JAMA* 319, pp. 1485-96.
- 36) TAYLOR DR, et al. (2006). «Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation». *Thorax* 61, pp. 817-27. doi: 10.1136/thx.2005.056093.
- 37) URRUTIA I, et al. (2007). «Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II)». *Arch Bronconeumol*. 43, pp. 425-30.
- 38) VARGAS MH. (2009). «Epidemiología del asma». *Neumol y Cir Torax* 68, pp. 91-7.
- 39) VEGA JM, et al. (2007). «Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT) ». *J Asthma* 44, pp. 867-72.

- 40) VIRCHOW JC, et al. (2016). «Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial». *JAMA* 315, pp. 1715-25.
- 41) VIRCHOW JC, et al. (2019). «Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials». *Lancet*. 394(10210), pp. 1737-49.
- 42) VOS T, et al. (2013). «Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010». *Lancet*. 380, pp. 2163-96.

CAPÍTULO 6

OPTIMIZACIÓN DE LA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A DERIVACIÓN A ALERGLOGÍA

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

Jefe Sección Alergología. Hospital Universitario de Jaén

1. Introducción

Las enfermedades alérgicas son un problema global de salud pública, cuya incidencia no ha parado de crecer en las últimas décadas. En España, se estima que una de cada cuatro personas padece algún tipo de enfermedad alérgica.

La labor del médico de familia es crucial para identificar y gestionar estos casos, y aunque una parte importante de la demanda va a ser resuelta por estos profesionales, en muchos casos es necesaria la derivación a una consulta de alergología, con el objetivo de proveer a los pacientes alérgicos de aquellos servicios que mejor preserven o restauren su estado de salud.

La derivación de pacientes a los servicios de Alergología plantea una reflexión sobre los recursos materiales y humanos de los que disponemos, de ahí que debamos optimizar la selección de pacientes candidatos a derivación a alergología, en base a factores como la complejidad de los casos, la necesidad de pruebas especializadas, la falta de respuesta a tratamientos convencionales y otros elementos que influyen en la toma de decisiones.

En este capítulo haremos una breve descripción del manejo de las de las enfermedades alérgicas más frecuentes, exponiendo los criterios de derivación a Alergología.

2. Rinitis alérgica

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal.

Los síntomas habituales comprenden: prurito nasal, rinorrea (generalmente acuosa), estornudos y obstrucción nasal. Suele estar asociados a síntomas oculares: prurito, lagrimeo y eritema conjuntival.

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

Figura 1. Clasificación de la rinitis según duración y gravedad según la clasificación ARIA modificada (VALERO A, 2022).

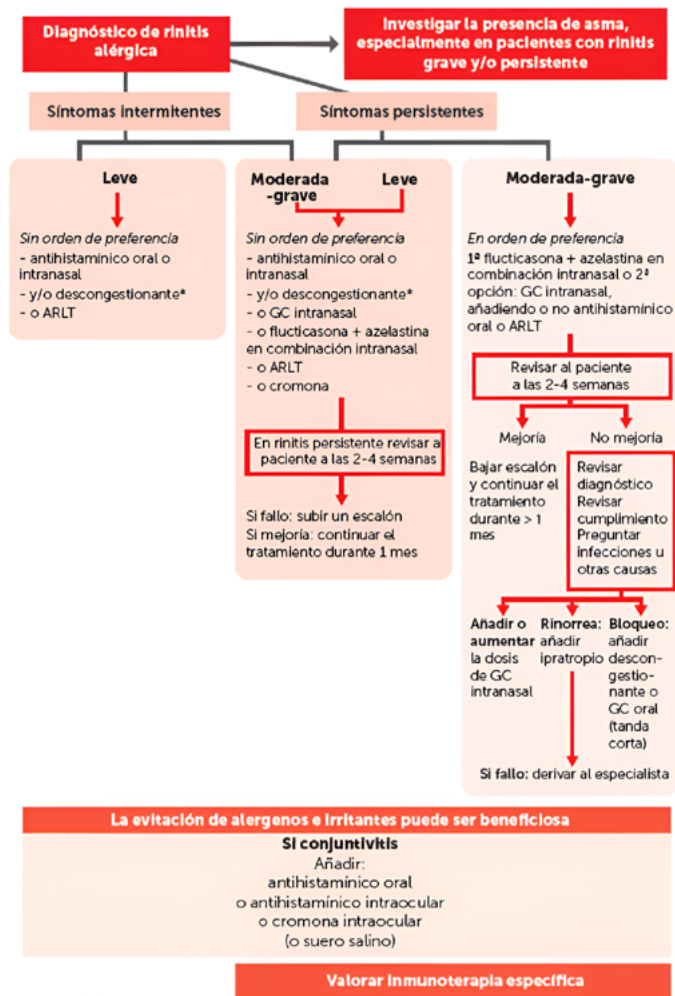


El diagnóstico se basa en una historia clínica compatible (signos y síntomas típicos de prurito nasal, estornudos en salvas, rinorrea acuosa y congestión nasal, junto con los antecedentes de exposición a alérgenos tanto de interior como exterior), asociada a pruebas cutáneas positivas y/o presencia de IgE específica en sangre que concuerde con los síntomas del paciente.

Es muy importante conocer el alérgeno responsable de la rinitis para poder realizar medidas de evitación y tratamiento etiológico con inmunoterapia.

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

Figura 2. Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica.
(GEMA 5.3).



ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoides;

* en periodos de tiempo cortos, habitualmente menos de 5 días.

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 5.3 (2023). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. URL: <http://www.gemasma.com>.

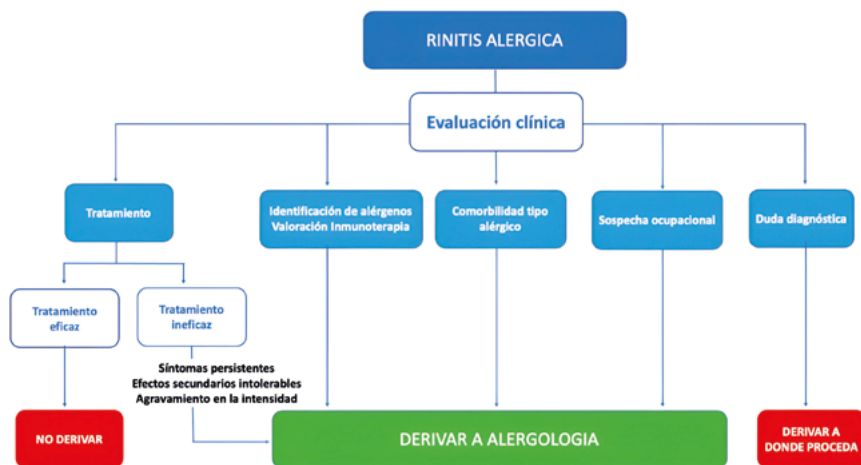
alérgica; c) tratamiento farmacológico y d) tratamiento etiológico mediante la administración de vacunas alérgicas (inmunoterapia específica). El tratamiento farmacológico, fundamentalmente en casos leves, se basa inicialmente en el uso de antihistamínicos orales o tópicos, siendo más rápidos de acción su administración tópica y de efecto más prolongado la administración oral, en el caso de ser moderada se debería iniciar su tratamiento con corticoides tópicos nasales (CIN) (Figura 2)

Si la rinitis se asocia a conjuntivitis alérgica, se recomienda añadir un antihistamínico Ocular.

En rinitis estacional se recomienda iniciar el tratamiento antes de la exposición al alérgeno (una o dos semanas antes del inicio de la sintomatología).

Si el alérgeno no es evitable se instaurará, si la clínica lo precisa, tratamiento con una inmunoterapia específica. La inmunoterapia con aeroalérgenos es un tratamiento eficaz en la rinitis alérgica, que además, ha demostrado que reduce la progresión de la rinitis al asma (Un 40% o más de los que presentan rinitis o rinoconjuntivitis alérgica están en riesgo elevado de desarrollar asma si se deja evolucionar el proceso) y la aparición de nuevas sensibilizaciones.

Figura 3. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con rinitis alérgica. Modificado de FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alérgica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.



La derivación de un paciente con rinitis alérgica (Figura 3) debe realizarse si se dan alguna de estas situaciones:

- Síntomas compatibles con rinitis alérgica moderada-grave
- Posible indicación de inmunoterapia.
- Existencia de efectos secundarios intolerables a la medicación.
- Sospecha de etiología ocupacional.
- Comorbilidad de tipo alérgico: especialmente conjuntivitis, asma bronquial y alergia a alimentos.

Por otra parte no se deben de derivar aquellos pacientes que han respondido bien a la medicación sintomática y que no desean iniciar un tratamiento específico con inmunoterapia, así como los casos en los que tengamos serias dudas diagnósticas:

- Obstrucción nasal como único síntoma o asociado a alteración del olfato
- Rinorrea acuosa de inicio en paciente >65 años
- Rinorrea purulenta persistente

3. Asma bronquial

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad adulta, y la más frecuente en la infancia.

Existe una clara relación entre asma y alergia, así la presencia de atopia aumenta la probabilidad de asma hasta 10-20 veces. De todos modos muchos asmáticos no son atópicos y no todos los atópicos desarrollan asma (sólo un 25-30% de los niños sensibilizados desarrollan asma).

El diagnóstico de sospecha de asma se basa en la presencia de síntomas y signos clínicos característicos como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, habitualmente variables y de predominio nocturno o de madrugada, y en la utilización de pruebas de función pulmonar, como la espirometría para objetivar la obstrucción al flujo aéreo.

Se sospechará un origen alérgico del asma en los siguientes casos:

- Sintomatología tras exposición a un determinado alérgeno.
- Clínica de conjuntivitis o rinitis asociada al asma.

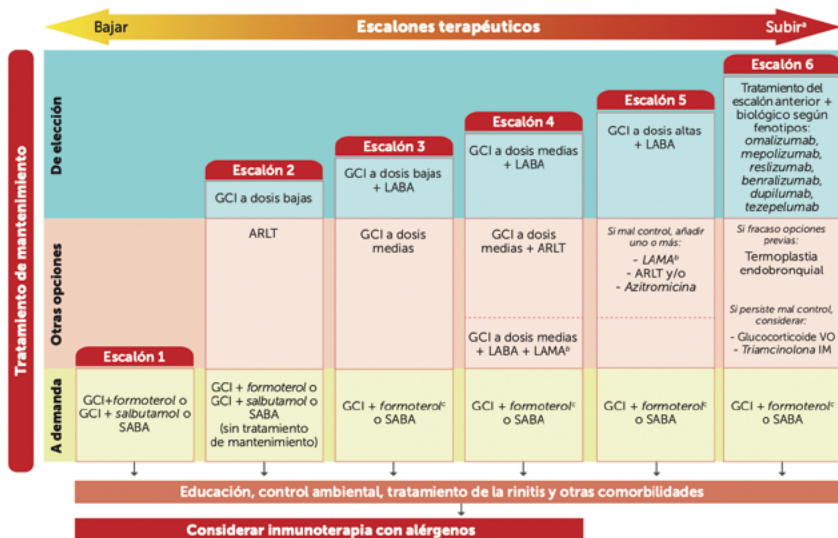
En todo paciente asmático con síntomas persistentes, se debería realizar un estudio alérgico, cuyo objetivo es determinar la existencia de alérgenos que

influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones, pudiendo adoptar medidas de evitación o valorar la indicación de inmunoterapia.

La Inmunoterapia, está indicada en asma alérgica bien controlada con niveles bajos de tratamiento (escalones 2-4), recomendación con nivel de evidencia A. Este tipo de tratamiento etiológico es eficaz en rinitis y asma, y se considera que es costo efectivo para reducir la sintomatología, la necesidad de medicación, el umbral de reactividad ante el alérgeno responsable y mejorar la calidad de vida del paciente. Se suele mantener entre tres y cinco años (si la respuesta es satisfactoria)

Siguiendo las directrices actuales, para un adecuado tratamiento y control del asma, se establece el tratamiento escalonado de esta en función de la gravedad. Tanto la GINA como la GEMA establecen unos escalones similares, pero dado que la GEMA es una guía de consenso española, vamos a seguir el esquema terapéutico de esta (Figura 4).

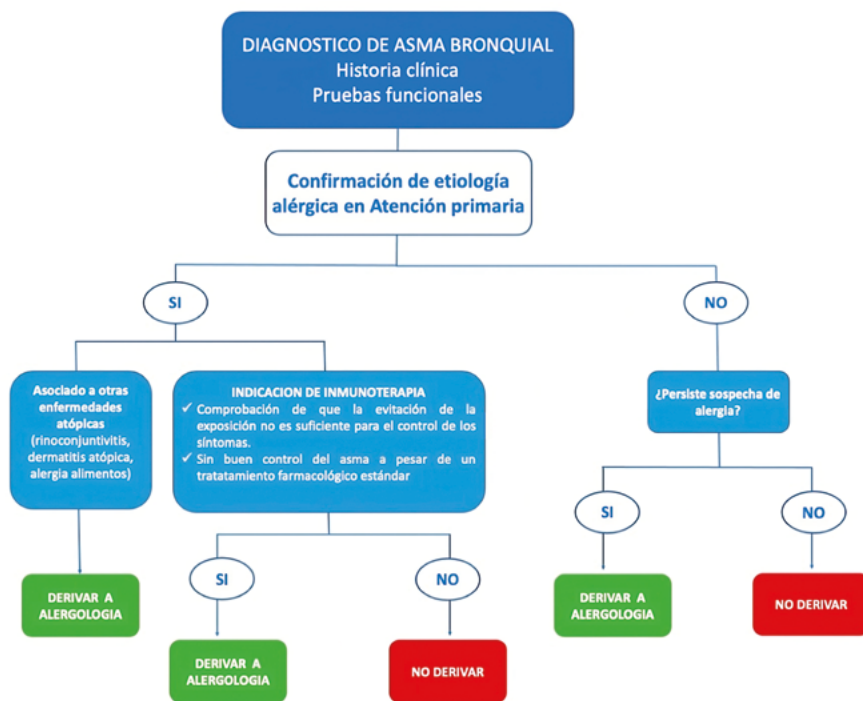
Figura 4. Tratamiento escalonado del asma bronquial. (GEMA 5.3).



Los criterios para una interconsulta a alergología (Figura 5) que propone el Proceso integral Asma, editado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía son:

- Pacientes con asma asociado a otras enfermedades atópicas (rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia alimentos).
- Diagnóstico diferencial o de una patología asociada (comorbilidad).
- Pacientes con sospecha de asma y alergia, para confirmación diagnóstica.
- Paciente con diagnóstico de asma y alergia, para valorar indicación de inmunoterapia:
 - > Comprobación de que la evitación de la exposición no es suficiente para el control de los síntomas.
 - > Sin buen control del asma a pesar de un tratamiento farmacológico estándar correcto.

Figura 5. Criterios de derivación a alergología de pacientes con asma.
ASMA: PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO Consejería de Salud. Junta de Andalucía.



4. Urticaria

La urticaria consiste en la aparición de habones, generalmente rodeados 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.

La duración del proceso es una característica importante que nos puede ayudar a orientar si su origen es alérgico o no, y por tanto a la necesidad de la realización de una derivación a alergología (Figura 6).

En la gran mayoría de los casos de urticaria aguda, no se identifica ninguna causa. Por lo tanto si no existe un desencadenante relacionado, no es necesaria la realización de ningún estudio alergológico. Las urticarias de origen alérgico se suelen acompañar de otros síntomas: prurito orofaríngeo tras la ingesta, síntomas respiratorios etc. 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?

Cuando la urticaria dura más de 6 semanas hablamos de una urticaria crónica. Es frecuente que los pacientes con este tipo de urticaria, sean remitidos a las consultas de alergología por sospecha de alergia a alimentos y/o conservantes, aunque rara vez se confirma este hecho. Por tanto, solo se deben derivar a alergología, aquellos pacientes en los que no se hayan confirmado ninguna de las causas habituales de urticaria crónica y aun existan dudas de una posible causa alérgica (Figura 6).

La urticarias inducibles, se caracterizan por la aparición de ronchas y/o angioedema tras estímulos mecánicos (rascado, presión, frío, calor, vibración etc.). Salvo en el caso de la urticaria retardada por presión, los habones 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.

En la mayoría de los casos de urticaria el tratamiento se reduce al control de los síntomas, siendo los **antihistamínicos H1 de segunda generación** la base del tratamiento. Los antihistamínicos de primera generación no aportan

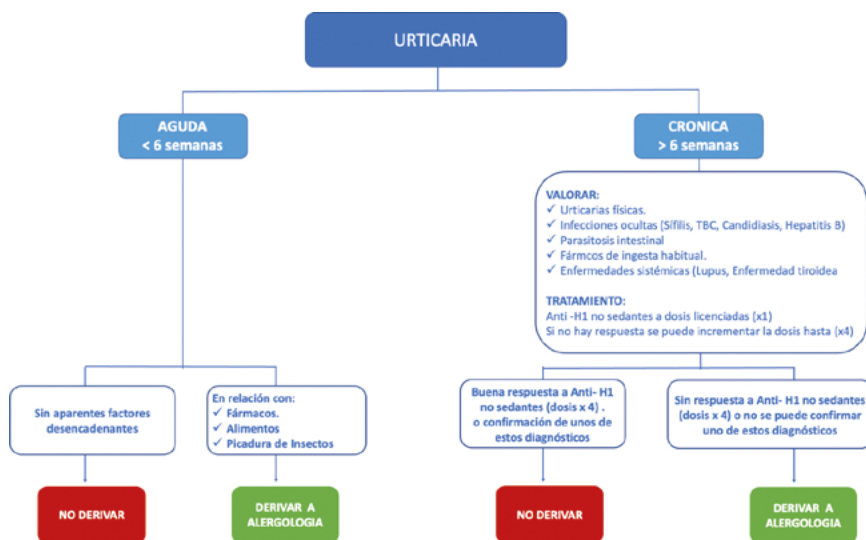
ningún beneficio terapéutico y afectan la calidad de vida puesto que producen somnolencia

Todas las guías y los artículos de revisión publicados en los últimos años coinciden en la conveniencia de elevar hasta cuatro veces, la dosis de antihistamínicos H1 respecto a las dosis establecidas inicialmente para llegar a controlar de forma adecuada los síntomas de urticaria.

El uso de **corticoides sistémicos** en la urticaria crónica no está exento de controversia, si bien se utilizan de forma habitual (especialmente en la urticaria aguda o en las reagudizaciones de la urticaria crónica). No obstante, el uso de corticosteroides a largo plazo debe evitarse siempre que sea posible, y si es inevitable, debemos utilizar la dosis más baja posible.

En casos de urticaria crónica grave refractaria al tratamiento con dosis elevadas de antihistamínicos, se recomienda en las últimas guías emplear Omalizumab o bien ciclosporina.

Figura 6. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Urticaria. Modificado de FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.



5. Angioedema

El angioedema (AE) es una hinchazón localizada del tejido subcutáneo o submucoso que puede afectar a cualquier localización del cuerpo. Se clasifica fundamentalmente en dos tipos, según el mediador principal: histaminérgico y bradicinérgico.

En el AE bradicinérgico o mediado por bradicinina (BK) no hay cambio de coloración de la piel, aunque a veces va precedido por un eritema marginado. No hay quemazón, ni prurito, aunque sí puede haber parestesias. No se asocia a urticaria. Las lesiones suelen ser grandes y sin una clara demarcación y se resuelven en 2-5 días. No responde al tratamiento con dosis óptimas de antihistamínicos, corticoides y adrenalina.

El AE resultante de la liberación de histamina (histaminérgico) es generalmente eritematoso y pruriginoso, se asocia frecuentemente a urticaria y responde a dosis adecuadas de antihistamínicos y corticoides, precisando a veces tratamiento con adrenalina.

Para dilucidar la causa de angioedema es necesaria una historia clínica detallada, examen físico y pruebas de laboratorio adecuadas. A pesar de esto, muchos casos son idiopáticos.

El primer paso en el diagnóstico es intentar descartar una causa no alérgica: insuficiencia cardíaca, nefropatía, hepatopatía, hipotiroidismo, linfedema, infecciones de partes blandas, traumatismos, picaduras.

El tratamiento inicial es el mismo que el de la urticaria.

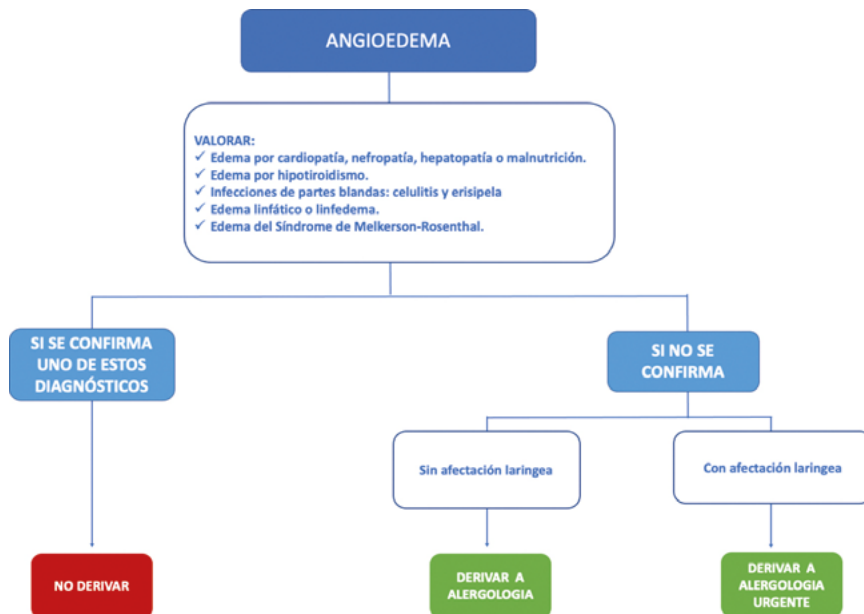
Si se sospecha un angioedema hereditario, es necesario tratamiento hospitalario urgente.

Los pacientes con cuadro de angioedema deben derivarse a alergología, una vez se hayan descartado otros cuadros que pueden llegar a confundirse con este (Figura 7).

No se recomienda derivar a la Sección de Alergia:

- Sin haber descartado previamente las causas no alérgicas descritas.
- Angioedema en paciente en tratamiento con IECA/ARA II o anticonceptivos sin una prueba de evitación de estos fármacos.

Figura 7. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Angioedema. Modificado de FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alérgica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.



6. Reacciones alérgicas a alimentos

La alergia a alimentos, es una reacción adversa no tóxica que dependen de la susceptibilidad individual y que esta mediada por un mecanismo inmune, generalmente de hipersensibilidad tipo IgE.

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. En algunos casos los 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 1):

Tabla 1. Síntomas de una reacción alérgica alimentaria.

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

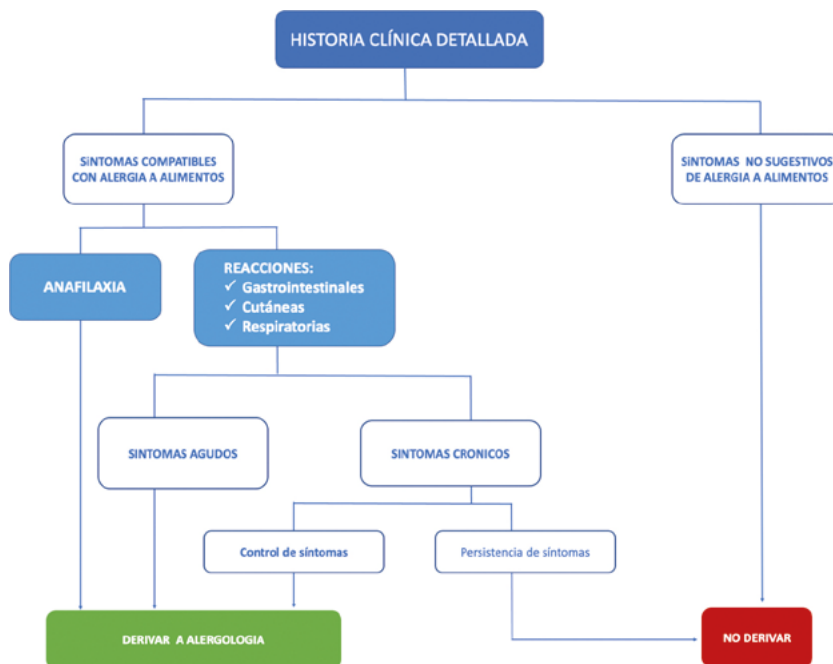
El diagnóstico de la alergia alimentaria se basa en la realización de una historia clínica detallada que incluya síntomas, relación temporal con la ingesta del alimento, cantidad y presentación del alimento que desencadena los síntomas, tiempo transcurrido desde el último episodio, cofactores (ejercicio, fármacos...), medicación de rescate, asistencia médica. El estudio alergológico incluye Test cutáneos (Prick Test con extracto comercial y/o Prick Prick con el alimento en fresco), determinación de IgE específica frente a extractos completos y/o componentes como la profilina, las PRL, la LTP etc) y el test de provocación controlada con alimentos, que es la prueba clave para el diagnóstico definitivo de alergia alimentaria salvo en el caso de reacciones severas.

La actitud inicial ante cualquier sospecha de alergia a alimentos incluye:

- El alimento debe ser retirado de la dieta hasta realización del estudio alerológico pertinente, que confirme o descarte.
- Se anotará en la historia alimento sospechoso, cantidad ingerida, tiempo entre ingesta y desarrollo de síntomas, similares síntomas en otras ocasiones, otros factores (ejercicio, alcohol) y tiempo desde que ocurrió la última reacción.
- Si la reacción alérgica es grave, se recomienda prescribir adrenalina precargada y enseñar al paciente la técnica de autoadministración, por si se repite un nuevo episodio.

La figura 8, expone se exponen los criterios de derivación a alergología de pacientes con alergia alimentaria.

Figura 8. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con alergia alimentaria. Modificado de FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alerológica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.



No son criterios de derivación a alergología:

- Intolerancias digestivas por alimentos (intolerancia lactosa, fructosa u otros)
- Enfermedad Celiaca
- La urticaria y/o angioedema crónico, ya que no suele estar producido por una alergia a alimentos

7. Reacciones alérgicas a medicamentos.

Ante una reacción adversa a un fármaco es necesario valorar si se trata de un efecto secundario especificado en su ficha técnica o se trata de una posible reacción alérgica.

Sospecharemos que se trata de una reacción alérgica a medicamentos (5-10% de las reacciones adversas a fármacos), si se cumplen los siguientes criterios clínicos:

- 1) Que ocurra solamente en una minoría de pacientes.
- 2) Que las manifestaciones clínicas no se parezcan en nada a su acción farmacológica.
- 3) Que la reacción sea semejante a un cuadro aceptado como alérgico (urticaria, asma, anafilaxia, etc.).
- 4) Que exista un periodo de inducción, entre 7-10 días, después de la primera exposición.
- 5) Que se pueda reproducir al volver a administrar pequeñas dosis del mismo fármaco.
- 6) Que también pueda reproducirse con otros fármacos de similar estructura química (reacciones cruzadas).
- 7) En ocasiones, aparece eosinofilia sanguínea y/o tisular acompañante.
- 8) La reacción debe desaparecer, más tarde o más temprano, al suspender el fármaco.

En caso de sospecha de una reacción adversa a un fármaco, éste deberá ser suspendido de inmediato, se realizará tratamiento sintomático de la reacción y se valorará si es necesario un estudio alergológico, ya que no todas las reacciones adversas a medicamentos son tributarias de la realización del mismo

Se recomienda derivar a Alergología las reacciones a fármacos sugestivas de alergia o idiosincrasia (Figura 9).

Figura 9. Protocolo de derivación a alergología de reacciones adversas a fármacos. Modificado de FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.



