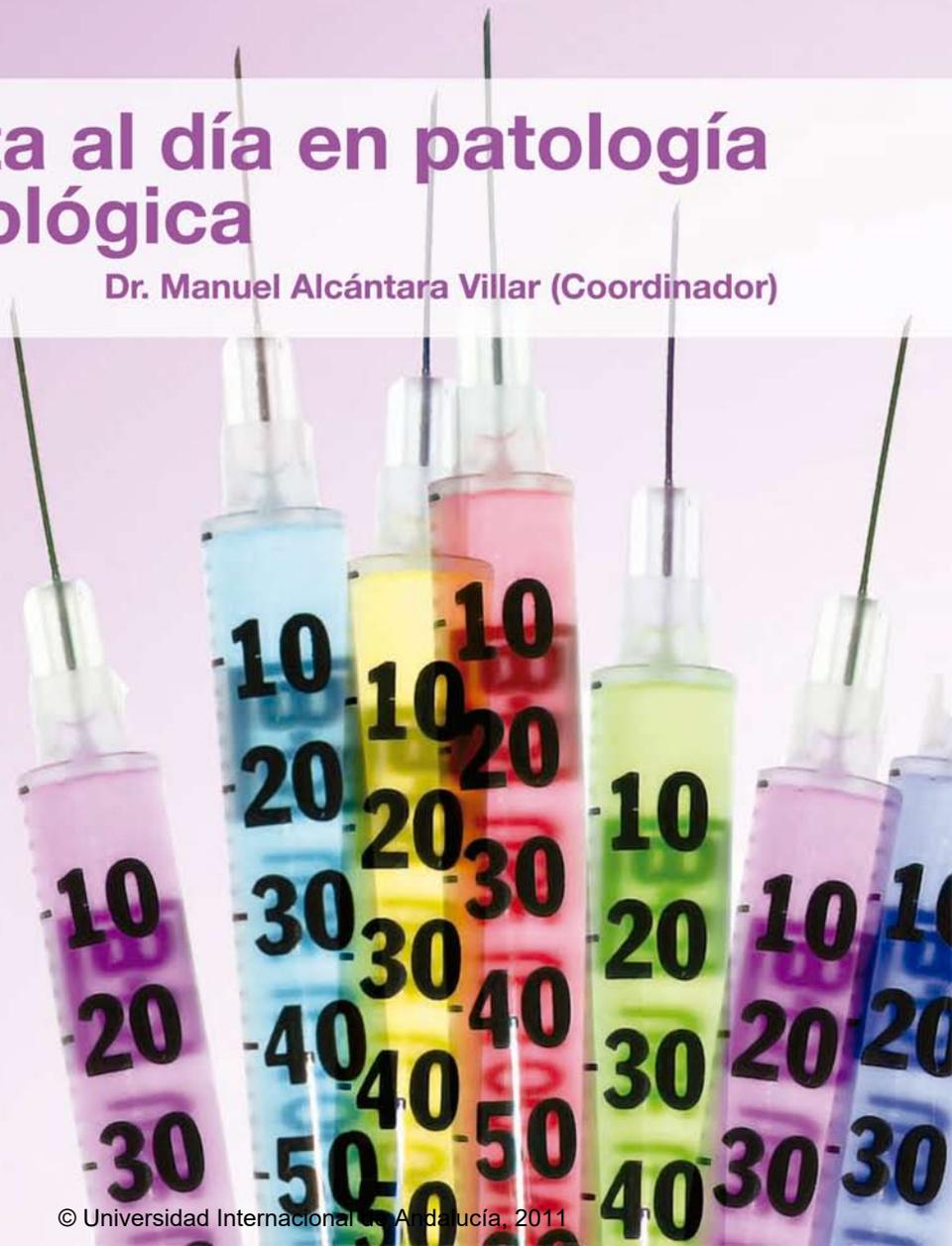


Puesta al día en patología alergológica

Dr. Manuel Alcántara Villar (Coordinador)



un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A



Puesta al día en patología alergológica

Dr. Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

EDITA:
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA
Monasterio de Santa María de las Cuevas
Calle Américo Vespucio, 2
Isla de la Cartuja. 41092 Sevilla
www.unia.es

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN:
Universidad Internacional de Andalucía.

COPYRIGHT DE LA PRESENTE EDICIÓN:
Universidad Internacional de Andalucía

COPYRIGHT:
Los autores

FECHA:
2011

EDICIÓN:
500 ejemplares

ISBN:
978-84-7993-200-8

DEPÓSITO LEGAL:

MAQUETACIÓN Y DISEÑO:
Noelia Molero Acosa

IMPRESIÓN:



Esta edición ha sido realizada con la
colaboración de:



Índice

PRESENTACIÓN	9
CAPÍTULO 1. EL SISTEMA INMUNE. ESTHER OCAÑA PÉREZ	11
CAPÍTULO 2. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD ESTHER OCAÑA PÉREZ	27
CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO IN VITRO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS. ESTHER OCAÑA PÉREZ	41
CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICO IN VIVO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS LUIS PALACIOS COLOM	57
CAPÍTULO 5. EPIDEMIOLOGIA E HISTORIA NATURAL DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS LUIS PALACIOS COLOM	69
CAPÍTULO 6. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS MEDIDAS PREVENTIVAS Y FARMACOLÓGICAS. MARIA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO	79
CAPÍTULO 7. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS INMUNOTERAPIA MANUEL ALCÁNTARA VILLAR	103
CAPÍTULO 8. RINITIS ALÉRGICA JOAQUÍN QUIRALTE ENRÍQUEZ	119
CAPÍTULO 9. ASMA GENERALIDADES. MANUEL ALCÁNTARA VILLAR	131
CAPÍTULO 10. ASMA BRONQUIAL SITUACIONES ESPECIALES LUIS PALACIOS COLOM	149

CAPÍTULO 11. ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS DE BAJA PREVALENCIA.	
MARIA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO	159
CAPÍTULO 12. PATOLOGÍA ALERGOLÓGICA OCUPACIONAL	
JUAN ANTONIO PAGÁN ALEMÁN	179
CAPÍTULO 13. ALERGIA AL LÁTEX	
MARIA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO	199
CAPÍTULO 14. ALERGIA A LOS ALIMENTOS	
JUAN ANTONIO PAGÁN ALEMÁN	217
CAPÍTULO 15. ALERGIA A MEDICAMENTOS.	
JOAQUÍN QUIRALTE ENRÍQUEZ	253
CAPÍTULO 16. ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS.	
MANUEL ALCÁNTARA VILLAR	267
CAPÍTULO 17. DERMATITIS ATÓPICA	
RICARDO RUIZ VILLAVERDE	283
CAPÍTULO 18. ECCEMAS. DERMATITIS DE CONTACTO IRRITATIVA Y ALÉRGICA	
RICARDO RUIZ VILLAVERDE	297
CAPÍTULO 19. URTICARIA Y ANGIOEDEMA.	
RICARDO RUIZ VILLAVERDE	311
CAPÍTULO 20. ANAFILAXIA	
JOAQUÍN QUIRALTE ENRÍQUEZ	325
SOBRE LOS AUTORES	341



PRESENTACIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las más comunes que afectan al hombre (más de una cuarta parte de la población española). Además, suponen una de las causas de mayor absentismo laboral y escolar en la mayoría de los países del entorno, así como un consumo importante de recursos sanitarios. El papel emergente y los nuevos avances en este campo de la Medicina, hace necesario su conocimiento por parte de los profesionales sanitarios.

Este libro ha sido concebido como un pequeño manual dirigido a estudiantes de medicina, médicos en periodo de formación, médicos de familia, pediatras, así como cualquier profesional sanitario interesado en la patología alérgica.

Los objetivos fundamentales de la presente obra son: contribuir al conocimiento de las enfermedades causadas por el sistema inmune a través de fenómenos de hipersensibilidad; mejorar el reconocimiento de los síntomas y signos clínicos y de laboratorio de las enfermedades alérgicas, y desarrollar el manejo del nuevo arsenal terapéutico para el tratamiento etiológico, sintomático y profiláctico de las enfermedades alérgicas.

No puedo dejar de expresar mi agradecimiento a los autores que han participado en la redacción de este libro, así como felicitarles por la labor realizada.

No se puede finalizar sin previamente agradecer a los laboratorios MSD y ALK Abelló, por su apoyo y colaboración en la edición de esta obra. Del mismo modo, quiero agradecer a la Universidad Internacional de Andalucía, y más concretamente al personal de la Sede Antonio Machado de Baeza, por su constante ayuda e interés por el tema.

Manuel Alcántara Villar
Coordinador



Capítulo 1. El Sistema Inmune

Esther Ocaña Pérez,
FEA Inmunología Complejo Hospitalario de Jaén

1. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNE

Históricamente **inmunidad** significaba protección frente a la enfermedad, y más específicamente frente a las enfermedades infecciosas. Las células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen el **sistema inmunitario**, y su respuesta colectiva y coordinada frente a la introducción de sustancias extrañas es la **respuesta inmunitaria**. Actualmente, la definición más moderna y completa de inmunidad es la de una reacción frente a sustancias extrañas, incluidos los microorganismos y macromoléculas como las proteínas y los polisacáridos.

El sistema inmunitario protege a los organismos con varias líneas de defensa de especificidad creciente. Las más simples son las barreras físicas, que evitan que patógenos como bacterias y virus entren en el organismo. Si un patógeno sobrepasa estas barreras, el **sistema inmunitario innato o inespecífico** ofrece una respuesta inmediata, pero no específica. Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una segunda capa de protección, que es el **sistema inmunitario adaptativo o específico**, aquí el sistema inmunitario adapta su respuesta durante la infección para mejorar el reconocimiento del agente patógeno. La información sobre esta respuesta mejorada se conserva aún después de que el agente patógeno es eliminado, bajo la forma de memoria inmunológica, y permite que el sistema inmune adaptativo desencadene ataques más rápidos y más fuertes si en el futuro el sistema inmune detecta este tipo de patógeno.



Fig 1. Representación de los diferentes mecanismos de defensa inmunitaria. Figura modificada de *Inmunología on-line*. José Peña Martínez

2. INMUNIDAD INNATA O INESPECÍFICA

La inmunidad innata, o inespecífica, es un sistema de defensa con el que uno nace y que lo protege contra los antígenos. La inmunidad innata consiste en barreras que impiden que los materiales dañinos ingresen al cuerpo. Estas barreras forman la primera línea de defensa en la respuesta inmunitaria. La inmunidad innata también viene en forma de químico proteínico, llamado inmunidad humoral innata. Los ejemplos abarcan: el *sistema de complemento* y sustancias llamadas citocinas. Por otra parte, existe la inmunidad innata celular que incluye a las *células fagocíticas* (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas), mastocitos, eosinófilos, basófilos y *células asesinas naturales*.

2.1. Sistema del complemento

Es un sistema de proteínas conectadas a nivel funcional que interactúan entre sí de forma muy controlada para proporcionar funciones efectoras. Las principales funciones biológicas del sistema del complemento son las siguientes:

1. Citolisis. Ciertos componentes del complemento activados median citolisis polimerizándose sobre las superficies celulares y formando poros o roturas en la integridad de la membrana celular.
2. Oponización de microorganismos extraños por la unión de las proteínas del complemento a su superficie. Estas proteínas del complemento se llaman opsoninas.
3. La activación de la inflamación se produce en respuesta a la generación de ciertos fragmentos proteolíticos de proteínas del complemento.
4. Los complejos inmunitarios que podrían dañar a los tejidos, se vuelven inocuos al unirse a las proteínas del complemento, lo que da lugar a la solubilización de los mismos, la limitación de su tamaño y su aclaración fagocítica de la circulación.

Aunque las proteínas del complemento están presentes en la sangre, están inactivas o tienen solo un nivel muy bajo de activación espontánea en la circulación. La activación del sistema del complemento se produce normalmente en puntos localizados. Primero, las moléculas de inmunoglobulinas que tiene unidos sus antígenos específicos pueden activar al complemento, esta vía de activación se denomina *vía clásica*. Segundo, algunos componentes del complemento se activan directamente al unirse a la superficie de microorganismos infecciosos. La secuencia de activación del complemento que se produce en la superficie de los microorganismos sin anticuerpos se denomina *vía alternativa*.

El componente central del sistema del complemento es una proteína llamada C3, que es crítica para las funciones efectoras de este sistema. Las vías clásicas y alternativas tienen componentes proteicos diferentes que se activan de diferentes formas para generar enzimas llamadas convertasas del C3, que escinde el C3 para producir C3a y C3b. En los primeros pasos de la vía clásica, los anticuerpos unidos a sus antígenos específicos se unen y activan de forma secuencial la proteólisis de tres proteínas del complemento llamadas C1, C4 y C2, lo que conduce a la formación del complejo C4b2a, que actúa como convertasa del C3 de la vía clásica. En la vía alternativa, el C3b generado de forma espontánea a niveles bajos, o por la vía clásica, se une a un fragmento proteico llamado Bb, que aparece por la escisión proteolítica de una proteína llamada Factor B. El complejo C3bBb es la convertasa del C3 de la vía alternativa. El siguiente paso de ambas vías es la unión del C3b a las enzimas convertasas del C3, cambiándolas a convertasas del C5, que catalizan la proteólisis de la proteína C5. Aunque las convertasas del C5 de ambas vías son moléculas diferentes, catalizan reacciones idénticas y actúan sobre idénticos sustratos. Una vez que el C5 es escindido, las dos vías comparten los mismos pasos finales. Estos últimos pasos no implican proteólisis sino la unión secuencial de varias proteínas llamadas C6, C7, C8 y C9 a la superficie activadora. Estos conducen a la formación de una estructura de poros liposolubles llamada complejo de ataque a membrana (CAM) que produce la lisis osmótica de las células.

2.2. Células Agresoras Naturales (Natural Killer).

Las células agresoras naturales (NK) son un subgrupo de linfocitos que se encuentran en la sangre y los tejidos linfoides, especialmente en el bazo. A las células NK se las considera como células citotóxicas, que tienen la capacidad de matar a ciertas células tumorales y células normales infectadas por virus. La lisis que realizan las células NK no es específica para determinantes antígenicos particulares. Tal lisis no es inducida por antígenos específicos, por lo que forman parte de la inmunidad natural. Estas células no necesitan el contacto previo con los antígenos para desarrollar su capacidad citolítica. Las células NK pueden activarse para aumentar su capacidad de lisar células dianas con IFN-gamma, IL-12, TNF o IL-2. Las células NK también pueden adquirir especificidades adicionales mediante el reconocimiento de anticuerpos IgG, esta forma de citolisis se llama **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos**.

La lisis producida por las células NK implica la exocitosis de gránulos y la inducción de la fragmentación del ADN, y la apoptosis. Los gránulos NK contienen proteínas formadoras de poros, citotoxinas, esterasas serina y proteoglicanos.

2.3. Fagocitos Mononucleares.

El sistema fagocítico mononuclear constituye la segunda población celular principal del sistema inmunitario y consta de células de una estirpe común cuya función básica es la fagocitosis. Los fagocitos mononucleares es una población celular crítica para la inmunidad natural, pero también desarrollan su función en la inmunidad adquirida específica. Las principales funciones de los fagocitos mononucleares en la inmunidad natural son:

- Fagocitar partículas extrañas como los microorganismos, macromoléculas, antígenos e incluso tejidos propios lesionados o muertos. Las sustancias fagocitadas son degradadas dentro de los macrófagos por enzimas lisosomales, además las células secretan enzimas, especies reactivas de oxígeno y mediadores derivados de las prostaglandinas.

- Producir citocinas que atraen a las células inflamatorias, especialmente neutrófilos, y son responsables de muchos de los efectos sistémicos de la inflamación. Los macrófagos, además, desempeñan funciones importantes en las fases de reconocimiento, activación y efectora de la inmunidad específica.
- Los macrófagos muestran antígenos extraños sobre su superficie para que sean reconocidos por los linfocitos T, actuando como células presentadoras de antígeno.
- En la fase efectora de ciertas respuestas inmunitarias mediadas por células T, los macrófagos activados por la acción de determinadas citocinas realizan su función fagocítica, degradativa y citolítica.
- En la fase efectora de la respuesta inmunitaria humoral, los antígenos extraños, se cubren u opsonizan por anticuerpos y proteínas del complemento. Debido a que los macrófagos expresan en su superficie receptores para los anticuerpos, estos se unen y facilitan la fagocitosis de los mismos.

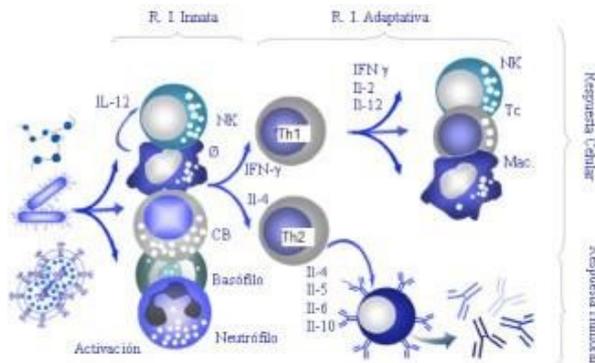


Fig 2. Los macrófagos participan tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa y junto con los LT citotóxicos y las células NK forman parte del sistema citolítico efector del sistema inmune. Figura modificada de *Inmunología on-line*. José Peña Martínez.

3. INMUNIDAD ADQUIRIDA O ESPECÍFICA

La respuesta inmunitaria específica es un componente de un sistema integrado de defensa del huésped en el que numerosas células y moléculas actúan en cooperación. El sistema inmunitario específico ha retenido algunos de los mecanismos de la inmunidad natural, pero además ha incorporado dos propiedades fundamentales. Primera, el sistema inmunitario específico recuerda cada encuentro con un microorganismo o antígeno extraño, de forma que encuentros posteriores estimulan mecanismos cada vez más eficaces, a esto se le conoce como *memoria inmunológica*. Segundo, la respuesta inmunitaria específica amplifica los mecanismos protectores de la inmunidad natural, dirige o centra estos mecanismos a los lugares de entrada del antígeno, y de esta forma se capacita mejor para eliminar los antígenos extraños.

Las respuestas inmunitarias específicas se clasifican en dos tipos, en función de los componentes del sistema inmunitario que median las respuestas:

1. La **inmunidad humoral** está mediada por moléculas de la sangre responsables del reconocimiento específico y de la eliminación de los antígenos, estas moléculas se llaman anticuerpos.
2. La **inmunidad celular** esta mediada por células llamadas linfocitos T.

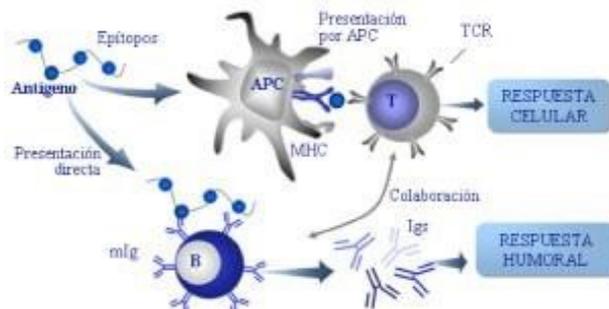


Fig 3. Respuesta inmune humoral mediada por linfocitos B y respuesta inmune celular mediada por linfocitos T. El antígeno es reconocido por los linfocitos B pero los linfocitos T requieren que éste sea presentado por moléculas de histocompatibilidad. Figura modificada de *Inmunología on-line*. José Peña Martínez

3.1. Características de la respuesta inmunitaria específica.

La respuesta inmunitaria humoral y celular tienen varias propiedades fundamentales:

- 1) *Especificidad.*- Las respuestas inmunitarias son específicas para antígenos distintos.
- 2) *Diversidad.*- El número total de especificidades antigénicas de los linfocitos en un individuo es extremadamente elevado.
- 3) *Memoria.*- La exposición del sistema inmunitario a un antígeno extraño aumenta su capacidad para responder de nuevo a ese antígeno. De este modo, las respuestas a una segunda y posteriores exposiciones al mismo antígeno (respuestas inmunitarias secundarias) suelen ser más rápidas, mayores y a menudo cualitativamente diferentes de la respuesta inmune primaria.
- 4) *Auto/limitación.*- Todas las respuestas inmunitarias decaen con el tiempo tras la estimulación antigénica.
- 5) *Discriminación* entre lo que es propio y lo que es extraño.

3.2. Fases de la respuesta inmunitaria específica.

Las respuestas inmunitarias específicas pueden dividirse en:

- 1) *Fase de reconocimiento.*- Esta fase consiste en la unión de los antígenos extraños a los receptores específicos situados sobre los linfocitos maduros que existen antes de la estimulación antigénica. Los linfocitos B reconocen al antígeno a través de los anticuerpos que expresan en su superficie. Los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular, expresan receptores que reconocen secuencias peptídicas presentes en la superficie de otras células (presentación antigénica).
- 2) *Fase de activación.*- Todos los linfocitos sufren dos cambios importantes en respuesta a los antígenos. Primero, proliferan, lo que les lleva a la expansión de los clones de linfocitos específicos para el antígeno u a la amplificación de la respuesta protectora.

Segundo, los linfocitos evolucionan a células efectoras capaces de eliminar antígenos extraños. De este modo, los linfocitos B se diferencian a células secretoras de anticuerpos. Algunos linfocitos T se diferencian a células que activan a fagocitos, mientras que otros linfocitos T lisan directamente a células que están produciendo antígenos extraños.

3) *Fase efectora.*- Es el estadio en el que los linfocitos que han sido activados de forma específica por los antígenos realizan las funciones que llevan a su eliminación. Muchas funciones efectoras precisan de la participación de otras células no linfoides y de mecanismos de defensa de la inmunidad natural. Por ejemplo, los anticuerpos se unen a antígenos extraños y aumentan su fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos, a este proceso se denomina opsonización. Los anticuerpos también activan un sistema de proteínas plasmáticas llamado complemento que participa en la lisis y fagocitosis de microorganismos, otros anticuerpos estimulan la desgranulación de mastocitos y la liberación de sus mediadores.

3.3 Inmunidad humoral. Anticuerpos.

Los efectos protectores de la inmunidad humoral están mediados por una familia de glucoproteínas llamadas anticuerpos. La unión del anticuerpo al antígeno es específica para un determinado antígeno. Los anticuerpos, las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y el receptor de los linfocitos T constituyen las tres clases de moléculas utilizadas por el sistema inmunitario para reconocer al antígeno de forma específica.

Los anticuerpos son producidos por los linfocitos B en una forma que se unen a la membrana y que constituye la fase de reconocimiento de la inmunidad humoral, estos anticuerpos también son producidos en forma secretora, uniéndose al antígeno y desencadenando varias de las funciones efectoras del sistema inmunitario.

Todos los anticuerpos tienen una estructura general similar, poseen dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas. Cada cadena ligera se une a una cadena pesada y las dos cadenas pesadas se unen entre sí. A pesar de su similitud general, los

anticuerpos pueden dividirse en un pequeño número de clases y subclases basándonos en diferencias menores, como el tamaño, la carga, la solubilidad y en su comportamiento. Las clases de anticuerpos se denominan, IgA, IgD, IgG, IgM, IgE.

La unión del antígeno desencadena la acción efectora del anticuerpo, que será diferente dependiendo de la estructura, la localización anatómica y la estructura del anticuerpo. Algunas de estas acciones efectoras se detallan a continuación:

1. Anticuerpos como receptores del antígeno del linfocito B.- Las células B en reposo se activan para proliferar y secretar anticuerpos, al encontrarse con un antígeno específico. Las inmunoglobulinas (Ig) de membrana difiere estructuralmente de la Ig secretada del mismo isotipo en que la primera contiene una secuencia hidrofóbica extra cercana al extremo carboxi terminal.

2. Neutralización del antígeno por anticuerpos secretados.- Los anticuerpos secretados pueden dificultar estéricamente esta interacción mediante la unión a los determinantes antigénicos del agente, neutralizando el proceso tóxico o infeccioso.

3. Activación del complemento por la IgG y la IgM.- Una secuencia de activación del complemento, llamada vía clásica del complemento, se desencadena cuando una proteína del complemento se une a la región de la IgG o IgM unida al antígeno.

4. Oponización.- Los fagocitos mononucleares y los granulocitos tienen la capacidad de ingerir sustancias antes de matarlas y degradarlas a nivel intracelular. El proceso de ingestión de una sustancia en particular, denominado fagocitosis, implica la unión de la superficie de la membrana al material extraño y después el englobamiento del mismo por la membrana. Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos expresan receptores para las porciones Fc de las moléculas de IgG. Cuando las moléculas de IgG se unen a una partícula antigénica y la recubren, un proceso denominado oponización, la IgG unida es reconocida por los receptores de Fc de los leucocitos, lo que sirve para aumentar la eficacia de la fagocitosis.

5. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos dirigida por IgG, IgA e IgE.- Varias poblaciones linfocitarias diferentes de los linfocitos T citotóxicos, son capaces de lisar diferentes tipos de células diana. En muchos casos, la muerte de la célula diana requiere que ésta esté recubierta por IgG específica, denominándose al proceso lítico citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

6. Hipersensibilidad inmediata mediada por IgE.- Los mastocitos y los basófilos expresan receptores de alta afinidad para la porción Fc de la IgE. El contacto con el antígeno produce el agrupamiento de las moléculas de IgE y de sus receptores, haciendo que se liberen los mediadores inflamatorios y vasoactivos a partir de los gránulos de almacenamiento preformados y sinteticen de novo y se secreten mediadores lipídicos y citocinas. La consecuencia de la liberación de estos mediadores es una respuesta inflamatoria y vascular llamada hipersensibilidad inmediata.

7. Inmunidad mucosa mediada por IgA.- La IgA desempeña un papel muy importante en la inmunidad mucosa, esto es debido a que solo la IgA puede ser transportada de forma selectiva a través de las barreras mucosas a la luz de los órganos revestidos por ellas.

8. Inmunidad neonatal mediada por la IgG materna.- Los recién nacidos carecen de la capacidad de reorganizar una respuesta inmunitaria eficaz contra los microorganismos. Sin embargo, los anticuerpos producidos por la madre pueden ejercer una acción protectora. La IgG materna es transportada a través de la placenta y entra en la circulación fetal. Además la IgG materna se secreta a la leche, donde puede neutralizar microorganismos.

3.3. Inmunidad celular

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es una región de genes muy polimórficos (variables) cuyos productos se expresan en la superficie de varias células. Las proteínas codificadas por el MHC se denominan Moléculas del MHC.

El papel central de los genes del MHC en la respuesta inmunitaria es la presentación del antígeno a los linfocitos T. Existen dos tipos diferentes de moléculas de MHC, llamadas *moléculas de MHC clase I* y *moléculas MHC clase II*.

Debido a que las moléculas del MHC están asociadas a membrana y no se secretan, los linfocitos T pueden reconocer antígenos proteicos solo cuando se unen a la superficie de otras células. El receptor para el antígeno de la célula T interacciona con las cadenas laterales de los aminoácidos del péptido unido y con la propia molécula del MHC, las células que portan el MHC se denominan células presentadoras de antígeno. Los patrones de asociación del antígeno a las moléculas de clase I o II del MHC determinan el tipo de células T que es estimulada. Las células CD4+, son específicas para las moléculas de clase II del MHC, mientras que las células CD8+ son específicas para las moléculas de clase I del MHC.

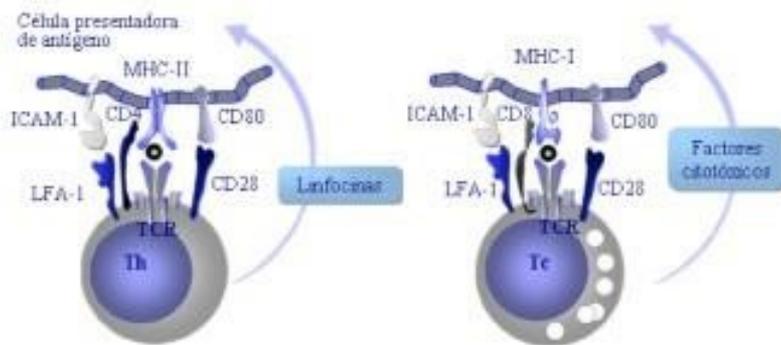


Fig 4. El antígeno es presentado por moléculas de histocompatibilidad clase I a las células Tc mientras que las moléculas clase II lo hacen a los Th. Figura modificada de *Inmunología on-line*. José Peña Martínez.

Procesamiento y presentación del antígeno a los linfocitos T.

Los linfocitos T desempeñan un papel central en las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteicos. Los péptidos unidos a las moléculas de clase I suelen derivar de proteínas sintetizadas en las células y son reconocidos por las células T CD8+, que habitualmente son linfocitos T citotóxicos (LTc). Estos LTc proporcionan un importante mecanismo de defensa contra

los microorganismos intracelulares. Por el contrario, los péptidos derivados de proteínas extracelulares se muestran asociados a las moléculas de clase II del MHC y son reconocidos por los linfocitos T CD4+, que suelen ser linfocitos T cooperadores o helper (LTh). Estos **LTh** son necesarios para la inducción de las respuestas humorales y mediadas por células.

Los receptores de la célula T responsables del reconocimiento específico y de la respuesta a un antígeno se componen de un complejo de varias proteínas de la membrana plasmática. Algunas de estas proteínas median la unión específica al complejo péptido-MHC, otras proteínas son responsables de la traducción de señales. Además, las células T expresan otras proteínas de superficie a las que se denominan moléculas accesorias. Estas moléculas son importantes en las fases de reconocimiento, activación y efectora de las respuestas de las células T. Cuando se produce la unión de un antígeno a la célula T, se producen con rapidez una serie de acontecimientos en la membrana y el citoplasma: 1) fosforilación de la tirosina de la membrana y de las proteínas plasmáticas, 2) la hidrólisis del fosfolípido inositol de la membrana plasmática, 3) el aumento de la concentración de calcio citoplasmático, 4) aumento de la actividad proteína cinasa C.

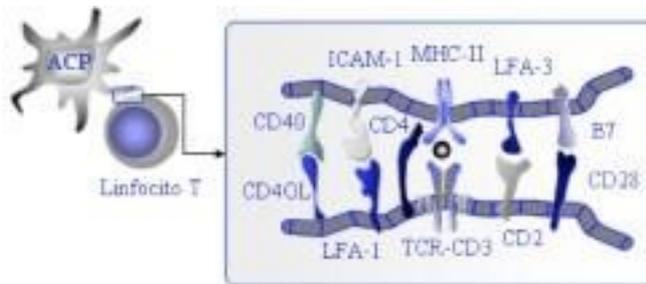


Figura 5. Moléculas que participan en la sinapsis entre linfocitos T y célula presentadora de antígenos. Figura modificada de Inmunología on-line. José Peña Martínez.

Los linfocitos T tienen una especificidad en su capacidad para sintetizar diferentes tipos de interleuquinas. El IFN-gamma, IL-2

o IL-12 son producidas fundamentalmente por los linfocitos Th, a los que se les llamo Th1, mientras que otras como la IL-4, IL-5 o IL-13 se producen por una subpoblación diferentes de linfocitos CD4, llamadas Th2. Las citoquinas de tipo Th1 o tipo Th2 tienen funciones diferentes y además se inhiben mutuamente, por lo que el predominio de una u otra estirpe celular tendrán consecuencias distintas y su equilibrio tiene mucho que ver con el desarrollo de la alergia. La activación preferente de células Th1 aboca a una reacción de tipo de reacción celular retardada, y es especialmente útil en la defensa frentes antígenos intracelulares. Por el contrario las células Th2 provocan la maduración y activación de los linfocitos B y el resultado final es la síntesis de anticuerpos, siendo una defensa útil en el caso de antígenos extracelulares.

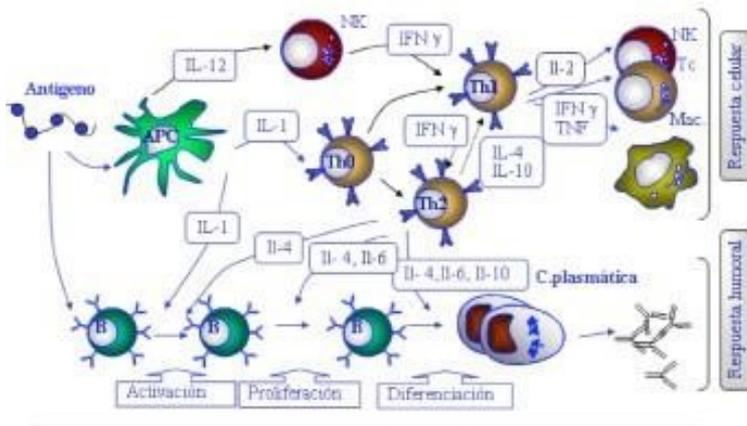


Fig 6. Principales puntos de acción de las citoquinas sobre la respuesta inmune. Figura modificada de *Inmunología on-line*. José Peña Martínez.

En condiciones normales hay un equilibrio de los linfocitos Th1/Th2 que se rompe en determinadas situaciones, así algunas enfermedades parecen ser debidas a desbalances Th1/Th2. En la atopia o alergia, se produce un predominio Th2, produciendo una liberación aumentada de IL-4, que es necesaria para la síntesis de IgE, e IL-5 que participa en la activación y multiplicación de eosinófilos, dos elementos fundamentales de las reacciones alérgicas.

4. DESÓRDENES EN LA INMUNIDAD HUMANA

El sistema inmunitario es un complejo notablemente eficaz que incorpora especificidad, inducibilidad y adaptación. No obstante, a veces se producen fallos que pueden agruparse, de forma genérica, dentro de las tres siguientes categorías: **inmunodeficiencia, autoinmunidad e hipersensibilidad.**

La **inmunodeficiencia** es un estado patológico en el que el sistema inmunitario no cumple con el papel de protección que le corresponde dejando al organismo vulnerable a la infección por patógenos. Las inmunodeficiencias causan a las personas afectadas una gran susceptibilidad a padecer infecciones y una mayor prevalencia de cáncer. Las inmunodeficiencias pueden ser primarias (o congénitas) y secundarias (o adquiridas). Las primarias se manifiestan, salvo algunas excepciones, desde la infancia, y se deben a defectos congénitos que impiden el correcto funcionamiento del sistema inmunitario. Las secundarias, en cambio, son el resultado de la acción de factores externos, como malnutrición, cáncer o diversos tipos de infecciones.

Una **enfermedad autoinmune** es una enfermedad causada por ataque del sistema inmunitario a las células del propio organismo. En este caso, el sistema inmunitario se convierte en el agresor y ataca a partes del cuerpo en vez de protegerlo. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. Las causas son un tanto desconocidas, pero está relacionada con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario y las que forman el organismo. Así, cuando las glucoproteínas de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienza a atacar al propio organismo. La causa por tanto, tiene que ver a veces con la predisposición o mutación genética que codifican proteínas diferentes bien en las células inmunitarias u orgánicas.

La **hipersensibilidad** clásicamente se refiere a una reacción inmunitaria exacerbada que produce un cuadro patológico causando trastornos, incomodidad y a veces, la muerte súbita. Tiene muchos puntos en común con la autoinmunidad, donde

los antígenos son propios. Las reacciones de hipersensibilidad requieren que el individuo haya sido previamente sensibilizado, es decir, que haya sido expuesto al menos una vez a los antígenos en cuestión.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS (2002), *Inmunología celular y molecular*, [4ª ed, Ed McGraw-Hill-Interamericana.
2. *Inmunologíaonline*. <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/>



Capítulo 2. Reacciones de Hipersensibilidad

Esther Ocaña Pérez,
FEA Inmunología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

En los capítulos previos se han descrito los componentes serológicos y celulares que configuran el Sistema Inmunitario, poniéndose de manifiesto su especial transcendencia en el mantenimiento de la integridad del organismo, al responder de forma eficaz y regulada contra las infecciones. Sin embargo, en ocasiones ciertas respuestas del Sistema Inmunitario pueden causar daños tisulares y enfermedades, entre ellas las enfermedades conocidas como "enfermedades por hipersensibilidad". El término *Hipersensibilidad* se ha utilizado para describir la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causa inflamación tisular y malfuncionamiento orgánico.

En 1975 Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos (Tipo I-IV), habiéndose aclarado actualmente en gran medida los mecanismos moleculares implicados en cada uno de ellos. Se sabe, además, que las características clínicas de cada tipo de hipersensibilidad son el reflejo de la respuesta inmunológica que causó la inflamación del tejido u órgano, ya que cada una de ellas induce un patrón peculiar de inflamación. No obstante, la mayoría de las respuestas alérgicas o de hipersensibilidad son multifásicas, combinándose elementos de los diversos tipos de reacciones de hipersensibilidad en la cascada de la reacción alérgica.

- *Hipersensibilidad Tipo I*: son reacciones en las que los antígenos (Ag) se combinan con anticuerpos IgE específicos que se hallan fijados por su extremo Fc a receptores de la membrana de mastocitos y basófilos de sangre periférica.

- *Hipersensibilidad Tipo II*: son reacciones mediadas por la interacción de Ac IgG e IgM preformados con Ag presentes en la superficie celular y otros componentes tisulares.

- *Hipersensibilidad Tipo III*: son reacciones producidas por la existencia de inmunocomplejos {IC} circulantes de Ag- Ac que al depositarse en los tejidos provocan activación de fagocitos y daño tisular.

- *Hipersensibilidad Tipo IV*: son reacciones de hipersensibilidad celular o mediada por células, causadas por linfocitos T sensibilizados al entrar en contacto con el Ag específico, pudiendo producir una lesión inmunológica por efecto tóxico directo o a través de la liberación de sustancias solubles (citocinas).

2. RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

La respuesta inmune se compone de una compleja secuencia de eventos disparados por la entrada de un antígeno, que normalmente culmina con la eliminación del agente causante. Cuando un antígeno irrumpe por primera vez en el organismo, la frecuencia de células del sistema inmune con capacidad de reconocerlo es muy baja, requiriendo que este, sea procesado por células presentadoras de antígeno (APC) tales como macrófagos, células dendríticas y de Langerhans, o linfocitos B, para que pueda ser efectivamente presentado en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a los linfocitos T, normalmente CD4 o linfocito T colaborador. Cuando esto ocurre, el linfocito T se activa y prolifera, colaborando con los linfocitos B en la producción de inmunoglobulinas o bien, transformándose en los efectores de las respuestas de hipersensibilidad retardada (TDH). A partir de entonces, el individuo queda inmunizado contra el antígeno o, en el caso de las reacciones alérgicas, "*sensibilizado*" contra un alérgeno específico. Una vez que se produce la sensibilización, el individuo permanece asintomático hasta que se produzca una nueva exposición al alérgeno contra el que se sensibilizó. En ese momento, la reacción del alérgeno con el anticuerpo específico o linfocito T efector provocará una respuesta inflamatoria, y los síntomas y signos de una reacción alérgica.