No se recomienda derivar a la Sección de Alergia:

- Para descartar patología alérgica a medicamentos sin reacción previa.
- Para descartar patología alérgica a medicamentos en caso de antecedentes familiares con alergia a determinados fármacos.
- Si la clínica existente está producida por sobredosis, interacción con otros fármacos o está encuadrada dentro de los efectos adversos del fármaco.
- Reacciones a fármacos sin evidente utilidad
- Cuando existan alternativas terapéuticas

Hay una serie de datos que debemos recoger en la historia del paciente y/o en la hoja de derivación, ya que nos ayudan a distinguir entre verdaderas reacciones alérgicas y otras que no lo son:

- Fármaco (nombre comercial y presentación)
- Periodo de tiempo transcurrido entre la administración y la aparición de los síntomas (pues orientará sobre la posibilidad de un mecanismo IgE o no).

- Tiempo transcurrido entre la primera y última administración del medicamento (dado que ha de existir una sensibilización previa para que se produzca una reacción alérgica).
- Tipo de reacción (urticaria, angioedema, anafilaxia, etc)
- Tratamiento empleado para el control del cuadro clínico.
- Tolerancia previa y posterior a ese fármaco u otro estructuralmente similar

El estudio alergológico normalmente consiste en la realización de unas pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción, o bien mediante pruebas de contacto, Además en algunos casos se realizan pruebas serológicas para medir anticuerpos específicos. Sin embargo en la mayoría de las ocasiones estas pruebas no son suficientes para conocer si existe o no alergia a ese medicamento. En esos casos es necesario realizar las pruebas de administración controlada que consisten en administrar dosis pequeñas del medicamento que se irán aumentando hasta alcanzar la dosis terapéutica recomendada. Se puede administrar el medicamento sospechoso para comprobar o descartar la alergia, o en otros casos se puede utilizar un medicamento alternativo. La decisión de utilizar, en la prueba de provocación, el medicamento sospechoso o uno alternativo dependerá del tipo de reacción presentada, del medicamento sospechoso y de otras enfermedades que pueda padecer el paciente. El medicamento se administra normalmente por vía oral, aunque también puede ser administrado por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular.

Estas pruebas deberán realizarse siempre en un servicio de Alergología con personal médico y de enfermería experimentado. La duración del estudio suele ser de varias horas y el paciente debe estar bajo constante supervisión para recibir tratamiento inmediato en caso de que se produzca una reacción alérgica.

8. Dermatitis atópica

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.

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.

Los criterios diagnósticos más aceptados son los criterios de Hanifin-Rajka, debiendo cumplirse 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores (Tabla 2).

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 3).

Tabla 2. Criterios de Hanifin-Rajka de la dermatitis atópica.

| Criterios mayores (debe cumplir 3 ó más) | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Morfología y distribución característica de las lesiones: <ul style="list-style-type: none"> - Afectación de cara, flexuras y superficies extensoras en niños - Liquenificación de flexuras en adultos • Carácter crónico y recurrente • Antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, dermatitis) | |
| Criterios menores (debe cumplir tres ó más) | |
| <ul style="list-style-type: none"> Xerosis Pitiriasis alba Ig E sérica elevada Edad precoz de comienzo Eccema de pezón Queilitis Conjuntivitis recidivante Acentuación perifolicular Palidez o eritema facial Pliegues cervicales anteriores Catarata subcapsular anterior Queratocono | <ul style="list-style-type: none"> Oscurecimiento periocular/ojeras Dermografismo blanco o blanqueamiento retardado Prurito provocado por la sudoración Intolerancia a la lana y disolvente lipídicos Reactividad inmediata de tipo I en las pruebas Ictiosis/hiperlinealidad palmar/queratosis pilar Intolerancia a algunos alimentos Influencia de factores ambientales y emocionales Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan Tendencia a dermatitis inespecíficas de manos y pies Tendencia infecciones cutáneas |

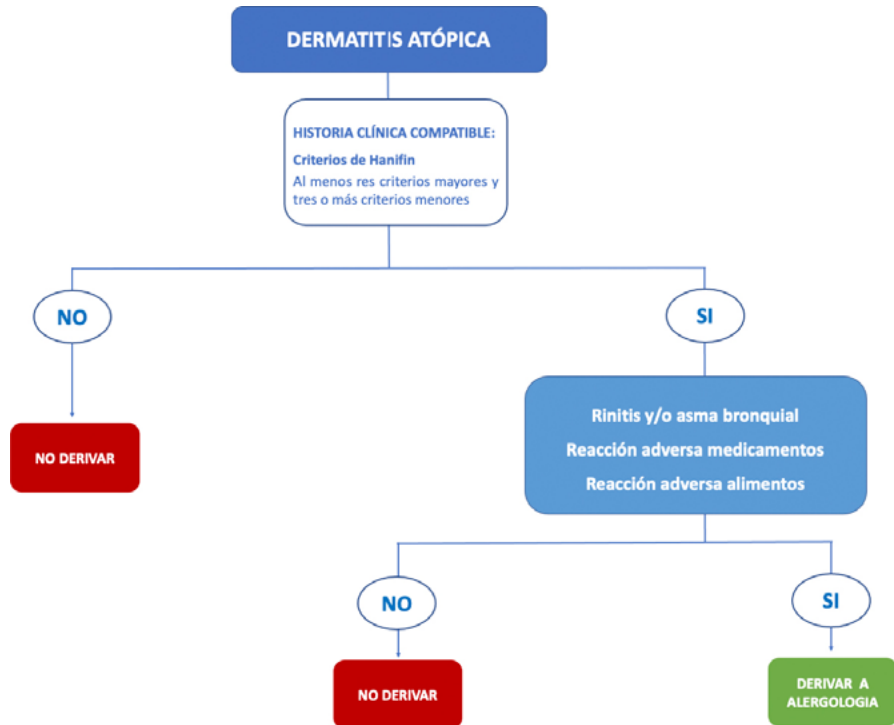
Tabla 3. Criterios simplificados para el diagnóstico de la dermatitis atópica.

| Criterios diagnósticos simplificados de dermatitis atópica |
|---|
| <p>Prurito cutáneo en los últimos 12 meses, y 3 ó más de los siguientes hallazgos:</p> <p>Historia de dermatitis flexural (o de las mejillas en niños < 10 años)</p> <p>Historia personal de asma o rinitis alérgica (o antecedentes de atopia en un familiar de primer grado en < 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 < 4 años)</p> <p>Inicio antes de los 2 años (si el niño es > 4 años)</p> |

Las bases para el tratamiento de la dermatitis atópica son: mejorar la barrera cutánea y evitar la sequedad, controlar el prurito, evitar la colonización microbiana e inhibir la respuesta inflamatoria, siendo los corticoides tópicos los fármacos de elección para el tratamiento de esta enfermedad.

Se deben derivar a alergología solo a los pacientes que presenten además de la dermatitis clínica sugestiva de rinitis, asma o reacción a medicamentos y/o alimentos (Figura 10)

Figura 10. Protocolo de derivación a alergología en dermatitis atópica. Modificado de FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.

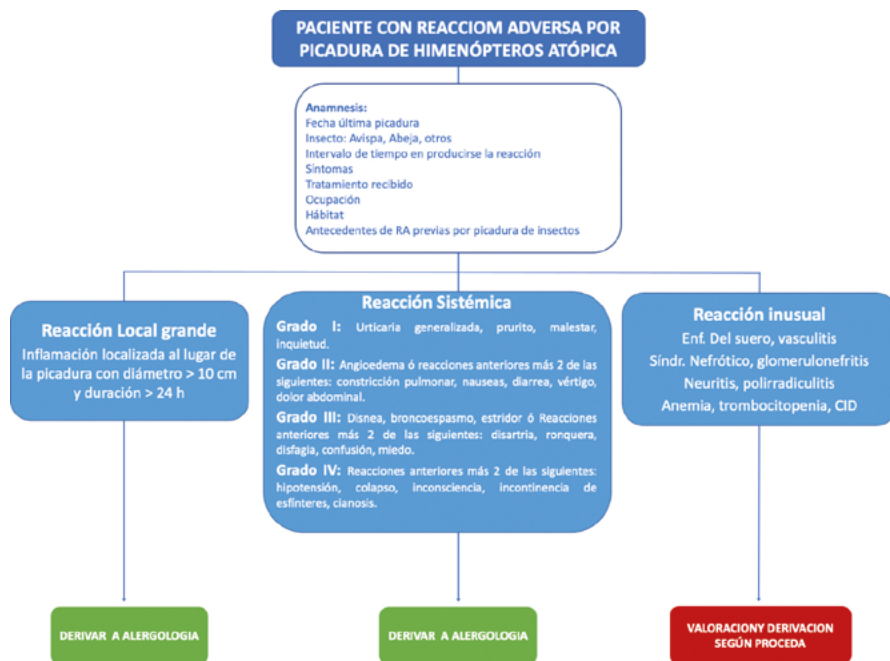


9. Reacciones alérgicas a picadura de insectos

Los Himenópteros (avispa, abejas y hormigas), son la principal causa de reacciones de origen alérgico al veneno inoculado por la picadura de estos insectos.

La Figura 11, muestra el protocolo de derivación de los pacientes con alergia a picadura de himenópteros.

Figura 11. Protocolo de derivación a alergología de reacciones adversas por picadura de himenópteros. Modificado de FLORIDO LÓPEZ, F et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alérgica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.



Cualquier paciente que haya sufrido una reacción sistémica por picadura de himenópteros debería disponer de un equipo de emergencia que incluya adrenalina, corticoides sistémicos y antihistamínicos para su auto-administración en caso de nueva picadura.

La efectividad de la inmunoterapia con veneno de himenópteros ha quedado ampliamente demostrada en la literatura con un efecto claramente preventivo de nuevas reacciones para la mayoría de pacientes que reciben este tratamiento. Una historia clínica de reacciones sistémicas graves (síntomas respiratorios, y/o cardiovascular y una prueba diagnóstica positiva (prueba cutánea y/o IgE sérica específica) constituye una indicación absoluta para cualquier grupo de edad.

10. Anafilaxia

La anafilaxia, es la manifestación alérgica más grave que existe. Se trata de una urgencia médica, pudiendo conducir a un desenlace fatal, especialmente si no se reconocen los síntomas y no se actúa rápidamente.

Todos los pacientes con un episodio de anafilaxia, deben ser derivados para estudio de forma URGENTE para investigar el diagnóstico etiológico del proceso. El objetivo a largo plazo es evitar la aparición posterior de nuevos episodios.

El diagnóstico etiológico del proceso, se basa en la historia clínica y en las exploraciones alergológicas necesarias para identificar el agente causante, aunque a veces no llega a identificarse el desencadenante. Hay que tener en cuenta, que el estudio alergológico puede ser negativo si ha transcurrido menos de un mes o más de un año del cuadro anafiláctico.

La adrenalina es la droga de elección en el tratamiento de la anafilaxia. En el mercado Nacional se encuentran autoinyectores precargados.

Todos los pacientes diagnosticados de un episodio de anafilaxia, deben ser derivados para estudio de forma URGENTE para investigar el diagnóstico etiológico del proceso.

11. Bibliografía recomendada

- 1) ACEITUNO, P. (2022). «Novedades en el diagnóstico y prevención de la alergia a alimentos» en M. Alcántara (coordinador), Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 165-191.

- 2) BOBADILLA P, PRADOS M. (2008), «Manual de Alergia a medicamentos para profesionales sanitarios de atención primaria. 1ª edición», Badajoz, Aprosúa 3 artes gráficas-Laboratorios Menarini.
- 3) 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.
- 4) BOUSQUET, J. et al (2015). «MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation». *Allergy* 70, pp. 1372-1392.
- 5) BUSSE, P. J., CHRISTIANSEN S.C. (2020) «Hereditary Angioedema». *N Engl J Med.* 382, pp. 1136-1148.
- 6) CABALLERO, T. et al (2011). «Spanish Consensus on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Par I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis». *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(5), pp.333-47.
- 7) CABALLERO T. et al (2011). «Spanih Consensus on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Par II. Treatment follow-up, and special situation». *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(6), pp. 422-41.
- 8) DE LA HOZ, B. (2022). «Novedades en el diagnóstico y prevención de la alergia a alimentos» en M. Alcántara (coordinador), *Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 128-145.
- 9) FERRER, M. (2022). «Urticaria crónica espontanea: abordaje diagnóstico y terapéutico» en M. Alcántara (coordinador), *Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 146-164.
- 10) FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.
- 11) GARCIA POLO, C., et al. (2012), *Proceso asistencial integrado*, Sevilla, Consejería de salud.
- 12) GEMA 5.3 (2023). «Guía Española para el Manejo del Asma». Disponible en <https://www.gemasma.com/>

- 13) GINA (2019). «Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHL-BI/ WHO Workshop Report». Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- 14) GRUPO DE TRABAJO ALERGIAS / U. DE CALIDAD AREAS DE SALUD VALLADOLID ESTE Y OESTE. (2005), «Manejo compartido AP-AE de la patología alérgica más frecuente», Valladolid, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León.
- 15) LEONART, R et al. (2007) «Dermatitis atópica», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), Tratado de Alergología, Tomo II, Madrid , Ergon, pp.1073-1100.
- 16) MIRANDA, A. «Diagnóstico y tratamiento actual de la alergia a veneno de himenópteros», en M. Alcántara (coordinador), Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 85-105.
- 17) MULLER, U., MOSBECH, H. (1993) «Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms», Allergy 48 (Suppl 14), pp. 37-46.
- 18) PÉREZ PIMIENTO, A. J. (2020). «Medicamentos. Fundamentos de Alergia e inmunología clínica», Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid: Mc.GrawHill, pp. 311-386
- 19) RAMIREZ, M. (2022). «Novedades en el diagnóstico y prevención de la alergia a alimentos» en M. Alcántara (coordinador), Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 27-61.
- 20) VALERO, A. (2022). «Avances en rinitis alérgica y rinosinusitis crónica con poliposis», en M. Alcántara (coordinador), Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 8-26.

CAPÍTULO 7

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA, UNA ENFERMEDAD EMERGENTE POCO CONOCIDA

ANTONIO LETRÁN CAMACHO
Alergólogo. Hospital HLA Jerez Puerta del Sur

1. Introducción

La Esofagitis Eosinofílica (EoE) es una enfermedad esofágica inflamatoria crónica de base inmunológica antígeno-dependiente, donde la Inmunoglobulina E (IgE) tiene un papel limitado, caracterizada clínicamente por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por una rica inflamación eosinofílica transmural y en donde se han descartado otras causas de eosinofilia esofágica (WASIK, J. 2023). En los últimos años su diagnóstico ha crecido exponencialmente de forma que se presenta como la causa más prevalente de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y como la principal causa de disfagia e impactación alimenticia en niños y adultos jóvenes (BIEDERMANN, L. 2021). Debido a esto, asociando además la frecuente progresión hacia fibrosis subepitelial y estenosis esofágicas (ARIAS-GONZÁLEZ, L. 2024) hacen que la EoE represente un verdadero reto para gastroenterólogos y alergólogos generando costes anuales que en muchas ocasiones superan con creces los de otras enfermedades digestivas como el Crohn o la celiaquía. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

2. Epidemiología

Como ocurre con otras patologías, es complicado aportar datos epidemiológicos precisos de esta enfermedad debido a una variabilidad metodológica en la recogida de éstos, sin embargo, de manera global se estima que la incidencia de EoE oscila en un rango variable entre 1-20 casos nuevos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia entre 13 y 49 casos por 100.000 habitantes (LUCENDO, A.J. 2017) En una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2019, en la que se recogieron datos sobre la prevalencia y la incidencia de la EoE en la población general, la prevalencia de la EoE fue de 42,32 casos por 100.000 habitantes en adultos y 34 casos por 100.000 habitantes en niños. En el mismo estudio, las tasas de incidencias agrupadas fueron de 6,6/100.000 personas-año en niños y 7,7/100.000 en adultos. (NAVARRO, P. 2019). Lo que no admite dudas hoy día es que tanto la prevalencia como la incidencia de la EoE aumentan rápidamente en los países occidentales. Han sido publicados series en EEUU donde la prevalencia aumentaba en población pediátrica de 9,91/100.000 habitantes en 2000 a 42,96/100.000 habitantes en 2003 (NOEL, R.J. 2004) y en Europa (Países Bajos) de 0,01 nuevos casos por 100.000 habitantes en 1995 a 3,16 nuevos casos por 100.000 habitantes en 2019 en tasa de incidencia global (DE ROOIJ, W.E. 2021).

3. Etiología

La etiología de la EoE no está del todo aclarada posiblemente fruto del carácter multifactorial de la inflamación eosinofílica esofágica presente en estos pacientes. El papel de los alérgenos alimentarios en el desarrollo de esta enfermedad empezó a ser considerado a raíz de un estudio publicado en el año 1995. Se trataba de una serie de pacientes pediátricos afectos de EoE que, después de seis semanas en dieta a base de fórmula elemental de aminoácidos, obtenían resolución clínica o mejoría de los síntomas presentados al iniciar el estudio (KELLY, K.J. 1995). Tras ello, son muchos los estudios posteriores que corroboran el papel de los alérgenos alimentarios en la patogénesis de la EoE. Se basan, en un primer lugar, en que un porcentaje muy elevado de pacientes consigue la remisión de la enfermedad si se elimina un alimento específico confirmando que posteriormente

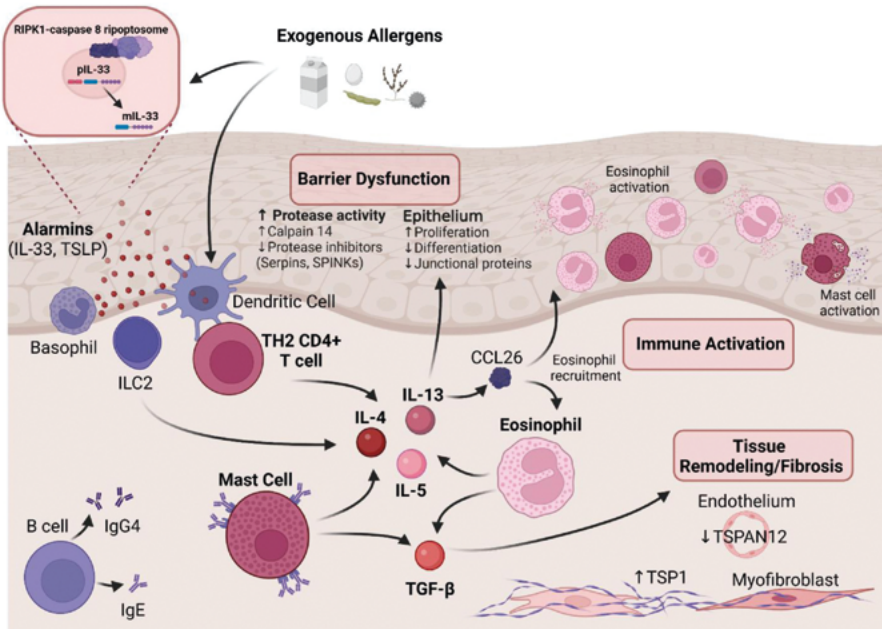
la reintroducción de los alimentos identificados provoca la reaparición de la enfermedad (LUCENDO, A.J. 2013). Además, la EoE también parece estar más presente entre los pacientes sometidos a inmunoterapia oral o sublingual (WILSON, J.M. 2020). Aunque no existen evidencias sólidas del papel de los aeroalérgenos como causantes de la EoE focalizando su rol en fenómenos de reactividad cruzada entre ellos y alérgenos alimentarios, disponemos de algunas publicaciones al respecto. En este modelo experimental tres grupos de ratones recibían instilaciones intranasales, intragástricas u orales de una mezcla alérgica. Sólo los animales que habían recibido las instilaciones intranasales desarrollaron una infiltración eosinofílica esofágica significativa en comparación a los otros dos grupos, y estos animales presentaban además una infiltración eosinofílica bronquial (MISHRA, A. 2001). Con respecto a esto resulta interesante una publicación donde se describe el caso de una paciente diagnosticada de EoE, y polinosis sin sensibilizaciones alimentarias, que sufría exacerbaciones digestivas coincidiendo con las épocas de polinización de las especies frente a las que se encontraba sensibilizada (FOGG, M. 2003).

4. Patogenia

Aunque los eosinófilos están presentes en muchos tejidos, se ha podido demostrar que no se encuentran en el esófago en condiciones normales de ahí que la base patogénica de esta enfermedad sea la patológica acumulación de eosinófilos activados en la mucosa esofágica de estos pacientes. En este sentido el epitelio esofágico desarrolla una labor esencial en la patogenia de la EoE porque la alteración de la función de la barrera epitelial conduce a un aumento de la permeabilidad y del contacto con factores externos, así como con el medio interno. Se estima que bajo la influencia de factores estimulantes (alérgenos alimentarios, por ejemplo), las células epiteliales y dendríticas liberan citocinas epiteliales (IL-25, IL-33, TSLP), que conducen a la activación de células T Natural Killer, linfocitos CD4+ y las células linfoides innatas de tipo 2 con la consiguiente secreción de citocinas de perfil Th-2, como IL-4 IL-5, IL-13, eotaxina-3 y perioxina. Al proceso inflamatorio contribuyen los mastocitos ya que producen IL-13 esofágica junto a citocinas que activan a los eosinófilos (IL-3, IL-5, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos), y mediadores inflamatorios,

como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos, aumentando la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. La IL-5 estimula a los eosinófilos para que proliferen y se expandan desde la médula ósea a la sangre circulante y luego a todas las capas del esófago. (ARIAS, A. 2019). La IL-13 está muy presente en el tejido esofágico humano durante la EoE, y la estimulación con IL-13 de células epiteliales humanas cultivadas también promueve la disfunción de la barrera epitelial induciendo la expresión de eotaxina-3, que promueve la quimiotaxis de los eosinófilos y su reclutamiento en el tejido. Por su parte la IL-4 promueve la diferenciación de las células Th-2 y regula el tráfico de eosinófilos mediante la inducción de quimiotaxinas y moléculas de adhesión de eosinófilos. (UNDERWOOD, B. 2023). La IL-13, junto con la IL-4, participan de forma sinérgica en la activación de los fibroblastos para que secreten mayores cantidades de matriz extracelular (proteínas fibrilares, macromoléculas

Figura 1: Modelo patogénico de la EoE.
(UNDERWOOD, B. 2023).



proteicas de matriz múltiple, proteoglicanos y factores de crecimiento, entre otros. (ARIAS-GONZÁLEZ, L. 2024).

Por lo tanto, la degranulación predominantemente eosinofílica a nivel esofágico se convierte en la llave de la patogenia de la enfermedad; de forma que los niveles de eosinófilos esofágicos se correlacionan con la gravedad histopatológica de la enfermedad (p. ej., hiperplasia epitelial) y remodelación tisular y fibrosis. (RAJAN, J. 2016).

5. Clínica

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad con una ligera predominancia en niños mayores y entre las décadas de los 30-50 años en adultos, siendo esta variable importante a la hora de definir la forma de presentación. Los síntomas más frecuentes en los niños, algo menos específicos, son los vómitos, náuseas, dolor abdominal, rechazo alimenticio, o fallo de medro. Y en los más mayores, generalmente por encima de los diez años: disfagia e impactación alimenticia. Más parecido pues con los adultos, donde la secuencia suele ser disfagia, impactación alimentaria y pirosis. El dolor torácico o el dolor torácico inducido por el ejercicio pueden ser otros síntomas en los adultos (WASIK, J. 2023). Entre los periodos de exacerbación, muchos pacientes permanecen asintomáticos (hasta el 20% en algunas publicaciones) (FUJIWARA, Y. 2020). Como ya hemos indicado, se ha descrito que la EoE es dos-tres veces más frecuente en hombres que en mujeres, pero no existen diferencias de sexo en cuanto a la gravedad de la enfermedad (LIPOWSKA, A.M. 2018).

Otra característica muy habitual de estos pacientes es la coexistencia de otras patologías atópicas concomitantes como rinitis, asma, dermatitis atópica o alergia alimentaria pudiendo llegar hasta tasas del 80% de los pacientes con EoE. (REED, C.C. 2019). Y es que desde los primeros casos descritos la EoE se ha considerado como una forma particular de hipersensibilidad a alimentos en la que la infiltración eosinofílica esofágica remitía tras cumplimentar exclusivamente dietas elementales basadas en aminoácidos (KELLY, K.J. 1995). Del mismo modo, las pruebas de alergia utilizadas habitualmente para diagnosticar la alergia alimentaria muestran resultados variables cuando se han utilizado en pacientes con EoE: entre el 15 y el 43% de los pacientes con EoE también presentan alergias

alimentarias mediadas por IgE e incluso se ha documentado una alta prevalencia de anafilaxia en pacientes con EoE dando lugar a la hipótesis de que la presencia de alergia alimentaria mediada por IgE podría considerarse un factor predictivo para el posterior desarrollo de EoE en pacientes adultos y pediátricos. Siendo por tanto la EoE una forma diferente de hipersensibilidad a alimentos, la coexistencia de alergia alimentaria IgE mediada es muy común en estos pacientes. (LUCENDO, A.J. 2017).

También es destacable que una proporción considerable de pacientes adultos con EoE sufren trastornos mentales o comorbilidad psiquiátrica, volviéndose hipervigilantes en torno a la comida. Las relaciones sociales, que suelen girar en torno a la comida, disminuyen, lo que justifica en muchas ocasiones situaciones de aislamiento social (FEO-ORTEGA, S. 2022).

6. Diagnóstico

El primer caso de EoE fue descrito en el año 1977 (DOOBINS, J.W. 1977); pero no va a ser hasta el año 1993, a raíz de la publicación de una serie de casos donde se descartó la infiltración eosinofílica en otras localizaciones del tubo digestivo, cuando comienza a considerarse como una entidad clínica independiente del resto de enfermedades eosinofílicas del tracto gastrointestinal (ATWOOD, S. 1993). La primera guía de consenso en relación con el diagnóstico y tratamiento de esta patología fue publicada en el año 2007 (FURUTA, G.T. 2007), y es en el año 2011 cuando tiene lugar su primera definición formal (LICAOURAS, C.A. 2011).

Considerado como un síndrome clínico-patológico debemos sospechar la EoE cuando nos encontramos ante un paciente con las características clínicas referidas anteriormente en donde se describe un número elevado de eosinófilos (al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento-100% sensibilidad y 96% especificidad- o 15 eosinófilos en 0,3 mm² o más de 60 en 1 mm²) en las muestras de biopsias esofágicas endoscópicas y en donde se hayan descartado otras causas conocidas de eosinofilia esofágica. El diagnóstico se realiza tras la combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos; sin observarse correlación entre hallazgos clínicos-endoscópicos y endoscópicos-histológicos, por lo que siempre es preciso la obtención de muestreo por biopsias para el diagnóstico y seguimiento. (DHAR, A. 2022).

A pesar de que endoscópicamente la mucosa puede presentar un aspecto normal, los hallazgos endoscópicos más frecuentes son palidez o eritema, edema y fragilidad de la mucosa, presencia de surcos longitudinales, anillos circunferenciales (“traquealización esofágica”) o la imagen de un punteado blanquecino que se asemeja a una candidiasis esofágica correspondiente con microabscesos eosinofílicos (WASIK, J. 2023).

Con el fin de agrupar adecuadamente los hallazgos endoscópicos, en el año 2012 se introdujo un sistema de clasificación denominado The EoE Endoscopic Reference Score (EREFS), en él se gradúan de 0 a 3 diferentes hallazgos endoscópicos como los anillos fijos, exudados, surcos longitudinales, edema o el grado de estenosis (HIRARO, I. 2013).