No se sabe por qué algunos antígenos desencadenan respuestas de tipo Th2 intensas y respuestas alérgicas y otros no. Sin embargo se ha observado que los antígenos que desencadenan reacciones de hipersensibilidad inmediata (alergias) suelen ser proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas a las que el individuo atópico está expuesto de manera crónica. No se conoce con exactitud que características de las proteínas desencadenan este tipo de respuestas, aunque algunas cualidades son comunes a muchos

alergenos, como un peso molecular bajo, elevada glucosilación y una gran solubilidad en los líquidos corporales. Curiosamente, muchos alergenopotentess como la cisteína proteasa del ácaro del polvo doméstico, o la fosfolipasa A2 del veneno de abejas son enzimas. Otras proteínas del polen, hongos, etc., a los que se asocian reacciones de hipersensibilidad inmediata son enzimas. Se ha sugerido que la capacidad de las enzimas de desencadenar respuestas de tipo Th2 se debe fundamentalmente a la presión selectiva, que favoreció el desarrollo respuestas inmunitarias adecuadas frente a parásitos, muchos de los cuales dependen de enzimas para invadir o migrar a través de los tejidos del huésped.

3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

3.1. Hipersensibilidad tipo 1

Alergenos.

Los alergenoss son los antígenos que estimulan la formación de Ac tipo IgE. Son poderosos agentes inmunógenos que aun se encuentran insuficientementecaracterizados.Los alergenoss pueden ser proteínas o glicoproteínas que forman parte de productos naturales (pólenes o ácaros) o compuestos (medicamentos) que una vez en el organismo se unen a proteínas transportadoras y pueden activar la síntesis de IgE.

Factores que se asocia a la alergia.

En la siguiente figura se detallan los principales factores asociados al desarrollo de la Hipersensibilidad tipo I.



Figura 1. Factores que intervienen en el desarrollo de la Hipersensibilidad tipo I. Figura modificada de "Allergy and allergic diseases" N Eng J Med 2001.

Mecanismo inmunológico hipersensibilidad tipo I.

La reacción mediada por IgE, conocida como "*Hipersensibilidad inmediata o de tipo-I*", se refiere a la rápida respuesta inflamatoria mediada por la reacción de un alérgeno con su anticuerpo específico de tipo IgE, unido a su vez a los receptores de alta afinidad para la IgE (FcERI) de los mastocitos y basófilos. Esta interacción, causa la liberación de ciertos mediadores preformados (Histamina) y genera otros mediadores de novo (leucotrienos y prostaglandinas). El resultado, es una respuesta en dos fases, donde la acción de los mediadores de los mastocitos/basófilos produce una rápida (pocos minutos) respuesta vasoactiva y de contracción de la musculatura, con aumento de la permeabilidad vascular, extravasación de líquidos y formación de edema. Estas reacciones tempranas se acompañan a las 2 o 4 horas de una reacción de fase tardía, con infiltración de células inflamatorias (eosinófilos, neutrófilos, basófilos) y en menor medida células mononucleares como linfocitos T CD4+) atraídas por los factores quimiotácticos, que al activarse, liberan enzimas lisosomales y metabolitos del oxígeno, justificando las reacciones tardías que se producen después del contacto con el alérgeno. Los gránulos de los mastocitos contienen citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) que al liberarse regulan positivamente la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria

en células endoteliales, tales como Selectina E o ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1), promoviendo con ello el reclutamiento de leucocitos.

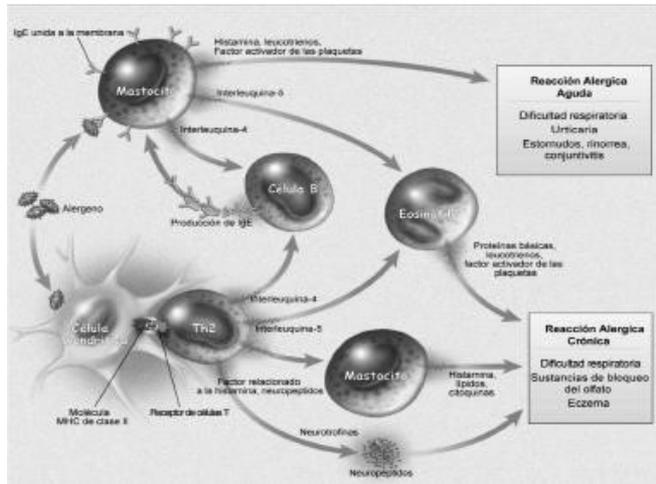


Fig. 2 Tras el primer contacto sensibilizante con el antígeno, éste es captado por las células presentadoras de antígenos (APC), las cuales lo procesan y exponen en la membrana unido a las moléculas MHC de clase II. De esta manera las APC presentan el complejo antígeno-MHC II a los linfocitos T CD4+ de la subpoblación Th2. La liberación de citoquinas por parte de estas células actúa desencadenando la reacción alérgica: estimula la producción de IgE por los Linfocitos B, la desgranulación de mastocitos, y la liberación de mediadores por parte de los eosinófilos. Figura modificada de "Allergy and allergic diseases" N Eng J Med 2001.

Manifestaciones clínicas.

La inflamación mediada por IgE es responsable de reacciones que por lo general son localizadas afectando a un órgano en particular, por Ej.: vías respiratorias, aparato digestivo, piel, o bien provocar reacciones sistémicas como el shock anafiláctico. Se incluyen las siguientes enfermedades:

- Rinitis alérgica.
- Conjuntivitis alérgica.
- Asma alérgico.
- Alteraciones cutáneas: Urticaria- Angioedema- Dermatitis atópica
- Alergia física (frío, luz solar, calor, traumatismo leve).
- Alergia a alimentos.
- Alergia a fármacos: la más común es la penicilina, también los

AINES, aspirina, sulfas, y otros antibióticos beta lactámicos.

- Alergia a las picaduras de insectos.

- Alergia al látex: produce urticaria de contacto ya sea por contacto directo o por inhalación de partículas de látex. También puede manifestarse como alergia alimentaria por reacción cruzada con frutas.

- Anafilaxia. La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica provocada por la liberación de histamina y otros mediadores, es de inicio súbito y dura menos de 24 horas, produciendo síntomas que pueden amenazar la vida, como ser: edema laríngeo, angioedema, obstrucción de vía aérea inferior, hipotensión o colapso circulatorio, vómitos, diarrea, urticaria. Los síntomas asociados con hipotensión incluyen: incontinencia, colapso, diaforesis, cianosis, vómitos, mareos, disnea y náuseas; y los síntomas asociados con cianosis: confusión, estridor, disnea, hipotensión y sibilancias.

Pruebas diagnósticas.

Las enfermedades alérgicas se expresan debido a una compleja interrelación entre los factores genéticos y ambientales, y los síntomas están mediados por Ac Ig E, por lo tanto es útil para el diagnóstico elaborar una buena historia clínica, consignando los antecedentes personales en relación con el ambiente (variaciones estacionales, exposición a ambientes específicos: animales, polvo, humo del tabaco), la edad de comienzo de los síntomas y la historia familiar (predisposición hereditaria). También es útil la recolección de datos inespecíficos de las pruebas de laboratorio (eosinofilia, niveles de IgE).

Las pruebas cutáneas tienen excelente aplicación en la identificación de los alérgenos permitiendo confirmar la hipótesis diagnóstica y también en el diagnóstico diferencial entre cuadros alérgicos y no alérgicos. En este tipo de pruebas se hallan la Prueba del pinchazo, la prueba de *Prick* y la prueba intradérmica, que consisten en colocar el extracto alérgico en contacto con las células cutáneas, las que reaccionan liberando mediadores inflamatorios locales que promueven la formación de una pápula con eritema manifestando la presencia de Ig E específica.

3.2 Hipersensibilidad tipo 11

Mecanismo inmunológico reacciones de Hipersensibilidad tipo 11.

En este tipo de reacciones se produce destrucción de células mediada por anticuerpos. Los anticuerpos pueden mediar la destrucción de las células a través de la activación de la vía lítica del complemento, o bien a través de células citotóxicas que reconocen la fracción constante de las inmunoglobulinas pegadas a la célula blanco mediante sus receptores contra la fracción constante de las Igs (Receptores Fe) o por sus receptores de moléculas del sistema de complemento. Esos anticuerpos, junto al complemento unido a ellos, funcionan como opsoninas que facilitan la fagocitosis de la célula diana y disparan la actividad lisosómica de los fagocitos, así como la producción de metabolitos del oxígeno. Una enfermedad causada por este tipo de reacciones de hipersensibilidad es la "*Enfermedad hemolítica del recién nacido*". Es importante destacar que este tipo de reacciones además están implicadas en la patogenia de numerosas enfermedades de carácter autoinmune, donde anticuerpos dirigidos contra antígenos propios (autoanticuerpos) atacan y destruyen diferentes tipos de tejidos.

Los tres mecanismos de lesión mediada por Ac son: la citotoxicidad dependiente de Ac, las reacciones dependientes del complemento, y la reacción de hipersensibilidad antirreceptor.

A. *Citotoxicidad dependiente de Ac*: no implica la fijación del complemento sino que exige la cooperación de leucocitos (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células Naturales Killer). Estas células se unen por sus receptores para la Fe de la IgG que se halla fijada en la célula diana y producen la lisis celular sin fagocitosis.

B. *Reacciones dependientes del complemento*: puede producir lisis directa cuando el Ac Ig M o G reacciona con el Ag presente en la superficie celular y activa al complemento, o bien las células se hacen sensibles a ser fagocitadas por la fijación del Ac o del fragmento C3 a la superficie celular. Muchos medicamentos inducen este tipo de hipersensibilidad, provocando Ac dirigidos contra receptores o sobre la superficie de las plaquetas.

C. *Reacción de hipersensibilidad antirreceptor*: los Ac son dirigidos contra los receptores de la superficie celular pudiendo alterar o modificar su función.

Manifestaciones clínicas.

Este tipo de hipersensibilidad se halla implicado en la patogenia de numerosas enfermedades autoinmunitarias, donde los Ac son dirigidos contra Ag propios atacando o destruyendo diferentes tejidos. Los siguientes son ejemplos clínicos:

- Reacciones transfusionales
- Enfermedad hemolítica del recién nacido
- Anemias hemolíticas
- Púrpura trombocitopénica inducida por Ac
- Leucopenia
- Pénfigo- Penfigoide
- Anemia perniciosa
- Trombocitopenia neonatal
- Rechazo del injerto agudo temprano de un riñón transplantado.
- Síndrome de Goodpasture
- Hipersensibilidad a fármacos (penicilina)
- Miastenia grave
- Enfermedad de Graves
- Enfermedad de Raynaud
- Diabetes
- Trombocitopenia inducida por medicamentos: los Ac son dirigidos contra receptores plaquetarios llevando a su destrucción. La heparina induce a los Ac sobre la superficie plaquetaria produciendo trombocitopenia y trombosis en la microvasculatura. Muchas drogas causan agranulocitosis idiosincrática y anemia hemolítica, Ej. De ello es la clozapina.

Pruebas diagnósticas.

Para poder determinar este mecanismo de lesión inmunológica se disponen de las siguientes pruebas:

A. *Prueba de Coombs directa*: detecta el Ac y el complemento sobre los hematíes. Para la prueba se utiliza antisuero de conejo, uno para la Ig y otro para el complemento, cuando estos reactivos se mezclan con hematíes revestidos con Ig o complemento se produce la aglutinación.

B. *Prueba indirecta de la antiglobulina*: detecta el Ac circulante contra los Ag de los hematíes. Se utiliza suero del paciente que se incuba con hematíes del mismo grupo sanguíneo y se realiza la prueba de antiglobulina sobre los hematíes. La aglutinación confirma la presencia de Ac.

C. *Microscopía fluorescente*: para detectar la presencia de Ig o de complemento en el tejido (prueba directa}, o Ac circulante (prueba indirecta).

D. *Pruebas antirreceptor*: para detectar Ac contra receptores.

3.3. Hipersensibilidad tipo 111

Mecanismo inmunológico reacciones de hipersensibilidad tipo 111.

Cuando el antígeno es abundante o se presenta de forma soluble, su unión con anticuerpos genera inmunocomplejos que son eliminados a través de las células fagocíticas. En algunos casos, los inmunocomplejos pueden ser la causa de lesiones dando lugar a reacciones de hipersensibilidad de tipo 111. La patogenicidad de los inmunocomplejos depende de sus características fisicoquímicas, de su carga y de su composición. Por otro lado, las características anatomopatológicas de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos se condicionan por el sitio (o sitios) en los que se depositan, y no están determinadas por la fuente celular del antígeno.

Por consiguiente, las enfermedades mediadas por inmunocomplejos tienden a ser sistémicas, con una especificidad escasa o nula por un antígeno particular localizado en un tejido u órgano determinado. En la mayoría de los casos los anticuerpos suelen ser autoanticuerpos, aunque en algunas ocasiones pueden producirse contra un antígeno extraño que presenta reactividad inmunológica cruzada con un componente de los tejidos propios.

Las reacciones de tipo-111 se desencadenan cuando los productos de degradación del complemento (C3a, C4a y C5a) que reacciona con los depósitos de inmunocomplejos, inducen la degranulación local de mastocitos, aumentando la permeabilidad vascular, y el C5a,

C3a y C5b67, actúan como factores quimiotácticos de neutrófilos y monocitos. En un intento de eliminar los inmunocomplejos, los neutrófilos y monocitos reclutados se unen a la molécula C3b de los mismos y liberan enzimas líticas, que producen lesiones tisulares. El complemento activado induce la agregación de plaquetas formándose trombos que disminuyen el flujo sanguíneo, aumentando la reacción inflamatoria.

Manifestaciones clínicas.

Las enfermedades pueden ser generalizadas cuando los complejos se forman en la circulación y se depositan en muchos tejidos, como arterias de pequeño calibre, glomérulos renales, membrana sinovial de articulaciones, por lo que las manifestaciones clínicas corresponderán a procesos vasculíticos, nefríticos y artríticos; o pueden ser localizadas cuando el depósito se realiza en un tejido determinado.

La Reacción de Arthus es una reacción localizada que se define como un área localizada de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por IC. Experimentalmente se produce mediante la inyección intracutánea de un Ag en un animal hiperinmunizado que contiene Ac circulantes contra ese Ag. De esta forma se producen grandes IC que se depositan y provocan reacción inflamatoria local al cabo de algunas horas con una máxima intensidad a las 4 a 10 horas. Se forma un área de edema con intensa hemorragia y a veces ulceración. Pertenecen a este grupo:

- Enfermedad del suero: debido a suero, puede ocurrir por la administración de fármacos.
- Vasculitis cutánea: en su fisiopatogenia están implicados los medicamentos.
- Eritema nodoso: se hallan implicados los anticonceptivos orales, sulfonamidas y bromuros.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis reumatoidea
- Poliarteritis.
- Crioglobulinemia.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Aspergilosis broncopulmonar.
- Glomerulonefritis aguda.
- Glomerulonefritis membranoproliferativa crónica.
- Enfermedad renal asociada.

Pruebas diagnósticas.

Las pruebas diagnósticas que actualmente se han desarrollado para detectar los IC depende de la capacidad de éstos para reaccionar con el complemento (Prueba de unión al C1q) o bien en la interacción de los IC que contienen componentes del complemento, con los receptores celulares

3.4 Hipersensibilidad tipo IV

Mecanismo inmunológico reacciones de hipersensibilidad tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV), o inmunidad mediada por célula (IMC), son dos términos que describen el mismo fenómeno, pero se aplican diferencialmente dependiendo de que la respuesta inducida en el huésped sea dañina o protectora. La inflamación generada en este caso, se caracteriza por la gran infiltración de células mononucleares, con predominio de induración sobre el edema, siendo máxima a las 24-48 horas de su exposición al antígeno. Estas reacciones, se desencadenan cuando un linfocito T previamente activado (o sensibilizado), entra en contacto con su antígeno específico, pudiendo producir daño tisular en ausencia de anticuerpos. Las células T efectoras de la IMC, suelen pertenecer al subgrupo de linfocitos Th1, habitualmente CD4+CD8- pero también CD4-CD8+, productoras de IL2, IFN- γ , GM-CSF, IL3, pero no IL4 o IL5. Cuando un antígeno o alérgeno, invade el organismo en un punto localizado, por ejemplo en la piel en la "*prueba de Mantoux*", este es fagocitado y procesado por las APC (fundamentalmente macrófagos y células de Langerhans) que lo presentaran en pequeños fragmentos sobre las moléculas de MHC de clase II a los linfocitos TDH, en ese momento los linfocitos TDH se activan y proliferan, produciendo una serie de citoquinas desencadenantes del proceso inflamatorio. Estas citoquinas generan vasodilatación directa, o indirectamente induciendo a los mastocitos a liberar factores quimiotácticos, que facilitan el acceso de células provenientes de la circulación. Entre las células reclutadas encontramos monocitos, granulocitos, basófilos, linfocitos T y B. Los macrófagos, son activados por citoquinas como el factor estimulador de macrófagos (MAF), aumentando su capacidad fagocítica y bactericida, y liberando mediadores de la inflamación y sustancias potencialmente tóxicas, que son responsables del daño hístico acompañante a estas reacciones.

Manifestaciones clínicas.

Este patrón de respuesta inmunitaria es fundamental frente a diversos patógenos intracelulares, virus, hongos, protozoos y parásitos. Sin embargo en determinadas circunstancias se puede producir daño hístico dando lugar a los siguientes eventos clínicos:

- Dermatitis por contacto: Se ha demostrado cerca de 3000 sustancias químicas que son alérgicas por contacto, las sustancias más comúnmente implicadas son: níquel, cobalto, mercurio, relojes, botones y hebillas de metal, cuero, así como los componentes que se añaden al látex en su fabricación, aceleradores, antioxidantes, carbamatos, derivados de la tiourea, fenoles y los derivados aminorados.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Rechazo de un aloinjerto.
- Granulomas por organismos intracelulares.
- Encefalomielitis post vacunación antirrábica.
- Algunas enfermedades autoinmunes (tiroiditis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Hipersensibilidad medicamentosa: La reacción aparece sólo después de haber estado expuesto al fármaco y una vez desarrollada la hipersensibilidad puede ser producida por dosis mínimas.

Las características clínicas son restringidas:

- Reacciones liquenoides, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnsons, exantemas cutáneos, eritema polimorfo y erupciones fijas por drogas: sulfonamidas, betalactámicos, antiepilépticos.
- Fotoalergias por medicamentos de aplicación tópica o sistémica provocada por el contacto de una sustancia fotosensibilizante y exposición a radiación lumínica; exige una sensibilización previa para que se produzcan las lesiones. Entre los agentes etiológicos de interés se hallan las sulfonamidas, tetraciclinas, antiinflamatorios y anestésicos tópicos, salicilatos, clorpromazina, prometazina, tiazidas, y sustancias químicas como las fragancias, cosméticos, protectores solares que absorben energía radiante de la luz ultravioleta o de la luz visible dando una fotosensibilidad cutánea.
- Nefritis intersticial aguda: una reacción renal alérgica debida por lo común a penicilinas (metecilina), también se han involucrado a la sulfamida, diuréticos, antimicrobianos y a la cimetidina.

Pruebas diagnósticas.

Las pruebas para evaluar la hipersensibilidad retardada se realizan a través de métodos epicutáneos (test del parche) e intracutáneos. En las pruebas epicutáneas se utilizan los supuestos alérgenos responsables sobre la piel del paciente empleando apósitos y manteniendo el contacto durante 48 horas, luego se retiran los alérgenos y se evalúa la respuesta entre media y una hora y se reevalúa a las 72- 96 horas. La respuesta es positiva si aparece una reacción eczematosa en el lugar de la prueba consistente en un eritema con cierta induración y en ocasiones formación de vesículas. En las pruebas intracutáneas el prototipo es la reacción de tuberculina y el método utilizado es la reacción de Mantoux, consiste en la inyección intradérmica de 0,05 a 0,1 ml de solución antigénica utilizando aguja con el bisel hacia arriba en ángulo de 15° a 20° con respecto a la piel. La reacción comienza en horas y alcanza su máximo a las 48 horas, momento para realizar la medición teniendo en cuenta solamente la pápula y no el eritema.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. ABBAS AK, et al. (2002), *Inmunología celular y molecular*, 4ª ed, Ed McGraw-Hill-Interamericana, pp. 419-440 .
2. CELADA A. (1994), «Tipos de enfermedades inmunológicas. Enfermedades causadas por anticuerpo», en Celada A (ed), *Inmunología Básica*, Ed. Labor, 1994, pp. 557-566.
3. SOLANA R. (1994), «*Hipersensibilidad Inmediata*», en Celada A (ed), *Inmunología Básica*, Ed. Labor, pp. 521-35.
4. SUBIZA JL, et al. (1992), «*Bases inmunológicas de la atopia*», Gómez de la Concha [ed, *Inmunología*, Ed. IDEPSA, 62-70]
5. KAY AB. (2001), «Allergy and Allergic Diseases», *N Engl J Med* 344, pp. 30-37.

Capítulo 3. Diagnóstico in vitre de las enfermedades alérgicas

Esther Ocaña Pérez,
FEA Inmunología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

Los métodos diagnósticos en alergia los podemos clasificar en:

- **Métodos diagnósticos «in vivo»**, son aquellas técnicas diagnósticas que se realizan en el propio paciente, bien sea con el fin de determinar el alérgeno responsable de la enfermedad o bien con el de llegar a un diagnóstico clínico. Entre ellas podemos destacar las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación.
- **Métodos diagnósticos «in vitro»**, son aquellos que se llevan a cabo fundamentalmente en el laboratorio, utilizando generalmente una muestra de sangre del paciente.

Los avances de la inmunología han permitido estudiar los fenómenos implicados en las reacciones de hipersensibilidad. Hoy en día contamos con una serie de técnicas que permiten establecer un correcto diagnóstico alergológico y nos sirven de ayuda en la monitorización del enfermo alérgico y su respuesta al tratamiento. No obstante, como cualquier otra técnica hay que ser conscientes de que son un complemento diagnóstico a la historia clínica y a las pruebas realizadas *in vivo*. Podríamos resumir diciendo que las pruebas *in vitro* nos confirman el diagnóstico sospechado por la historia y tests cutáneos, o bien las reservamos para cuando no se puedan realizar los tests *in vivo*, por circunstancias especiales de los pacientes.

Es fundamental que las pruebas de laboratorio sean **sensibles**; tienen que detectar resultados positivos en los pacientes alérgicos cuando enfrentamos el suero al alérgeno específico. Por otra parte, tienen que ser **específicas**; es decir, tenemos que obtener un resultado negativo cuando estudiamos el suero de una persona que no es alérgica al alérgeno que le suministramos. Si la probabilidad de una enfermedad antes de realizar un test es extremadamente baja, un resultado positivo del mismo raramente confirmará el diagnóstico, a menos que el test tenga una alta especificidad, el resultado, probablemente será un falso positivo. En cambio, cuando la probabilidad de una determinada enfermedad es extremadamente alta, un resultado negativo usualmente no excluye la presencia de dicha enfermedad, a menos que el test tenga alta sensibilidad. Los **valores predictivos**, por su parte, son la medida

adecuada de la capacidad diagnóstica. El valor predictivo positivo es la probabilidad de estar enfermo teniendo una prueba positiva (Verdaderos positivos / Verdaderos positivos + Falsos positivos), y el valor predictivo negativo es la probabilidad de estar sano con una prueba negativa (Verdaderos negativos / Verdaderos negativos + Falsos negativos). Los valores o casos clasificados como «falsos» son el «ruido de fondo» depositarios de la incertidumbre. El problema de discernir entre «señal» y «ruido» es vital en el tratamiento de la información clínica.

2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS «IN VITRO»

Podríamos clasificar las técnicas *in vitro* en dos grandes grupos: las que estudian la reacción antígeno-anticuerpo, como serían la IgE sérica, IgE antígeno específica e IgG y las que permiten determinar mediadores que se liberan en la reacción antígeno-anticuerpo, tales como el test de liberación de histamina, la determinación de leucotrienos, la determinación de triptasa, el test de activación de basófilos, la proteína catiónica del eosinófilo, etc. Otras técnicas, como el Inmunoblotting, nos permiten el estudio de reacciones cruzadas de diferentes antígenos y la detección de determinantes antigénicos.

2.1. Cuantificación de Inmunoglobulina E (IgE)

La cuantificación de esta inmunoglobulina en suero constituye hoy una técnica de rutina en el diagnóstico alergológico. Una de las propiedades del anticuerpo IgE es unirse mediante el receptor Fe a mastocitos y basófilos, sensibilizando estas células de tal forma que, cuando se encuentran nuevamente con el antígeno específico, son activadas y liberan sus mediadores inflamatorios. No obstante, hay que tener en cuenta que la elevación de la IgE no es patognomónica de los procesos alérgicos. Podemos observar elevaciones en otras patologías como son las parasitosis, algunas inmunodeficiencias, etc., e incluso es posible observar niveles normales de IgE en pacientes alérgicos, como es el caso de los sensibilizados al polen, que fuera de la estación polínica pueden presentarse valores dentro de la normalidad. Al valorar los resultados de la cuantificación de IgE hay que tener en cuenta

que se modifican con la edad, el sexo, los antecedentes familiares de patología alérgica y el propio proceso alérgico. En la tabla 1 podemos observar los valores de la IgE total según la edad.

Valores de IgE total según la edad			
Edad	IgE (KUI)	+ 1 DE	+ 2 DE
Cordón	0,3		
6 semanas	0,7	2,1	6,3
6 meses	2,7	6,6	16,2
9 meses	2,4	4,2	7,3
1 año	7	21	58
2 años	11	26	61
3 años	11	21	40
4 años	20	37	70
7 años	26	75	221
10 años	39	115	337
14 años	32	78	187

Tabla 1

La valoración de la IgE también nos sirve para evaluar la evolución o respuesta al tratamiento etiológico; sabemos que el descenso de los niveles de IgE se considera un criterio de remisión de la enfermedad.

¿Cómo se cuantifica?

Los métodos que más se usan son el radioinmunoensayo (RIA) y el enzimoimmunoensayo (EIA), este último ha reemplazado en gran medida al primero porque no requiere de la manipulación de radioisótopos. En cualquiera de ellos se emplea un anticuerpo anti-IgE humana inmovilizado en una fase sólida que fija la IgE presente en el suero del paciente. En un segundo paso se incorpora un anticuerpo anti-IgE humana marcado ya sea con una enzima que cataliza una reacción cromogénica {EIA} o con un isótopo radiactivo (RIA), con lo cual es posible cuantificar la IgE plasmática.

La determinación seriada de IgE puede ser de utilidad en ciertas condiciones particulares. Por ejemplo, en trastornos atópicos (rinitis, asma y dermatitis), los niveles moderadamente altos

refuerzan el diagnóstico; sin embargo, las concentraciones bajas o normales no lo excluyen. En el asma intrínseco, no alérgico, los niveles normales o bajos de IgE en suero sugieren que los mecanismos dependientes de IgE sólo tienen un papel patogénico mínimo. En pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica, la determinación de IgE es útil para evaluar la respuesta al tratamiento. En diversas parasitosis, en pacientes con síndrome Wiskott-Aldrich y en enfermos con síndrome de Job (hiper-IgE) se producen niveles excesivamente altos de IgE.

2.2. Inmunoglobulina E antígeno específica

La determinación de IgE antígeno-específica nos permite conocer la sensibilización a un determinado alérgeno, confirmando la sospecha clínica de la historia y la prueba cutánea. Esta técnica, que en la actualidad se utiliza de rutina en el diagnóstico alergológico, hay que interpretarla con cautela, dado que puede haber resultados falsamente positivos, como ocurre en aquellos pacientes que presentan tasas muy altas de IgE, o, lo contrario, falsos negativos, por ejemplo cuando hay IgG antígeno-específica que impide la unión de la IgE. Resumiendo, podemos decir que la determinación por sí sola de la IgE antígeno-específica no es diagnóstica, pero sí necesaria para llegar al diagnóstico etiológico que nos va a permitir poder instaurar un tratamiento adecuado de evitación y/o inmunoterapia. Los resultados de IgE antígeno-específica se expresan en KU/1. y se consideran positivos valores por encima de 3,5 KU/1; no obstante, depende también del tipo de alérgenos que estemos estudiando (tabla 2).

Valores de IgE antígeno-específica	
IgE antígeno específica (KU/1)	Valoración
> 0,35 (clase 0)	Indetectable
0,35 - 0,7 (clase 1)	Débil
0,7 - 3,5 (clase 2)	Moderada
3,5 - 17,5 (clase 3)	Elevada
17,5 - 50 (clase 4)	Muy elevada
50 - 100 (clase 5)	Muy elevada
> 100 (clase 6)	Muy elevada

Tabla 2

¿Cómo se determina?

En las pruebas tradicionales, el alérgeno se une químicamente a un soporte en fase sólida, por ejemplo discos de papel o celulosa, de manera tal que el antígeno es más fácil de manipular y más estable. Los distintos soportes difieren en términos de capacidad de unión de antígeno, propiedades inespecíficas de absorción, estabilidad a largo plazo y facilidad de lavado. En una segunda etapa, la fase sólida se incuba con el suero del enfermo; cuando existe IgE específica, el anticuerpo se une al alérgeno. Después de varios lavados destinados a eliminar la proteína no adherida, el disco se incuba con un anticuerpo anti-IgE humana marcado con un emisor radiactivo, de color o fluorescente. Posteriormente, toda la anti-IgE libre se lava y se cuantifica la señal unida al disco con un contador de radioactividad, un fotolorímetro o un fluorómetro.

La cantidad de IgE específica en suero del enfermo se establece en comparación con curvas de estándares.

Ventajas y desventajas del RAST

Como se mencionó, el alérgeno que se utiliza en estas pruebas es más fácil de estandarizar en comparación con el que se emplea en las pruebas cutáneas. Además, los resultados del RAST se modifican muy poco de un día a otro y existe poca variación en los resultados entre laboratorios. Puede realizarse en pacientes con enfermedades cutáneas graves y es completamente inocuo para el paciente. Es un estudio mucho más apropiado para niños muy pequeños o para enfermos muy aprehensivos. Representa un excelente instrumento en el área de investigación y una variante (prueba de inhibición del RAST) es de gran utilidad para la estandarización de alérgenos.

No obstante, el RAST es una técnica costosa y los resultados no están disponibles inmediatamente, tal como ocurre con las pruebas cutáneas. En pacientes con niveles muy altos de IgE total (tal como ocurre en parasitosis o en sujetos con dermatitis atópica) pueden obtenerse resultados falsos positivos debido a que pequeñas cantidades de moléculas de IgE quedan atrapadas inespecíficamente en el sistema.

RAST y diagnóstico de las alergias por inhalantes

El RAST puede ser una alternativa a las pruebas cutáneas en pacientes con dermatografismo importante o cuando el tratamiento con antihistamínicos no puede interrumpirse. Lo mismo ocurre en individuos con enfermedades cutáneas extensas o en pacientes que han tenido una reacción alérgica muy grave a un determinado alérgeno.

Cuando los resultados de las pruebas cutáneas son inequívocos y coinciden con los hallazgos de la historia clínica, el RAST agrega poco al diagnóstico. En cambio, cuando se plantean dudas en relación con el resultado de los prick test puede ser de utilidad solicitar otro estudio (siempre y cuando los resultados finales tengan consecuencias terapéuticas importantes).

RAST y diagnóstico de alergia por alimentos.

El RAST puede ser de gran utilidad en la difícil evaluación de pacientes con presunta alergia alimentaria. Sin embargo, al igual que con las pruebas cutáneas no es infrecuente observar resultados falsos positivos: por ejemplo es común que los enfermos con dermatitis atópica tengan RAST positivos a alimentos, sin ninguna relevancia clínica.

La determinación de IgE específica contra alimentos se considera menos sensible que las pruebas cutáneas. No deberían utilizarse paneles de alimentos sin considerar la historia del enfermo porque pueden detectarse resultados falsos positivos (los RAST, al igual que las pruebas cutáneas detectan sensibilización pero puede existir IgE específica en ausencia de síntomas). Por ejemplo, los pacientes con alergia a pólenes de gramíneas tienen elevada probabilidad de presentar RAST falsos positivos contra granos. En cambio, la utilidad es mayor cuando los resultados son negativos por la elevada especificidad de la técnica.

RAST en el diagnóstico de alergia por picadura de insectos.

El RAST es un complemento importante en el algoritmo diagnóstico de pacientes con sospecha de alergia por picadura de insectos. La sensibilidad del RAST es algo más baja, respecto de la de las pruebas cutáneas, especialmente al año después de la reacción. La especificidad, en cambio, es semejante para ambos procedimientos

diagnósticos. En alergia a veneno de insectos, el RAST se asocia con una sensibilidad de 58%, una especificidad de 72%, un valor predictivo positivo de 90% y un valor predictivo negativo de 28%. Los valores de las pruebas cutáneas son de 89%, 94%, 97% y 65%, respectivamente.

RAST y diagnóstico de alergia a drogas

Alternativamente o en combinación con las pruebas cutáneas, los ensayos in Vitro para la detección de IgE específica en suero pueden ser de utilidad en el diagnóstico de alergia a antibióticos beta lactámicos. No obstante, debido a que no se dispone de RAST para los determinantes menores, los resultados negativos no descartan alergia ni excluyen el riesgo de reacciones sistémicas. Sin embargo, cuando los resultados son positivos, se evita la realización de otros estudios. En este contexto, la historia clínica del paciente es esencial. Cuando el enfermo no tiene antecedentes de anafilaxia y el RAST contra peniciloil es negativo, la probabilidad de una reacción sistémica es baja.

RAST y diagnóstico de alergia al látex

Existen varios equipos comerciales estandarizados para la detección de IgE específica contra látex, bastante reproducibles y confiables. Sin embargo, algunos de ellos se asocian con elevados índices de resultados falsos positivos cuando se los utiliza en la pesquisa de alergia al látex en personal de la salud; por este motivo, en la interpretación de los resultados es esencial considerar conjuntamente los antecedentes clínicos. En otras palabras, la incidencia de sensibilización con relevancia clínica puede sobrestimarse si sólo se tienen en cuenta los resultados de pruebas in vitro.

2.3. Determinación de IgG4.

La determinación de IgG4 no es una técnica de rutina. Se utiliza fundamentalmente para seguimiento de la respuesta a la inmunoterapia, observándose que los pacientes con tratamiento inmunoterápico presentan IgG4 aumentada en el curso del tratamiento frente al antígeno que se está administrando. Los anticuerpos IgG4 se denominan también anticuerpos bloqueantes. Parece ser que tienen un efecto protector, impidiendo que el alérgeno se fije a los receptores de IgE.

2.4. Test de liberación de histamina (TLH)

Mediadores como la histamina son sustancias biológicamente activas que se liberan del mastocito de los tejidos o de los basófilos sanguíneos cuando se produce la reacción antígeno-anticuerpo. Este test nos permite estudiar de una forma directa in vitro la respuesta alérgica y conocer la reactividad frente a diferentes alérgenos. También se ha observado cómo en el transcurso de la inmunoterapia se producen modificaciones en la liberación de histamina antígeno-específica.

2.5. Determinación de leucotrienos.

Los sulfidoleucotrienos son productos del ácido araquidónico, sintetizados por diferentes células como mastocitos, basófilos, eosinófilos, etc., y juegan un papel fundamental en las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE. Se sabe que los basófilos generan leucotrienos en respuesta a un antígeno de manera IgE dependiente, en presencia de interleucina 3 (IL3), y esta liberación de leucotrienos es paralela a la liberación de histamina. No obstante, los leucotrienos pueden ser generados por otras células inflamatorias además de basófilos y mastocitos, por lo que su determinación también puede ser útil en otros procesos no mediados por IgE, como puede ser en el asma inducida por aspirina.

2.6. Proteína catiónica del eosinófilo (ECP)

La proteína catiónica del eosinófilo es una proteína que se encuentra en los gránulos de los eosinófilos junto a otras proteínas. En procesos alérgicos como el asma bronquial se ha podido objetivar cómo la activación de los eosinófilos produce la liberación de productos oxidativos y proteínas catiónicas responsables del daño tisular y de la hiperreactividad bronquial inespecífica. El aumento de la proteína catiónica del eosinófilo se relaciona bien con el aumento de eosinófilos; por otra parte, la disminución de la ECP en sangre guarda relación con la disminución de las crisis de asma y la mejoría de la función pulmonar. Es un marcador de inflamación que nos sirve para evaluar la eficacia del tratamiento; no obstante, la elevación de la ECP se puede producir también en otras patologías

en las que interviene la activación de los eosinófilos, tales como la dermatitis atópica, enfermedades parasitarias, etc.

2.7. Determinación de triptasa.

La triptasa es una proteasa neutra de los mastocitos humanos, considerada un marcador de reacciones mastocitarias, que se libera después de un estímulo de tipo inflamatorio junto con la histamina. Se ha comprobado como se libera en reacciones anafilácticas y en enfermedades que implican a los mastocitos, cómo son la rinitis alérgica, el asma bronquial y la mastocitosis sistémica. Se puede detectar en suero a las 3 horas de producirse la reacción y hasta 12-14 horas después. En un individuo normal la triptasa en suero es indetectable. La determinación de triptasa hoy en día está indicada en las reacciones anafilácticas, aunque también algunos autores la utilizan en la monitorización de pruebas de provocación antígeno-específica.

2.8. Test de desgranulación de basófilos.

La activación de basófilos se puede corroborar in vitro mediante diversas metodologías. Actualmente la más utilizada es la medición, por citometría de flujo, del aumento en la expresión de marcadores de activación en la membrana de basófilos luego de incubarlos con el alérgeno.

Si bien los basófilos se han descrito como células especializadas del sistema inmune que juegan un importante papel como células efectoras en los mecanismos de defensa y en las reacciones alérgicas, constituyen la población menos numerosa (menor del 1 %) de leucocitos circulantes. La citometría de flujo ha contribuido a este conocimiento ya que permite estudiar poblaciones celulares de muy baja frecuencia sin necesidad de recurrir a técnicas de enriquecimiento. Los basófilos expresan una gran cantidad de receptores de superficie en general compartidos con otros linajes celulares. De estos marcadores, la detección de IgE de superficie junto con el antígeno común leucocitaria CD45, han sido los más utilizados para detectarlos con anticuerpos dirigidos hacia esas estructuras, conjugados con distintos fluorocromos. También son utilizados el CD123 (receptor para la IL-3) en combinación

con HLA-DR, el CD20 así como también el CCR3. La posibilidad de diferenciar estas células dentro de la población total de leucocitos junto con la evaluación de la expresión de marcadores de activación constituye una de las herramientas más empleadas en la evaluación, por citometría de flujo, de la sensibilidad de un individuo a un alérgeno específico. La activación de los basófilos por mecanismos dependientes de la IgE evaluando la expresión de CD63 en la membrana de las células de individuos sensibles después de ser estimuladas con el alérgeno específico ha sido descrita extensamente. El CD63 se encuentra en la membrana de los gránulos internos de los basófilos en reposo de individuos normales y alérgicos. Cuando son activados por entrecruzamiento del FcRI, se desencadenan una serie de eventos ϵ que llevan a la degranulación. La membrana de los gránulos se fusiona con la membrana plasmática quedando el CD63 expresado en la superficie.