Debido a que la inflamación mural puede ser parcheada se recomienda al menos realizar 6 biopsias repartidas entre diferentes localizaciones, generalmente divididas a nivel proximal y a nivel distal. Del mismo modo se recomienda biopsiar tanto áreas de anormalidad macroscópica, principalmente zonas con exudados blanquecinos o surcos longitudinales, como áreas de aparente normalidad. Igualmente se recomienda realizar biopsias duodenales y gástricas con vistas a descartar gastroenteritis eosinofílica. Son signos también característicos la hiperplasia de la capa basal, dilatación de espacios intercelulares, la papilomatosis, esclerosis subepitelial y la presencia de los ya citados microabscesos eosinófilos superficiales (LUCENDO, A. J. 2017).

Aunque en las primeras descripciones se consideraban dos patologías excluyentes, en las últimas guías publicadas se acepta que la EoE y la ERGE pueden coexistir, independientemente o interactuando en el mismo paciente. Si bien su coexistencia puede ser meramente accidental, se han publicado varias interacciones posibles entre la ERGE y la EoE: La EoE puede agravar o causar la ERGE debido a un retraso en la eliminación del ácido tras el reflujo gastroesofágico, debido a los efectos de la remodelación tisular y la fibrosis subepitelial en el peristaltismo esofágico o bien por aumento de la permeabilidad de la mucosa esofágica, debido a sustancias citotóxicas liberadas por los eosinófilos. También es posible que el aumento de la permeabilidad de la mucosa debido a la ERGE predispone al desarrollo de la EoE, al permitir que los alérgenos alimentos penetren en la mucosa esofágica. (DAHR, A. 2022).

Debemos realizar el diagnóstico diferencial con otras causas conocidas de eosinofilia esofágica como las enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, hipersensibilidad a medicamentos, síndrome hipereosinofílico o enfermedad de Crohn.

Hay que reconocer que el creciente conocimiento de la esofagitis eosinofílica ha hecho que el retraso diagnóstico de 12,7 años antes de 2007 disminuyera a 0,7 años después de 2018. Se trata de un cambio importante, ya que un diagnóstico más precoz de la enfermedad puede ser asociado a una progresión más corta de la fibrosis esofágica. (NAVARRO, P. 2022).

Figura 2: Hallazgos endoscópicos inflamatorios en EoE. Enfermedad localizada: (A) exudados focales en esófago proximal, (B) exudados, surcos y edema en esófago distal y (C) exudados, surcos y edema en esófago medio. Enfermedad difusa: (D) exudados, surcos y edema, (E) marcados exudados y edema y (F) exudados, edemas y anillos. (DELLON, E.S. 2022).

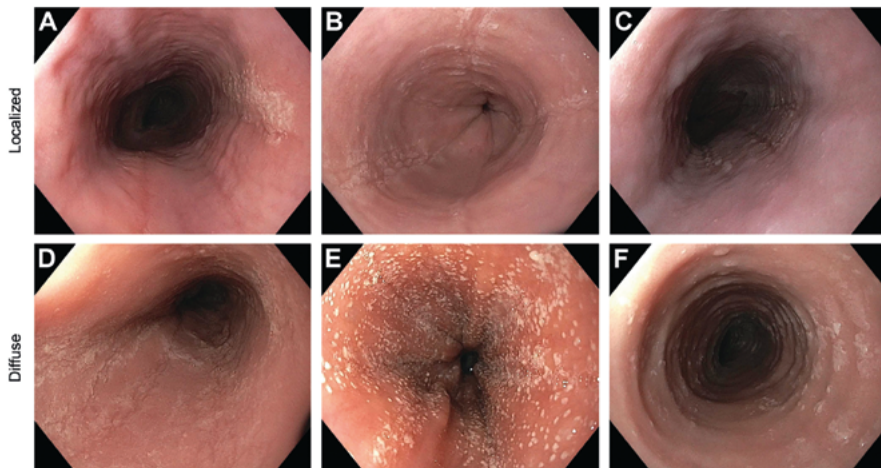
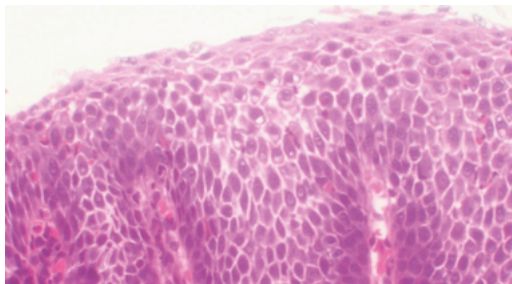


Figura 3. Muestra de mucosa esofágica en EoE. Se observan más de 15 eosinófilos por campo gran aumento, papilomatosis e hipertrofia de la capa basal. (LETRÁN, A. 2006).



7. Tratamiento

El tratamiento de la EoE puede dividirse en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Los tratamientos no farmacológicos incluyen las dietas restrictivas y los procedimientos esofágicos endoscópicos para el tratamiento de las complicaciones. El objetivo principal del tratamiento es eliminar la inflamación, es decir, obtener una disminución de los eosinófilos por debajo de 15 células por campo de gran aumento en las muestras y una imagen endoscópica normal del esófago.

7.1. Tratamientos dietéticos

El enfoque dietético empírico en la EoE consiste en eliminar de la dieta de los pacientes los alimentos asociados con la alergia alimentaria, independientemente de los resultados de las pruebas de alergia. Se ha comprobado que la llamada dieta de eliminación de seis alimentos (en inglés: 6-FED) (leche, trigo, huevo, soja, frutos secos, pescado/marisco) proporcionaba una remisión histológica de la EoE tras evitar los alimentos de hasta el 70%. (KAGALWALLA, A. F. 2006). Debido a que se ha podido comprobar el papel primordial patogénico de la leche y de los cereales con gluten seguidos de huevos, soja/legumbres se preconiza en la actualidad la dieta de eliminación de estos cuatro grupos de alimentos (4-FED), con una eficacia del 54-64% en términos de inducir la remisión clínico-histológica de la EoE. Igualmente es materia de estudio la utilidad de dieta de eliminación de dos grupos (2-FED) retirando leche y cereales con gluten e incluso la dieta exenta sólo de leche y derivados. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

7.2. Inhibidores de bomba de protones (IBP)

El uso de IBP en el tratamiento de la EoE ha sido uno de los mayores avances en la corta vida de la EoE. Desde el año 2006 son diversas las publicaciones que ponen de manifiesto la existencia de pacientes con características clínicas, endoscópicas e histológicas compatibles con EoE que muestran respuesta clinicopatológica al tratamiento con IBP. Estos fármacos, independientemente de sus propiedades antisecretoras, son capaces limitar la expresión génica esofágica de eotaxina-3 y otras citoquinas Th2 como la IL-5 e IL-3. También restauran la integridad de la

mucosa esofágica dañada y revierten la remodelación fibrosa restaurando las características fibróticas en la endoscopia. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

La dosis óptima en adultos es de 20-40 mg de omeprazol o una dosis equivalente dos veces al día durante 8 semanas, en niños 1-2 mg/kg. La dosis puede aumentarse si la respuesta es subóptima porque existe una relación dosis-respuesta. Igualmente se ha descrito que en los pacientes con EoE que responden a los IBP, el tratamiento a largo plazo es eficaz para mantener la remisión. (BARNI, S. 2021).

7.3. Corticoides tópicos deglutidos

Otro grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la EoE son los corticosteroides tópicos deglutidos. Con más de 1000 pacientes tratados en ensayos terapéuticos en todo el mundo se pueden considerar que estos fármacos son los mejor estudiados en la EoE. Su función en la EoE es modular el sistema inmunitario suprimiendo la respuesta inflamatoria, como la infiltración eosinofílica y la infiltración de células T. Los más usados son la Fluticasona y la Budesonida, que son los que han mostrado potencias comparables. Pero se utilizan en vehículos diferentes para depositarlos en la superficie esofágica: mientras que la Fluticasona se ha administrado principalmente a partir de inhaladores multidosis, gotas nasales o soluciones acuosas para nebulizadores, la Budesonida se ha aplicado sobre todo con soluciones viscosas y más recientemente con comprimidos bucodispersables. Comprimidos bucodispersables de Budesonida que proporcionaron una eficacia de casi el 100% en la consecución de la remisión histológica tras 2-6 semanas de tratamiento en pacientes adultos (LUCENDO, A.J. 2016). Ha sido aprobada por la agencia europea del medicamento como primer fármaco para el tratamiento de la EoE en pacientes adultos y está disponible en varios países europeo, en el nuestro, en la actualidad su financiación está restringida para los casos pacientes adultos no respondedores o refractarios a los IBP tras, al menos, 8 semanas de tratamiento con los mismos y dieta de eliminación, y (una o ambas de las siguientes condiciones): Fenotipo fibro-estenotante o pacientes con afectación moderada-grave. (CENTENO, G. 2022).

Los corticoides tópicos deglutidos parecen tener un perfil de seguridad favorable cuando se utilizan para tratar la EoE sin haberse descrito efectos secundarios graves a corto plazo (salvo infecciones micóticas generalmente asintomáticas y detectadas de forma incidental). En la actualidad es materia de debate sus efectos

inhibitorios sobre el cortisol sistémico cuando se usan a largo plazo y sobre todo en población pediátrica. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

7.4. Fármacos biológicos

Tras la escasa respuesta beneficiosa en los ensayos clínicos con los fármacos Omalizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que limita la actividad de los mastocitos uniéndose a la IgE), Mepolizumab y Reslizumab (bloqueantes de la unión de IL-5 a su receptor) son muy prometedores los resultados obtenidos por Dupilumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena alfa del receptor de IL-4 (IL-4R α), con una gran capacidad de inhibir la respuesta Th-2 (bloqueo IL-4/IL-13). (LAM, A.Y. 2022). Cabe mencionar que Dupilumab fue aprobado por la FDA en 2022 como el primer fármaco biológico para el tratamiento de la EoE en personas mayores de 12 años y con un peso mínimo de 40 kg. Una de las indicaciones de Dupilumab en la EoE, aparte de las enfermedades atópicas, es la forma grave de la enfermedad, es decir, los pacientes con estenosis esofágicas clínicamente significativas y aquellos con retraso del crecimiento o pérdida de peso debidos a la EoE. (ACEVES, S.S. 2022).

7.4. Tratamiento de las complicaciones

En los casos más graves, en donde es habitual la presencia de estenosis esofágicas, se plantea la dilatación del esófago como opción terapéutica. Sin embargo, a pesar del alivio inmediato, el efecto es sólo sintomático. (YOUNG, E. 2022).

8. Conclusiones

La EoE es una emergente enfermedad inflamatoria crónica del esófago asociada a una heterogeneidad clínica y molecular caracterizada por defectos de la barrera epitelial y una remodelación tisular que conduce a una disfunción esofágica progresiva. Aunque la etiopatogenia exacta de la EoE aún no se conoce, la mayor aprobación de fármacos para su tratamiento aumenta las posibilidades de éxito terapéutico. Se necesitarán estudios prospectivos para seguir definiendo cómo las intervenciones terapéuticas específicas modulan la patogénesis de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Figura 4: Dosis inicial de esteroides tópicos deglutidos para tratar la esofagitis eosinofílica. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

| Drug | Target population | Induction dosing (usually divided doses) | Maintenance dosing (usually divided doses) |
|--|--------------------------|---|---|
| Fluticasone propionate ^a | Children | 880–1760 µg/day | 440–880 µg/day |
| | Adults | 1760 µg/day | 880–1760 µg/day |
| Fluticasone propionate suspension ^b | Adults | 2000–4000 µg/day | Not reported |
| Budesonide viscous solution ^c | Children ^d | 1–2 mg/day | 1 mg/day |
| | Adults | 2–4 mg/day | 2 mg/day |
| Budesonide orodispersible tablet ^e | Adults | 2 mg/day | 1 mg/day |
| Mometasone furoate | Adults | 800 µg/day ^f | Not reported |
| Mometasone viscous suspension ^g | Children | 750–1500 µg/day, depending on patient's height | Not reported |
| Beclomethasone dipropionate ^h | Adults | 320 µg/day | Not reported |

^aIf an inhaler is used, the patient should be instructed to puff the medication into their mouth during a breath hold. Regardless of the form of administration (nebulized or swallowed nasal drops), patients should fast at least 30–60 min after medication in order to minimize esophageal drug clearance.

^bThe medication was formulated as a viscous suspension by mixing powdered fluticasone with a hydroxypropyl methylcellulose gel at a concentration of 1 mg/8 ml.

^cOral viscous budesonide preparation consists of mixing 1–2 mg budesonide with 5 mg of sucralose or similar.

^dSpecific doses in children will be determined by age, height, or weight.

^eAvailable in several European countries, the daily dose is divided into two doses.

^fFour doses of 50 µg applied orally by spray four times daily.

^gA 150 mg/ml suspension is composed of powder forms of mometasone furoate, hydroxypropyl methylcellulose, potassium sorbate, citric acid, stevia, sodium benzoate, and liquid flavoring agent.

^hProvided at inhalation aerosol 80 µg per puff; two puffs swallowed twice a day.

Figura 5: Propuesta de manejo de EoE.
(WASIK, J. 2023).

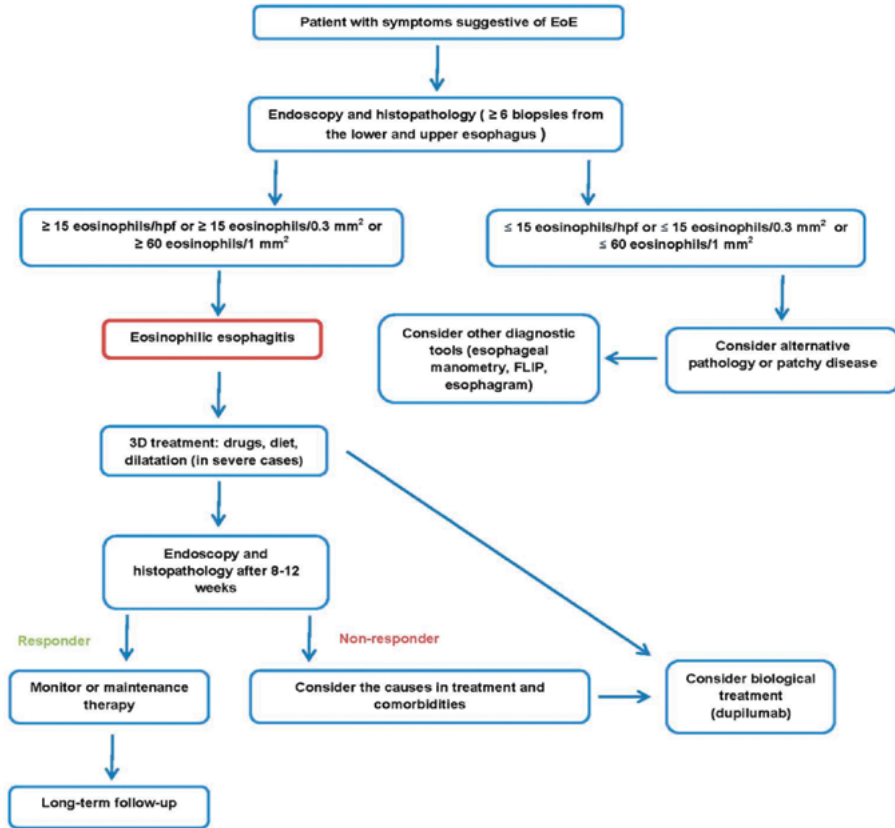
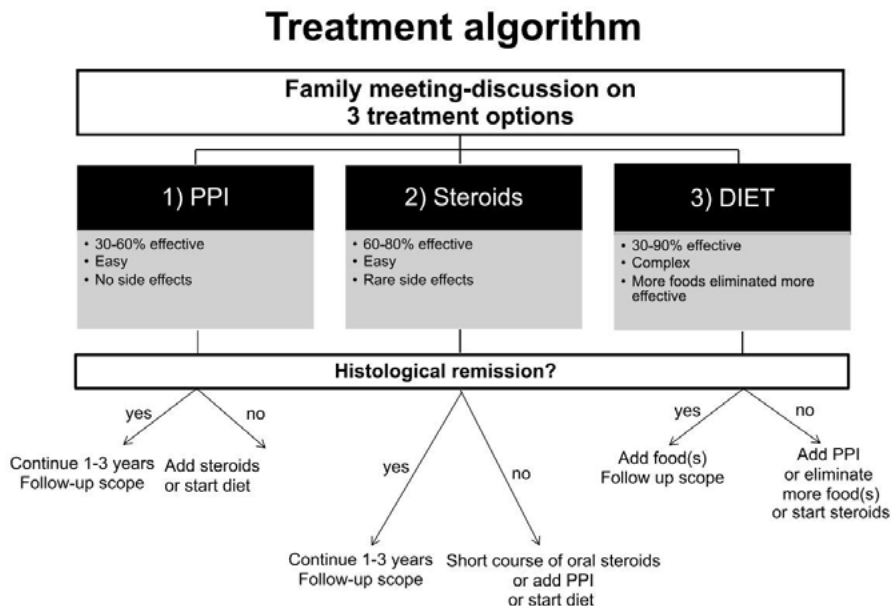


Figura 6: Algoritmo clínico práctico de EoE en pediatría.
(BARNI, S. 2021).



9. Bibliografía

- 1) ACEVES, S. S. et al. (2022). «Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis: A yardstick», *Ann. Allergy Asthma Immunol.* [Online] 130 (3), pp. 371–378
- 2) ARIAS, A. et al. (2019). «Molecular basis and cellular mechanisms of eosinophilic esophagitis for the clinical practice», *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* [Online] 13 (2), pp. 99–117.
- 3) ARIAS-GONZÁLEZ L. et al. (2024). «Fibrous Remodeling in Eosinophilic Esophagitis: Clinical Facts and Pathophysiological Uncertainties», *J. Mol. Sci* [Online] 25, pp. 927
- 4) ATTWOOD, S. et al. (1993). «Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome», *Digest Dis Sci.* [Online] 38 (1), pp.109-119.

- 5) BARNI, S. et al. (2021). «Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician», *Italian Journal or Pediatrics*. [Online] 47(1), pp. 230.
- 6) BIEDERMANN, L. et al. (2021). «Eosinophilic esophagitis-establish facts and new horizons», *Seminars in immunopathology*. [Online] 43 (3), pp. 319-335.
- 7) DELLON, E. S. (2022). «A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions», *Gastroenterology*. [Online] 163(1): pp. 59–76.
- 8) DE ROOIJ, W. E. et al. (2021). «Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort», *Neurogastroenterol. Motil.* [Online] 33 (7), pp. 14072
- 9) DHAR, A. et al. (2022). «British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults», *Gut* . [Online] 71 (8), pp. 1459–1487
- 10) DOBBINS, J. W. et al. (1977). «Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement», *Gastroenterology*. [Online] 72 (6), pp. 1312-1316.
- 11) FEO-ORTEGA, S. et al. (2022). «Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician», *Ther Adv Gastroenterol* [Online] 15, pp.1-19.
- 12) FOGG, M. et al. (2003). «Pollen and eosinophilic esophagitis», *J Allergy Clin Immunol* [Online] 112 (4), pp. 796-797.
- 13) FUJIWARA, Y. (2009). «Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis», *J. Gastroenterol.* [Online], 55 (9), pp. 833–845.
- 14) FURUTA, G.T. et al. (2007). «Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systemic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment», *Gastroenterology*. [Online] 133 (4), pp. 1342-1363.
- 15) CENTENO G. (2022). «Informe de Posicionamiento Terapéutico de budesónida comprimidos bucodispersables (Jorveza®) en el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis eosinofílica» URL: Información sobre la reunión del 8 de Julio de 2013 (aemps.gob.es). [15/01/2024]
- 16) HIRANO, I. et al (2013). «Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system», *Gut*. [Online] 62 (4), pp. 489–495.

- 17) KAGALWALLA, A.F. et al (2006) «Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis», *Clin Gastroenterol Hepatol*. [Online] 4(9), pp. 1097–1102.
- 18) KELLY, K. J. et al (1995). «Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula», *Gastroenterology*. [Online] 109 (5), pp. 1503-1512.
- 19) LAM, A. Y. et al (2022). «Eosinophilic esophagitis: New molecules, better life?», *Current Opinion in Pharmacology*. [Online] 63, pp. 102183.
- 20) LETRÁN, A. et al (2006). «Esofagitis eosinofílica. ¿Cuándo debemos sospecharla?», *Pediátrika*. [Online] 26(3), pp. 69-74..
- 21) LIACOURAS, C. A. et al. (2011). «Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults», *J Allergy Clin Immunol*. [Online] 128 (1), pp. 3-20.
- 22) LIPOWSKA, A. M. et al (2018). «Demographic Features of Eosinophilic Esophagitis», *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* [Online] 28 (1), pp. 27–33.
- 23) LUCENDO, A. J. et al (2017). «Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults», *United European Gastroenterology Journal*. [Online] 5(3), pp. 335–358.
- 24) LUCENDO, A. J. et al (2016). «Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial», *Gastroenterology*. [Online] 157(1), pp. 74–86.
- 25) LUCENDO, A. J. et al (2013). «Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease», *J Allergy Clin Immunol*. [Online] 131(3), pp. 797-804.
- 26) MISHRA, A. et al (2001). «An etiological role for aeroallergen and eosinophils in experimental esophagitis», *J Clin Invest* [Online] 107 (1), pp. 83-90.
- 27) NAVARRO, P. et al (2019). «Systematic review with meta-analysis: The growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies», *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Online] 49 (9), pp.1116–1125.
- 28) NAVARRO, P. et al (2022). «Accurate and timely diagnosis of Eosinophilic Esophagitis improves over time in Europe. An analysis of the EoE

- CONNECT Registry», *United Eur. Gastroenterol. J.* [Online] 10 (5), pp. 507–517.
- 29) NOEL, R. J. et al. (2004). «Eosinophilic esophagitis», *N Engl J Med.* [Online] 351 (9), pp. 940-941.
- 30) RAJAN, J. et al. (2016). «Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids», *J Allergy Clin Immunol.* [Online] 137 (1), pp.147–156.
- 31) REED, C.C. et al. (2019). «Eosinophilic esophagitis», *Med Clin North Am.* [Online] 103 (1), pp. 29-42.
- 32) UNDERWOOD, B. et al (2023). «Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis», *Ann Allergy Asthma Immunol.* [Online] 130(1), pp. 28–39
- 33) WASIK, J. et al (2023). «Eosinophilic Esophagitis-What we know so far?», *J. Clin.Med.* [Online] 12 (6), pp. 2259.
- 34) WILSON, J.M. et al (2020). «The Role of Food Allergy in Eosinophilic Esophagitis», *J. Asthma Allergy.* [Online] 13, pp. 679–688.
- 35) YOUNG, E. et al (2022). «Pathophysiology of Dysphagia in Eosinophilic Esophagitis: Causes, Consequences, and Management», *Dig. Dis. Sci.* [Online] 67 (4), pp. 1101–1115.

CAPÍTULO 8

INTOLERANCIA O ALERGIA A LOS ALIMENTOS: UNA CONFUSIÓN FRECUENTE

PEDRO OJEDA FERNÁNDEZ

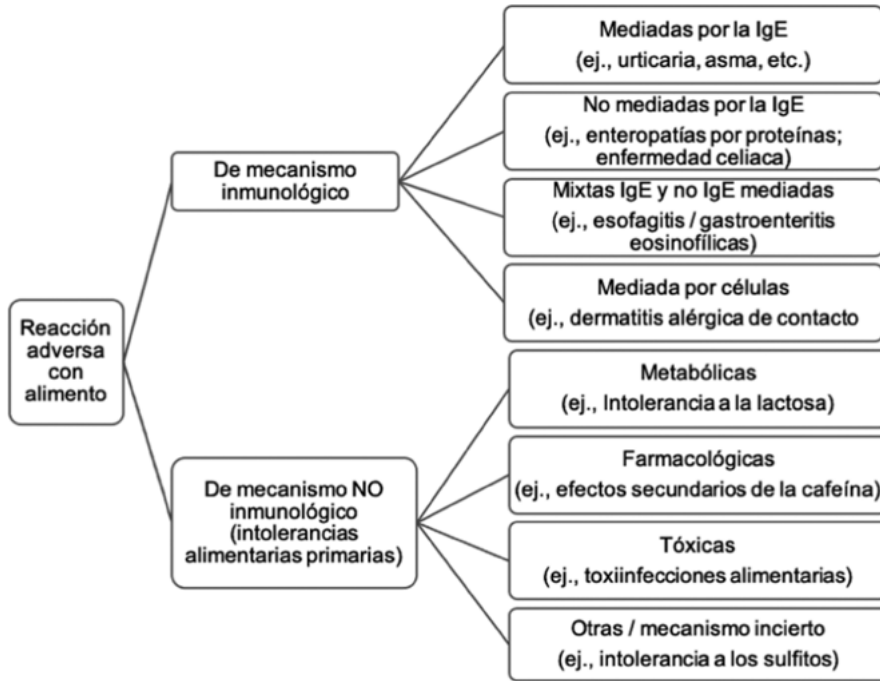
Alergólogo en la Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda

1. Introducción

Las reacciones adversas a los alimentos son frecuentes, habiéndose estimado en diversos estudios poblacionales entre una quinta a una tercera parte de las personas encuestadas las que manifiestan algún tipo de alergia o intolerancia a los alimentos (SCHÄFER T 2001 y ZUBERBIER T 2004). Los mecanismos patogénicos conocidos inductores de reacciones adversas con alimentos se han clasificado en tóxicos y no tóxicos y estos, a su vez, con una base inmunológica o no (Fig. 1). Por consenso, se consideran intolerancias a los alimentos aquellas reacciones sin base inmunológica.

Aunque las reacciones alérgicas clásicas mediadas por la inmunoglobulina E (Ig E) presentan unos síntomas bastante típicos, en las reacciones inmunitarias no mediadas por la Ig E y en muchas de las intolerancias alimentarias, la presentación clínica puede ser muy similar, lo que plantea dificultades en el diagnóstico diferencial.

Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas por alimentos.
Modificado de BOYCE JA et al 2011.



2. Mecanismos etiopatogénicos

2.1. Alergia alimentaria por hipersensibilidad inmediata

La reacción alérgica típica está mediada por la inmunoglobulina E (Ig E) generada por las células plasmáticas y dirigida frente a alérgenos específicos. Los alérgenos son, la mayor parte de las veces estructuras proteicas, en ocasiones en su conformación tridimensional o, la mayor parte de las veces, fragmentos peptídicos de una proteína. En algunas entidades, como la alergia al antígeno galactosa-alfa-1-galactosa, pueden ser antígenos carbohidratados.

La alergia mediada por la Ig E consta de dos fases principales: a) un período de sensibilización o latencia, durante el cual se generan Ig E específicas frente a un alérgeno concreto, pero sin llegar a generarse reactividad clínica; y b) el período reactivo; la exposición al alimento alergénico a través de la piel o las mucosas permitirá el reconocimiento por parte de la Ig E específica unida a la membrana de principalmente mastocitos y basófilos, con la consiguiente liberación por parte de estas células de mediadores inflamatorios y la inducción de los síntomas y signos de la reacción alérgica.

Una máxima de las reacciones de hipersensibilidad es que el sistema inmunitario no puede reaccionar a un alimento que se consume por primera vez, puesto que primero debe haber una exposición reiterada para que se produzca la sensibilización. Sin embargo, **en ocasiones, una reacción alérgica puede ocurrir con la primera toma de un alimento.** Esto puede ocurrir porque haya habido una exposición previa a proteínas del alimento, por ejemplo, en los lactantes, a través de la lactancia materna o bien a través de la piel, principalmente en lactantes y niños pequeños con dermatitis atópica de moderada a grave en la que la alteración de la barrera cutánea permite la sensibilización transdérmica a los alérgenos; también podría ser por exposición oral a alérgenos «ocultos» en otros alimentos. Aunque todavía sigue siendo un tema controvertido, se especula con la posibilidad de la sensibilización a alérgenos alimentarios durante la etapa intrauterina (HOPP RJ et al 2021).

2.2. Reacciones inmunitarias a los alimentos no mediadas por la IgE

Existen otros tipos de respuestas inmunitarias a antígenos alimentarios que generan entidades clínicas distintas de la hipersensibilidad inmediata. Por ejemplo, en la enfermedad celíaca antígenos peptídicos del gluten son procesados por la transglutaminasa intestinal. Estos antígenos son captados por células presentadoras de antígeno y, en individuos genéticamente predispuestos (portadores de HLA DQ2 o HLA-DQ8), se genera la sensibilización de linfocitos T que, a su vez, generarán anticuerpos y una activación celular responsables del daño tisular intestinal.

En relación con el gluten, en los últimos años se ha descrito la sensibilidad al gluten no celiaca, cuyos mecanismos patogénicos no están del todo claros, especulándose que, en parte, podría haber una reacción de base inmunitaria frente a los inhibidores de la tripsina y de la amilasa (ATI). En estos casos, la tasa

de pacientes que presentan marcadores genéticos de riesgo para la enfermedad celíaca es más baja (50%) y la serología de anticuerpos para enfermedad celíaca es negativa, pudiendo observarse, no obstante, alteraciones histológicas Marsh grado I en las biopsias intestinales (CATASSI, C. 2015).

En las enteropatías inducidas por proteínas alimentarias, además de una activación del sistema inmunitario aún no completamente comprendida, existe una activación de vías neurogénicas serotoninérgicas responsables de los cuadros de vómitos o diarrea profusos que se observan en estos pacientes.

En las esofagitis o las gastroenteritis eosinofílicas se genera un infiltrado inflamatorio de eosinófilos en las mucosas. En una proporción considerable de los casos, se pueden detectar títulos, incluso bajos, de Ig E frente a uno o varios alimentos y las dietas de eliminación de estos alimentos pueden conllevar la resolución de la eosinofilia tisular.

Por último, particularmente frecuente en manipuladores de alimentos, se pueden dar cuadros de dermatitis por exposición reiterada a alérgenos aerotransportados con la consiguiente sensibilización que generará una inflamación de la dermis por mecanismos de hipersensibilidad celular. También en el ámbito laboral hay que estar atentos a la posibilidad de desarrollar asma por inhalación de alérgenos alimentarios aerotransportados, siendo típica el asma del panadero por sensibilización Ig E a proteínas o enzimas contenidas en las harinas.

2.3. Reacciones no inmunitarias

Los mecanismos implicados en las reacciones de intolerancias alimentarias pueden ser muy diversos como: deficiencias enzimáticas de grado variable como en la intolerancia a la lactosa (déficit de lactasa), la histaminosis no alérgica (déficit de diaminooxidasa), fructosemia familiar (déficit de aldolasa B hepática); defectos en los transportadores de azúcares intraluminales GLUT5 o GLUT2 de los enterocitos, en la intolerancia a la fructosa; efectos farmacológicos propios de un alimento (p. ej., intoxicación por cafeína, intoxicación por exceso de histamina por ingesta de pescados escómbridos); efectos de toxinas bacterianas en las toxiinfecciones alimentarias; o mecanismos no aclarados, como la intolerancia a los sulfitos.

3. Presentación clínica de la alergia alimentaria clásica y de las principales intolerancias alimentarias

En la Tabla 1 se muestran las principales características que ayudan a diferenciar una reacción alérgica de una intolerancia alimentaria, ya sea ésta de base inmunológica o no.

Tabla 1. Diferencias entre alergias e intolerancias alimentarias.

| Alergias | Características | Intolerancias |
|---|--|--|
| Tracto GI: alto y bajo Piel y mucosas Ap. Respiratorio Sist. Cardiovascular Sist. Neurológico | Órganos afectados | Tracto gastrointestinal Piel Otros con menor frecuencia y dependiendo del tipo de intolerancia |
| SÍ | Período de sensibilización | NO |
| Inmediato (minutos) a retardado (unas pocas horas) | Inicio de los síntomas desde la exposición al alimento causal | Por lo general, de retardado (horas) a muy retardado (días; semanas) |
| Rápida | Resolución tras el cese de la exposición | De lenta a muy lenta |
| Riesgo vital inmediato si se presenta como anafilaxia o edema de glotis | ¿Existe riesgo vital? | Riesgo vital nulo a escaso, a largo plazo. |

Por lo general, en las reacciones alérgicas la aparición de los síntomas suele ocurrir en los primeros 60 minutos de la ingesta del alimento ofensor. Lo habitual es que, cuanto mayor sea el grado de sensibilización del paciente alérgico, menor será la cantidad de alimento necesaria para inducir la reacción, bastando incluso mínimas dosis (trazas), y más rápidamente se instaurarán los síntomas. Además, como se verá más adelante, en las reacciones de hipersensibilidad inmediata es frecuente que haya afectación de varios órganos/sistemas simultáneamente, pudiendo asociarse una afectación cardiovascular con la aparición de un *shock* anafiláctico que puede ser potencialmente mortal. En cuanto a su resolución, ésta suele ser al poco tiempo de su inicio, ya sea de forma espontánea si la reacción fue leve, o con tratamiento.

Por el contrario, tanto en las reacciones de base inmunitaria como en las intolerancias, los síntomas son de aparición más lenta, por lo general pasadas 1 a 2 horas de la ingesta del alimento o más y, en la mayor parte de los casos, la afectación predominante suele ser gastrointestinal, pudiendo existir, no obstante, afectación extradigestiva en algunas entidades, como se verá más adelante. También, contrariamente a las reacciones típicamente alérgicas, las reacciones de intolerancia suelen remitir por sí solas en la mayoría de las ocasiones, pero su resolución es lenta, pudiendo tardar hasta varias horas a un día en remitir por completo. En raras ocasiones, una reacción de intolerancia puede entrañar un riesgo vital. Sin embargo, éste sí que debe ser tenido en cuenta, por la generación de un shock hipovolémico, en los cuadros graves de enterocolitis inducidas por proteínas alimentarias o en la fructosemia familiar, por vómitos o diarreas incoercibles.

3.1. Síntomas y signos de las reacciones alérgicas por hipersensibilidad inmediata

Como se ha mencionado, es frecuente que las reacciones alérgicas impliquen varios órganos/sistemas y, salvo en las algunas entidades concretas, la relación causal con la ingesta de un alimento es bastante evidente y, por lo general, bastan pequeñas cantidades del alimento ofensor para inducir la respuesta alérgica.

- La **afectación de la piel y las mucosas** ocurre en aproximadamente un 60% de los casos (DE LA HOZ B. 2015) y puede ser diversa como prurito cutáneo localizado o generalizado, orofaríngeo, ótico, nasal, ocular, acompañado o no de eritema o aparición de habones o angioedema de

partes blandas (párpados, labios, etc.). Aunque la urticaria generalizada es muy alarmante e inquietante para el paciente, si ocurre por sí sola, no asociada a otros sistemas, no reviste gravedad.

- La **afectación del tracto digestivo** también suele ser frecuente (aproximadamente el 55% de los casos) y su intensidad y extensión se correlacionan con la gravedad de la reacción. Así, las reacciones leves suelen limitarse a prurito orofaríngeo o un leve dolor abdominal, mientras que en las reacciones más intensas van sumándose síntomas como dolor abdominal epigástrico o de tipo retortijón de intensidad creciente, vómitos e incluso diarrea. La pérdida del control del esfínter anal es un signo de la instauración de una reacción anafiláctica grave.
- El tercer sistema en verse afectado, en orden de frecuencia, es el **aparato respiratorio** (10% de los casos) con reacciones leves de rinitis, hasta afectación bronquial que puede manifestarse como tos seca, con o sin sibilancias, disnea y opresión torácica. Una situación de riesgo vital es el **edema de las cuerdas vocales o de la glotis**, cuyos síntomas iniciales pueden ser la disfonía o afonía, seguidas del estridor y la disnea laríngea, lo que **constituye una emergencia médica**.
- Las reacciones anafilácticas (afectación de dos o más órganos/sistemas simultánea o secuencialmente) pueden ocurrir hasta en el 10-15% de los casos y siempre existe el riesgo de asociar **afectación cardiovascular con la posibilidad de instauración de un shock anafiláctico de riesgo vital**. Las manifestaciones iniciales pueden ser mareo o lasitud, incapacidad de mantenerse erguido y, en los casos más graves, presíncope o síncope.
- En una reacción sistémica, también puede haber **síntomas neurológicos** como la confusión o letargia, la pérdida del control de esfínteres e incluso una crisis comicial.

3.2. Síntomas y signos de las reacciones inmunitarias no alérgicas y de las reacciones de intolerancia

El paciente que consulta por sospecha de intolerancias a alimentos se queja de una serie de síntomas digestivos y extradigestivos, que a veces relaciona claramente con alimentos concretos y otras veces no. Muchos de estos síntomas se solapan en las distintas intolerancias.

Los síntomas más frecuentes son:

- Digestivos: meteorismo, hinchazón intestinal, dolor abdominal, pirosis, cambio de ritmo intestinal, cambio del aspecto y de la frecuencia de las deposiciones, eructos, flatulencias, etc.
- Extradigestivos: migrañas, mareos, astenia, alteraciones del sueño, taquicardias, picores, urticaria, rubeosis facial, dolores musculares/articulares, dismenorrea, a veces asocian rinitis y problemas de concentración, conocido como «*brain fog*» o neblina mental.

Conviene detenerse en las distintas entidades más frecuentes y/o relevantes:

3.2.1. Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es muy prevalente en nuestro medio, estimándose entre 1/100 a 1/250 personas de la población general en nuestro país y puede manifestarse en distintos grados de intensidad. Por ello, los síntomas digestivos pueden variar desde distensión abdominal, leve dolorimiento abdominal a episodios de diarrea crónica o crisis celíaca; y es frecuente que se asocien síntomas y alteraciones extradigestivos muy variados, como afectación cutánea (dermatitis herpetiforme), anemia ferropénica, talla y peso bajos, descalcificación ósea, afectación neurológica (mielopatía, ataxia, etc.), sólo por mencionar algunas (POLANCO I et al. 2018).

3.2.2. Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

Esta entidad, de aparición más frecuentemente en lactantes o la primera infancia, puede manifestarse de forma aguda, en la forma de vómitos reiterados, a veces con diarrea, a las 2-3 horas de haber ingerido el alimento implicado, más habitualmente la leche, el huevo, o el trigo. Como se ha mencionado, en los lactantes esta situación puede llevar rápidamente a una situación de shock hipovolémico. También pueda haber diarrea con presencia de moco o sangre. De no diagnosticarse, puede evolucionar a su forma crónica con diarrea persistente, irritabilidad, falta de medro, etc.

3.2.3. Esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica de tipo alérgico es una afectación eosinofílica del esófago con una prevalencia estimada del 2-3% de la población general y cuya evolución puede cursar asintomática en muchos casos hasta que ocurre un

episodio de impactación de alimentos en el esófago. Dependiendo de la edad del paciente, y por tanto de su capacidad de expresar los síntomas, puede cursar con inapetencia o rechazo de los alimentos, vómitos, dolor epigástrico o retroesternal o interescapular con la ingesta de alimentos, hasta una clara sensación disfágica. Estos síntomas pueden discurrir a lo largo de meses o años antes de establecerse el diagnóstico.

3.2.4. Intolerancia a la lactosa

Los síntomas de la intolerancia a la lactosa consisten en sensación de plenitud, distensión abdominal, meteorismo, a veces con retortijones, a los 60-120 minutos de la ingesta de alimentos con lactosa, habitualmente en dosis de moderadas a elevadas. Si el cuadro es más intenso puede haber diarrea explosiva.

3.2.5. Intolerancia (malabsorción) a la fructosa/sorbitol

Los síntomas de la intolerancia a la fructosa/sorbitol son similares a los de una intolerancia a la lactosa, pero ocurren con alimentos que contienen fructosa o sorbitol (frutas, verduras, alimentos procesados industrialmente, golosinas, dentífricos, etc.). Al contrario que con la intolerancia a la lactosa, al ser mayor el número de alimentos que contienen fructosa o sorbitol, a la persona que padece este cuadro clínico le resulta mucho más complicado asociar sus síntomas con alimentos concretos.

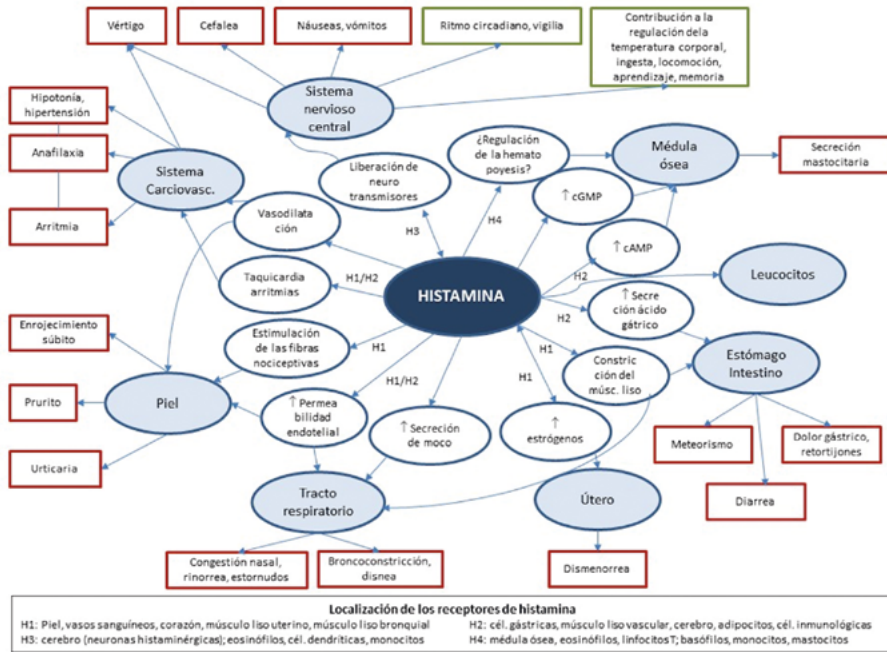
3.2.6. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado se trata de una concentración excesiva de bacterias en el intestino delgado (más de 1.000 ufc/ml) y no es en sí una intolerancia alimentaria. Sin embargo, estas bacterias intestinales en exceso compiten con los enterocitos por la absorción de azúcares procedentes de la dieta, metabolizándolos en un proceso de fermentación, lo cual genera gases y productos metabólicos. Esto conlleva la aparición de gases, distensión abdominal y alteración del tránsito intestinal con estreñimiento o diarrea, o alternancia de ambos. En los casos de evolución crónica, pueden asociarse síntomas extradigestivos como aturdimiento, astenia, mialgias, cefaleas, etc. Al paciente también le resulta complicado establecer un alimento causal puesto que son muchos los alimentos que contienen azúcares fermentables de forma natural o añadidos industrialmente.

3.2.7. Patologías asociadas a la histamina no mediadas por IgE: intolerancia a la histamina, histaminosis no alérgica; escombroidosis

La histamina es una amina biógena que actúa como neurotransmisor en muchos tejidos y por tanto su concentración en exceso puede generar una miríada de síntomas (Fig. 2).

Figura 2. Efectos de la histamina en los diversos órganos y sistemas y síntomas asociados con el exceso de histamina circulante Modificado de MAINTZ, L., & NOVAK, N. 2007.



La histamina puede proceder de múltiples fuentes como generación endógena en células de los sistemas inmunitario y nervioso y células enterocromafines, en el tracto digestivo por bacterias intestinales con capacidad enzimática histidina descarboxilasa (que transforma la histidina de proteínas en histamina) o en alimentos liberadores de histamina o con un contenido elevado en histamina de forma natural (Tabla 2) o por mala conservación (p. ej., pescados escómbridos).

La enzima que se encarga del catabolismo de la histamina extracelular es la diaminoxidasa y está muy presente en el tracto digestivo, los riñones y el útero. La alteración de la concentración y/o función esta enzima puede ocurrir de forma

Tabla 2. Alimentos liberadores o con alto contenido de histamina.

| A) Alimentos liberadores de histamina endógena | | |
|---|----------------|---------------------|
| Papaya | Kiwi | Mariscos |
| Piña | Clara de huevo | Pescados azules |
| Fresas | Frutos secos | Carne de cerdo |
| Tomate | | Bebidas alcohólicas |
| Chocolate | | |
| B) Alimentos con alto contenido de histamina exógena (contenido de histamina en mg/kg) | | |
| Aguacate (23) | | |
| Berenjena (26) | | |
| Espinacas (20-30) | | |
| Col fermentada (Chucrut) (10-200) | | |
| Carnes curadas (embutidos) (350) | | |
| Salchichas (50) | | |
| Leche pasteurizada (162) | | |
| Queso de cabra (87) | | |
| Queso curado (162) | | |
| Queso emmental (500) | | |
| Queso rallado (550) | | |
| Queso roquefort (2000) | | |
| Pescado azul (1500) | | |
| Pescado congelado (894) | | |
| Derivados de soja (2.300) | | |
| Vinagre (500) | | |
| Vinagre de sidra (20) | | |
| Vino, cervezas (21) | | |
| Champagne (67) | | |

Tabla 3. Fármacos capaces de inhibir la actividad de la diaminoxidasa (DAO).

| GRUPO | PRINCIPIO ACTIVO |
|-----------------------|--|
| Analgésicos | Metamizol, Morfina |
| Antiinflamatorios | Aspirina, Diclofenaco; Naproxeno, Ketoprofeno, Indometacina |
| Antihistamínicos | Difenhidramina, Cimetidina, Prometazina |
| Antiarrítmicos | Quinidina, Propafenona |
| Antiasmáticos | Aminofilina, Teofilina |
| Antibióticos | Ácido clavulánico, Cefotiam, Cefiroxina, Cicloserina, Cloroquina, Framicetina, Pentamicina |
| Antidepresivos | Amitriptilina, Tranilcipromina |
| Antihipertensivos | Dihidralazina, Verapamilo |
| Anti-reumáticos | Acemetacina |
| Antisépticos | Acriflavina |
| Antituberculoso | Isoniazida |
| Cardiotónicos | Dobutamina |
| Diuréticos | Amiloride, Furosemida |
| Mucolíticos | Acetilcisteína, Ambroxol |
| Neurolépticos | Haloperidol |
| Procinéticos | Metoclopramida |
| Tranquilizantes | Diazepam, Bromazepam |
| Relajantes musculares | Pancuronio, Alcuronio, D-Tubocuranina |

primaria (por mutaciones de nucleótido único en el gen AOC1); de forma secundaria a enfermedades intestinales inflamatorias; o por un bloqueo de la actividad enzimática por la ingesta de alcohol o diversos fármacos (Tabla 3).

La histaminosis no alérgica puede confundirse con una reacción alérgica puesto que los síntomas ocurren al cabo entre una o dos horas de la ingesta de alimentos ricos en histamina y son similares, con prurito cutáneo o urticaria, angioedema, rinitis, retortijones, a veces diarrea. **El estudio alergológico negativo**

frente a los alimentos implicados nos debería hacer sospechar este cuadro clínico, sobre todo si en la reacción concurrieron otros factores bloqueantes de la enzima DAO como la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o alcohol, o si aparecen otros síntomas atípicos en las reacciones alérgicas como migraña o taquicardias.

4. Métodos diagnósticos

La historia clínica detallada es esencial en el abordaje diagnóstico de las alergias y las intolerancias alimentarias, incluyendo una anamnesis exhaustiva por órganos y aparatos puesto que, de esta manera, se puede extraer información de síntomas y signos de distintas localizaciones a los que quizás el paciente no ha prestado atención.

Además, será necesario recabar información sobre los alimentos ingeridos y su modo de elaboración o procesado, así como posibles fuentes de alérgenos ocultos; el tiempo transcurrido entre la ingesta del alimento y el inicio de la reacción; el tiempo de resolución de la misma y si se precisó tratamiento; los síntomas y signos ocurridos y su intensidad; la presencia de posibles factores potenciadores o facilitadores de la reacción (alcohol, esfuerzo físico, condiciones ambientales y exposición a alérgenos ambientales, estrés, toma concomitante o en las horas previas de medicamentos, momento del ciclo menstrual en mujeres en edad fértil, etc.).

De igual modo, los antecedentes personales y familiares nos pueden poner sobre la pista de una mayor predisposición alérgica o de la presencia en la familia de enfermedades con una clara carga genética como la enfermedad celíaca, la intolerancia primaria a la lactosa o el déficit primario de diaminoxidasa.

Con la información recabada, se orientará el estudio diagnóstico a realizar. En el caso de una sospecha clara de una reacción alérgica, se programará la realización de pruebas cutáneas con el/los alimentos/s implicados y la determinación de Ig E específica y, llegado el caso, la realización de pruebas de exposición oral controlada (PEOC) con el alimento sospechado para confirmar o descartar su implicación en la reacción. En este sentido, conviene resaltar que una PEOC puede ser negativa si no se reproducen las condiciones implicadas en una reacción alérgica cuando, además de la sensibilización al alimento, son necesarios cofactores para desencadenarla, como el esfuerzo físico, la toma de AINE, el estrés, etc.

Como se ha comentado, las reacciones debidas a una histaminosis pueden simular una reacción alérgica. En estos casos, el estudio alergológico con los alimentos implicados será típicamente negativo lo que debería motivar descartar la posibilidad de una deficiencia de la diaminoxidasa con la medición de los niveles plasmáticos de la enzima, además de la realización del estudio de mutaciones SNP en el gen AOC1 que codifica para la enzima. En la experiencia del autor, hasta un 30% de pacientes con síntomas de histaminosis no alérgica pueden tener unos valores normales de la enzima DAO en plasma y, aun así, presentar mutaciones genéticas que condicionen una función deficitaria de la enzima.

En el caso de las intolerancias y reacciones inmunológicas no inmediatas, la realización de pruebas diagnósticas vendrá orientada por la anamnesis, la edad del paciente y los antecedentes familiares.

Dado que los síntomas de las intolerancias y de algunas patologías inmunitarias se solapan enormemente y la alta prevalencia de la enfermedad celíaca, es prácticamente obligada la realización del pertinente *screening* serológico. En el caso de que la sospecha de esta entidad sea alta, el estudio genético es perentorio. La biopsia duodenal con toma de muestras en varias localizaciones, estando el paciente con una ingesta regular de cereales con gluten, es la prueba de referencia para establecer el diagnóstico de enfermedad celíaca. Sin embargo, los consensos de expertos permiten obviar la realización de la biopsia intestinal en pacientes pediátricos si concurren estas tres condiciones (HUSBY S 2012):

- pacientes claramente sintomáticos y ...
- con niveles de anticuerpos anti-trasglutaminasa2 ≥ 10 veces el valor de referencia en dos momentos distintos, verificados por anti-EmA, y ...
- la presencia de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o HLA DQ8 en el estudio genético.

La esofagitis y las gastroenteritis eosinofílicas requerirán la confirmación mediante la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias, objetivándose el infiltrado de la mucosa con más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Es obligada la realización de un estudio alergológico frente a un panel de alérgenos alimentarios y ambientales dada la alta asociación entre sensibilización a este tipo de alérgenos y el desarrollo de la enfermedad.

El diagnóstico de las enterocolitis por proteínas alimentarias se basa, fundamentalmente, en la historia clínica sugestiva y un estudio de IgE específicas negativas a los alimentos implicados.

En los cuadros en los que se sospechen intolerancias a azúcares (lactosa, fructosa, trehalosa) es imprescindible, además, descartar la posibilidad de un sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado dado que los síntomas entre todas estas entidades son prácticamente muy similares. Por ello, estaría indicado realizar las pruebas de aire exhalado tras sobrecarga oral con los azúcares específicos y con la lactulosa/lactitol (test de sobrecrecimiento bacteriano) para afinar en el diagnóstico.

5. Tratamiento

El elemento común en **el abordaje terapéutico de las alergias y las intolerancias alimentarias** es que éste **debe ser personalizado**.

En el caso de una alergia alimentaria mediada por la Ig E, la recomendación general es la EVITACIÓN DEL ALIMENTO OFENSOR, así como la de aquellos otros alimentos que pudieran contenerlo. Esto es particularmente esencial en aquellos pacientes con reacciones sistémicas, sobre todo si cursan con anafilaxia. Sin embargo, existe la posibilidad de estar sensibilizado a un alimento y no manifestar síntomas con su ingesta. En estos casos, no se debería restringir este alimento de la dieta puesto que se correría el riesgo de perder la tolerancia inmunológica actual. En otros casos, pudiera ser que el paciente tolere una cierta cantidad del alimento y manifieste síntomas con dosis algo superiores. En aras de mantener, e incluso inducir una mayor tolerancia, podría estar indicado mantener una ingesta regular de las dosis toleradas en un entorno controlado. También es frecuente encontrar distintos perfiles de sensibilización a un alimento: por ejemplo, hay individuos sensibilizados al huevo que no lo toleran de ninguna manera, pero otros que lo toleran en grados de cocción alto como horneado o cocido, pero reaccionan con huevo menos cocinado o crudo. En estos casos, se debe adaptar la dieta del paciente para que siga consumiendo el huevo bien cocinado, pero lo evite en elaboraciones menos cocinadas o crudo. De igual manera, hay pacientes alérgicos a todos los pescados, pero otros que pueden tolerar pescados azules, pero no los blancos, o tolerar la mayor parte de los pescados, pero no determinadas especies, ocurriendo algo similar con la alergia a los mariscos.

Por ello, **en el caso de los pacientes alérgicos, las recomendaciones de dieta deben estar indicadas por un especialista en alergología de acuerdo con**

los datos de la historia clínica y las pruebas diagnósticas que se hayan realizado. En el caso de pacientes alérgicos a varios grupos alimentarios, se debería, además, contar con el asesoramiento de un nutricionista para evitar carencias nutricionales.

Además de las recomendaciones dietéticas, **el paciente alérgico a los alimentos debe tener prescrita medicación para tratamiento de las reacciones agudas y hacerle hincapié en llevarla siempre consigo.** Los autoinyectores de adrenalina se deben prescribir siempre en pacientes que hayan presentado una reacción anafiláctica y también en aquellos que, aun no siendo éste el caso, tengan niveles altos de sensibilización. Se debería recomendar llevar consigo DOS AUTOINYECTORES cuando se vaya a permanecer en lugares alejados de un centro médico.

Desde finales del siglo XX y principios del XXI, se han implementado en cada vez más servicios de alergia, tanto de la red sanitaria pública como privada, los **tratamientos de inmunoterapia oral específica o de inducción de tolerancia oral (ITO).** Estos tratamientos están indicados en pacientes con alergia sistémica persistente a alimentos muy ubicuos, como pueden ser la leche o el huevo y consisten en la administración de dosis gradualmente crecientes, desde dosis diminutas hasta alcanzar una ración habitual del alimento (p.ej., 200 ml de leche o 1 huevo) o, en su defecto, la dosis máxima tolerada por el paciente. Sus tasas de éxito varían según las series entre un 50-95%, pero no están exentos de riesgo de reacciones anafilácticas por lo que deben realizarse siempre en centros con experiencia y por personal cualificado (MARTORELL, A. 2017).

El tratamiento de las intolerancias alimentarias, ya sean de base inmunológica o no, se basa en el control dietético, con algunas particularidades, por lo que muchas veces resultará necesario el asesoramiento por un especialista en nutrición humana.

En las enterocolitis inducidas por alimentos es imprescindible la dieta de exclusión del alimento responsable de los síntomas. En los lactantes amamantados al pecho, incluso a veces puede ser necesario retirar el alimento de la dieta materna. El pronóstico de esta entidad suele ser favorable, resolviéndose la mayoría de los casos entre el primer y tercer año de vida. La reintroducción del alimento debe hacerse, no obstante, de forma controlada en medio hospitalario y con protocolos específicos.