La sensibilidad de esta prueba varía entre el 85% y el 100% y la especificidad, entre el 83% y el 100% de acuerdo al alérgeno utilizado. Para el caso de hipersensibilidad a drogas miorelajantes y antibióticos estos valores son más erráticos y se encuentra en la literatura reportes que van desde el 25% a más del 90%. Por ello se recomienda la utilización simultánea de dos técnicas para aumentar la sensibilidad. A pesar de que ha sido la prueba más utilizada y la que más abunda en la bibliografía, cada laboratorio debe establecer sus valores de referencia para cada alérgeno.

La baja sensibilidad de los tests de activación de basófilos en el diagnóstico de reacciones adversas a fármacos puede deberse a que:

1. el compuesto reactivo no sea la droga en sí misma sino uno de sus derivados metabólicos.
2. no exista una forma hidrosoluble de la droga disponible para ser incubada con los basófilos.
3. el fármaco no actúe en forma directa en basófilos, sino que, por ejemplo, active el sistema de complemento o el sistema de quininas-bradiquinina plasmáticos que luego derivan en la activación del basófilo.

4. la reactividad disminuya con el paso del tiempo, desde que el paciente experimentó la reacción adversa hasta el momento del análisis. Se ha encontrado, por ejemplo, que la hipersensibilidad se va perdiendo gradualmente en test cutáneos para beta-lactámicos.

2.9. Diagnóstico basado en componentes. Alérgenos recombinantes.

En los últimos años, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas se han basado en el empleo de extractos provenientes de fuentes naturales. Aunque se han conseguido grandes avances en la calidad y estandarización de los extractos alérgicos, éstos siguen siendo aún una fuente heterogénea de alérgenos y otras macromoléculas, cuya composición y cantidad de proteínas alérgicas pueden variar notablemente entre los diferentes extractos, incluso manteniendo una misma potencia biológica. Así, algunos alérgenos mayoritarios pueden estar escasamente representados y algunos minoritarios pueden encontrarse en exceso, con las repercusiones diagnósticas y terapéuticas que ello conlleva. Por otra parte, los extractos naturales permiten únicamente identificar la fuente alérgica, pero no las moléculas concretas a las que un paciente se encuentra sensibilizado. En los últimos años, los avances en el campo de la proteómica y de las técnicas moleculares han aportado dos herramientas de gran utilidad en el diagnóstico de la alergia: los alérgenos obtenidos mediante recombinación y la aplicación de los sistemas de micromatrices (microarrays) en el campo de la Alergología. Los alérgenos recombinantes son moléculas alérgicas, originariamente identificadas en los extractos alérgicos, pero que se han sintetizado mediante técnicas de biotecnología. El sistema de expresión más habitual, aunque no el único, es *Escherichia coli*. Aunque, en líneas generales, los alérgenos recombinantes son comparables con sus homólogos naturales en cuanto a sus características estructurales y sus propiedades inmunitarias, pueden existir diferencias en el plegamiento de la proteína y en las modificaciones postraduccionales. En la actualidad se ha logrado obtener los alérgenos más importantes mediante técnicas de recombinación, lo que permite disponer de los mismos en cantidades ilimitadas. Las principales aplicaciones de los alérgenos recombinantes son:

Aplicaciones diagnósticas

- Sustitución de extractos alergénicos
- Mejoría del rendimiento diagnóstico de un extracto
- Diagnóstico de los componentes alergénicos (component-resolved diagnosis)
- Estandarización de extractos alergénicos

Aplicaciones en investigación

- Estudio de la estructura de los alérgenos
- Estudio de las propiedades de los alérgenos
- Estudio del mecanismo de acción de la inmunoterapia

Aplicaciones terapéuticas

- Aumento de la seguridad de la inmunoterapia
- Modificación de la estructura terciaria de los alérgenos
- Oligómeros de alérgenos
- Híbridos de alérgenos
- Mutagénesis dirigida de alérgenos
- Alérgenos conjugados con secuencias inmunoestimulantes
- Inmunoterapia con alérgenos recombinantes que reemplazan un extracto natural
- Inmunoterapia con variantes hipoalergénicas de alérgenos recombinantes

Las pruebas in vitro con alérgenos recombinantes permiten estudiar fenómenos complejos como, por ejemplo, diferencias de reactividad clínica en función de la ubicación geográfica, así como reacciones cruzadas entre fuentes de alérgenos aparentemente alejadas. En concreto, la posibilidad que ofrece la cuantificación de IgE específica de alérgenos recombinantes de poner de manifiesto perfiles de sensibilización, ha permitido explicar por qué en el norte de Europa los síntomas característicos de la alergia a la fruta y a la verdura suelen ser de tipo oral, mientras que en el sur de Europa los pacientes suelen presentar síntomas sistémicos. Efectivamente, el estudio de estos perfiles muestra que en el norte de Europa domina la sensibilización al Betv1 (alérgeno mayoritario del abedul), orientando las sensibilizaciones hacia reacciones homólogas de esta proteína presente en otras especies. Por el contrario, en la zona mediterránea domina la sensibilización a las proteínas de transferencia de lípidos (LTP), lo que induce la predominancia de una verdadera alergia alimentaria.

Otras de las aplicaciones de los alérgenos recombinantes es que nos permiten **determinar perfiles de reactividad y analizar las reacciones cruzadas**. Los alérgenos recombinantes han abierto un nuevo campo de investigación que ya aporta información antes inaccesible. Por ejemplo, en una fuente de alérgeno como el polen de abedul, permiten precisar la/s molécula/s (responsable/s) de los síntomas. También permiten determinar, cuando las plantas son taxonómicamente próximas y polinizan durante el mismo periodo, qué fuente de alérgeno es realmente responsable de los síntomas. Pronto, utilizando un análisis con alérgenos recombinantes, será posible comprender qué proteínas pueden inducir la reacción clínica y cuales provocar las reacciones cruzadas, y así deducir los pasos a seguir para ofrecer el mejor tratamiento posible al paciente. De todos modos, ya es posible obtener perfiles de reactividad con dosis de IgE específicas de alérgenos recombinantes complementadas con dosis tradicionales, lo que permite comprender el origen de las reacciones y analizar las interacciones potenciales heteroespecíficas. Ya se puede determinar también un perfil de sensibilización antes de un tratamiento con inmunoterapia específica para evaluar si las reacciones alérgicas del paciente están provocadas por la sensibilización al alérgeno mayoritario de una materia prima alérgica (por ejemplo, el Betv1 en el polen de abedul). En este caso, el paciente responderá probablemente mejor a la inmunoterapia porque los extractos contienen cantidades elevadas y controladas del alérgeno mayoritario.

2.10. Las micromatrices (microarrays) de proteínas en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.

Las micromatrices de proteínas constituyen, básicamente, un inmunoanálisis multianálisis miniaturizado y suponen el complemento ideal a la tecnología de los alérgenos recombinantes. Sus bases se desarrollaron a partir de la aparición de la tecnología de las micromatrices de DNA. Las micromatrices permiten el análisis simultáneo de varias decenas de alérgenos con un escaso volumen de muestra, así como la expresión del resultado en unidades similares a las existentes en la actualidad, así como la detección simultánea de varios analitos (por ejemplo IgE e IgG). Se dispone ya estudios que comparan el rendimiento de las micromatrices con la mejor tecnología actualmente disponible para la detección de IgE específica, con los que se ha notificado buenos resultados globales.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. LARRAD MUR L, LASIERRA DÍAZ M P. (2000), *Determinación de IgE total. Métodos de detección de IgE específica: especificidad, sensibilidad, rentabilidad e interpretación. Otros métodos de utilidad en alergia infantil*», en *Pediatría Integral Formación continuada en Alergología Infantil. Métodos diagnósticos en alergia* (11), 6, pp. 3-39.
2. MARTÍN MATEOS MA.(2002), *Tratado de alergología pediátrica*, Ed. Ergon.



Capítulo 4. Diagnóstico In vivo de las enfermedades alérgicas

Luis Palacios Colom,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

Las pruebas in vivo con alérgenos incluyen clásicamente las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación, aunque no debemos olvidar que las pruebas cutáneas no dejan de ser pruebas de provocación controlada lejos del órgano de choque.

Las pruebas cutáneas como método diagnóstico comenzaron a emplearse en el siglo XIX y, sin grandes modificaciones, se han continuado aplicando hasta nuestros días. Permiten demostrar la existencia de reacciones de hipersensibilidad de las tipo I, 111 (fenómeno Arthus) y IV. Se pueden subdividir en tres grandes grupos, pruebas intraepidérmicas (prick), pruebas intradérmicas o intradermorreacción y pruebas epicutáneas o de parche. Tanto las pruebas intraepidérmicas como las intradermorreacciones están orientadas, fundamentalmente, al estudio de reacciones inmediatas o del tipo I; las pruebas epicutáneas o de parche son, hasta la fecha, la única forma aceptada de demostrar una sensibilización tipo IV o retardada (1).

2. PRUEBAS CUTÁNEAS

A pesar de las múltiples pruebas in vitro que se han desarrollado con posterioridad, las pruebas cutáneas, especialmente las intraepidérmicas, ofrecen una mayor rentabilidad diagnóstica y, como norma general, suelen tener mayor sensibilidad que las pruebas de laboratorio. Por ello continúa siendo la prueba inicial de aproximación diagnóstica al paciente alérgico, cuando sospechamos una reacción mediada por IgE. Además del diagnóstico, tienen un valor educativo sobre el paciente al mostrar una imagen inmediata de su sensibilización.

A pesar de ser una técnica sencilla, requiere de un entrenamiento, tanto para su realización como, sobre todo, para la interpretación de resultados. Si el personal que las realiza está bien entrenado, son bastante reproducibles y con buena correlación con la historia clínica. Su fiabilidad depende de varios factores pero, en gran medida, de la calidad de los extractos empleados la cual ha mejorado en cuanto a estandarización y cuantificación de potencia

en los últimos años. La estandarización se realiza empleando métodos de laboratorio y biológicos. Se mide la potencia total, la actividad biológica del alérgeno y se cuantifica el/los alérgenos mayoritarios del extracto. Éstos deben contener los principales determinantes alergénicos y almacenarse siguiendo las normas de caducidad y almacenaje adecuadas (generalmente a 4-8 °C).

Es necesario hacer énfasis en que el resultado de las pruebas cutáneas en general depende mucho del operador y del extracto utilizado, requieren experiencia tanto en su realización como en la interpretación de los resultados, pero a pesar de su variabilidad siguen siendo la prueba diagnóstica por excelencia en alergia (2).

2.1. Pruebas intraepidérmicas (Prick Test)

En 1865, Blackley se realizó a sí mismo las que pueden considerarse las "primeras pruebas cutáneas". Hasta hace pocos años era el único método disponible para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Más tarde, en los años 1970, la técnica intraepidérmica (prick) fue definitivamente introducida como método diagnóstico tras las modificaciones realizadas por Pepys (3). No existen todavía técnicas comparables en cuanto a su simplicidad, bajo coste, rapidez de realización, alta sensibilidad y seguridad. Son útiles para el diagnóstico de la alergia mediada por IgE que se manifiesta en forma de habón rodeado de eritema.

La metodología consiste depositar una gota del extracto antigénico sobre la piel para la posterior introducción en la epidermis del paciente de una pequeña proporción del producto, por medio de una punción de la dermis (mediante aguja o lanceta). Se suelen realizar en la superficie volar de los antebrazos. En caso de no disponer de superficie útil en los antebrazos, la espalda puede ser una alternativa. Antes de su realización se debe comprobar que el área cutánea donde van a ejecutarse es adecuada, no presenta daño tisular o alteraciones cutáneas y el paciente no padece ninguna enfermedad o está recibiendo medicación que interfiera con los resultados de la prueba.

> Antihistamínicos	
• Astemizol, cetirizina, hidroxizina, terfenadina, fexofenadina	1-2 meses
• Azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina	1-10 días
> Cromoglicato, nedocromil, No interfieren resultados montelukast	
> β-adrenérgicos, anti-H2, teofilina	6-72 horas
> Antidepresivos	
• Doxepina, imipraminas, fenotiazinas	> 10 días
> Corticoide tópico 2-3 semanas	
> Corticoide sistémico	
• Hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (< 10 mg/día)	No es necesario suspenderlas
> Otros	
• Ketotifeno	> 7 días

Fig. 1. Fármacos que pueden interferir en el resultado de las pruebas cutáneas.

Tras marcar adecuadamente con rotulador, se deposita una gota de cada extracto, separados entre sí al menos 2 cm. A través de la gota, con un ángulo de 90° con respecto a la piel, se punciona con una lanceta. La punción a través de la gota del extracto permite que una pequeña cantidad del mismo penetre en las capas superficiales de la piel. No debe producirse sangrado, porque puede ser causa de un falso positivo, pero debe penetrar lo suficiente en la piel para que el extracto la traspase o se obtendría un falso negativo. Debe emplearse una lanceta por cada extracto con el fin de no mezclarlos. Si la colocación de los extractos es demasiado cercana, se superpondrán las reacciones o causará un falso positivo. La lectura de la reacción inmediata se realiza, habitualmente, a los 15-20 minutos, coincidiendo con el punto de máxima reacción. La mayoría de los autores considera una prueba positiva cuando la suma del diámetro mayor y el ortogonal de la pápula obtenido en su punto medio, medido en milímetros, dividido por 2 es mayor de 3 mm de diámetro respecto al control negativo, con un control positivo claramente obtenido. Si el Prick Test es negativo y existe un alto grado de sospecha clínica, en el caso de alimentos puede realizarse un Prick-Prick que consiste en la punción primero del alimento en fresco y luego, con la misma lanceta sin limpiar, al paciente.

Las pruebas intraepidérmicas aportan una información objetiva, al permitir, en la mayoría de los casos, confirmar o excluir la sensibilización. Sin embargo, aunque detectan la sensibilización a un alérgeno, no pueden predecir su importancia clínica. Para que una prueba intraepidérmica positiva frente a un alérgeno tenga valor diagnóstico se debe demostrar que los síntomas del paciente son producidos por la exposición a ese alérgeno. Para ello es necesario el complemento de otros medios, como la historia clínica o las pruebas de exposición en los diferentes órganos diana.

2.2. Pruebas de Intradermorreacción.

Las pruebas de intradermorreacción o intracutáneas se emplearon inicialmente por Mantoux en 1908 y, posteriormente, en 1912, fueron aplicadas al estudio de las reacciones alérgicas por Schloss (4,5).

Esta técnica tiene menor correlación con la historia clínica que las pruebas intraepidérmicas y origina más falsos positivos. Sin embargo, es más sensible y reproducible. Tienen, en cambio, una tasa de reacciones algo mayores; las reacciones sistémicas se estiman en el 0,03-0,49%. Se han descrito incluso muertes durante su realización, generalmente cuando la intradermorreacción no ha sido precedida de una prueba intraepidérmica.

Consiste en la introducción del antígeno por medio de inyección en la dermis. Se emplean agujas de insulina estéril y de un solo uso. Se aplican habitualmente, al igual que las pruebas de Prick Test, en la piel de la superficie volar del antebrazo manteniendo una separación entre ellas de al menos 3-5 cm. Con la mano libre se estira la piel del antebrazo y se pincha, evitando la penetración en el lecho capilar subepidérmico, con la jeringa a 45° y el bisel de la aguja mirando hacia abajo, haciendo un movimiento hacia arriba para coger sólo la piel. Una vez con el bisel bajo la piel se inyecta suavemente el extracto hasta conseguir un habón de unos 2-3 mm de diámetro. Al igual que con los pruebas de Prick Test, se valora la reacción inmediata que aparece a los 20 minutos. Se considera positiva una pápula de al menos 5 mm de diámetro mayor que el control negativo y con eritema.

En la actualidad, su uso se restringe en general a los estudios con medicamentos y con venenos de himenópteros.

2.3. Pruebas epicutáneas o de Hipersensibilidad retardada.

Consisten en la aplicación del alérgeno sobre la superficie cutánea sana del paciente. Son pruebas que tratan de reproducir artificialmente la exposición implicada en una dermatitis de origen alérgico. Se utilizan generalmente para el diagnóstico de las dermatitis de contacto, aunque recientemente se está ampliando su uso, todavía con resultados contradictorios, para el diagnóstico de alergias alimentarias con fisiopatología no inmediata. Si el paciente está sensibilizado se producirá una reacción localizada de hipersensibilidad tipo IV.

La zona donde se aplica suele ocluirse durante un periodo de tiempo, generalmente 48 horas, antes de realizar lecturas en diferentes días. La prueba debe realizarse en piel sana y durante un periodo libre de la enfermedad sin signos de eccema ni otras dermatosis, desde al menos un mes antes, a fin de evitar falsos positivos. Entre los sistemas de aplicación, el de cámaras consiste en pocillos de determinado tamaño, donde se depositan los contactantes, dispuestos en una tira adhesiva. Los alérgenos, una vez mezclados, a concentración no irritante, en sus vehículos adecuados, se disponen sobre la piel con el dispositivo elegido, presionando para evitar las burbujas de aire, y mantener la misma posición durante 24-48 horas. Pasado el tiempo de oclusión se retiran y se realiza la primera lectura, que suele ser a las 48 horas. Como mínimo, unos 30-60 minutos después de la retirada de los parches; tiempo necesario para que la piel pierda la irritación inicial que se produce tras levantar los esparadrapos y el efecto inhibitorio sobre los resultados positivos débiles de la presión ejercida por el propio parche. Las siguientes lecturas suelen realizarse a las 72 y 96 horas, sobre todo ante reacciones débiles con significado poco claro, en los que éste dependerá de su evolución en los días sucesivos. Un resultado positivo de la prueba se presenta como una lesión, en general palpable, eritematosa, papulosa, vesiculosa, que tiende a sobrepasar los límites del parche, persiste varios días y se acompaña de prurito en la zona.

Para la graduación de la respuesta pueden emplearse los criterios del International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) o el Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto (GEIDC). A pesar de su variabilidad, las pruebas epicutáneas en parche continúan siendo el único medio del que se dispone para el estudio de una alergia de contacto. En el caso de dermatitis atópica y recientemente en las esofagitis eosinofílica las epicutáneas en parche con aeroalérgenos o alérgenos alimentarios pueden aportar una información adicional. También son de ayuda para estudio el de algunas reacciones adversas no inmediatas inducidas por fármacos (exantema fijo por medicamentos).

3. PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

Las pruebas de provocación consisten en la reproducción controlada de la reacción alérgica en el órgano implicado, mediante la administración del alérgeno de la forma más parecida a la exposición natural que provocó la reacción. La utilidad de este tipo de pruebas es la de implicar a un alérgeno en la reacción alérgica y es un complemento fundamental a la historia clínica y las pruebas cutáneas, en ningún caso su propósito es la ocasionar una reacción. No están indicadas de forma habitual. Debería reservarse su uso para:

- Discordancia entre la historia clínica y la exploración alergológica inicial. La anamnesis es dudosa o poco clara para identificar síntomas como alérgicos.
- Demostrar etiología en enfermedad ocupacional.
- Demostrar eficacia de ciertos tipos de tratamiento, especialmente de Inmunoterapia.