En las enteropatías por gluten (ya sea enfermedad celíaca o sensibilidad al gluten no celiaca) el tratamiento consiste en la dieta totalmente exenta de gluten. Con ello, la evolución de la enfermedad es muy favorable en la inmensa mayoría de los casos, aunque existe un porcentaje bajo de pacientes con enfermedad celíaca refractaria, en los que siempre se debería descartar antes de este diagnóstico la posibilidad de que el paciente esté haciendo transgresiones dietéticas, ya sea voluntarias o de forma inadvertida por contaminaciones accidentales.

En la esofagitis y gastroenteropatías eosinofílicas de base alérgica, el infiltrado eosinofílico se resuelve en poco tiempo (1-2 meses) con la dieta exenta del/ de los alimento/s causal/es, cuando éstos llegan a identificarse. En un porcentaje relativamente amplio de casos no se determina cuál es el alérgeno inductor de la inflamación y se hace imprescindible el tratamiento con soluciones viscosas de corticoides deglutidos. En los casos más graves, puede ser necesario recurrir a los corticoides orales y, en la actualidad, se empieza a disponer de fármacos biológicos para esta patología.

En las intolerancias a azúcares, el tratamiento se basa en una dieta baja en el azúcar concreto (p. ej., lactosa, fructosa/sorbitol o trehalosa). Por lo general, es raro que pequeñas cantidades de estos azúcares (p. ej., la lactosa contenida en medicamentos) genere síntomas, por lo que las recomendaciones no deben ser excesivamente estrictas, salvo **en el caso de la fructosemia familiar, en la que la dieta totalmente exenta de fructosa es imprescindible para evitar consecuencias sistémicas agudas y crónicas graves.**

Merece la pena detenerse, por último, en la histaminosis no alérgica por deficiencia de la enzima DAO. En estos casos, el tratamiento debe comprender tres ejes para atenuar los síntomas asociados al exceso de histamina circulante: 1) reducir la carga exógena y endógena de histamina; 2) aumentar la degradación de la histamina; y 3) bloquear el efecto de la histamina. Con respecto al primer eje, se debe recomendar al paciente una dieta baja en alimentos ricos en histamina o que favorezcan la liberación de histamina (Tabla 2); además, se debe investigar y tratar en caso de estar presente, la posibilidad de producción de histamina por parte de bacterias intestinales secundariamente a una disbiosis intestinal o a un sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Con respecto al segundo eje, la degradación de histamina puede aumentarse favoreciendo la acción de la DAO endógena mediante suplementos de vitamina C (dosis mínima diaria de 1 gramo) y con suplementos comerciales de diaminoxidasa; y, en el tercer eje, se

deben bloquear los receptores de la histamina con antihistamínicos anti-H1 y anti-H2 cuando, a pesar de las medidas anteriores, persistan síntomas de histaminosis y, de forma importante, cuando el paciente vaya a recibir fármacos liberadores de histamina como medios de contraste radiológicos y los relajantes musculares empleados en anestesia general. Además, se debe desaconsejar la ingesta de alcohol y de antiinflamatorios no esteroideos, al ser bloqueantes de la enzima DAO, cuando se vayan a realizar comidas ricas en histamina.

En resumen, las alergias y las intolerancias alimentarias pueden ser debidas a diversos mecanismos patogénicos, cuya presentación clínica puede ser evidente en el caso de una reacción alérgica típica pero que, en la mayoría de los casos, se solapa considerablemente entre las distintas entidades. Un concepto clave es que las alergias alimentarias por hipersensibilidad inmediata tienen la potencialidad de generar reacciones graves o muy graves, e incluso mortales, tras la exposición incluso a pequeñas cantidades del alimento ofensor, mientras que esto no ocurrirá en las intolerancias alimentarias. En cuanto al diagnóstico diferencial, la historia clínica pormenorizada es esencial para orientar adecuadamente el estudio diagnóstico a realizar y poder, así, alcanzar un diagnóstico acertado. Con respecto al manejo de las reacciones adversas por alimentos, en prácticamente todas las entidades las recomendaciones dietéticas personalizadas deben ser la primera línea de tratamiento junto con otras medidas farmacológicas o de otra índole específicas para cada tipo de entidad.

6. Bibliografía

- 1) BOYCE, JA., et al (2011). «Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report», *Journal of the American Academy of Dermatology*. 62 (1), pp: 175-192.
- 2) CATASSI, C. et al (2015). «Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria». *Nutrients*. 7, pp: 4966-4977.
- 3) DE LA HOZ CABALLERO, B. (2017). «Alergia a los alimentos», En: *Alergológica 2015*. Madrid: Draft Gupo de Comunicación Healthcare, Cap. 8, pp: 206-229

- 4) HOPP, R. J. et al (2021). «Allergic food sensitization and disease manifestation in the fetus and infant: A perspective». *Allergies*. 1 (2), pp: 115-122.
- 5) HUSBY, S. et al (2012). «European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease». *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 54 (1), pp:136–60
- 6) MAINTZ, L., & NOVAK, N. (2007). «Histamine and histamine intolerance». *The American journal of clinical nutrition*. 85 (5), pp: 1185-1196.
- 7) MARTORELL, A., et al (2017). «Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG». *Allergologia et Immunopathologia*. 45 (5), pp: 508-518.
- 8) MARTORELL, A., et al (2017). «Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase». *Allergologia et immunopathologia*. 45 (4), pp: 393-404.
- 9) POLANCO, I., et al (2018). «Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca». Gobierno de Canaria, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS).
- 10) SCHÄFER, T., et al (2001). «Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy», *Allergy*. 56 (12), pp: 1172-1179.
- 11) ZUBERBIER, T., et al (2004). «Prevalence of adverse reactions to food in Germany—a population study», *Allergy*. 59 (3), pp: 338-345.

CAPÍTULO 9

MÁS ALLÁ DE LA HINCHAZÓN: UNA MIRADA A MÚLTIPLES TIPOS DE ANGIOEDEMA

CARMEN LAURA CAÑADA PEÑA
FEA Alergología. Hospital Universitario de Jaén

1. Introducción

El angioedema (AE) es una reacción vascular en el tejido subcutáneo y/o submucoso profundo, con aumento localizado y transitorio de permeabilidad de los vasos sanguíneos que produce edema/tumefacción tisular localizado, pudiendo afectar al tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario

Se han descrito una gran variedad de mediadores de la inflamación que pueden ser causa de este proceso, tales como la histamina (H), prostaglandinas, los leucotrienos y la bradicinina (BK). En función del mediador vasoactivo que juega el papel fundamental en este tipo de AE distinguimos AE histaminérgico (AE-H) y AE bradicinérgico (AE-BK).

Por otro lado la urticaria se caracteriza por lesiones papulosas o habonosas y pruriginosas, que desaparecen en varias horas sin dejar lesión residual y que responden al tratamiento con antihistamínicos. La expresión clínica de las lesiones de urticaria son principalmente consecuencia de la inflamación y edema de la dermis superior. En el AE las lesiones se localizan en la dermis profunda y tejido celular subcutáneo.

Algunas formas de AE-H (causado por desgranulación mastocitaria) pueden acompañarse de urticaria.

La mayoría de los subtipos de angioedema sin habones son angioedemas mediados por bradisinina, siendo importantes diferenciarlos del angioedema histaminérgico, pues de ello dependerá el tratamiento. La bradisinina es el mediador final común, producido endógenamente en humanos y otros mamíferos, resultado de la actividad proteolítica de las calicreinas sobre los cininógenos. Su resolución suele ser lenta pudiendo tardar más de 72 horas.

El angioedema hereditario (AEH) mediado por bradisinina es una enfermedad genética rara que afecta a una proporción reducida de la población, con una prevalencia estimada en España entre 1,1 y 1,6 por cada 100.000 habitantes y que se manifiesta clínicamente con la aparición de episodios de edemas a veces dolorosos, impredecibles y algunos potencialmente mortal.

Por su baja prevalencia y síntomas semejantes a otras enfermedades más frecuentes, el AEH es habitualmente mal diagnosticado y/o infradiagnosticado.

En el angioedema bradisinérgico la interacción de la bradisinina con sus receptores B2 en el endotelio vascular produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y extravasación. Este tipo de AE no implica desgranulación mastocitaria por lo que no responden al tratamiento con antihistamínicos, corticoides ni adrenalina.

En el AE histaminérgico la desgranulación de los mastocitos tiene como resultado la liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios, que aumentan la permeabilidad vascular dando lugar a episodios de urticaria/angioedema. En este tipo de angioedema si hay una respuesta al tratamiento con antihistamínicos, corticoides y adrenalina.

Destacar también el mecanismo de acción farmacológico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en el metabolismo del ácido araquidónico, que da lugar a un aumento de leucotrienos y causa episodios de urticaria y/ o AE.

2. Marco histórico

El angioedema mediado por bradisinina (conocido como “edema angioneurótico no alérgico” o “edema heredo familiar de Osler”) fue descrito por primera vez por Robert Graves en 1943, aunque no fue hasta 1882 cuando Heinrich

Quincke documentó algunos casos de edema agudo en dos generaciones de una misma familia. Posteriormente William Osler en 1888 describió por primera vez una forma hereditaria de angioedema (AE) y en 1917 Crowder identifica el tipo de herencia asociada. Donaldson y Evans en 1963 demostraron que esta enfermedad es debida a la ausencia del inhibidor sérico del primer componente del complemento, C1-inhibidor.

Por otro lado Spauldin, en 1960 demostró la eficacia de la metil-testosterona en el tratamiento de AEH en una familia. Es en 1976, cuando se demuestra la eficacia de danazol para el tratamiento del AEH-C1-INH y posteriormente se comienza a introducir estanozolol (otro andrógeno atenuado).

En 1968, se publica el primer caso de AEH-C1-INH tratado con ácido epsilon-amino-caproico. En 1972 se comprueba la eficacia de los antifibrinolíticos para su uso en aquellos pacientes que no toleran los andrógenos atenuados o presentan contraindicaciones para su administración (niños, mujeres, jóvenes, etc.).

No fue hasta 1973 cuando se descubre por primera vez, la administración de C1 inhibidor humano plasmático, obtenido de una mezcla de plasma en dos pacientes. Hasta ese momento, los ataques de esta enfermedad se trataban con plasma fresco congelado.

En 1986 se identifica el gen C1INH, que codifica la proteína CIINH, denominado gen SERPING1, localizado en el cromosoma 11.

En 1998 cobra importancia la teoría que defiende que la bradicinina (BK) es el mediador más importante en el desarrollo de AE. En 2002, el grupo del Dr. Davis desarrollo un ratón transgénico con déficit de C1-INH y/ o BK que permitió estudiar en profundidad los mecanismos fisiopatológicos y demostrar entre otras cosas la importancia de la BK y otros mediadores en el desarrollo del AE.

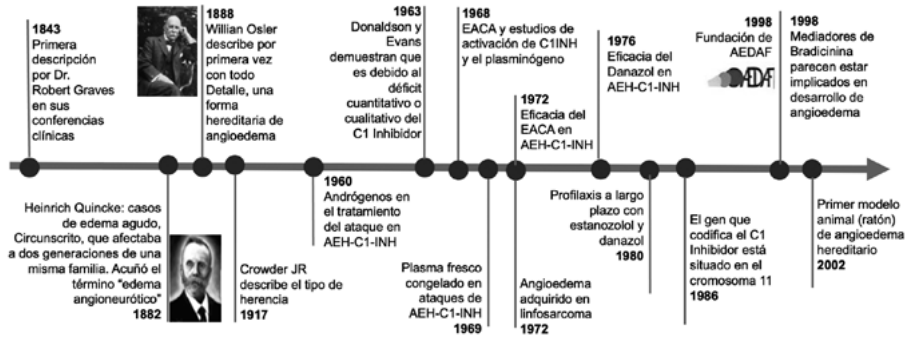
En 1980, con la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para el tratamiento de la hipertensión surge una nueva forma de angioedema adquirido al que se ha denominado angioedema adquirido por IECA (AEA-IECA).

En 2009, Duan et al. detectaron la mutación del gen del F12 en el AEH-FXII y pusieron de manifiesto el papel que juega las enzimas implicadas en la vía-metabólica de la bradicinina (BK), al describir que ciertos polimorfismos en los genes que codifican la enzima aminopeptidasa P (APP) y la enzima convertidora de angiotensina (AECA) pueden agravar en el AEH-FXII

Es de suma importancia tener en cuenta que la característica común de estos angioedemas mediados por bradicinina es que no responde a los tratamientos con adrenalina, corticoides o antihistamínicos a altas dosis.

Figura 1. Recuerdo histórico del C1 inhibidor a la Bradicinina.

(Tomado de CABALLERO, T. 2016).



3. Clasificación de angioedema

El angioedema puede ser mediado por bradicinina y mediadores mastocitarios, incluida la histamina.

El angioedema mediado por bradicinina puede ser hereditario o adquirido, con o sin déficit de C1-inhibidor (AEH-C1-INH).

3.1. Angioedema hereditario

3.1.1. AEH-C1-INH (angioedema hereditario con déficit de C1-INH)

Hay dos subtipos:

AEH-C1-INH tipo I (déficit cuantitativo de C1-INH, 85% de los casos) y **AEH-C1-INH tipo II**, (déficit exclusivamente funcional del C1-INH, 15% de los casos). Tienen ambos base genética en el gen SERPING1, con más de trescientas distintas mutaciones descritas, aunque hasta un 25% de los pacientes no muestran antecedentes familiares y se reconocen como formas de novo. Se trata

de una enfermedad autosómica dominante, de baja prevalencia y sin predominio de raza o sexo. La prevalencia mínima en España es de 1,1/100.000 habitantes.

3.1.2. AEH-nC1-INH (angioedema hereditario sin déficit de C1-INH)

Angioedema anteriormente denominado AEH tipo III o estrógeno dependiente.

En relación a su base genética hoy en día distinguimos dos grupos separados de pacientes con esta patología: aquellos con mutación en el gen del F12 (AEH-FXII) que corresponden aproximadamente al 25% de la población de estos pacientes y otro grupo de pacientes con mutaciones recientemente descritas: mutación en el gen de la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1), mutación en el gen del plasminógeno (AEH-PLG), mutación en el gen del cininógeno 1 (AEH-KNG1), mutación en el gen de la mioferlina (AEH-MY-F), mutación en el gen de heparan sulfato 3-O-sulfotransferasa 6 (AEH-HS3ST6). Además algunos pacientes presentan angioedema con mutaciones desconocidas (AEH-UNK).

3.2. Angioedema adquirido

Existen varios tipos de angioedema adquirido mediado por bradicinina.

3.2.1. Angioedema adquirido con déficit de C1-INH (AEA-C1-INH)

Se caracteriza por ser menos prevalente que el angioedema hereditario (AEH) sin historia familiar asociada y con inicio de síntomas por encima de los 40 años. Se asocia principalmente con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B, con enfermedades autoinmunes, neoplásicas o infecciosas. No obstante en más del 10% de los casos no hay enfermedad subyacente asociada. En este tipo de angioedema además del consumo de C1 inhibidor pueden existir anticuerpos neutralizantes frente C1-INH.

3.2.2. Angioedema adquirido relacionado con IECA (AEA-IECA)

La enzima convertidora de angiotensina está involucrada en el metabolismo de la bradicidina degradándola. La inhibición de esta enzima por fármacos antihipertensivos del grupo IECA elevan los niveles de bradicidina que pueden conducir al desarrollo de angioedema. En este caso no existe ninguna alteración del complemento.

3.2.3. Angioedema adquirido idiopático histaminérgico (AEA-IH)

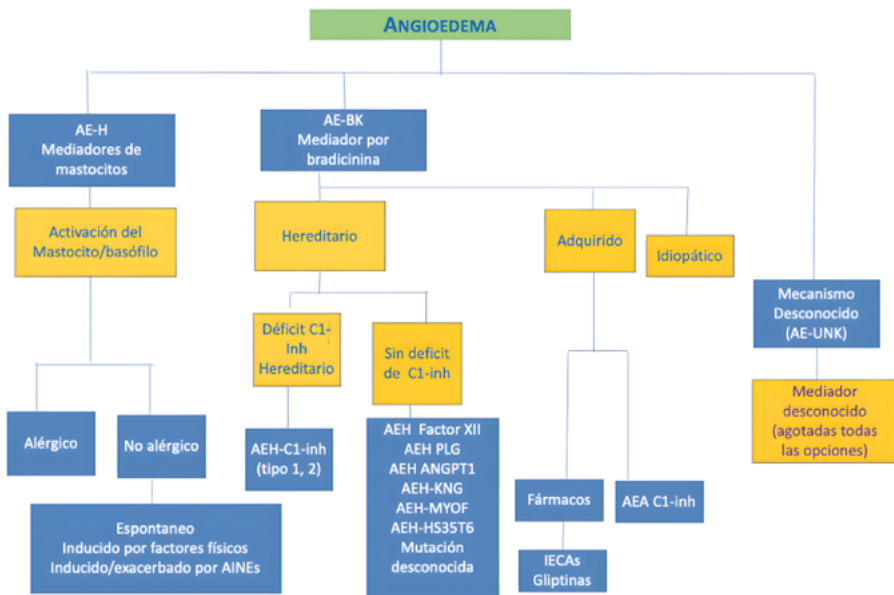
No se acompaña de urticaria, pero tienen buena respuesta al tratamiento con antihistamínicos. La respuesta a este tratamiento, sugiere el papel causal de mastocitos cutáneos y/o basófilos circulantes. La liberación de histamina podría sugerir mecanismo alérgico como causa inmediata.

3.2.4. Angioedema adquirido idiopático no histaminérgico (AEA-InH),

Se trata de un angioedema no familiar en el que se han descartado otras causas pero que a diferencia del anterior grupo, no responden al tratamiento profiláctico con dosis altas de antihistamínicos, sin embargo si lo hacen a corticoides, ciclosporina u omalizumab.

En estudios recientes se ha demostrado el papel de la bradicinina en este tipo de angioedema, bien por aumento de su producción o aumento de su catabolismo a través de la actividad de enzimas como aminopeptidasa P (APP), carboxipeptidasa N (CPN) o la enzima convertidora de angiotensina 1 (ECA).

Figura 2. Clasificación del angioedema (CABALLERO, T. 2023).



4. Fisiopatología del angioedema

4.1. Fisiopatología del angioedema histaminérgico

4.1.1. Fisiopatología del angioedema histaminérgico alérgico (AE-HA)

La activación del mastocito que causa liberación de histamina es debida a un mecanismo inmune de hipersensibilidad mediado por IgE. Se observa especialmente en el angioedema agudo por alergia a fármacos, alimentos, inhalantes y venenos de himenópteros. Esta IgE específica es producida por un individuo susceptible frente a un determinado alérgeno y se fija a la membrana de mastocitos y basófilos a través del receptor de alta afinidad de IgE (FcεRI). La reeposición al alérgeno con su unión antígeno-IgE específica conduce a la activación de mastocitos y basófilos y a la consiguiente liberación de mediadores.

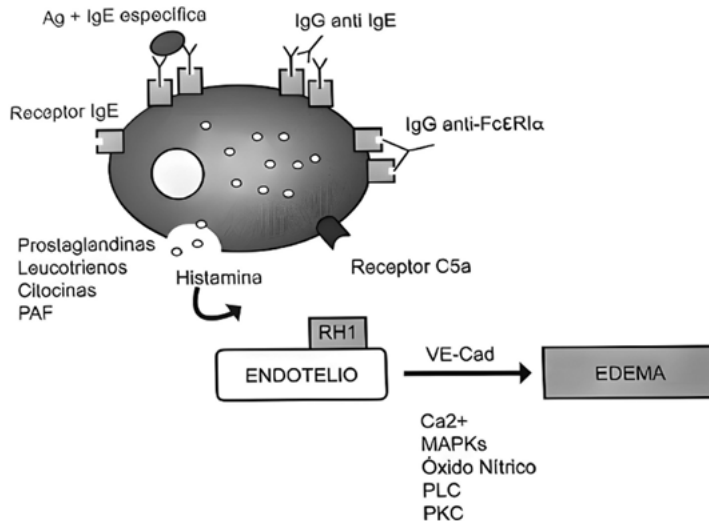
La histamina una vez liberada actúa a través de receptores selectivos en el endotelio vascular produciendo vasodilatación (eritema), incremento de la permeabilidad vascular (edema) y estimulación de terminaciones nerviosas responsables del prurito. Otros mediadores inflamatorios como prostaglandinas (prostaglandina D₂), leucotrienos, el factor activador plaquetario, interleucinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), pueden actuar de forma sinérgica en la piel produciendo vasodilatación, exudación de fluidos, incremento de la permeabilidad vascular y acumulo de células inflamatorias, especialmente los eosinófilos.

Por otra parte, la permeabilidad de la barrera endotelial que regula el paso de fluidos, solutos y células desde la sangre a los tejidos circundantes, está determinada por la integridad de las uniones entre células endoteliales. En los últimos años se ha descrito la cadherina del endotelio vascular (VE-cadherina), como el principal componente transmembrana de las uniones endoteliales que se expresa en cualquier tipo de vaso, arterial, venoso y linfático. La beta-cadherina juega un papel fundamental en la regulación de estas uniones intercelulares del endotelio, mediante la unión de VE-cadherina al citoesqueleto. Se ha demostrado que muchos estímulos y la acción de la histamina, produce una alteración transitoria y reversible de estas uniones aumentando la permeabilidad del endotelio vascular.

Tras unirse la histamina a sus receptores en las células endoteliales se desencadenan varias cascadas de señales de activación intracelular, incluyendo la activación de la fosfolipasa C (FLC) y proteína-cinasa (PKC), movilización Ca²⁺*

intracelular, producción de óxido nítrico, activación de la ruta de las cinasas activadas por mitogeno (MAPK), fosforilación de la cadena ligera de miosina, contracción de fibras de actina-miosina y fosforilación de proteínas de unión intracelular. Todas estas reacciones contribuyen a aumentar la permeabilidad vascular.

Figura 3. Fisiopatología del angioedema histaminérgico.
(Tomado de CABALLERO, T. 2016).



RH1: receptor tipo 1 de histamina; PAF: Factor de Activación Plaquetario; VE-Cad: Cadherina del endotelio vascular; MAPKs: Proteínas cinasas activadas por mitógenos; PLC: Fosfolipasa C; PKC: Proteína-cinasa.

Diferentes mecanismos de activación del mastocito conducen a la liberación de distintos mediadores, principalmente histamina. Tras la unión de histamina a su receptor en endotelio se desencadena cascada de activación intracelular incluyendo activación de PLC, PKC, movilización calcio intracelular, óxido nítrico y activación MAPK. Importante el efecto sobre VE-cadherina disminuyendo adhesiones intercelulares y aumentando hiperpermeabilidad.

4.1.2. Fisiopatología del angioedema histaminérgico no alérgico (AE-nHA)

Dentro de este grupo podemos distinguir básicamente entre angioedema/urticaria crónicos espontáneos (englobados bajo el término de urticaria crónica espontánea) y el angioedema adquirido histaminérgico idiopático (AEA-IH) que no se acompaña de habones.

Dado que por definición responde al tratamiento con antihistamínicos, se sospecha la implicación del mastocito y/o basófilo y sugiera que otras sustancias vasodilatadoras como la bradicina, no están especialmente implicadas.

El angioedema crónico histaminérgico, con o sin urticaria, puede deberse en algunos pacientes a un mecanismo autoinmune que conduce a la degranulación de mastocitos y basófilos cutáneos.

Estos pacientes producen anticuerpos IgG frente la propia IgE o frente a la subunidad alfa del receptor de IgE de alta afinidad (FCERI). Los inmunocomplejos formados conducen a la activación de la vía clásica del complemento con liberación de las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a. Estas interactúan con receptores en mastocitos y basófilos para producir liberación de histamina de forma independiente a los anticuerpos IgE. Se produce también liberación de leucotrienos y citocinas, y como consecuencia de todo ello, reclutamiento celular a la zona de la lesión.

Numerosos datos indican que en la urticaria/angioedema crónicos existe una cierta “labilidad” para la liberación de mediadores del mastocito, del basófilo o de ambos. La desorganización entre señales activadoras y supresoras en mastocitos y basófilos puede conducir a la patogenia de algunas formas de urticaria / angioedema.

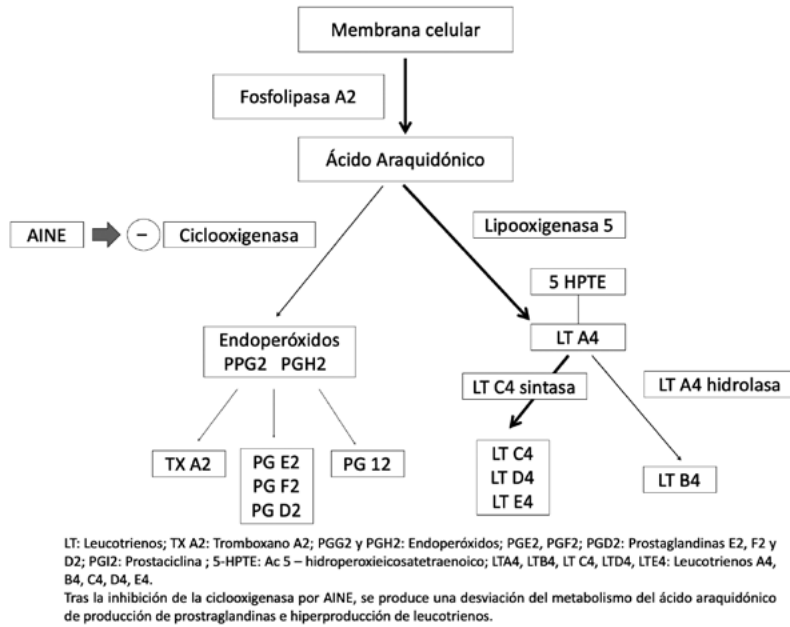
Por otro lado, en la cascada de la coagulación, la trombina (serin-proteasa) puede jugar un papel clave en la urticaria al inducir edema a través de un incremento en la permeabilidad vascular, la activación y desgranulación de mastocitos y producción de C5a.

Todos estos mecanismos parecen estar activos en la mayoría de los pacientes con urticaria/angioedema crónicos.

4.1.3. Fisiopatología del angioedema por AINE

Dentro de las reacciones de hipersensibilidad a AINE que pueden cursar con angioedema podemos distinguir entre “ Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)”, existe una urticaria crónica de base, “Urticaria/Angioedema inducido por AINE (UAIA)”, sin urticaria crónica de base y “ Urticaria/ Angioedema inducido selectivamente por un AINE (UAIA-S)”. En el primer y segundo caso se produce un mecanismo de inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) con una hiperproducción de leucotrienos y liberación de otros mediadores mastocitarios, existiendo reactividad cruzada entre AINES por un mecanismo de hipersensibilidad no alérgico. En el tercer caso, el angioedema obedece a un mecanismo mediado por IgE.

Figura 4. Fisiopatología del angioedema.
(Tomado de CABALLERO, T. 2016).



4.2. Fisiopatología del angioedema bradicinérgico

El sistema de contacto (o sistema de generación de cininas), es una cascada proteolítica implicada en la homeostasis vascular cuya principal característica es la generación de péptidos vasoactivos, que regulan la permeabilidad de la pared endotelial. La cascada está formada por zimógenos F XII y precalicreína plasmática (pKP) así como por el sustrato cininógeno de alto peso molecular (HK) presente en la superficie del endotelio.

El sistema de contacto se activa por la presencia de superficies con carga negativa. En estas condiciones el FXII sufre un cambio conformacional, que induce su proteólisis parcial para generar la forma activa de la enzima (FXIIa). FXIIa corta entonces a la precalicreína plasmática, liberando la calicreína plasmática. Una vez activada se inicia un ciclo de amplificación de la reacción, por el cual la calicreína plasmática activa más moléculas del FXII y corta asimismo a su sustrato cininógeno de alto peso molecular (HK), liberando bradicinina (BK).

La bradiginina es un nonapeptido con un potente efecto vasodilatador que induce la permeabilidad vascular al unirse a receptores de membrana específicos acoplados a proteínas G (RB2). Estos receptores se expresan de forma constitutiva en la pared del endotelio y en células del músculo liso, una vez activado, este receptor transmite señales intracelulares a través de la movilización de calcio, liberación de ácido araquidónico y la estimulación de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Estos eventos intracelulares inducen la fosforilación de tirosinas intracelulares en moléculas de adhesión endotelial (VE-Cad) por la tirosina cinasa, esta fosforilación desorganiza la estructura de la barrera endotelial permitiendo la extravasación de fluidos que constituye el edema.

Además de estos receptores (RB2) las células endoteliales presentan otro receptor de cininas denominado RB1, que presenta una alta homología estructural y funcional con RB2 pero su expresión no es constitutiva en el endotelio sino que se produce tras diversos estímulos proinflamatorios.

Bajo condiciones fisiológicas la bradiginina liberada a partir del cininógeno de alto peso molecular (HK) es rápidamente degradado por diversas enzimas proteolíticas del suero, incluyendo la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la aminopeptidasa plasmática (APP), la endopeptidasa neutra (EPN) y las carboxipeptidasas M y N.

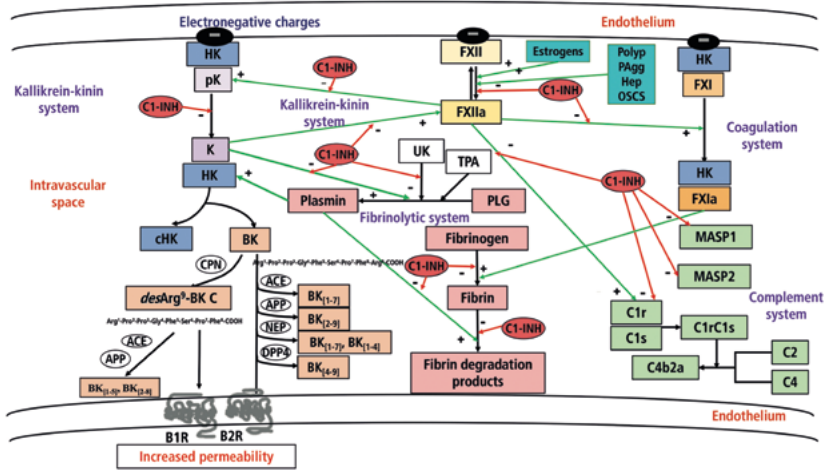
4.2.1. Fisiopatología del angioedema hereditario

EL C1-INH es una lipoproteína de 500 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de inhibidores de las proteasas del suero (Serpinas) y regula la activación de las cascadas proteolíticas del sistema del complemento, el sistema de contacto, la vía intrínseca de la coagulación y la fibrinólisis.

Ejerce sus acción mediante la formación de complejos inhibidores estables con distintas proteasas dianas. Así, inhibe a C1r, C1s y MASP1 en el sistema del complemento, al FXIIa y a la calicreína en el sistema de contacto, al FXIa y trombina en la vía intrínseca de la coagulación y a la plasmina y al activador tisular del plasminógeno en la cascada de la fibrinólisis.

En la activación de la vía clásica del complemento, el complejo C1 formado por las proteasas C1r y C1s y por C1q se ensambla y activa en presencia de complejos antígenoanticuerpo circulantes, cortando a continuación a las proteasas C4 y C2. En los pacientes con déficit de C1-INH, esta reacción tiene lugar de

Figura 5. Fisiopatología del angioedema hereditario (CABALLERO, T. 2021).



manera descontrolada provocando un consumo de C1-INH, C4 y en menor medida C2, que es característico de esta patología.

La base patológica de la AEH-C1-INH tipo I y II se debe a la producción aumentada de cininas por parte del sistema de contacto causada por la deficiencia funcional del regulador C1-INH.

En los pacientes con AEH sin déficit de C1-INH (AEH- F XII y AEH- desconocido) la fisiopatología es menos conocida. Se produce también por una desregulación y activación del sistema de contacto, aunque la causa última de esta alteración no se conoce en su totalidad.

Se sabe que concentraciones altas de estrógenos circulantes aumentan los niveles del FXII y disminuyen los de C1-INH, APP y ECA en plasma. Todo ello contribuye en principio a una mayor producción de bradicinina pero no explica por sí sola la aparición de episodios de angioedema viéndose implicados otros factores.

El angioedema AEH es una enfermedad de base heterogénea, pudiéndose asociarse a alteraciones en las proteínas de C1INH y FXII, y cuyo mecanismo fisiopatológico subyacente común es la desregulación episódica del sistema de contacto, tal y como demuestra la respuesta similar de estos pacientes a los tratamientos dirigidos a reducir la producción de bradicinina o bloquear su acción.

4.2.2. Fisiopatología del angioedema adquirido relacionado con IECA (AEA-IECA)

El bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina ECA, principal catalizadora de la bradiginina, produce un aumento local de esta, provocando un aumento de la permeabilidad vascular y angioedema.

La aminopeptidasa plasmática (APP) como consecuencia de la inhibición de la ECA por los IECA, se convierte en el principal catabolizador de la bradiginina. Así los individuos con niveles bajos de APP tiene más riesgo de desarrollar AEA-IECA.

4.2.3. Fisiopatología del angioedema adquirido con déficit de C1-INH (AEA-C1-INH)

En este tipo de angioedema la síntesis de C1-INH es normal, pero se produce un aumento de su catabolismo como consecuencia de la activación exagerada del C1-INH por inmunocomplejos dando lugar a su consumo.

También se ha demostrado la presencia de anticuerpos que fijan C1q. La disminución de la función del C1-INH produce una activación del sistema de contacto y un aumento de la bradiginina.

5. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

5.1. Angioedema histaminérgico alérgico (AE-HA)

En este angioedema existe una relación secuencial tras la exposición al alérgeno. En el caso de alergia alimentos, el angioedema aparecerá en las 2 primeras horas tras la ingestión y solo raramente en un tiempo posterior. Puede aparecer angioedema asociado a urticaria que se acompaña de prurito intenso o angioedema en el contexto de una reacción anafiláctica, en donde existe afectación de varios órganos o sistemas por lo que es importante vigilar la existencia de otros signos y síntomas acompañantes (urticaria, prurito, broncoespasmo o hipotensión), también pueden aparecer síntomas digestivos (dolor abdominal o vómitos).

Es importante el diagnóstico precoz de esta patología ya que al tratamiento con antihistamínicos y corticoides habrá que añadir la administración de adrenalina.

Por lo general, la inflamación o el edema no suele durar más de 24- 48 horas. Si el edema persiste durante semanas o meses se deben considerar otras patologías, como enfermedades del tejido conectivo y vasculitis sistémicas con las que es necesario hacer el diagnóstico diferencial.

La forma más común de angioedema sin urticaria inducida por fármacos es el angioedema asociado a AINEs. Importante recordar que entre el 10-30% de la urticaria angioedema crónicos idiopáticos van a reagudizarse tras la toma de AINES (efecto dosis dependiente, siendo menor si la enfermedad está controlado).

El angioedema adquirido histaminérgico idiopático se desarrolla rápidamente alcanzando su máxima intensidad en 6 horas sin que se hayan identificado factores precipitantes, la región facial es la localización más frecuente. No hay edad preferente para su presentación ni antecedentes familiares de angioedema o enfermedades asociadas.

El pilar fundamental en el diagnóstico del angioedema histaminérgico va a ser la buena respuesta al tratamiento con antihistamínicos.

Es necesario realizar una anamnesis detallada preguntando al paciente la duración del cuadro, la frecuencia y distribución de las lesiones, si se asocia a urticaria o picor, dolor; antecedentes personales y familiares de angioedema, así como de atopia; si relaciona o no los episodios con el consumo de medicamentos (especialmente AINES y de IECA) y/o alimentos, picadura de insectos, exposición a alérgenos ambientales, infecciones, cambios hormonales, estrés, ejercicio físico, consumo de alcohol y tóxicos.

Si en el momento de exploración del paciente no presenta lesiones cutáneas, será de ayuda que aporte fotografías de las mismas.

En cuanto al estudio complementario es útil la realización de pruebas cutáneas (prick-test, intradermorreacción), determinación de IgE específica y pruebas de provocación controlada para confirmar o descartar etiología alérgica.

También se debería realizar un hemograma, determinación de hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, proteinograma, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y niveles de complemento. Otras determinaciones según la historia clínica deberían ser la determinación del factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, C1 inhibidor antigénico y funcional y C1q.

Una vez excluidas todas las posibilidades diagnósticas sin encontrar etiología, sin historia familiar ni comorbilidades, estudios complementarios normales y en presencia de episodios recurrentes de angioedema, concluimos el diagnóstico de

angioedema adquirido idiopático. Si responde adecuadamente al tratamiento con antihistamínicos diagnosticaremos al paciente de angioedema adquirido histamínico idiopático (AEA-IH) y si no, de angioedema adquirido idiopático no histamínico (AEA-InH).

5.2. Angioedema bradikinérgico

Las manifestaciones más frecuentes se detectan a nivel subcutáneo periférico (edemas circunscritos, sin fobia, en extremidades, región facial, tronco, nalgas y área genital) y a nivel abdominal.

Los ataques agudos abdominales recurrentes, son frecuentes y característicos y pueden pasar a menudo desapercibidos bajo diagnósticos erróneos como dispepsias, gastritis, problemas funcionales intestinales, infecciones urinarias, dismenorreas o apendicitis aguda y son a menudo motivo de laparotomía innecesarias. Además de causar un dolor intenso de difícil control en muchas ocasiones son incapacitantes y pueden provocar anorexia, náuseas, vómitos e incluso ascitis asociadas a hipotensión y shock hipovolémico (por fenómenos de tercer espacio).

El síntoma de mayor gravedad es el edema laríngeo (edema de glotis), que afortunadamente se da con menor frecuencia, aunque hasta un 50% de los pacientes pueden padecerlo en algún momento de su vida, siendo causa de asfixia por obstrucción de la vía aérea superior causante de muerte hasta un 25-30% de los casos cuando no es diagnosticado ni tratado adecuadamente.

Los episodios frecuentes provocan la interrupción de la vida cotidiana del paciente y su familia y generan una importante carga psíquica y económica de la enfermedad, aumentando el absentismo escolar o profesional y la sensación de invalidez por impotencia funcional y pérdida de autonomía.

El estrés psíquico y emocional es un principal desencadenante de los episodios agudos. También sabemos que los microtraumas (golpes o presión mantenida sobre una zona), y las infecciones, contribuyen a la activación del sistema de contacto/cininas, así como los estrógenos.

A menudo es posible reconocer en estos pacientes pródromos como una as-tenia intensa, cambios bruscos de humor o irritabilidad. La ausencia de urticaria, es un factor clave para el diagnóstico, así como la recurrencia de los episodios agudos de edema local con frecuencia variable y duración de los ataques mayor a 24h (48-72 h).

En el angioedema AEH-C1-INH tipo I y tipo II es frecuente la aparición de un eritema marginado principalmente en tronco o extremidades, que a menudo se asocia a parestesias tipo hormigueo o pinchazos, y que no hay que confundir con cuadros de urticaria. Estas lesiones suelen aparecer horas o días antes del ataque agudo.

Las manifestaciones clínicas del angioedema sin déficit de C1 inhibidor (AEH-nC1-INH) se caracterizan por ataques agudos en distintas localizaciones, con aspecto muy similar al de las formas clásicas por déficit de C1 inhibidor, aunque presenta ciertas características peculiares, entre ellas destaca el predominio de expresión clínica en mujeres, especialmente en periodos hiperestrogénicos (por aporte exógeno de estrógenos, anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva o endógenos en situación de embarazo).

El AEH-nC1-INH tiene una edad de inicio ligeramente superior (50% de los pacientes debutan entre la 2ª y 3ª década de la vida en relación con la actividad hormonal estrogénica).

Existe una mayor frecuencia de afectación facial (labial, perioral y lingual). No obstante más de un 50% de pacientes presentan ataques abdominales y entre un 25% y 50% ataques laríngeos.

Los ataques abdominales van desde una ligera incomodidad, hasta un dolor intenso tipo cólico refractario al tratamiento analgésico y que progresa a distensión abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento (por obstrucción parcial del tracto gastrointestinal). Tras resolución del ataque se produce diarrea por paso de líquido del edema de la pared a la luz intestinal.

Son pocos los varones sintomáticos (más del 90% portadores asintomáticos). La expresión de síntomas en hombres se ha relacionado principalmente con el uso de antihipertensivos tipo IECA y el uso de antiandrógenos.

En este tipo de angioedema no hay mutación en el gen SERPING1 y lo que se identificado es una mutación en el cromosoma 5, en el exón 9 del gen del Factor 12 de la coagulación.

Los pacientes con angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor (AEA-C1-INH) inician clínica después de la 4ª década de la vida y en ausencia de antecedentes familiares. Presentan menor frecuencia de afectación a nivel abdominal y mayor frecuencia de síntomas de edema facial, con afectación frecuente de úvula y lengua. Por otro lado es posible detectar en una mayoría importante de estos pacientes niveles séricos y/o actividad muy baja de C1q, C1-INH, C4 y

C2. En un gran número de ellos, podremos encontrar autoanticuerpos anti-C1-INH. A demás es importante realizar un estudio complementario que incluya hemograma completo, VSG, PCR, proteinograma, y en caso de existir alteraciones en el hemograma valorar realizar una biopsia de médula ósea, ya que de entre las enfermedades asociadas se encuentran gammapatías de significado incierto, procesos malignos (mieloma múltiple, síndrome linfoproliferativos), enfermedades autoinmunes (anemia hemolítica, lupus eritematoso, vasculitis o crioglobulinemia), neoplasias no hematológicas o infecciones (hepatitis vírica B o C).

Los pacientes que presentan angioedema por IECA (AEA-IECA) tienen episodios localizados predominantemente a nivel orofacial y en vía respiratoria superior. Este angioedema puede ser potencialmente peligroso debido al desarrollo de edema de laringofaringe o laringe, precisando un porcentaje importante de pacientes (hasta 1/3) asistencia en la unidad de cuidados intensivos. También se han descrito casos aislados de angioedema abdominal. La resolución de los episodios al suspenderse el IECA confirma el diagnóstico, aunque pueden seguir apareciendo episodios meses después de la desaparición del mismo. A nivel de laboratorio no existe ninguna determinación específica y todos los parámetros de complemento están siempre en el rango de normalidad.

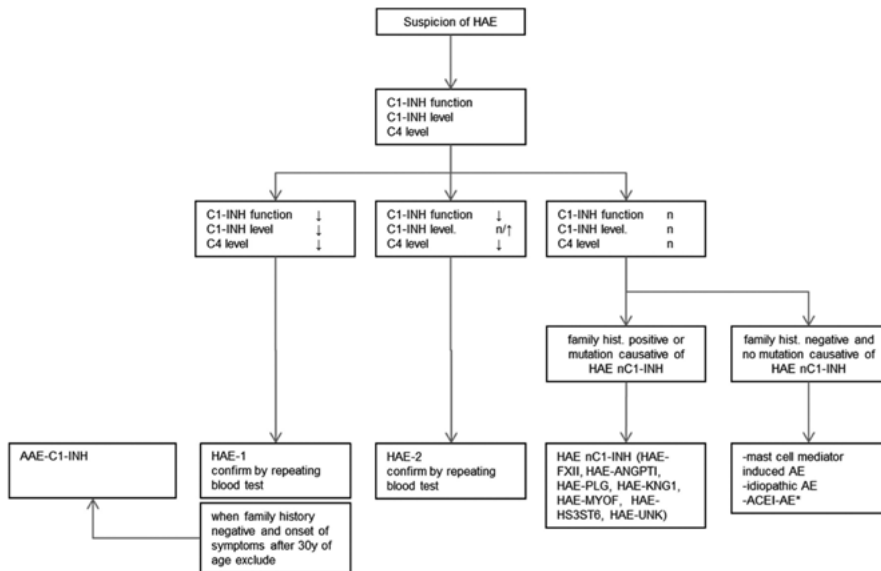
Además de una correcta historia clínica que nos permita recoger si existe o no historia familiar asociada a esta enfermedad, ante la sospecha de angioedema por déficit de C1-INH es importante la determinación de C4 y valores antigénicos y funcionales de C1-INH. Si estos están disminuidos (pueden ser normales hasta un 2% de los casos), estaremos ante un AEH-C1-INH tipo I, si existe una deficiencia cuantitativa del C1 inhibidor, y tipo II, si la deficiencia del C1-INH es cualitativa o funcional.

En el caso en que los valores de C4 o C1-INH (antigénico y funcional sean normales pero haya una sospecha clínica alta deberán repetirse ambas determinaciones durante un ataque agudo de angioedema).

En el AEH sin déficit de C1-INH (AEH-nC1-INH) no existe un marcador biológico de laboratorio específico. El estudio del complemento (C4, C1 antigénico y funcional) suele ser normal en estos pacientes. La única prueba que confirma el diagnóstico en AEH-FXII es la realización del estudio genético que incluya la presencia de mutaciones en el gen del FXII. Si no se encuentran mutaciones a este nivel, habrá que ampliar el estudio genético a otras mutaciones, a nivel del gen angiotensinogenasa 1 (AEH-ANGPT1), del plasminógeno (AEH-PLG),

del cininógeno 1 (AEH-KNG1), de la mioferlina (AEH-MY-F) y del heparan sulfato 3-O-sulfotransferasa 6 (AEH-HS3ST6), además de algunas mutaciones desconocidas (AEH-UNK).

Figura 6. The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary Angioedema (MAURER, M. 2021).



6. Tratamiento

Las opciones terapéuticas disponibles hasta ahora se han centrado en el paciente con AEH-C1 INH, sin embargo el conocimiento cada vez mayor de esta enfermedad y de su fisiopatología han abierto nuevas opciones terapéuticas.

El objetivo del tratamiento del angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor (AEH-C1-INH) es evitar la mortalidad y reducir la morbilidad. Está basado en 4 pilares fundamentales: prevención secundaria (evitación de factores precipitantes), tratamiento de ataques agudos de angioedema, profilaxis a corto plazo (PCP) y profilaxis a largo plazo (PLP).

Es importante consensuar con el paciente el tratamiento para garantizar una buena adherencia y conseguir un buen control de la enfermedad.

6.1. Prevención secundaria

Se trata de identificar factores precipitantes de ataques para evitarlos.

Entre los factores precipitantes se encuentran: infecciones, traumatismos, estrés emocional, fármacos (IECAS, ARA-2, ACO, THS, gliptinas)

Se recomienda la vacunación contra el virus de la hepatitis B en aquellos pacientes no inmunizados en cuanto se realiza el diagnóstico de AEH-C1-INH por la posibilidad de recibir derivados sanguíneos.

6.2. Ataque Agudo

Consiste en la administración del fármaco en el momento de iniciarse el episodio, siendo factor clave la precocidad de instauración del mismo para frenar la progresión del edema y acelerar su resolución. Actualmente tiene indicación de tratamiento todos los ataques independientemente de su localización y gravedad.

Existen fármacos específicos para el tratamiento de los ataques de AEH-C1-INH. Algunos actúan reemplazando la proteína de C1-INH deficitaria (concentrado plasmático pasteurizado y purificado de la C1 inhibidor esterasa y el inhibidor recombinante de la C1-esterasa humana) y otros fármacos actúan sobre el sistema de contacto (acetato de icatiban y ecalantida).

6.2.1. Concentrados plasmáticos del C1 inhibidor esterasa (phC1INH)

Berinet[®] y **Cinryze** ambos se presentan en forma de vial liofilizado de 500 U que hay que reconstruir. En el caso del Berinert la dosis que se ha demostrado eficaz es de 20 U/Kg de peso siendo efectiva para el tratamiento de ataques agudos en cualquier edad.

Con Cinryze la dosis a administrar es fija de 1000 U por lo que hay que administrar dos viales, indicado para ataques agudos en pacientes a partir de 12 años.

La administración de ambos es intravenosa y la dosis puede repetirse si es preciso, normalmente después de una hora.

6.2.2. Concentrado inhibidor recombinante de la C1-esterasa humana (rbC1INH)

Ruconest es un análogo recombinante del C1-INH esterasa producido en conejas transgénicas en las que se ha insertado el gen C1-INH humano. Su potencia inhibitoria es similar al de C1-INH plasmático. Su mecanismo de acción al igual que los derivados plasmáticos es la reposición de la C1-INH esterasa deficitario. Un vial contiene 2100 U, equivalente a una concentración de 150 U/ml. La posología se realiza en función del peso (hasta 84 Kg 2100 U, >84 Kg 4200 U). Tiene una vida media de aproximadamente de 3 horas. Esta indicado para el tratamiento en ataques agudos de angioedema en pacientes mayores de 2 años,

Está contraindicado en pacientes con alergia a epitelio de conejo.

6.2.3. Antagonista altamente específico del receptor B2 de la bradisinina (BK-R2)

Acetato de icatibant (Firazyr) previene la unión de la bradisinina al receptor B2 del endotelio vascular evitando así la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad capilar.

Está indicado para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema en adultos y en niños mayores de 2 años. Se presenta en forma de jeringa precargada (30 mg de acetato de icatibant en 3 ml de solución. Su administración es subcutánea a nivel abdominal. La dosis de icatibant para adultos es de 30 mg/vial, que puede repetirse hasta 6 horas (dosis máxima de 90 mg/día). La dosis pediátrica es de 0,4 mg/kg (dosis máxima de 30 mg/día).

Está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica activa y en los que han sufrido ACVA isquémico en las últimas dos semanas. Tiene un buen perfil de seguridad y eficacia, solo hay descritas reacciones locales (picor, ardor y eritema) en el lugar de la administración.

6.2.4. Inhibidor de la calicreína plasmática humana

Ecalantida (Kalbitor) su mecanismo de acción consiste en una inhibición reversible y específica de la calicreína plasmática humana, indicado para el tratamiento a demanda de los ataques agudos de angioedema hereditario en pacientes a partir de 12 años, ya que inhibe la escisión del cininógeno de alto peso molecular en bradisinina y la consiguiente activación del F XII. La dosis indicada es de 30 mg (3 ml) administrados de forma subcutánea. No autorizado

para la autoadministración, ya que el principal problema de seguridad son las reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves, informadas en un 3-4% de los pacientes tratados. Los efectos adversos más comunes son: dolor de cabeza, náuseas, diarrea y reacciones en el lugar de la inyección. Tiene una vida media de 2 horas.

6.2.5. El plasma fresco congelado (PFC)

Hoy en día su uso se limita en aquellos países en los que no están disponibles los tratamientos anteriormente mencionados para el tratamiento del ataque agudo de angioedema. Su uso es controvertido ya que existe un riesgo teórico de que pueda empeorar el angioedema agudo al reponer no solo el C1-INH, sino también los sustratos sobre los que actúa este, dando lugar a un aumento de la bradisinina. Por otro lado el plasma fresco congelado es una posible fuente de inyecciones virales.

En los pacientes con **AEH-nC1-INH** el tratamiento de los ataques agudos es similar al utilizado con AEH-C1-INH, aunque su uso estaría fuera de indicación, al igual que ocurre con el **AEA-C1-INH**.

Recalcar la importancia de la administración precoz del tratamiento para el ataque agudo de AE, con el objetivo de reducir la morbimortalidad y mejorar su calidad de vida. Estos pacientes deben de ser entrenados para reconocer un ataque y autotratarse.

6.3. Profilaxis a corto plazo (PCP)

Consiste en administrar tratamiento antes de procedimientos médicos o quirúrgicos para evitar que desencadenen ataques de AE en pacientes con AEH-C1-INH. Es importante que el paciente disponga de un plan de actuación cuando se va a realizar un procedimiento dental o quirúrgico (broncoscopia, endoscopia) o durante el embarazo y el parto.

6.3.1. Concentrado plasmático del inhibidor C1 esterasa

Tratamiento de elección si se encuentra disponible.

Cinryze: 1000 U iv entre la primera y 24 horas previos al procedimiento.

Berinerit: 1000 U entre la primera y 6 horas antes del procedimiento.

6.3.2. Andrógenos atenuados

Quedan reservados como segunda línea de tratamiento, ya que su eficacia es menor respecto al uso de phC1INH.

Tienen efectos secundarios como labilidad emocional, irritabilidad, alteraciones menstruales y está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Se deben tomar 5 días antes del procedimiento y continuar durante los siguientes 2-3 días.

Danazol: la dosis aceptada es de 2,5 a 10 mg/kg/día (dosis máxima 600 mg/día).

Estanozolol: la dosis es de 4-6 mg/día.

6.3.3. Antifibrinolíticos

El ácido tranexámico está indicado también como segunda línea de tratamiento. La recomendada es de 25 mg/kg de 2 a 3 veces al día hasta un máximo de 3 a 6 gr al día. Se debe tener en cuenta el riesgo protrombótico asociado a este tratamiento.

6.3.4. Plasma fresco congelado (PFC)

Si no se dispone de phC1INH se pueden utilizar 2 U (400 ml) de plasma fresco congelado. Se administran una hora antes del inicio del procedimiento.

6.4. Profilaxis a largo plazo (PLP)

Consiste en el tratamiento regular o de mantenimiento del AEH-C-INH con el objetivo de disminuir el número de ataques, evitar ataques graves o de incapacitación y mejorar la calidad del paciente consiguiendo la dosis mínima clínicamente eficaz. El tratamiento debe ser individualizado y consensuado con el paciente para garantizar así una correcta adherencia al tratamiento y por tanto un buen control de la enfermedad.

El paciente que recibe PLP deberá ser evaluado periódicamente (3-6 meses) para ajustar la dosis e intervalo de tratamiento y lograr así la máxima eficacia.

6.4.1. Concentrados plasmáticos del C1 inhibidor esterasa (phC1INH)

Administración de 1000 U de phC1INH 2 veces a la semana.

En los pacientes que reciben pHClINH, se ha encontrado casos aislados de eventos trombóticos relacionados con el uso de catéteres centrales para facilitar su autoadministración.

6.4.2. Lanadelumab (Takhzro)

Es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina recombinante totalmente humano IgG e inhibidor potente y específico de la caliceína plasmática activa. Su indicación como profilaxis a largo plazo es a partir de 12 años. Se administra por vía subcutánea. Cada vial tiene 300mg (2ml), con una semivida media de 14 días. La dosis de administración inicial es de 300 mg cada 2 semanas durante 3 meses y posteriormente 300 mg al mes. Los efectos secundarios más frecuentes son reacción local en el lugar de la inyección, infección de la vía respiratoria superior, dolor muscular y mareo.

6.4.3. Berotralstat (Orladeyo)

Es un inhibidor de la caliceína plasmática oral. La dosis de administración es de 110 a 150 mg/día para adultos y niños mayores de 12 años (un comprimido al día). Los efectos secundarios más frecuentes son dolor abdominal, vómitos, diarrea y dolor de espalda. La dosis > de 150 mg se ha asociado con prolongación del intervalo QT.

6.4.4. Andrógenos atenuados (AA)

Se han utilizado durante mucho tiempo para profilaxis a largo plazo de AEH-C1-INH, pero actualmente han pasado a ser fármacos de segunda línea por sus efectos androgénicos y anabólicos, ya que pueden provocar virilización, trastornos menstruales e incluso amenorrea. También aumento de peso, dolor de cabeza y mialgia. Están contraindicados durante el embarazo y en niños y adolescentes el tratamiento con andrógenos puede interferir en su crecimiento y maduración. La mayoría de los efectos adversos de los AA son dosis dependientes por lo que debe de administrarse siempre la menor dosis eficaz.