3.1. Prueba de provocación bronquial.

Dejando a un lado las pruebas de exploración funcional respiratoria con provocación inespecífica, con histamina o metacolina, en los que se pretende demostrar una reactividad bronquial sin más, las pruebas de provocación específica con alérgenos tienen el propósito de observar una respuesta bronquial determinada tras la exposición a un alérgeno específico, e implicado en la anamnesis, de una forma controlada. La técnica está estandarizada y consiste

en la administración de dosis crecientes de alérgeno monitorizando la función pulmonar entre dosis.

La respuesta frente a los alérgenos es compleja; así, si se produce un episodio de obstrucción de la vía respiratoria a los 10-20 minutos, debido básicamente a la contracción de la musculatura lisa, este se denomina respuesta inmediata. Posteriormente, se puede producir un nuevo episodio obstructivo originado, tanto por fenómenos inflamatorios, como por contractura muscular (respuesta tardía) que aparece a las 3-4 horas con un pico máximo a entre las 4-8 horas y que puede persistir más de 12 horas. No obstante, esta respuesta tardía no siempre se produce e, igualmente, la ausencia de respuesta inmediata no excluye necesariamente la presencia de respuesta tardía.

En cuanto a la metodología en la actualidad, existen cuatro técnicas para la realización de las pruebas de exposición bronquial con un alérgeno:

- Inhalación continua del extracto alérgico a volumen corriente: en el método de respiración a volumen corriente, el aerosol se genera de manera continua mediante un nebulizador y se inhala a través de una mascarilla facial o una pieza bucal durante un tiempo preestablecido.
- Liberación intermitente del alérgeno mediante un dosímetro activado, bien manualmente o mediante la inspiración: en el método dosimétrico se libera una cantidad fija de aerosol generado por dosímetros (Rosenthal, Me-Far...) a la boca del paciente. La ventaja de este método es que permite una estimación precisa de la cantidad de aerosol inhalado por el paciente en cada inspiración, siendo, por tanto, un método cuantitativo.
- Inhalación de polvo en cápsula: En el método de administración de alérgenos en polvo, el extracto se prepara en cápsulas que contienen dosis preestablecidas de alérgeno micronizado; la cápsula se inhala a través de dispositivos similares a los empleados para la administración de fármacos.
- Exposición local del alérgeno. En los últimos años se ha empezado a realizar la administración local del alérgeno a través de broncoscopio, técnica en la actualidad utilizada sólo en investigación (6).

Otro aspecto a tener en cuenta es la determinación de la concentración inicial del alérgeno. Para valorar la concentración inicial del extracto se realizan Prick Test con varias diluciones de este, y se comienza con la mínima concentración que produce una pápula positiva según los criterios de King y Norman (este método se ha denominado clásicamente Titulación a punto final).

3.2. Prueba de provocación nasal.

Además de los objetivos básicos de la provocación específica con alérgenos la provocación nasal permite observar, en condiciones clínicas controladas, lo que ocurre en la mucosa nasal en los pacientes alérgicos tras la exposición a un alérgeno (7).

Se trata de una prueba extremadamente segura ya que no se han descrito reacciones sistémicas durante la realización de provocaciones nasales. La evaluación de la respuesta puede efectuarse basándose en varios parámetros:

- Medición de los síntomas: estornudos, picor, congestión mediante escala numérica o escala analógica visual.
- Estudio de las secreciones nasales: fundamentalmente su volumen y el análisis de las células inflamatorias que contienen.
- Valoración cuantitativa de la congestión nasal: los métodos objetivos para la medición de la obstrucción nasal son fundamentalmente el PEF nasal y la rinomanometría que es el método más utilizado.

3.3. Pruebas de provocación conjuntiva!

La prueba de exposición conjuntiva! (PEC) se comenzó a emplear en Alergología prácticamente a la vez que se iniciaron las pruebas cutáneas. Posiblemente por su sencillez, seguridad y alta rentabilidad, continúan empleándose, con pocas modificaciones, desde los trabajos iniciales hace más de 100 años (8). Consiste en instilar en a superficie conjuntiva! cantidades conocidas de un alérgeno específico para evaluar posteriormente la respuesta alérgica. Se valora la aparición de prurito, escozor, enrojecimiento y lagrimeo. También es posible el estudio celular y mediadores inmunológicos en la secreción lagrimal.

3.4. Pruebas de provocación oral.

Una prueba de exposición oral con un alérgeno específico consiste en la administración controlada de dicho alérgeno, alimento o medicamento, para diagnosticar, confirmar el diagnóstico o descartar alergia a ese alérgeno. Existen diversas denominaciones para este tipo de pruebas: prueba de provocación con alimentos/medicamentos, prueba de tolerancia con alimentos/medicamentos o prueba de exposición controlada con alimentos/medicamentos. Aunque las tres denominaciones hacen referencia al mismo hecho, que es el de comprobar la respuesta del individuo a una sustancia, en la denominación prueba de provocación se sobreentiende, de alguna manera, la alta probabilidad de que el individuo reaccione ante el alimento/fármaco expuesto, mientras que en la denominación prueba de tolerancia, se sobreentiende que el individuo va a tolerar dicha exposición.

En cuanto a la metodología existen varios procedimientos:

- Provocaciones orales abiertas: tanto el paciente como el médico conocen el alérgeno testado. Suelen utilizarse sobre todo para comprobar tolerancia a alimentos.
- Provocaciones orales a simple ciego, controlada con placebo o no: el paciente no conoce el contenido de la muestra que ingiere. Se utiliza para reducir la predisposición del paciente.
- Provocaciones orales a doble ciego controladas con placebo: ni el médico ni el paciente conocen el contenido de la provocación. Son el patrón oro en el diagnóstico de la alergia a fármacos/alimentos. Es el único método objetivo, ya que se eliminan todo tipo de actuaciones subjetivas, para el diagnóstico de la alergia alimentaria/fármacos.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. GARCÍA ROBAINA J.C, et al. (2007), «Técnicas diagnósticas in vivo, en », pp en Peláez A, Dávila I.J (eds), *Tratado de alergología*, vol 1, Majadahonda, Ergon, pp. 115-144.

2. BRASÓ AZNAR J.V. et al (2003), «Pruebas cutáneas y otras exploraciones in vivo con alérgenos», en Brasó JV y Jorro G,

Manual de alergia clínica, Barcelona, Masson, pp. 63-92.

3. PEPYS J. (1975), «Skin testing», *BrJ Hosp Med*, pp. 412-417.

4. MANTOUX C. (1908), «Intradermoreaction de la tuberculose CR»
Acad Sci 147, pp. 355.

5. SCHLOSS O. (1912), A case of allergy to common foods», *Am J Ois Chile* 3, pp. 341.

6. RYAN G, et al. (1981), «Standardization of inhalation provocation test: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation», *J Allergy Clin Immunol* 67, pp. 156-161.

7. NATHAN RA, et al. (2005), «Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 442-459.

8. MOLLER C, et al. (1984), «The precision of the conjunctival provocation test», *Allergy* 39, pp. 37-41.

Capítulo 5. Epidemiología e historia natural de las enfermedades alérgicas

Luis Palacios Colom,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas han aumentado en las últimas décadas en todo el mundo. Estas enfermedades, entre las que se destacan la rinoconjuntivitis alérgica, el asma, la dermatitis atópica, patologías más frecuentes en la infancia, y la alergia a medicamentos, con un aumento de prevalencia exponencial, constituyen una gran carga en cuanto al malestar y pérdida de calidad de vida que originan a los individuos afectados. Además las dificultades que existen en su manejo y el gran coste que ocasionan suponen quebradero de cabeza para las familias y administraciones. Sin embargo, parece que existe ya una tendencia en la contención de estas enfermedades en la que, sin duda, los avances en farmacoterapia, inmunoterapia y los esfuerzos de prevención han tenido que ver.

El conjunto de las enfermedades alérgicas constituyen una patología típicamente multifactorial donde actúan, tanto la predisposición genética, como una serie de agentes exógenos que constituyen los elementos químicos, de composición orgánica e inorgánica, frente a los que se desencadenan. A ello hay que añadir otros aspectos como los medioambientales, los climáticos y los geográficos, los sociodemográficos que hacen que tales circunstancias se hagan presentes en unos u otros momentos. La misma historia natural de las enfermedades alérgicas condiciona la metodología de su estudio poblacional. Al tratarse de procesos crónicos y, por lo tanto, persistentes en el tiempo, resulta más expresiva la prevalencia (casos presentes en un momento dado) que la incidencia (casos nuevos aparecidos). Por otra parte, el momento de identificación de un caso en los registros médicos se hace difícil por evolucionar las manifestaciones clínicas con episodios de exacerbación y remisión y existir una relativa imprecisión sobre el momento en que el proceso se inicia.

Como es bien descrito por numerosos estudios epidemiológicos las enfermedades alérgicas están aumentando, a pesar de la aplicación de tratamientos más modernos y cada vez más potentes (esteroides tópicos, broncodilatadores e inmunomoduladores) (1-5). Actualmente sólo la evitación del alérgeno y la inmunoterapia específica parecen modificar el curso natural de esta patología que afecta a más del 20% de la población mundial. La OMS

ha clasificado las enfermedades alérgicas comunes (asma inducida por aeroalergenos, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria y por fármacos) entre las seis patologías más frecuentes que afectan a la población del mundo. En Europa, estas enfermedades afectan a un 25-30% de la población. En España, las enfermedades alérgicas suelen ser uno de los principales motivos de consulta en atención primaria en un porcentaje que oscila del 3 al 5%, según los centros estudiados.

Según Alergológica 2005, último estudio epidemiológico español global en alergia, en el que intervinieron más de 200 alergólogos de diferentes comunidades (2), la mayoría de los enfermos que acuden a las secciones de alergia son remitidos desde los centros de atención primaria. Existe un mayor porcentaje de afectación en los hombres. Son pacientes que pertenecen a un nivel socioeconómico medio y la mayor concentración de casos está entre los 15 a 30 años, edades de máximo rendimiento intelectual y laboral. Esto deriva en un gran coste económico (en el caso del asma alérgica, el gasto mundial es de más de 6 billones de dólares anuales). Por ello y, sobre todo, por los problemas humanos que conlleva, el médico actual debe conocer las enfermedades alérgicas tanto en su expresión como en sus alternativas de evolución y manejo.

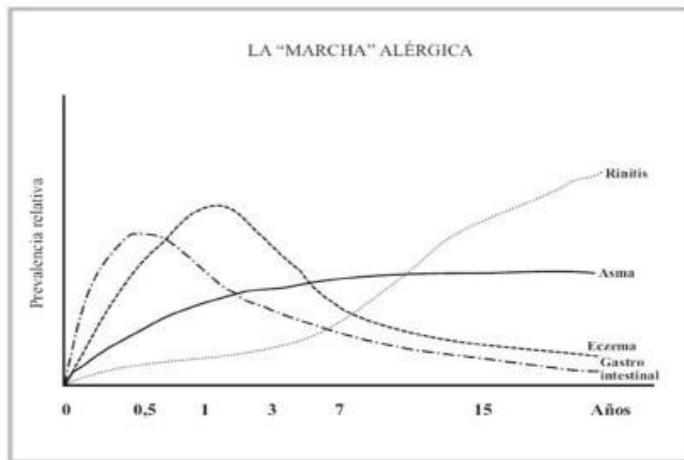


Fig. 1. Proceso evolutivo de la historia natural de las enfermedades alérgicas.

2. HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

La hipótesis de la higiene es la más aceptada por la comunidad científica para explicar la compleja relación entre genes y ambiente. En su planteamiento inicial, básicamente afirmaba que "en los niños, la infección, transmitida por el contacto 'no higiénico' con sus hermanos mayores, o adquirida prenatalmente de su madre infectada por el contacto de sus hijos mayores, puede prevenir el desarrollo de las enfermedades alérgicas".

Además, esta hipótesis establece que la mejora en la higiene observada en la sociedad industrializada, junto con las mejoras en las medidas de salud pública y el uso de vacunas y antibióticos, han reducido la incidencia de infecciones que normalmente estimulan el sistema inmunitario para protegerle contra el desarrollo de las enfermedades alérgicas (6).

Inicialmente, estos datos fueron interpretados en el contexto de la tradicional dicotomía Th1/Th2 y proponían que el ambiente protege frente a la respuesta Th2. Las células Th2, al secretar mediadores tales como la IL-4 e IL-5, son importantes iniciando y sosteniendo las respuestas alérgica y asmática por la regulación de la producción de IgE y el crecimiento, diferenciación y reclutamiento de eosinófilos. Las células Th1, secretoras de IFN- γ e involucradas en la respuesta inmunitaria frente a un gran número de patógenos intracelulares, disminuyen la actividad de las células Th2. Holt y cols(?) propusieron que el primer contacto de las células T frente a los antígenos ambientales se produce en el útero de la madre o justo nada más nacer, en un ambiente inmunológico polarizado hacia un fenotipo Th2. La desviación hacia Th1 se origina tras el parto, por un efecto inmunológico originado por la estimulación microbiana; por esta razón, una falta de infecciones facilitaría el desarrollo de una respuesta Th2.

Actualmente, la visión de esta hipótesis está cambiando ya que el desequilibrio Th1 frente Th2 no está claro. En primer lugar, la respuesta Th1 puede no siempre regula una respuesta Th2 establecida. En contra de este mecanismo aceptado mayoritariamente, además está la observación en las infecciones con helmintos de una respuesta protectora, masivamente Th2.

Por otro lado, la incidencia de enfermedades autoinmunitarias de tipo Th1 como, por ejemplo, la diabetes 1 o la esclerosis múltiple, también se están incrementando. Es importante destacar que ambos tipos de enfermedades, alérgicas y autoinmunitarias, comparten el hecho de ser enfermedades exacerbadas del sistema inmunitario y pobremente reguladas.

Por estas razones, la hipótesis de la higiene ha cambiado su planteamiento inicial de la dicotomía Th1/Th2 para enfatizar el potencial papel de las células T reguladoras como dianas y mediadoras de los cambios ambientales debidos al descenso en las infecciones y la disminución de flora microbiana.

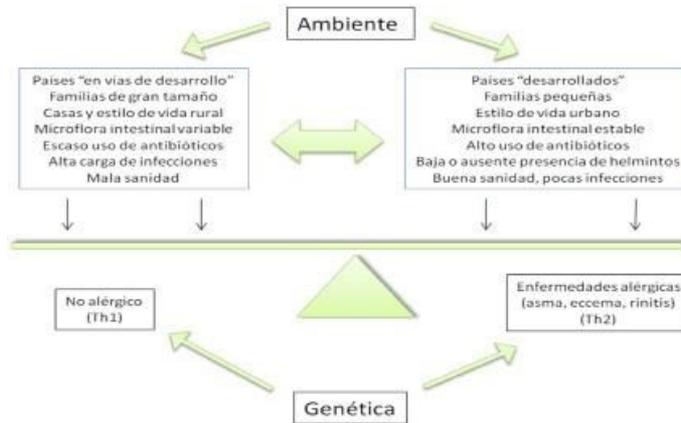


Fig. 2. Factores más importantes relacionados con la modulación de la respuesta alérgica, según la hipótesis de la higiene.

3. INTERACCIONES GENES-AMBIENTE-ASMA

Varios autores intentan poner de manifiesto las interacciones entre genotipos individuales y exposición ambiental como un primer paso en el desarrollo de modelos más complejos de susceptibilidad. Estos modelos consideran que los genotipos específicos pueden dar lugar a fenotipos específicos sólo en ciertos ambientes o que un genotipo específico puede originar diferentes fenotipos, dependiendo de exposiciones ambientales. Se han publicado varios ejemplos de interacciones genes-ambiente en cuanto al

riesgo de asma y atópia (8) y estos datos sugieren que tales efectos pueden ser más la regla que la excepción.

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RINITIS

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria nasal mediada por anticuerpos IgE y causada por la exposición a un alérgeno en pacientes sensibilizados previamente. Es la enfermedad alérgica de mayor prevalencia y se asocia con frecuencia a otras manifestaciones alérgicas como el asma bronquial, la conjuntivitis alérgica (en ocasiones en los textos de alergia se habla de forma indistinta de rinoconjuntivitis alérgica) y la dermatitis.

Actualmente se estima que entre un 10% y un 25% de la población general padece rinitis alérgica. En los últimos años se han comunicado importantes incrementos en cuanto a la prevalencia de esta enfermedad sobre todo en países occidentales. Esta elevada prevalencia supone un importante impacto económico que junto a la frecuente asociación a otras enfermedades alérgicas le proporcionan cada vez más importancia socio sanitaria.

La rinitis constituye el principal motivo de consulta por patología alergológica. Estadísticamente en nuestro entorno el perfil de paciente con rinitis hace referencia a un paciente con una sintomatología con un patrón estacional, primavera y/o otoño, del sexo femenino, entre los 15 y los 30 años, mayoritariamente con residencia en entorno urbano, con un nivel socioeconómico medio y con una historia familiar y personal de atópia casi en el 99% de los casos, especialmente asma y conjuntivitis.

En los últimos años está cobrando especial importancia el estudio y análisis de esta patología sobre la calidad de vida del paciente así como los costes socio sanitarios que de ella se derivan, haciendo especial mención a la alteración de las actividades habituales que ella provoca, así como los costes derivados de su tratamiento a largo plazo, la asociación con otras enfermedades alérgicas y la demanda de asistencia sanitaria (9).

5. EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA

La prevalencia del asma en España es del 7% y se considera la enfermedad alérgica más prevalente después de la rinitis. Algunos autores siguen sosteniendo que la falta reiterada de estandarización de los métodos de estudio epidemiológico y la escasez de estudios que han utilizado marcadores objetivos del asma hacen que siga habiendo insuficientes indicios para demostrar que la prevalencia del asma ha aumentado y que el aumento de los casos notificados sólo reflejan los cambios en la conducta diagnóstica de los médicos o la mejor identificación de la enfermedad por parte de los padres. No obstante, en los estudios en los que se han verificado los síntomas referidos por el paciente, aunque la prevalencia de los diagnósticos de asma ha aumentado (lo que indica cierto sesgo hacia una mayor detección de la enfermedad), sí se ha constatado un aumento real de prevalencia. Asimismo, también lo han hecho la prevalencia de los síntomas y la utilización de los servicios sanitarios debido a esta enfermedad.

Es frecuente que el paciente, durante su primera infancia, haya sufrido dermatitis atópica, rinitis en su juventud y asma al llegar a la edad adulta. Así, distintos subtipos de enfermedad pueden resultar en situaciones clínicas similares, dependiendo de la carga genética del individuo, que determinará el órgano de choque y, sobre todo, de la exposición a diferentes factores ambientales. Entre estos factores, son varios los que se han destacado como causa del aumento de prevalencia de estas enfermedades:

- **Estatus socioeconómico.** El aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas está claramente relacionado con las características del estilo de vida occidental.
- **Condición social.** Personas con un menor nivel educativo tenían un mayor riesgo de desarrollar asma y síntomas alérgicos.
- **Edad y sexo.** En la infancia, los niños presentan mayor frecuencia de sibilancias, de asma diagnosticada y asma más grave, y una mayor utilización de los servicios de atención primaria para el tratamiento del asma que las niñas (3). Al llegar a la pubertad, las diferencias en la incidencia del asma entre los varones y las mujeres disminuyen. En los adultos existe una prevalencia más alta de los síntomas, una mayor reactividad bronquial y una mayor utilización de los servicios de atención primaria por parte de las mujeres.