En los pacientes que reciben AA es necesario el control del perfil hepático, función renal, alfa-fetoproteína y la realización de una ecografía anual.

6.4.5. Antifibrinolíticos

Disponemos del **ácido épsilon amino caproico (AEAC) y del ácido tranexámico.**

Su mecanismo de acción es desconocido pero se ha demostrado que producen una disminución de la liberación de mediadores vasoactivos.

La dosis recomendada para profilaxis a largo plazo con ácido tranexámico es de 500-1000 mg cada 8 horas.

Entre los efectos secundarios descritos se encuentran náuseas, dolor abdominal, mialgia, debilidad y astenia. Es importante realizar en estos pacientes un seguimiento hepático, determinación de aldolasa y creatinfosfocinasa y la realización de un fondo de ojo anualmente para descartar daños a nivel de retina y riesgo trombótico asociado, En una intervención quirúrgica deberán suspenderse previamente.

En los pacientes con **AEA-C1-INH** la administración de **rituximab**, un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano que se une específicamente al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, suprimiendo la producción de anticuerpos, ha demostrado ser eficaz e inducir la remisión mantenida en estos pacientes. Su administración es intravenosa, siendo la dosis recomendada 375 mg/m² de superficie corporal. Se recomienda administrar premedicación con antihistamínico y corticoide para reducir la incidencia y gravedad de reacciones relacionadas con la perfusión del mismo.

En el caso de **AEH-nC1-INH** se ha utilizado **progesterona, danazol y ácido tranexámico** fuera de indicación, siendo el ácido tranexámico con el que se obtiene mejores resultados a dosis de 2-3 gr/día.

Ya que rituximab puede dar lugar a inmunodeficiencias secundarias se recomienda controlar los niveles de autoanticuerpos antiC1-INH, así como IgG antes y después del tratamiento.

Aquellos pacientes que realizan profilaxis a largo plazo pueden presentar igualmente ataques agudos de angioedema, por lo que se considera fundamental que dispongan de tratamiento específico los ataques.

Tabla 1. Fármacos disponibles para el tratamiento AEH-C1-INH.

| FÁRMACO | MARCA | MECANISMO DE ACCIÓN | VIDA MEDIA | VIA DE ADMINISTRACIÓN | INDICACIÓN | DOSIS(Adultos) | DOSIS (niños) |
|--|-------------|---|---------------------|-----------------------|--|--|--|
| Ac Tranexámico | Amchafibrin | Actividad antifibrinolítica | 2-8 horas | Oral, IV | Profilaxis a largo plazo | De 1000 a 3000mg/día | 20-40 mg/Kg/día |
| Danazol | Danatrof | Aumentar en hígado del C1-INH | 9,44 +/- 2.74 horas | Oral | Profilaxis a Largo(PLP) y corto plazo(PCP) | PLP: dosis inicial 400 mg/día, dosis mantenimiento max 200 mg/día. PCP: dosis de 400 a 600 mg/día, 5 días antes y 2/3 días después. | PLP: 2,5 mg/kg/día. PCP: 5-10 mg/kg/día (max. 600mg/día), 5 días antes y hasta 2 días después. |
| Concentrado plasmático C1 (pdC1 inhibidor) | Berinerf | Reponer déficit de C1-inhibidor | 32.7-62 horas | IV y SC | Ataques agudos, Profilaxis a Largo(PLP) y corto plazo(PCP) | Ataque agudo: 20 UI/Kg. PCP: 1000 UI de 1 a 6 horas antes. PLP: 60 UI/kg 2 veces a la semana. | Ataque agudo: 20 UI/kg PCP: 15-30 UI/kg de 1 a 6 horas antes PLP: misma que adultos |
| Concentrado plasmático C1 (pdC1 INH) | Cynryze | Reponer déficit de C1-inhibidor | 56 - 62 horas | IV | Ataques agudos, Profilaxis a Largo(PLP) y corto plazo(PCP) | Ataque agudo : 1000UI (repetir en 1h si precisa) PCP: 1000 UI 1-24h antes. PLP: 1000 UI 2 veces a la semana | Ataque agudo: 12 a 17 a: misma que en adultos 2 a 11 a (>25Kg) 1000 UI 2 a 11 a(<25Kg): 500 UI PCP: (>25Kg) 1000 UI antes (<25Kg) 500 UI antes PLP: 12 a 17 a: misma que adultos. 6 a 11 a 500 UI 2 veces a la semana. |
| Concentrado inhibidor recombinante rhC1INH | Ruconest | Reponer déficit de C1-inhibidor | 3 horas | IV | A demanda de los ataques | <84 Kg: 50 UI/Kg >84 Kg: 4200 UI | Adolescentes: misma dosis que adultos |
| Acetato de icatiban | Firazyf | Antagonista de los receptores B2 de la bradiceína | 1 o 2 horas | SC | A demanda de los ataques | 30 mg | De 12 a 25 Kg: 10 mg De 26 a 40 Kg: 15 mg De 41 a 50 Kg: 20 mg De 51 a 60 Kg: 25 mg >65 Kg : 30 mg |
| Ecalantida | Kalbitof | Inhibidor de la calcitriol plasmática | 2.0 +/- 0.5 horas | SC | Tratamiento a demanda de los ataques agudos | 30 mg sc en 3 dosis de 10 mg (1ml). | ≥ 12 a misma dosis que en adultos. |
| Lanadelumab | Takzyro | Inhibidor de la calcitriol plasmática | 2 semanas | SC | Profilaxis a largo plazo | 300 mg/2 semanas Reducir la dosis a 300 mg cada 4 semanas, si no ataques en los últimos 6 meses. | ≥ 12 a misma dosis que en adultos |
| Berofrafstat | Orladyo | Inhibidor de la calcitriol oral | 93 horas | VO | Profilaxis a largo plazo | En adultos y adolescentes ≥ 12 a (+ 40Kg) 150 mg/día. | < de 12 años no indicado |

7. Bibliografía

- 1) ALTMAN, K. et al (2013). «Pathogenic intracelular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema ». *Clinic Rev. Allerg Immunol* 45, pp. 47-62.
- 2) BUSSE, P. J., CHRISTIANSEN S.C. (2020) «Hereditary Angioedema». *N Engl J Med.* 382, pp. 1136-1148
- 3) CABALLERO, T. et al (2011). «Spanish Consensus on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Par I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis». *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(5), pp.333-47.
- 4) CABALLERO T. et al (2011). «Spanish Consensus on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Par II. Treatment follow-up, and special situation». *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(6), pp. 422-41.
- 5) CABALLERO, T., CABAÑAS, R. et al (2016). «Angioedema Bradicinérgico». *Angioedema. Majadahonda . Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.*, pp. 75-85.
- 6) CABALLERO, T. (2021). «Treatment of hereditary angioedema». *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 31(1), pp.1-16.
- 7) CABALLERO, T., FERRER, M., GUILARTE, M. (2023). «Classification and Treatment of Angioedema without Wheals: A Spanish Delphi Consensus, *American Journal of Clinical Dermatology* 24, PP.135 -141
- 8) CHEN, W.L., GALLAGHER, J., ZAFRA, H., GEDEIT, R. (2016) «Hereditary angioedema presenting as compartment síndrome in a White girl». *Ann Allergy Asthma Immunol.* 117 (3), pp. 321-322.
- 9) CICARDI, M. et al (2012). «Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group». *Allergy* 67 (2), pp. 147-57
- 10) CICARDI, M., ABERER, W., BANERJI, A., et al. (2014). «Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary angioedema International Working Group ». *Allergy* 69 (5), pp. 602-16.

- 11) CICARDI, M., ZURAW, B.L. (2018). «Angioedema due to bradykinin dysregulation». *J. Allergy Clin Immunol Pract.* 6 (4), pp.1132-1141.
- 12) CRAIG, T. et al (2018). «Long- term prophylaxis therapy in patients with hereditary and angioedema with C1 inhibitor deficiency ». *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (6), pp. 673-679.
- 13) KAPLAN, A.P. et al (2010). «The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema», *Ann Allergy Asthma Immunol.* 104 (3), pp. 193-204.
- 14) KAPLAN, A.P. et al (2014). «Pathogenic mechanisms of bradykinin mediator diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway», *Adv Immunol.* 121, pp. 41-89.
- 15) MAURER, M., MAGERL, M. (2021). «Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of Bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedem». *Clin Rev Allergy Immunol.* 61 (1), pp. 40-49.
- 16) MAURER, M., et al. (2022). «The International WAO/EAACI guideline for management of hereditary angioedema- The revision and update». *Allergy* 77(7), pp.1961-1990.
- 17) PRIETO-GARCIA, A., MARCOS, C., CABALLERO, T. Spanish Group for Study of Bradykinin-Mediated Angioedema (2016). «Classification of angioedema without wheals». *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116 (2), pp.177.
- 18) SALA-CUNILL, A., GUILARTE M. (2015). «The role of mast cell mediators in Angioedema». *Curr Treat Options Allergy* 2, pp. 294-306.
- 19) SCHULKES, K.J., VAN DEN ELZEN, M.T., OTTEN, H. G., et al. (2015). «Clinical similarities among bradykinin-mediated and mast cell-mediated subtypes of non-hereditary angioedema: a retrospective study». *Clin Trnasl Allergy* 5 (1), pp. 5.
- 20) ZURAW, B.L., BERNSTEIN, J.A., LANG, D.M., et al (2013). «A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema». *J. Allergy Clin Immunol.* 131(6), pp.1491-1493.
- 21) ZURAW, B.L (2018). «Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting». *J Allergy Clin Immunol* 141, pp. 884-5

CAPÍTULO 10

ABORDANDO LA RINITIS ALÉRGICA: PERSPECTIVAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

ALFONSO MIRANDA PÁEZ
Alergólogo en Hospital Quirón Salud Málaga

1. Introducción

La rinitis es un trastorno heterogéneo frecuente, aunque puede ser agudo, casi siempre es crónico, tanto en niños como en adultos y definido como una inflamación de la mucosa nasal y caracterizado por la presencia de uno o más de estos síntomas tales como prurito nasal, estornudos en salvas, rinorrea acuosa y obstrucción nasal; hasta en el 70% de los casos se acompaña de afectación ocular (prurito ocular, lagrimeo), muchas veces, aunque menos de faríngea, y a veces otológica.

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal asociada con una respuesta inmune mediada por IgE contra alérgenos medioambientales (pólenes, ácaros, epitelios animales, mohos ...) y cuyos síntomas, son los ya mencionados añadiendo prurito en el cielo de la boca, y bilateralidad de la obstrucción nasal; estos tienen una clara relación causal con la exposición a aeroalérgenos a los que ya el paciente está sensibilizado. Es la forma más común de rinitis no infecciosa. Los niños con historia familiar de enfermedades atópicas, manifiestan los síntomas más frecuentemente y más jóvenes que aquellos con padres no atópicos.

En estudios realizados en las dos últimas décadas como ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) se destaca un importante incremento de la RA, con una prevalencia de entre 8-15% en niños y 10-40% en población general en países industrializados. Siguiendo la historia natural en niños, la padecen un 2,8% a los 4 años y un 11,8% a los 18 años respectivamente, para la rinitis no alérgica, mientras que en la RA los porcentajes aumentan a una 3,4% y un 27,3% respectivamente. (BOUSQUET, J. 2008, ANT, K. 2009).

En la población española es la enfermedad alérgica de mayor prevalencia, estimándose una afectación del 21% en la población general, y de un 23-30% en la europea. (BAUCHAU, V. 2004).

Es la primera causa de consulta en Alergología según *Alergológica 2015*, estudio epidemiológico realizado en España.

Provoca un elevado coste sanitarios y social, hasta el punto que en un estudio de Fármaco Economía de la RA realizado en nuestro país reveló que el coste medio alcanzaba los 2992 € por paciente /año durante 2010, sumado costes directos e indirectos. (COLÁS, C. 2012).

La RA no es una enfermedad grave, pero existe un alto riesgo de desarrollar asma bronquial tanto en niños como en adultos con RA. (ROCHAT, MK. 2010). Ambas enfermedades coexisten bajo el concepto de Enfermedad Alérgica Respiratoria. Además, ocasiona disminución en el rendimiento tanto en la vida escolar, como laboral, como consecuencia de una notable afectación de la calidad de vida. (NAVARRO, A. 2015).

2. Clasificación

Las rinitis se clasifican como podemos ver en la Tabla 1, en alérgicas, desencadenadas por exposición a aeroalergenos, y no alérgicas, como las de causa infecciosa, vasomotoras, ocupacionales, asociadas a eosinofilia (NARES) y otros síndromes de rinitis, incluyendo poliposis.

La RA es el cuadro de rinitis más frecuente tras las rinitis de origen infeccioso, constituyendo alrededor del 80%, y aunque afecta a cualquier edad, es más frecuente adultos jóvenes y niños.

Tabla 1. Fenotipos de rinitis

RINITIS ALERGICA**RINITIS NO ALERGICA**

Rinitis Vasomotora : desencadenantes irritantes, aire frío, ejercicio

Infecciosas

Gustatoria (inducida por alimentos picantes)

NARES (Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome)

Rinitis Ocupacional

Rinitis colinérgica

OTROS SINDROMES DE RINITIS

Rinitis inducida por fármacos : rinitis medicamentosa, aspirina/AINES, anticonceptivos orales.

Rinitis inducida por hormonas : embarazo, ciclo menstrual, menopausia, hipotiroidismo

Rinitis atrófica

Rinitis asociada a enfermedades autoinmunes (vasculitis)

En la RA clásicamente se diferenciaron dos tipos, estacional o perenne dependiendo de la temporalidad de los síntomas en razón también a la exposición de alérgenos más relevantes; esta distinción no es fácilmente aplicable en vida real, porque hay polisensibilizados, y además hay períodos de mayor exposición, o menor, de tal manera que a veces alérgenos perennes pueden causar síntomas estacionales; por eso surgió a nivel internacional un grupo de trabajo en 2001, ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact n Asthma*) intentando modificar las líneas a seguir para clasificar la RA, en base a la severidad de síntomas (moderada, leve o grave) y la duración de los mismos (intermitente o persistente), y no presupone la implicación de alérgenos concretos. En cuanto a valorar la gravedad, ARIA lo hace en función de parámetros relacionados con la calidad de vida: sueño, actividades de ocio y deportes, vida escolar y laboral, o lo molestos que sean los síntomas para el paciente. (BOUSQUET, J. 2008) El empeoramiento del sueño en la RA ha sido especialmente estudiado, demostrándose que alrededor de la mitad de pacientes tienen un sueño de pobre calidad, dependiendo en mayor o menor medida de la gravedad. (COLÁS, C., GALERA, H., SOLER, R. et al 2012)

Posteriormente ha habido actualización, incluyendo recomendaciones acerca del tratamiento farmacológico, uso de antihistamínicos orales o intranasales, corticosteroides intranasales solos o combinados con antihistamínicos, antileucotrienos, y combinaciones de ellos. (BROZEK, J. 2017)

Una forma clínica de rinitis no alérgica de relativa prevalencia es el NARES (Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome); se caracteriza por eosinofilia

Tabla 2. Clasificación de la Rinitis alérgica según ARIA

| | Intermitente síntomas \leq 4 días a la semana o \leq 4 semanas consecutivas. | Persistente síntomas $>$ 4 días a la semana y $>$ 4 semanas consecutivas. |
|-----------------|--|---|
| Leve | Ninguno de los siguientes aspectos está afectado: <ul style="list-style-type: none"> • Alteración del sueño • Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas • Afectación de las tareas escolares o laborales • Los síntomas son molestos | Ningún aspecto afectado. |
| Moderado | De uno a tres aspectos afectados. | De uno a tres aspectos afectados. |
| Grave | Los cuatro aspectos están afectados. | Los cuatro aspectos están afectados. |

en sangre periférica y en moco, detectándose en lavado nasal que 5-25% de células contadas son eosinófilos; se da en edades medias de la vida; más frecuente en mujeres con síntomas persistentes moderados o graves, estornudos en salvas, congestión, prurito, rinorrea y ocasionalmente perdida de olfato. (ELLIS, A., KEITH, P. 2006.) En ocasiones en estudios radiológicos se detecta pansinusitis, y poliposis; no es raro que se asocie a asma no alérgica y a Hipersensibilidad cruzada a AINES (enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina /AINES).

Recientemente, existe la tendencia a considerar el concepto de una “vía respiratoria - una enfermedad”, en donde un fenotipo de alergia extrema combinando asma, rinitis, conjuntivitis y dermatitis atópica y por otro lado rinitis sola, llegando a decir que representa dos enfermedades distintas, basándose estudios de transcriptómica y genómica: TLR (Toll like receptors (IL17 asociado a rinitis como una sola enfermedad y IL-33, IL.5 asociado a multimorbilidad (asma, rinitis, dermatitis ..) (BOUSQUET, J. 2001)

La producción de IgE en la mucosa nasal en pacientes con RA con IgE específica y prick test positivo es algo ya conocido (SMURTHWAITE, L. 2001). Hay una pequeña proporción de pacientes con síntomas de rinitis en relación a exposición de alérgenos, en los que no se detecta IgE específica circulante ni prick test para aeroalergenos relevantes; la primera evidencia de rinitis alérgica local (RAL) fue aportada por Brostoff, en un paciente con síntomas por exposición a ácaros y con test de provocación nasal positiva, y prick negativo; ha habido estudios

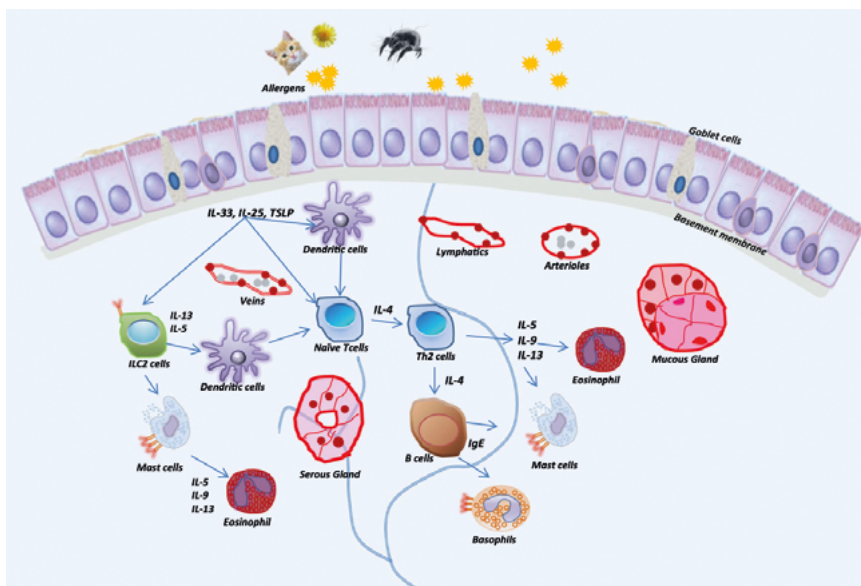
posteriores en este sentido, respuesta alérgica localizada en la mucosa nasal con estudio alergológico negativo (HUGGINS, K.G. 1975), también ha habido estudios en pacientes no atópicos desarrollaron síntomas tras test de provocación a con ácaros, gramíneas y olivo, y cambios en la rinomanometría; algunos autores consideran que muchas rinitis idiopáticas podría ser RAL. (LOPEZ, S. 2010)

3. Etiopatogenia de la RA

La mucosa nasal tapiza las fosas nasales y senos paranasales actúa regulando la temperatura del aire respirado, así como su grado de humedad y su nivel de limpieza; se compone de células ciliadas, células globulosas secretoras de moco y células basales que representan la mayoría de la población celular del epitelio nasal; las células restantes cubriendo la submucosa y sobre la membrana basal, forman el vínculo entre la exposición ambiental y el sistema inmunológico del huésped; el moco actúa como barrera contra agentes patógenos y tiene propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antiproteasa; las células ciliadas atrapan cuerpos extraños; hay una abundante vascularización en la submucosa lo que si se produce inflamación favorece la obstrucción nasal; también hay abundante inervación parasimpática que la favorece esto.

La RA es una enfermedad IgE mediada, resultado de la exposición a aeroalérgenos y de la predisposición genética del paciente. En la figura 1, se aprecian aunque resumidamente, todos los detalles más relevantes del proceso; los aeroalérgenos contacta con la APCs (células presentadoras de antígeno); al igual que ocurre en el epitelio bronquial, las células epiteliales de la mucosa nasal secretan alarminas (TSLP *thymic stromal lymphopoietin*, IL-33, IL-25 y otras citocinas y quimocinas, que interactúan con células linfoides innatas (ILC2), linfocitos Th2 con ayuda de IL4 y APC, favoreciendo que células B generen IgE específica contra el alérgeno, que se combinaran los receptores FcERI de alta afinidad situados en mastocitos y basófilos fundamentalmente; esto sería el proceso inicial de sensibilización, lo que con una nueva exposición alérgica, con la ayuda de Linfocitos Th2 de memoria generados, y participación de más citoquinas secretadas por estos (IL-5 IL-13) contribuirían ,tras la combinación del alérgeno con la IgE fijada a sus receptores de membrana, a la fase temprana de reacción alérgica (EPR, *early -pase allergic reaction*) por liberación de mediadores inflamatorios. En esencia es esto lo que ocurre. (EIFAN, A., DURHAM, S. 2016)

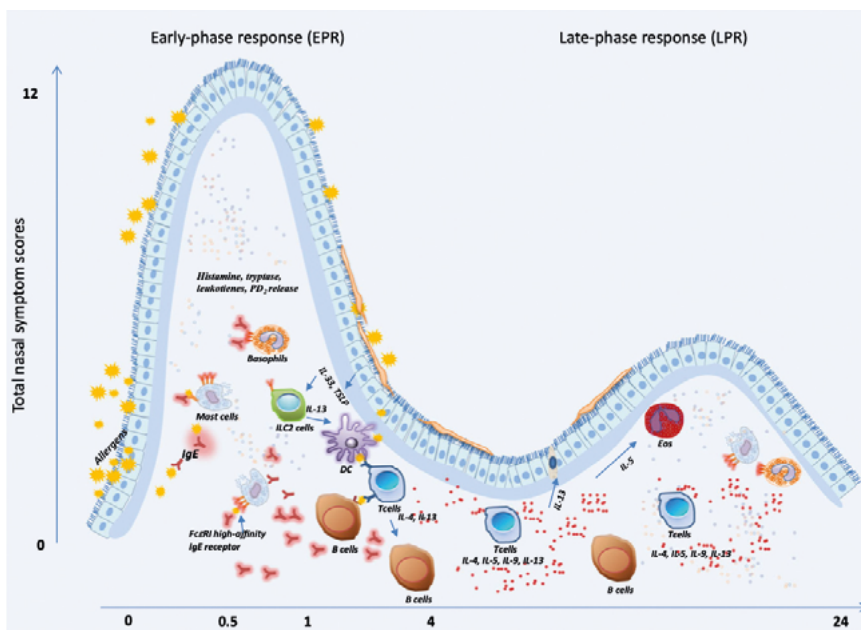
Figura 1. Ante cualquier agente extraño en el epitelio, las células secretan linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y otras alarminas que activan a células dendríticas directamente o a través ILC2 las cuales capturan antígenos por vasos linfáticos a nódulos linfoides, interactúan con Células T nativas que se transforman en TH2 efectoras. TH2 activadas por alérgeno secretan IL4 que promueve la producción de IgE específica por las células B. Reexposición al alérgeno conducirá a reacción con la IgE fijada al receptor en mastocitos, células dendríticas y basófilos activándose y liberando mediadores inflamatorios causantes de la reacción alérgica. Otras citoquinas como IL5, IL13 son responsables de la reacción inflamatoria de la fase tardía. (EIFAN, A., DURHAM, S. 2016).



En un individuo sensibilizado, una nueva exposición al aeroalérgeno genera síntomas en minutos, tales como salvas de estornudos, rinorrea acuosa, y obstrucción nasal, que tiende a desaparecer en una hora; esta sintomatología de la EPR se desencadena por la desgranulación de mastocitos y basófilos, con liberación de mediadores preformados (triptasa, histamina), y otros generados en la membrana lipídica de estas células, tales como cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) y prostaglandina D₂. La histamina es un principal mediador, actuando en los receptores H₁ y H₂ que tienen infinidad de células (músculo liso, neuronas, linfocitos T y B, macrófagos, células epiteliales), originando prurito, contracción de músculo liso, estornudos y un largo etc.

El síntoma más predominante de la LPR (*late-phase inflammatory response*) es la congestión nasal, y en menor grado la rinorrea acuosa; esta fase puede durar horas. Mediadores de la respuesta inmediata (histamina, leucotrienos, prostaglandina D2) contribuyen al flujo y activación de células inflamatorias como los eosinófilos, que conducen la respuesta tardía. En esta fase interviene también moléculas de adhesión de células endoteliales de los vasos sanguíneos, E-selectina Y moléculas de adhesión intercelular 1, que inducen la adhesión de los eosinófilos a las células endoteliales.

Figura 2. Mecanismos asociados con la fase inicial (EPR) y tardía (LPR) de la respuesta alérgica, durante la exposición alérgica en la RA; los mediadores liberados en la fase inicial (histamina, PD2 y leucotrienos) inducen flujo y activación de células inflamatorias; IL-5 y otras citoquinas liberadas por células efectoras durante la EPR promueven infiltración de eosinófilos, basófilos y células T desde la circulación periférica hacia la submucosa nasal; IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 liberadas por mastocitos, y Th2 juegan un papel relevante en la LPR.



En estudios de lavado nasal de RA persistente se aprecia notable detección de IL4, IL5, IL13, en comparación con sujetos sanos. (ELLIS, A., KEITH, P. 2006)

La IL-5 tiene un papel fundamental en la infiltración de eosinófilos; la células Linfoides circulantes ILC2 también afluyen a la mucosa nasal produciendo moléculas inflamatorias para mantener esta fase tardía.

La inflamación crónica en la mucosa nasal es un factor clave para el desarrollo de *remodeling* del tejido estructural; esto ocurre a expensas de engrosamiento de la membrana basal, e incremento de depósito de colágeno, proteoglicanos, y aumento de génesis de vasos linfáticos, especialmente en la submucosa. Vías aéreas superiores e inferiores tienen similar epitelio respiratorio algo similar, y es proceso afecta a ambas, ;siendo más limitado al existente en la vía aérea respiratoria inferior en el asma, aun así, esta similitud contribuye a potencial el concepto de una vía aérea única . (SAMITAS, K. 2018, KIM, T. 2010)

Figura 3. Niveles de citoquinas Th2 – Il.4 , IL.5, IL-13) en lavado nasal de controles y RA (a,b,c); vasos sanguíneos y linfáticos, y colágeno (d ,f, g , i) comparando RA persistente y controles. (EIFAN, A., DURHAM, S. 2016).