- **Tamaño familiar.** Muchos autores han demostrado que el número de hermanos está inversamente relacionado con la prevalencia de alergia a los inhalantes, de polinosis, de eccema atópico, de sensibilización cutánea y de presencia de IgE específica.
- **Infecciones.** La "hipótesis de la higiene", según la cual, la aparición de algunas infecciones en la primera infancia pueden prevenir la sensibilización alérgica, está siendo debatida de forma contundente. Las infecciones víricas son la principal causa de las reagudizaciones asmáticas en los niños y adultos asmáticos.
- **Exposición alérgica.** Dado que resulta evidente que debe ser un factor a tener en cuenta en el desarrollo de patología alérgica no queda claro si la exposición es un factor que favorece o protege el inicio de la aparición de estas enfermedades.
- **Contaminación ambiental.** Existe poca evidencia que sugiera que la exposición a la contaminación atmosférica incremente la incidencia de enfermedades alérgicas.
- **Tabaquismo.** Aunque la exposición al humo de tabaco se asocia a incremento de las enfermedades del tracto respiratorio inferior en los niños, sus efectos sobre el desarrollo de la sensibilidad atópica según diferentes estudios son contradictorios. (1,2).

6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

Según estudios poblacionales se estima que la alergia a alimentos afecta del 1% al 3% de la población general siendo más frecuente en niños, sobre todo en los menores de 3 años, en los que puede llegar incluso hasta el 8%.

En cuanto al perfil de paciente alérgico a alimentos se trataría de un paciente de cualquier edad con una media alrededor de los 30 años, aunque un tercio de ellos tendría menos de 14 años, residente en área urbana, no fumador, no consumidor de alcohol, de nivel socioeconómico medio, con frecuentes antecedentes familiares y personales de Atopia.

Atendiendo a la causa, según Alergológica 2005, los alimentos más frecuentemente implicados son: frutas 33%, especialmente rosáceas, frutos secos 26%, mariscos 22%, huevo 16%, leche

13.8%, pescado 9.8%, legumbres 7%, hortalizas 7%, cereales 3.3% y especias 1.6%. (1,2).

7. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) es un problema de salud común en los niños y adolescentes de todo el mundo. La DA generalmente se inicia en la infancia y su frecuencia e intensidad disminuyen con la edad. Su prevalencia sería más alta durante los primeros 6 años de vida. En España la prevalencia ronda el 3,3% entre los niños de 6 a 7 años y un 4,4 en los niños de entre 13 y 14 años.

Los datos publicados hasta la actualidad parecen indicar un aumento de la prevalencia de dermatitis atópica. Las razones que se han valorado para este aumento de prevalencia han sido un incremento de la exposición a los alérgenos domésticos, una disminución del periodo de lactancia, punto controvertido si hacemos una revisión de la bibliografía, y una mayor atención a esta enfermedad. También se han estudiado la influencia de factores genéticos y climáticos y se ha observado que la prevalencia de DA es mayor en las ciudades y en las regiones con climas templados y menor en las regiones subtropicales. (1).

8. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

Las reacciones debidas a las picaduras de himenópteros (abejas y avispas) se conocen bien dado de que disponemos de estudios epidemiológicos y de su evolución natural. La prevalencia de la alergia al veneno de himenópteros en España es del 2.3% si atendemos a reacciones sistémicas, y entre el 5% y el 26% si hacemos referencia a las reacciones locales grandes. Las reacciones tras picadura de insectos son los más relevantes y peligrosos con una mortalidad alrededor del 0.03 y 0.48 casos por millón de habitantes.

Patología claramente en aumento, se trataría de un paciente varón, que vive en medio rural, en viviendas unifamiliares, que convive con animales, ya sean de compañía o labor y que presenta antecedentes

personales de atopia en un 6%. En cuanto a los insectos más frecuentemente implicados, sería la Abeja el responsable de las reacciones en un 45.5%, la Véspula en un 27.3% y el Polistes en un 23.4%.(2).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. ARMENTIA, A. et al. (2007), «Epidemiología de las enfermedades alérgicas», en Peláez A, Dávila I.J (eds), *Tratado de alergología*, vol 1, Majadahonda, Ergon, pp. 67-79.

2. SEAIC (1994), «Mapa epidemiológico de la Alergia en España», en *Alergológica*, pp. 265-277.

3. HOWARTH, P.H. (1998), «Is allergy increasing?-early life influence», *Clin Exp Allergy Suppl* 6: 2-7.

4. JARVIS, E, et al. (2005), «Asthma epidemiology», en Busse WW, Holgate ST, eds, *Asthma and rhinitis: Epidemiology and cellular mechanism*, Blackwell Publishing Ud, pp. 1-28.

5. ISAAC. (1998), «The Interantional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) steering Committee. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema», *Lancet* 351: 1232-55.

6. CÁRDABA, B. (2007), « Genética y medio ambiente», en Peláez A, Dávila I.J (eds), *Tratado de a/ergología*, vol 1, Majadahonda, Ergon, pp. 39-52.

7. HOLT, P.G. et al. (1997), «Atopic versus infections diseases in chilhood: a question of balance?», *Pediatr Allergy Immunol* 8, pp.53-8.

8. HOFFJAN, S., NICOLAE, D., OSTROVNAYA, I., et al. «Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life», *Am J Hum Genet* 76, pp. 696-704.

9. BOUSQUET J, (2001), «Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma», *J Allergy C/in Immunol* 108, pp.147-334.

Capítulo 6. Tratamiento de las enfermedades alérgicas: medidas preventivas y farmacológicas

Maria Antonia Navarrete del Pino,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo principal del tratamiento de cualquier patología es minimizar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente. Esto incluye medidas que eviten los síntomas y detengan la progresión de la enfermedad, prevengan la morbilidad y mortalidad y que minimicen los potenciales efectos adversos de la medicación.

En las enfermedades alérgicas el éxito del tratamiento está basado en un buen diagnóstico en el que se identifiquen los alérgenos responsables para así poder establecer las medidas de evitación adecuadas.

El tratamiento preventivo o las medidas de evitación no siempre son posibles por lo que es necesario recurrir al tratamiento farmacológico o sintomático y al tratamiento específico o inmunoterapia, única actuación terapéutica que ha demostrado frenar el curso de la enfermedad alérgica.

La educación del paciente juega un papel muy importante en este aspecto. Un programa de educación adecuado, que incluya la transmisión de información (el asma es una enfermedad crónica) y adquisición de habilidades por parte del paciente (uso correcto de inhaladores, identificación y evitación de desencadenantes, monitorización de síntomas y flujo espiratorio máximo y planes de autotratamiento), así como la modificación de su comportamiento, hace que el paciente pueda cooperar en el tratamiento y controlar su enfermedad.

2. MEDIDAS PREVENTIVAS

2.1. Medidas de evitación de la exposición a alérgenos.

En los pacientes alérgicos, las medidas de control ambiental para disminuir la exposición a los alérgenos son importantes, aunque la evidencia que existe sobre la utilidad de estas medidas es escasa. Los alérgenos que podemos intentar controlar son los ácaros, epitelios, hongos, pólenes y residuos de cucarachas, así como los causantes de la patología ocupacional.

2.1.1. Ácaros.

Las medidas físicas para intentar reducir el número de ácaros en la habitación son el uso de fundas antiácaros para el colchón y la almohada, disminuir la humedad del dormitorio, retirar alfombras, peluches y moquetas, lavar la ropa de la cama con agua caliente (más de 55°C) y utilizar aspiradores. Estas medidas sólo serán efectivas si se llevan a cabo conjuntamente. El uso de medidas químicas (acaricidas) puede ser incluso perjudicial para el control de la enfermedad alérgica.

2.1.2. Animales.

Es necesario retirar las mascotas del domicilio. Su evitación es difícil, ya que los alérgenos de éstos persisten varios meses después de la retirada de los mismos y además existen en otras ubicaciones (transportes públicos, domicilios de familiares).

2.1.3. Hongos.

Lo más importante es reducir la humedad en la casa, evitar entrar en sótanos, bodegas o lugares donde se almacenen alimentos o grano.

2.1.4. Pólenes.

El paciente debe estar informado de la época de polinización del polen responsable de su patología y evitar, durante estas épocas, las salidas al aire libre (especialmente en zonas de vegetación, sobre todo en días soleados y con viento), mantener las ventanas del domicilio cerradas el mayor tiempo posible y, si viaja en automóvil ha de hacerlo con las ventanillas cerradas. Es útil el uso de aire acondicionado con filtro antipólenes.

2.1.5. Cucarachas.

Se recomienda utilizar venenos y trampas especiales, inspecciones periódicas y eliminación de sus fuentes de alimentos y refugios. Los insecticidas químicos son muy irritantes por lo que nunca se debe exponer al paciente a éstos.

2.1.6. Alérgeno ocupacional.

El cambio de puesto de trabajo permite disminuir drásticamente los niveles de exposición.

2.2. Deshabitación tabáquica.

Los asmáticos fumadores presentan síntomas más graves, peor respuesta al tratamiento con glucocorticoides y una pérdida acelerada de la función pulmonar.

Por tanto, el primer objetivo del control ambiental es conseguir que el paciente abandone el tabaquismo. Para ello se debe informar sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación.

La exposición pasiva al humo del tabaco (y la exposición a contaminantes ambientales) empeora el curso del asma y es un factor de riesgo para desarrollar asma en la infancia.

2.3. Evitar la exposición a irritantes inespecíficos.

Evitar la contaminación atmosférica, el ejercicio físico y la estancia al aire libre en días de elevada polución. Mantener los edificios bien ventilados y con los sistemas de aire acondicionado en buen estado y los filtros limpios. Evitar la inhalación de humos (chimeneas), aerosoles (limpiadores y ambientadores), vapores de aceite, etc.

2.4. Control de infecciones.

Las infecciones virales respiratorias pueden exacerbar y desencadenar crisis de asma, siendo el virus sincitial respiratorio el más frecuente en niños, y el rinovirus en adultos. Se debe indicar la vacuna antigripal a los adultos y niños con asma persistente moderado o grave. Sin embargo, no se dispone de suficiente evidencia para evaluar su riesgo o el beneficio en la población asmática.

2.5. Evitación de fármacos desencadenantes.

Los más importantes son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Algunos pacientes asmáticos, en especial los que cursan con asma no alérgica y poliposis nasosinusal, pueden presentar broncoespasmo con la administración de AINE.

En estos pacientes se deberían administrar sólo bajo estrecha supervisión médica. La mejor alternativa como analgésico para estos pacientes es el paracetamol en dosis inferiores a 650mg por toma, y como antiinflamatorios los inhibidores selectivos (meloxicam) o específicos (celecoxib, etoricoxib) de la COX-2, si bien antes de recomendarlos es conveniente confirmar la tolerancia a los mismos (en centros con experiencia). Los opiáceos, como

el tramadol o la codeína, se consideran analgésicos alternativos seguros y como fármacos antiinflamatorios se pueden utilizar los glucocorticoides.

Los pacientes que usan habitualmente AINE pueden continuar tomándolos pero se les debe advertir que pueden desarrollar intolerancia en cualquier momento, por lo que cualquier empeoramiento de su enfermedad tras la toma de AINE debería ser estudiado.

Los beta-bloqueantes producen broncoespasmo, incluso cuando son usados como colirios. En general, deben ser evitados en los asmáticos

2.6. Alimentos y aditivos.

Los sulfitos (utilizados como conservantes) pueden producir cuadros de broncoconstricción al liberar dióxido de azufre y han sido implicados en exacerbaciones graves de asma, por lo que deben ser evitados.

En el caso de la alergia a alimentos, los que con mayor frecuencia se ven implicados son la leche, huevo, pescado o frutos secos.

2.7. Reflujo gastroesofágico.

El reflujo ha sido implicado en el mal control del asma, pero el tratamiento del mismo no está definido que pueda tener influencia en el curso o el control del asma.

2.8. Obesidad.

Se debe recomendar a los asmáticos obesos que adelgacen, pues así mejora el control de su enfermedad.

2.9. Rinitis.

Asma y rinitis frecuentemente coexisten en el mismo paciente. En ambos existe un proceso inflamatorio de la vía aérea. El tratamiento de la rinitis mejora el control del asma.

3. MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

3.1. Antihistamínicos.

3.1.1. Introducción y mecanismo de acción.

Los antihistamínicos son los fármacos más empleados en el tratamiento de enfermedades alérgicas y están entre los medicamentos más prescritos a la población general.

La importancia de la histamina como mediador vasoactivo en las enfermedades alérgicas en el ser humano, la demuestra la eficacia de los antagonistas de los receptores H1 para modificar las enfermedades asociadas a reacciones dependientes de IgE.

Los antihistamínicos H1 (anti-H1) disminuyen o suprimen las principales acciones de la histamina por bloqueo competitivo reversible de los receptores **H1** de los tejidos.

Los efectos periféricos de la histamina están mediados por los receptores **H1**, H2 y H3. Todos pertenecen a la familia de los receptores ligados a proteínas G; es decir, son receptores de membrana, formados por siete segmentos o asas transmembranarias y acoplados a las proteínas G subyacentes a la membrana plasmática, que transducen señales extracelulares, a través de dichas proteínas G, a sistemas intracelulares de segundo mensajero.

Los tipos **H1** y H2 son los responsables fundamentales de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas, mientras que el H3 al parecer tiene un papel esencialmente modulador de la liberación de histamina y de otros neurotransmisores.

El receptor H1 está presente en los vasos sanguíneos, músculo liso del aparato digestivo y vías aéreas, corazón y SNC. Es responsable de la broncoconstricción, de la activación de los nervios aferentes vagales de las vías respiratorias y de los receptores de la tos, del aumento de la permeabilidad vascular y de las manifestaciones de irritación local, como prurito o dolor.

3.1.2. Acciones farmacológicas

a) Relacionadas con el antagonismo H1 periférico.

Antagonizan bien el aumento de la permeabilidad capilar, el prurito, la broncoconstricción y la contracción intestinal cuando son producidos estrictamente por la histamina, la liberación de adrenalina en la célula cromafín y la médula suprarrenal, y el reflejo axónico de la triple respuesta.

Sólo parcialmente antagonizan la hipotensión y el edema secundarios a la vasodilatación, ya que en ésta existe también un componente H2.

b) Sistema nervioso central.

Predomina la acción sedante e hipnótica, que varía según el grupo de fármacos y las personas.

Este efecto sedante que caracteriza a los anti-H1 de primera generación depende de su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Además, existe cierta relación entre el efecto depresor del SNC y el componente de bloqueo colinérgico que la mayoría de estos fármacos presenta.

Es importante por su eficacia y utilidad su acción anticinetósica.

Los anti-H1 presentan otras acciones **no relacionadas con el bloqueo del receptor H1:**

- Las acciones antiinflamatorias derivadas de la disminución de mediadores preformados y neoformados de los mastocitos y basófilos, disminución de la expresión de ICAM-1 en células epiteliales y en secreciones nasales y conjuntivales, disminución de la migración, acumulación y activación de eosinófilos y otras células inflamatorias.
- Acción anticolinérgica. La estructura de los receptores H1 presenta una homología del 45% con el receptor muscarínico, lo que explicaría los efectos anticolinérgicos de los anti-H1. Éstos son sequedad de boca y mucosas, dificultades de micción, visión borrosa, estreñimiento, reflujo gastroesofágico. Pueden disminuir la rigidez y aumentar los movimientos voluntarios en la enfermedad de Parkinson y las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.

- Acción anestésica local. En infusión rápida (prometacina) bloquean el receptor alfa-adrenérgico con el consiguiente descenso de la presión arterial por vasodilatación periférica y a dosis elevadas aumenta el período refractario de la conducción cardíaca.

3.1.3. Farmacología y metabolismo.

Los anti-H1 tienen buena absorción oral y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 2 horas de la administración.

Su biodisponibilidad es baja, ya que todos los anti-H1 de primera generación y muchos de segunda generación sufren un metabolismo de primer paso hepático a través del sistema citocromo p-450, alcanzando concentraciones indetectables en plasma a las pocas horas de la administración parenteral, aunque sus efectos persisten más tiempo debido a las concentraciones tisulares y los metabolitos activos. La biodisponibilidad es más alta para los anti-H1 que ya son metabolitos activos, tales como cetirizina y levocetirizina, desloratadina y fexofenadina.

3.1.4. Clasificación.

A. Por actividad farmacológica.

Antihistamínicos de primera generación, clásicos o sedantes

Su actividad antihistamínica no es selectiva, poseen actividad anticolinérgica, antiserotonérgica y antidopaminérgica así como acción anestésica local y estabilizadores de membrana.

Se absorben rápidamente y tienen una amplia distribución tisular, atravesando la barrera hematoencefálica y la placenta.

Tienen un rápido inicio de acción, de 15-30 minutos tras la administración, con un pico máximo a la hora, sin embargo su período de actuación oscila entre las 3 y las 6 horas. Se metabolizan en su mayoría vía hepática. Se excretan en orina a las 24 horas como metabolitos inactivos.

Por bloqueo de los receptores H1 a nivel cerebral provocan sedación, alteraciones de la coordinación y dificultad de concentración. Aumento de peso relacionado con una estimulación central del apetito.

A nivel gastrointestinal provocan náuseas, vómitos, anorexia y epigastralgia.

La sequedad de mucosas es el síntoma más frecuente derivado de su actividad anticolinérgica, y a dosis elevadas producen visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, taquicardia, excitación, nerviosismo y palpitaciones.

A nivel cutáneo pueden producir dermatitis de contacto y sensibilización tras el uso de la vía tópica, así como reacciones fototóxicas y fotoalérgicas.

Antihistamínicos de segunda generación, nuevos o no sedativos.

Su actividad anti-H1 es muy selectiva, por tanto carecen de efectos anticolinérgicos, serotoninérgicos o alfa-adrenérgicos. A las dosis recomendadas carecen de efectos sobre el SNC.

Poseen un perfil farmacológico con rápido inicio de acción y duración prolongada, permitiendo una dosis única diaria y alcanzan altas concentraciones

Anti-H1 sedantes	Anti-H1 no sedantes
1 Alimemazina	1 Cetirizina
1 Azatadina	1 Desloratadina
1 Clemastina	1 Ebastina
1 Dexclorfeniramina	1 Fexofenadina
1 Difenhidramina	1 Levocetirizina
1 Hidroxicina	1 Loratadina
Oxatomida	Mizolastina
Prometazina	Rupatadina

Tabla 1. Clasificación farmacológica de los antihistamínicos

Antihistamínicos de acción dual.

Además de su acción anti-H1 tienen la capacidad de inhibir la liberación de mediadores de los mastocitos y basófilos.

Los anti-H1 con acción dual son: ketotifeno, oxatomida y azelastina.