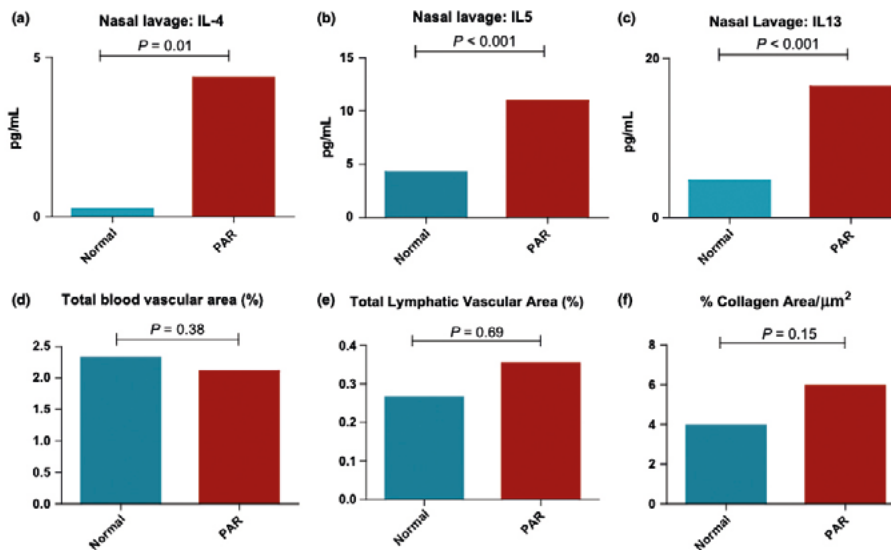
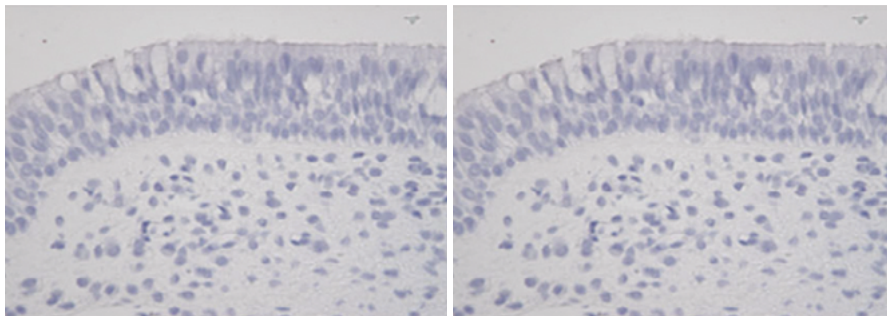


Figura 4. *Remodeling*, a la derecha en mucosa de RA, con aumento de grosor en la m. basal y afectación epitelial, en comparación con control normal. (SAMITAS, K. 2018).



4. Alergenos desencadenantes de rinitis alérgica

Los aeroalergenos causantes de RA varían mucho dependiendo en gran parte de la zona geográfica, del nivel de exposición a ellos, y de la climatología; en primavera son los pólenes, pero también hay picos de sintomatología en esta época por aumento de ácaros del polvo tras lluvias recientes, o al contrario polinizaciones adelantadas a la primavera debido a cambios en la climatología, por otra parte, bastante frecuentes. La RA estacional, mayormente primaveral es causada por pólenes mientras que las RA perenne lo es por los ácaros del polvo doméstico, epitelios de animales domésticos (perro, gato), y mohos (alternaria fundamentalmente). Como ya se ha comentado es frecuente que los pacientes con RA sean alérgicos a más de un aeroalergeno.

En un estudio epidemiológico realizado recientemente sobre las enfermedades alérgicas en España, en el 70,8% la causa de RA era la sensibilización a pólenes y en el 42,2 % lo eran los ácaros, y a distancia epitelios de animales domésticos (perro y gato) y mohos (4,3%), siendo frecuente la polisensibilización. (Alergologica 2015).

En cuanto a los pólenes, gramíneas (poaceas) y cupresáceas existen en casi todas las partes del globo en especial los primeros, además Norte América hay ambrosía (ragweed), en Europa central abedul, zonas mediterráneas es muy predominante el olivo y también, aunque menos la parietaria. En nuestro país según el mencionado estudio los pólenes causantes más importantes son gramíneas (38,2%) y olivo (34%) y menos cupresáceas (9,3%), plátano de sombra (7%), plantágo (5,7%), artemisia (1,9%) y parietaria (1,2%)

Figura 5. Olivo con los frutos a final de verano, y otro en flor de la variedad. Manzanilla, en este caso a principios del mes de marzo.



Figura 6. *Parietaria judaica*.



Figura 7. Gramineas.



El polen de olivo es muy relevante en toda la geografía mediterránea; los extensos cultivos existentes hacen que las cantidades de granos de polen por metro cúbico en mayo y junio sean extremas, así en Jaén no es raro encontrar varios miles de granos ; eso hace que los síntomas sean muy intensos; además dada la gran cantidad de variedades de olivo (más de 2000), hace que la polinización de 20 o más variedades existentes en un área geográfica, sean distintas y abarquen más meses.

Cupresáceas y parietaria, que es la urticácea de mayor relevancia alérgica inician la polinización desde otoño, lo que convierte a la RA más que primaverales, en perennes.

Los aeroalérgenos responsables de RA perennes son los ácaros, epitelios y mohos. Los ácaros del polvo doméstico son fundamentalmente *Dermatophagoides pteronissinus* (Dp) y *Dermatophagoides farinae* (Df); existe importante reactividad cruzada en ambos, incluso entre la mayoría de ácaros; la similitud alérgica entre Dp y Df; es grande, en especial algunos de sus alérgenos mayores como Der p2 y Der f2, grupo 2 de alérgenos mayores, algo menor que en Der p1 y Der f1 (grupo 1 de alérgenos mayores), pero aunque en la mayoría de los pacientes la sensibilidad es a los dos, en algunos casos lo es más a uno de ellos; con alto parecido alérgico a estos, el *Euroglyphus maynei*, también existente en el polvo doméstico. Estos arácnidos microscópicos son muy sensibles a la falta de agua y a las temperaturas extremas, es por lo que abundan más áreas geográficas costeras, con cierto grado de humedad y temperaturas suaves (entre 5 y 25 grados centígrados), por este motivos en verano que la humedad desciende por debajo del 70%,

Figura 8. *Dermatophagoides pteronissinus*.



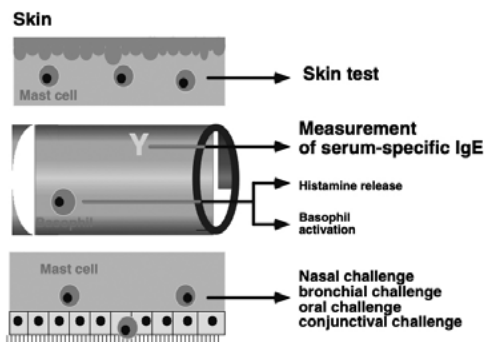
desaparecen; otros tipos de ácaros, son los de almacén, más frecuentes en domicilios rurales; el más prevalente en nuestro entorno es el *Lepidoglyphus destructor*, tiene parecido alergénico con los anteriores, pero bastante menos. Los mohos también abundan en lugares con humedad; el más prevalente en España es la *Alternaria*, pero hay otros (*Cladosporium*, *Penicilium*...).

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la RA se basa en una historia clínica de síntomas que se corresponden con la exposición a aeroalérgenos y la demostración de sensibilización a ellos, mediante la demostración de unos test cutáneos positivos y la presencia de IgE específica.

Una anamnesis detallada a cerca de la aparición de los síntomas, y su correlación con la exposición a alérgenos es fundamental; en el caso de pólenes se ha de tener en cuenta la variabilidad de la polinización, que no es idéntica cada primavera, así al existir más de una variedad de olivo en la misma área geográfica, unas lo hacen antes y otras después, contribuyendo a que el periodo de síntomas del paciente sea más largo, a lo que también contribuye la existencia de polisensibilización, algo bastante frecuente en el caso de los pólenes. Por todo esto se debe conocer la aerobiología de la zona donde se desarrolla la actividad del paciente. Los

Figura 9. Bases del diagnóstico de la rinitis alérgica.
(BOUSQUET, J. 2008).



ácaros son responsables de síntomas casi todo el año, salvo el verano en lugares donde el grado de humedad cae en estos meses por debajo del 70%; aun así, esto está sometido a variaciones dependiendo de la localización de la vivienda, si esta orientación, norte o sur, de la proximidad al mar, o ríos etc. En domicilios con mascotas de pelo, hay mayor cantidad de ácaros. En el caso de los animales domésticos no suele haber periodo asintomático.

El estudio alergológico incluye básicamente, pruebas cutáneas, prick test con los alergenos sospechados, ácaros, pólenes, hongos y epitelios animales, y la determinación de IgE específica circulante. Existe la posibilidad de falsos negativos en el prick; tratamiento antihistamínico los días antes incluso, contribuyen a negativizar el resultado, o a un menor grado de positividad; los medicamentos antiinflamatorios como los corticoides y en especial los AINES, también pueden artefactar el resultado de la prueba.

La determinación de IgE específica es siempre necesaria, nos aporta datos muy cuantitativos sobre la sensibilización de los pacientes y no están sometidas a la influencia de medicamentos; es necesario hacer diagnóstico serológico por componentes, esto nos ayuda a afinar más a efectuar un tratamiento inmunoterápico más acertado, aportándonos información acerca si estamos ante un caso de reactividad cruzada o ante una verdadera polisensibilización. Es importante conocer la IgE total, pues si esta es muy elevada, les quitará trascendencia a valores bajos de IgE específica, y al revés.

Otros exámenes complementarios como la radiología, pueden aportan información acerca de sinusitis , poliposis nasosinusal . En algún caso concreto un test de provocación nasal podría ser de utilidad.

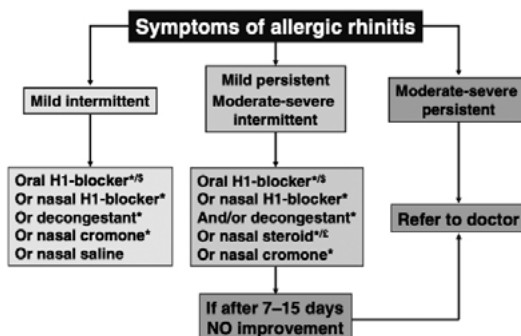
Una espirometría es una exploración complementaria sencilla y necesaria dada la frecuencia de coexistencia de RA y asma; un porcentaje de pacientes que se acerca de 30% nos muestra una curva flujo volumen de morfología obstructiva, pudiéndonos hacer sospechas que el paciente tenga hiperreactividad bronquial.

6. Tratamiento

Se debe basar en fármacos que mejoren los síntomas y la inflamación alérgica subyacente, y intentar modificar el curso de la enfermedad, esto es normas de evitar exposición e inmunoterapia (IMT) con alergeno/s implicado/s.

Evitar la exposición en lo posible, es la primera medida recomendable; en alérgicos a pólenes, se ha de procurar durante los meses de primavera, siempre mejor la costa que el interior y si no hay otro remedio, el uso de mascarilla puede ser útil. En alérgicos a ácaros, medidas de limpieza, pocos objetos como libros etc, sobre todo en el dormitorio, y considerar que, si el grado de humedad se consigue mantener por debajo del 70 %, sería ideal, para ello mantener el habitáculo aireado y ventilado en horas de sol, y tal vez alguna hora de calefactor antes de dormir si lo anterior no fue suficiente. No hay que olvidar que por mucho polvo y suciedad que haya, sin humedad no hay grandes posibilidades de supervivencia para los ácaros del polvo doméstico.

Figura 10. Tratamiento en la RA.



El tratamiento farmacológico son fundamentalmente los antihistamínicos (AH) y los corticosteroides inhalados (CSI), solos o combinados, siempre en razón a la intensidad y persistencia de los síntomas. Los AH son los medicamentos más usados en la RA; bloquean las acciones de la histamina, principal mediador responsable de síntomas en la reacción alérgica, actuando a nivel de los receptores H1; se pueden usar a demanda o como tratamiento de mantención en terminadas circunstancias para prevenir los síntomas. Los de última generación (segunda generación) son menos sedativos, el efecto es más rápido y duradero; los más usados son bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, levocetirizina, fexofenadina, loratadina, mizolastina y rupatadina, todos por vía oral; también hay otros de uso tópico como azelastina, olopatadina incluso la mencionada bilastina, recientemente en forma de colirio. La opción terapéutica más eficaz y potente son

los CSI, si bien el efecto no es inmediato, a veces días; en España están disponibles la budesónida, beclometasona dipropionato, triamcinolona acetónido y de última generación fluticasona propionato, mometasona furoato y fluticasona furoato, estos últimos con bastante mayor potencia de acción y menor biodisponibilidad permitiendo un uso más prolongado, de meses, incluso años. En general los CSI, tienen escasos efectos adversos, en algunos pacientes (alrededor del 5%) tienen propensión a padecer epistaxis. En los últimos años tratamientos tópicos que combinan mometasona o fluticasona con antihistamínicos como loratadina o azelastina, consiguen una acción rápida. En casos de mucha severidad en la sintomatología ciclos cortos de corticoides vía oral (prednisona 15 mgr o deflazacort 30 mgr) durante 3-4 días pueden ser de gran ayuda. Los antileucotrienos carecen de la eficacia de antiH y CSI, aunque hay estudios donde demuestran ser más efectivos que placebo. Hay presentaciones de antiH con vasoconstrictores que en casos de intensa congestión nasal constituyen un buen tratamiento a corto plazo. La conjuntivitis que frecuentemente acompaña a la RA, suele mejorar bastante con antiH tópicos, azelastina (*Tebarat* monodosis), bilastina (*Bilaxten*), ketotifeno (*Zaditen* mono dosis), aunque en algunos casos se requiere el uso de corticoides tópicos, fluorometolona (*FML* colirio 1 mgr/ml).

La inmunoterapia es el único tratamiento que modifica la evolución de la RA. Es necesario conocer que un tercio de la población pediátrica y adulta que padecen RA, mejoran solo parcial o pobremente sus síntomas con tratamiento farmacológico.

Tabla 3. (WHEATLEY, L., ALKIS, T. 2015) Los CSI son más eficaces que los antiH y los antileucotrienos, aunque si los síntomas son leves no hay gran diferencia. Síntomas moderados o severos se considera a los trastornos en el sueño, entorpecimiento en actividades usuales o ejercicio, actividades escolares, o laborales. La IMT subcutánea o sublingual hoy día, en general con pólenes, ácaros, alternaria o epitelios.

| Type of Symptoms | Recommended Treatment Options |
|--|---|
| Episodic symptoms | Oral or nasal H ₁ -antihistamine, with oral or nasal decongestant if needed |
| Mild symptoms, seasonal or perennial | Intranasal glucocorticoid, [†] oral or nasal H ₁ -antihistamine, or leukotriene-receptor antagonist (e.g., montelukast) |
| Moderate-to-severe symptoms [‡] | Intranasal glucocorticoid, [§] intranasal glucocorticoid plus nasal H ₁ -antihistamine, [¶] or allergen immunotherapy administered subcutaneously or sublingually (the latter for grass or ragweed only) |

(WHITE, P. 1998) Desde inicios de l siglo XX que existen los primeros dato de eficacia con IMT en fiebre del heno publicados por Noon, este viene IMT se administra vía subcutánea no obstante recientemente su uso vía sublingual (SLIT) ha permitido incluso tratamiento preestacional con pólenes de gramíneas o ragweed (ambrosía), que mantenido años varios siguientes consigue una clara modificación en la respuesta alérgica. (MALONEY, J. 2014, CRETICOS, P.S. 2013) En metaanálisis con 11 estudios de IMT subcutánea, randomizados a doble ciego, con 2871 pacientes fue superior a placebo con notable disminución de síntomas y uso de medicación (CALDERON, M. 2008) y en un mismo sentido en 49 estudios con SLIT. (RADULOCVIC S. 2011) El efecto beneficioso a largo plazo de la IMT ha sido ampliamente demostrado en estudios, en pacientes tratado, una vez suspendido el tratamiento, con mejoría de scores de síntomas y medicación (DURHAM, S. 1999).

7. Consideraciones finales

La RA es una afección muy frecuente (15-40%de la población general europea y15-30% en la norteamericana), y que afecta notablemente la calidad de vida y la productividad laboral.

Frecuentemente coexiste con asma y otras enfermedades alérgicas; la mayoría de los asmáticos la padecen.

La administración de CSI es la terapia farmacológica más efectiva; antihistamínicos tópicos y orales y antileucotrienos, son tratamiento alternativos o complementarios; la mayoría de pacientes no adquiere mejoría destacada en estos fármacos.

La IMT con alérgenos es el único tratamiento que modifica el curso de la enferma pudiendo llegar a conseguir una situación de mejoría persistente y sin necesidad de medicación.

Las dos formas de IMT disponibles en la actualidad, subcutánea y sublingual, ambas proveen eficacia sostenida tras suspender el tratamiento.

Y como última consideración nunca olvidéis que: un paciente con RA que afecta seriamente su calidad de vida solo tiene tres caminos: 1- Eliminar la causa (el alérgeno), lo que a veces implicaría emigrar a otra localidad donde no exista este, lo cual es complicado y a veces imposible. 2- aguantarse y resignarse a la toma de medicamentos, lo que a largo plazo casi con toda seguridad será insuficiente, y por último 3- inmunoterapia con el o los alérgenos más responsables.

8. Bibliografía

- 1) Alergologica 2015. SEAIC 2017.
- 2) ANT, K., et al (2009). «Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three». *Allergy* 64, pp. 123–48.
- 3) BAUCHAU, V., DURHAM, S. (2004). «Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe». *Eur Respir j* 24, pp. 758-64.
- 4) BOUSQUET, J., et al (2008). «Allergic rhinitis and its impact on asthma ARIA 2008 update in col- laboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen». *Allergy* 63, pp. 8–160.
- 5) BOUSQUET, J., MELÉN, E., HAATHELA, T., et al (2023). «Rhinitis associated with asthma is didtinct from rhinitis alone: The ARIA-MEDALL hipotesis». *Allergy* 78, pp. 1169-1203.
- 6) BROZEK, J., BOUSQUET, J., AGACHE, J., et al (2017). «Allergic Rhinitis and its impact on Asth,a (ARIA) guidelines- 2016 revision». *J Allergy Clin Immunol* 140, pp. 950-8.
- 7) CALDERON, M., et al. (2008). «Immunotherapy ijection with allergens for allergic rhinitis. Cochrane library.
- 8) COLÁS, C., et al (2012). «Farmaco Economía de la rinitis. Estudio Ferin». *J Investig Allergol Clin Immunol* 22, pp. 88-96.
- 9) COLÁS, C., GALERA, H., SOLER, R. et al (2012) . «Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis». *Clin Experimetal Allergy* 42, pp. 1080-87.
- 10) CRETICOS, P.S., et al. (2013). «Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults». *J Allergy Clin Immunol* 131, pp. 1342-9.
- 11) DURHAM, S., et al. (1999). «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy». *N Engl J Med* 341, pp. 468-75.
- 12) EIFAN, A.O., et al. (2015). «Severe persistent allergic rhinitis: inflammation but no histologic features of structural upper air- way remodeling». *Am J Respir Crit Care Med* 192 (12), pp.1431-9
- 13) EIFAN, A., DURHAM, S. (2016). «Pathogenesis of rhinitis». *Clin Experimetal Allergy* 46, pp. 1139-51.

- 14) ELLIS, A., KEITH, P. (2006). «Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome». *Curr Allergy resp* 6, pp. 215-20.
- 15) HUGGINS, K.G., BROSTOFF, J. (1975). «Local IgE antibodies in allergic rhinitis». *Lancet* 2, pp. 618.
- 16) KIM, T., LEE, J., LEE, S., et al (2010). «Remodeling of nasal mucosa in mild and severe persistente allergic rhinitis with special reference to the distribution of collagen, proteoglycans and lymphatic vessels». *Clin Experimental Allergy* 40, pp. 1742-1754.
- 17) LOPEZ, S., RONDON, C., TORRES, M.J., et al (2010). «Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis». *Clin Exp Allergy* 40, pp.1007–14.
- 18) MALONEY, J., et al. (2014). «Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial». *Ann Allergy Asthma* 112 (2), pp. 146-153
- 19) NAVARRO, A., SANCHEZ, C., DELGADO, J. (2015). «Rinitis Alérgica», en *Manual de Alergología 2ª ed.* Miranda A .
- 20) RADULOVIC S, et al (2011). «Sublingual immunotherapy por allergic rhinitis». *Cochrane library*.
- 21) ROCHAT, MK., et al (2010). «Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children». *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 1170–5.
- 22) SAMITAS, K., CARTE, A., KARIYAWASAM, H et al (2018). «Upper and lower airway remodeling mechanisms in asthma, allergic rhinitis, an chronic rhinosinusitis: The one airway revisited». *Allergy* 73, pp. 993-1002.
- 23) SMURTHWAITE, L., WALKER, S.N., WILSON, D.R., et al (2001). «Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hayfever patients». *Eur J Immunol* 31, pp. 3422–31.
- 24) THE INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP (1994). *International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis.* *Allergy* 49, Suppl, pp.1-34.
- 25) WHEATLEY, L., ALKIS, T. (2015). «Allergic rhinitis». *N Engl J med* 2015;372:456-463.
- 26) WHITE, P., et al. (1998). «Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for al- lergen immunotherapy?» *Clin Exp Allergy* 28, pp. 266-70.

SOBRE LOS AUTORES

Pedro Guardia Martínez

Jefe de Servicio y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Médico especialista en Alergología y Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) a nivel Excelente.

Ha colaborado como autor en 10 libros y capítulos, así como en el desarrollo de guías clínicas españolas e informes técnicos sobre inmunoterapia y anafilaxia. Autor de más de 40 publicaciones indexadas en PubMed en revistas nacionales e internacionales de prestigio y de más de 200 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales del ámbito de la especialidad.

Amplia trayectoria investigadora siendo IP en proyectos con financiación competitiva: 2 FIS (ISCIII) y 2 Consejería de Salud. Miembro de de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Andaluza de Alergología e Inmunología Clínica (Alergosur) y Presidente de esta Sociedad entre 2017-2021 (Marzo), la European Association of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). Ha participado en el Comité de Inmunoterapia de la SEAIC durante 16 años, siendo su Presidente en cuatro de ellos. Actualmente vocal del Comité de Calidad de la SEAIC.

Carmen Andreu Balaguer

Licencia en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alicante. Especialista en Alergología tras formación MIR en el hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. Desempeña su actividad profesional como médico Adjunto a la Unidad de

Alergología en el Hospital de la Vega Baja de Orihuela (Alicante). Actualmente es la Secretaria de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). También ejerce el cargo de Presidenta de la Asociación Valenciana de Alergología e Inmunología Clínica (AVAIC) para el periodo 2023-27 habiendo desempeñado previamente el puesto de vocal y posteriormente de vicepresidenta. Miembro del Comité de Alergia a Alimentos de la Sociedad Española de Alergología (SEAIC) al que pertenece desde el año 2010 y del que fue secretaria del 2018 al 2022. Profesora asociada de la asignatura de Alergología en el grado de Medicina de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM). Miembro del Consejo Científico del Colegio Oficial de Médicos de Alicante (COMA) Ha participado como investigadora principal o colaboradora en múltiples estudios y ensayos.

Tiene numerosas publicaciones como autora o coautora en diferentes capítulos de libros y de revistas indexadas.

Lluís Marquès Amat

Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario Santa María de Lleida (Jefe de sección). Autor de diversos capítulos de libro y publicaciones en revistas indexadas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales a congresos.

Tesorero de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Vocal del comité de alergia a himenópteros. Antiguo presidente de la Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica. Miembro de las comisiones de Farmacia, de Calidad y de Investigación del Hospital Universitario Santa María de Lleida. Miembro del Comité de Redacción del boletín del Colegio de Médicos de Lleida.

Silvia Lara Alcón

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergóloga en el Hospital Universitario Santa María de Lleida. Autora de diversos capítulos de libros y artículos en revistas de Biomedicina, así como comunicaciones nacionales e internacionales a congresos. Miembro de la Comisión territorial de Asma Grave y biológicos en patología respiratoria de los Hospitales Universitarios Arnau de Villanova y Santa María de Lleida.

Diana Rocio Garnica Velandia

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeñando actividad profesional como alergóloga en el Hospital Universitario Santa María de Lleida (Facultativa adjunta). Autora de diversas publicaciones en revistas indexadas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales a congresos.

Miembro del comité de alergia a fármacos de la Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica

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 Titular de Universidad. 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.^a 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.

Lucía de Dulanto García

Graduada en Medicina por la Universidad de Granada. Actualmente en periodo formativo como Médica Interna Residente de Alergología en el Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Jose María Vega Chicote

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca. Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Facultativo Especialista de Área de Alergología desde 1989, Unidad Multidisciplinar de Asma Grave, Unidad de Gestión Clínica de Alergología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Tutor de Residentes de Alergología del Hospital Regional Universitario de Málaga (1991-2003). Miembro del Comité de Asma de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica desde 1993. Ponente en más de 100 Congresos, Cursos, Seminarios, etc. Más de 50 publicaciones en revistas internacionales de la especialidad.

Manuel Alcántara Villar

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia (Sobresaliente cumlaude). Especialista vía MIR en Alergología y en Medicina Familiar y Comunitaria. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario de Jaén (Jefe de Sección). Acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) a nivel Excelente. Autor de múltiples 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 de marzo de 2009 a septiembre de 2023. Tutor clínico en el Plan Tutorial de Prácticas Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Presidente de la Comisión de Formación continuada y desarrollo profesional de la

SEAIC. Vocal de la junta directiva de la SEAIC. Vicepresidente 1º del Colegio Oficial de Médicos de Jaén.

Antonio Letrán Camacho

Doctor en Medicina. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital HLA Jerez Puerta del Sur (Coordinador de la unidad) y centro médico HLA La Salud (Cádiz). Autor publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Vocal de la junta directiva de Alergosur, responsable de redes sociales. Vocal de comunicación interna del comité de comunicación de SEAIC (Comcom). Secretario de la comisión de ejercicio libre SEAIC. Vocal de la junta directiva de la SEAIC.

Pedro Ojeda Fernandez

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid, en el año 1992. Completó su especialización en Alergología por la vía MIR en el Hospital 12 de Octubre de Madrid en diciembre de 1996. Posteriormente, obtuvo el grado Master's in Public Health, área de concentración Salud laboral para profesionales sanitarios, por el College of Public Health de la University of South Florida. Regresó a España en 1999 y trabajó durante 3 años de becario en la Unidad de Alergia Laboral del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales). Desde el año 1999, trabaja como alergólogo en la Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda, de la que en la actualidad es co-director desde el año 2009. En el campo de la alergología, el Dr. Ojeda realiza una práctica diversa, centrándose en los últimos años en la alergia y las intolerancias alimentarias. Además, ha sido director científico de varios cursos de formación para profesionales sanitarios, centrados en alergología general, alergias e intolerancias alimentarias, probióticos e inmunoterapia con alérgenos.

Carmen Laura Cañada Peña

Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada (2005-2011). Especialista en Alergología desde Mayo de 2016. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergóloga en el Hospital Universitario de Jaén. Tutora de Residentes de Alergología del Hospital Universitario de Jaén desde 2020. Coautora de capítulos de libro y varias publicaciones en revistas prestigiosas de

Biomedicina, así como numerosas comunicaciones regionales, nacionales e internacionales en congresos de alergología. Miembro de la Sociedad Española y Andaluza de Alergología e Inmunología Clínica. Vocal de la Junta Directiva de Alergosur hasta 2022. Miembro actual del Comité de Angioedema de la SEAIC.

Alfonso Miranda Páez

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Facultativo Especialista de Área de Alergología en Hospital Quirón salud-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.

Las enfermedades alérgicas se presentan como un desafío cada vez más relevante en la vida cotidiana de millones de personas en todo el mundo, ya que pueden manifestarse de diversas formas, afectando nuestra calidad de vida y generando incertidumbre y preocupación. Su prevalencia ha experimentado un notable aumento en las últimas décadas, estimándose que entre un 10% y un 30% de la población mundial puede verse afectada por algún tipo de alergia en algún momento de su vida.

Aunque las nuevas técnicas diagnósticas y nuevos tratamientos en el campo de la alergología nos están ayudando a abordar estas enfermedades con mayor precisión, nunca debemos olvidar que la historia clínica es una herramienta irremplazable en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, ya que proporciona información detallada sobre la exposición a desencadenantes alérgicos, los patrones de síntomas, los antecedentes médicos y familiares, y la respuesta a tratamientos previos. Esta información es fundamental para desarrollar un plan de manejo efectivo y personalizado para cada paciente.