B. Por estructura química

Los antihistamínicos poseen una cadena lateral de etilamina, similar a la de la histamina, necesaria para la afinidad por los receptores y uno o más grupos cíclicos que confieren las distintas propiedades a cada molécula. En función de su estructura química se clasifican en seis grupos:

- Alquilaminas: Antagonistas **H1** muy potentes, acciones sedantes significativas. Por ejemplo: dexclorfeniramina
- Monoetanolaminas: Tienen acciones sedantes y antimuscarínicas muy marcadas, pero una baja incidencia de efectos gastrointestinales.
- Etilendiaminas: Antagonistas H1 selectivos. Producen sedación moderada, trastornos digestivos y sensibilización cutánea. Antimuscarínicos débiles.
- Fenotiazinas: Actividad anticolinérgica, antiserotonérgica y antidopaminérgica. Sedación importante. Acción antiemética y sedación vestibular. Efectos neurolépticos.
- Piperazinas: Acciones sedantes moderadas y efectos antieméticos significativos. Duración prolongada y efectos anticolinérgicos. **P.** ej.: cetirizina, levocetirizina, hidroxicina.
- Piperidinas: Sedación moderada, mayor selectividad por los receptores **H1**, ocasional efecto anticolinérgico. Aumento del apetito. Antiserotonérgicos. **P.** ej.: loratadina, desloratadina, terfenadina, fexofenadina, ebastina, mizolastina..

3.1.5. Efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes son:

- Sedación: Se produce por bloqueo de los receptores **H1** cerebrales. La capacidad de sedación depende fundamentalmente del grado en que el anti-H1 pase la barrera hematoencefálica, que radica en la lipofilia de cada compuesto. Los anti-H1 clásicos de estructura lipofílica ocupan un 75% de los receptores cerebrales, mientras que los de 2ª generación ocupan un 20% de éstos.
- Aumento de peso: Está relacionado con una estimulación

centra del apetito secundaria a la actividad antiserotoninérgica y al antagonismo directo H1 en el hipotálamo.

- Arritmias cardíacas: Estos efectos se han relacionado con las interacciones medicamentosas, y con la capacidad de los anti-H1 para inhibir las corrientes de K en el miocardio, alterando la repolarización cardíaca, prolongando el intervalo QT. Los anti-H1 seguros desde este punto de vista son aquellos con escasa metabolización hepática (cetirizina, fexofenadina o desloratadina) o los que afecten poco a los canales de K (loratadina).

3.1.6. Indicaciones

En la rinoconjuntivitis alérgica los anti-H1 mejoran el prurito oculonasal, la rinorrea, el lagrimeo y los estornudos. Su utilidad es menos para la obstrucción nasal.

En el tratamiento del asma no son útiles como monoterapia, si bien han demostrado su efectividad cuando se utilizan con otros fármacos.

En la urticaria y el angioedema son de utilidad cuando el mecanismo de producción sea histamino-dependiente.

En la dermatitis atópica se utilizan para controlar el prurito.

Finalmente en la anafilaxia se utilizan como terapia adyuvante a la adrenalina para controlar el prurito, la urticaria y la rinorrea, y se emplean en la profilaxis de reacciones anafilactoides como las reacciones a contrastes yodados o la anafilaxia idiopática.

3.2. Glucocorticoides.

3.2.1. Introducción.

Los corticoides son hormonas esteroides sintetizadas y liberadas a nivel de la corteza suprarrenal. Se clasifican en corticoides androgénicos y corticoides no androgénicos. Éstos a su vez se dividen en glucocorticoides (el cortisol es el más importante) y mineralcorticoides (la aldosterona es el más representativo). Los esteroides de síntesis se obtienen por modificación química de la estructura básica de los corticoides naturales.

Los glucocorticoides se convierten en uno de los grupos farmacológicos más efectivos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, destacando la importancia de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma bronquial.

3.2.2. Estructura química y mecanismo de acción.

Los glucocorticoides sintéticos derivan de modificaciones parciales de las moléculas de los glucocorticoides naturales. Intentar disminuir los efectos mineralocorticoides, aumentando la actividad glucocorticoidea. El cortisol tiene 21 átomos de carbono con la estructura fundamental de ciclopentano-perhidrofenantreno.

Los glucocorticoides son fármacos lipofílicos y se encuentran en plasma sanguíneo de forma libre o unidos a proteínas plasmáticas. La acción de los glucocorticoides se lleva a cabo por la unión de la fracción libre con un receptor citosólico específico presente en las células diana, que al ser activado actúa en el núcleo regulando la transcripción genética.

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides a nivel pulmonar se consigue por varios mecanismos:

- Inhiben la migración de las células inflamatorias.
- Reducen la permeabilidad vascular y la exudación hacia las vías aéreas.
- Promueven la destrucción celular de eosinófilos y linfocitos inmaduros.
- Actúan sobre las células del endotelio vascular de las vías aéreas y las glándulas secretoras de moco y reducen la filtración plasmática endotelial, el volumen del esputo y su contenido en albúmina.
- Ejercen su acción sobre las células del músculo liso, modulan su contractilidad, al incrementar la densidad de B-adrenorreceptores e inhibir sustancias con poder broncoconstrictor."

3.2.3. Farmacocinética y metabolismo.

Glucocorticoides orales

En los últimos años los glucocorticoides inhalados han ido desplazando a los glucocorticoides orales en el manejo del asma, aunque un importante porcentaje de pacientes sigue precisando el uso de glucocorticoides orales para controlar su enfermedad.

Los glucocorticoides son moléculas liposolubles con amplia absorción a nivel gastrointestinal, y tienen una biodisponibilidad entre el 60-100%.

Una vez absorbidos son transportados a los tejidos unidos a proteínas plasmáticas en un 92% y el resto como fracción libre, considerada la fracción farmacológicamente activa.

Glucocorticoides inhalados

Los glucocorticoides inhalados están diseñados para conseguir los mayores efectos locales y reducir al máximo la biodisponibilidad sistémica, así como sus efectos secundarios.

Se define como índice terapéutico la proporción entre la actividad tópica antiinflamatoria y las acciones adversas a nivel sistémico. Este índice depende de 3 factores para cada tipo de corticoide inhalado:

- Potencia antiinflamatoria del medicamento:

La eficacia terapéutica local está influida por la absorción en la mucosa de la vía aérea y la afinidad del corticoide por el receptor

De los glucocorticoides inhalados más utilizados, la budesonida y el propionato de fluticasona son los que mayor potencia tópica tienen.

- Porcentaje del fármaco que alcanza las vías aéreas:

Tras la inhalación se produce un depósito orofaríngeo de la sustancia (fracción oral) y sólo una parte de ella alcanza el aparato respiratorio (fracción pulmonar). La técnica y el tipo de dispositivo inhalatorio empleado condicionan la proporción relativa de cada una de estas fracciones.

- Biodisponibilidad sistémica y actividad glucocorticoide de sus metabolitos:

Tras la administración de un corticoide inhalado, una parte queda depositada en la orofaringe pasando al tracto gastrointestinal. Esta fracción oral alcanza el hígado, en el que se produce su metabolización.

En el caso de la budesonida se generan unos productos con baja o nula actividad glucocorticoidea. La fluticasona y la budesonida

poseen un metabolismo hepático elevado, lo que ocasiona una bajísima biodisponibilidad oral.

La fracción depositada en pulmón se absorbe en su mayoría y se distribuye a través de la circulación sistémica. Un tercio llega al hígado, pero la mayor parte del esteroide puede evitar este paso y actuar en el resto del organismo. En el caso de la budesonida se conoce que el 73% de la fracción pulmonar está disponible en el organismo.

Los efectos sistémicos atribuibles a la fracción ingerida pueden ser minimizados por 2 actuaciones:

- Eliminando la mayor parte de la fracción depositada en la orofaringe mediante enjuagues bucofaríngeos.
- Evitando el depósito del fármaco en la orofaringe mediante la utilización de cámaras espaciadoras para los inhaladores presurizados y sistemas validados de inhalación de polvo seco (turbuhaler, accuhaler).

3.2.4. Clasificación

Se pueden clasificar atendiendo a distintos criterios:

- Clasificación química de los corticoides sintéticos
- Según la vía de administración:
 - Orales
 - Parenterales
 - Tópicos: Bronquiales (inhalados), cutáneos y de mucosas.

Glucocorticoides inhalados:

- Dipropionato de beclometasona
- Budesonida: Presenta un elevado cociente de actividad antiinflamatoria local frente a la sistémica, con una biotransformación hepática y potencia terapéutica superior a la del dipropionato de beclometasona.
- Acetonido de triamcinolona: Su actividad tópica es menor que la de los dos anteriores.
- Propionato de fluticasona: Posee una menor hidrosolubilidad que la budesonida pero tiene una elevada afinidad por el receptor glucocorticoide y supera la actividad tópica de los anteriores.
- Ciclesonida: Es un esteroide nuevo, profármaco sin afinidad

apenas por el receptor glucocorticoideo. Tras su administración por inhalación se metaboliza a la forma activa, por hidrólisis a través de una esterasa pulmonar, dando lugar a la C21-desmetilpropionil-ciclesonida. El metabolito activo presenta una gran afinidad por el receptor glucocorticoide. Debido a esta activación local a nivel pulmonar presenta una ventaja frente a otros glucocorticoides, que es la reducción de reacciones adversas sistémicas (debidas a su deglución y posterior absorción), así como la de reacciones locales (candidiasis orofaríngea).

La dosificación oscila entre 400-3500 μ g/d según la gravedad del cuadro. En niños es de 200-400 μ g/d. La dosis se reparte en dos tomas diarias, simplificando, de esta manera, el esquema terapéutico y disminuyendo los efectos secundarios locales.

En el asma grave se administran dosis elevadas de corticoides inhalados (1500-3500 μ g/d), disminuyendo así la necesidad de corticoides orales. En este caso se puede repartir la dosis en más de dos tomas diarias.

Glucocorticoides sistémicos:

Es preferible usar los de bajo o nulo efecto mineralcorticoide, como son la metilprednisolona, prednisona, prednisolona y dexametasona, presentando todos una relación similar entre actividad antiinflamatoria y efectos secundarios.

Tras la administración oral presentan buena biodisponibilidad la dexametasona, betametasona, triamcinolona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona, con una vida media más larga los dos primeros, y una mejor penetración tisular y eliminación más lenta en el caso de la metilprednisolona.

La aparición de reacciones adversas se producen con dosis superiores a 10mg/d de prednisona o prednisolona (o dosis equivalentes de otros glucocorticoides) durante largos períodos de tiempo.

3.2.5. Efectos secundarios.

Efectos adversos locales

- Corticoides inhalados: Candidiasis orofaríngea (5%), disfonía (la más frecuente), tos.
- Corticoides tópicos cutáneos: Atrofia cutánea, estrías, dilataciones vasculares, hipopigmentación, foliculitis, rosácea, dermatitis perioral, acné esteroideo..
- Corticoides tópicos nasales: Estornudos, irritación de la mucosa nasal y sangrado nasal son las más frecuentes.
- Corticoides tópicos oculares: Aumento de la presión intraocular, queratopatía tóxica, catarata, atrofia de tejidos oculares, infecciones secundarias.

Efectos adversos sistémicos

- Supresión de la función suprarrenal: Puede detectarse una supresión cuantificable con dosis superiores a 1600ug/d. La budesonida y la fluticasona tienen menor efecto supresor que la beclometasona.
- Trastornos del metabolismo óseo: Al analizar períodos de terapia largos con corticoides inhalados no parecen detectarse efectos significativos.
- Alteraciones en el crecimiento infantil: El crecimiento infantil puede mostrar un patrón alterado por el mal control de la propia enfermedad asmática. Además, pueden existir otras influencias nutricionales y períodos desiguales de desarrollo que dificultan la evaluación a corto plazo de esta terapia. Dosis de 200 y 400 ug/d de budesonida no ocasionan deterioro en el crecimiento a corto plazo.

3.2.6. Indicaciones.

Son fármacos de primera línea en el tratamiento del asma bronquial. En administración intranasal se considera el grupo farmacológico más eficaz para el tratamiento de la rinitis alérgica.

Muy efectivos en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, administrados con precaución por sus efectos secundarios.

En la dermatitis atópica y en el eccema de contacto se recomienda su uso en períodos cortos de tiempo

3.3. Broncodilatadores.

Constituyen la principal arma terapéutica en el manejo de la obstrucción reversible de la vía aérea que acontece en el asma.

Comprenden tres grupos farmacológicos: Agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos, metilxantinas y anticolinérgicos.

3.3.1. Agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos.

Mecanismo de acción

Los receptores β_2 son responsables de la relajación del músculo liso bronquial y vascular.

Además de actuar sobre estos receptores produciendo la relajación de la musculatura bronquial, son capaces de actuar sobre receptores β_2 localizados en otras estructuras bronquiales y la superficie de diferentes células, inhibiendo la liberación de los mediadores, incrementando el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad microvascular e inhiben la neurotransmisión colinérgica.

Estructura química

La estructura básica de los fármacos adrenérgicos es el núcleo catecol, consistente en un anillo benzénico con grupos hidroxilos en las posiciones 3 y 4 y una cadena lateral con dos carbonos y un grupo amino.

Clasificación

- *Agonistas β_2 de muy corta duración (1-3 horas):*

Adrenalina: De elección en las reacciones anafilácticas y en las crisis agudas de asma. La vía subcutánea o intramuscular es la más utilizada, a dosis de 0.3-0.5 mg en adultos y 0.01mg/kg peso en niños)

Efectos adversos: Taquicardia, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión, dolor torácico, nerviosismo, temblor y vértigo. El más grave son las arritmias cardíacas.

Contraindicaciones: hipertensión, hipertiroidismo y cardiopatías, glaucoma y pacientes tratados con betabloqueantes.

- *Agonistas 2 de corta duración (4-6 horas):*

Son los fármacos de elección en el tratamiento de crisis asmáticas, útiles en la prevención del asma inducido por ejercicio. La necesidad frecuente de los mismos es indicador de un tratamiento de base insuficiente. La vía de elección es la inhalatoria.

Efectos adversos: temblor, palitaciones, taquicardia, nerviosismo, cefalea, tos, epigastralgiyas, vómitos.

Precauciones: hipertiroidismo, cardiopatía isquem1ca, **HTA**, ancianos, diabetes, feocromocitoma, glaucoma, antecedentes de arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva.

Fármacos: salbutamol y terbutalina.

- *Agonistas 2 de larga duración (>12 horas):*

Destacan el salmeterol y el formoterol. Ambos son altamente selectivos y más potentes que el salbutamol. Su duración de acción es de 12 horas. El formoterol tiene un comienzo de acción más rápido (6 minutos) que el salmeterol (30 minutos).

3.3.2. Metilxantinas.

La teofilina y derivados han pasado a un 2º lugar en las guías internacionales tras la aparición de fármacos más eficaces. Su margen terapéutico estrecho, la interacción con otros fármacos, sus importantes efectos secundarios, dificultan su empleo y se reservan para el tratamiento combinado en aquellos pacientes que no pueden ser controlados sólo con otros broncodilatadores.

3.3.3. Anticolinérgicos.

Destacan el bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio.

Se definen como sustancias que inhiben los efectos de la acetilcolina sobre el sistema nerivoso central y periférico. La mayor parte de los anticolinérgicos que actúan sobre las vías respiratorias son antagonistas del receptor muscarínico.

Los broncodilatadores anticolinérgicos son muy bien tolerados (dosis pequeñas y administración local), siendo raros los efectos secundarios. El más frecuente es la sequedad de boca.

Es una práctica frecuente asociarlos con los 8-adrenérgicos, ya que se incrementa la capacidad broncodilatadora de éstos, al administrarlos conjuntamente.

3.4. Asociación de agonistas 2 de acción prolongada y corticoides inhalados.

Son los fármacos de elección en el asma persistente moderada y grave.

Ambos compuestos presentan mecanismos de acción complementarios. Los corticoides inhalados aumentan la síntesis y eficacia de receptores 2, y los agonistas 2 de acción prolongada ceban los receptores de corticoides, lo que permite conseguir el mismo efecto antiinflamatorio con menos dosis de corticoide inhalado.

3.5. Cromonas.

El **cromoglicato disódico** y el **nedocromil** son agentes estabilizadores de membrana con capacidad para inhibir la respuesta inmediata a la provocación con alérgenos y prevenir la inflamación alérgica crónica.

Son fármacos muy seguros con efectos secundarios de carácter local como sensación nauseosa, faringitis y tos.

Indicaciones:

- Mejoran el control del asma leve y moderado y previenen el asma inducido por ejercicio. Su principal inconveniente es el lento inicio de acción (2 semanas) y la corta vida media, lo que obliga a una administración de un mínimo de 4 veces al día.
- Se utilizan ampliamente como tratamiento tópico de la rinitis y la conjuntivitis alérgica.

3.6. Modificadores de la vía de los leucotrienos.

Introducción y mecanismo de acción

Los linfocitos helper tipo 2 están implicados en el desarrollo y mantenimiento de las enfermedades alérgicas, produciendo abundantes citokinas, favoreciendo la formación de IgE por parte de los linfocitos B. La IgE pone en marcha la liberación de mediadores por parte de los mastocitos, entre los que destacan la histamina, proteasas, citokinas y metabolitos del ácido araquidónico.

Los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) tienen una gran importancia por sus

propiedades como inductores o moduladores de la respuesta inflamatoria. Los cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) derivan de la oxidación del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipooxigenasa y están producidos por diversas células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos, macrófagos, monocitos y basófilos). Activan un receptor llamado receptor del cisteinil leucotrieno, provocando broncoconstricción, la extravasación plasmática y la secreción mucosa.

Los modificadores de la vía de los leucotrienos actúan por dos vías:

- Bloqueando el receptor de los cisteinil leucotrienos: Montelukast, zafirlukast y pranlukast.
- Inhibiendo la 5-lipooxigenasa: zileuton.

Acciones farmacológicas

- Efecto broncodilatador
- Efecto antiinflamatorio
- Mejoría de la función pulmonar
- Mejoría de la calidad de vida y del uso de medicación de rescate.

Efectos secundarios

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos: aunque son bien tolerados, se han descrito los siguientes efectos adversos. Aunque son bien tolerados, se han descrito los siguientes efectos adversos: edema, agitación, inquietud, alergia, angioedema y urticaria, dolor abdominal, sequedad boca, vértigo, artralgias, pesadillas....

Inhibidores de la síntesis de leucotrienos: Aumento de las transaminasas, alteraciones gastrointestinales, urticaria, cefalea y leucopenia.

Indicaciones

Están indicados en el asma persistente leve y moderado, en los pacientes en que la rinitis alérgica esté asociada a asma bronquial, y como profilaxis del asma inducido por ejercicio.

Montelukast

Tiene una mayor duración de acción que los restantes del grupo. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea y alteraciones gastrointestinales inespecíficas. Debe administrarse 1 ó 2 horas después de las comidas.

3.7. Anti-igE.

Como consecuencia del importante papel que la IgE desempeña en las enfermedades alérgicas, desde hace varios años se viene investigando en este campo.

El **omalizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 Kappa que actúa de forma selectiva uniéndose a la Ig E humana formando con ella un complejo, reduciéndose así la cantidad de Ig E libre disponible para unirse a sus receptores, cuya unión desencadenaría la reacción alérgica.

La concentración máxima se alcanza a los 7-8 días de su administración, con una biodisponibilidad del 62%. Su aclaración es similar al de la Ig G con metabolismo hepático y eliminación inalterada vía biliar. Su vida media de eliminación plasmática es de unos 26 días

Indicaciones

Exclusivamente en el asma alérgico persistente grave como tratamiento adicional al tratamiento estándar, para mejorar su control en pacientes adultos y adolescentes (>12 años) con las siguientes características:

- Test cutáneo positivo
- Función pulmonar reducida (FEV1<80%)
- Síntomas frecuentes durante el día y la noche
- Graves exacerbaciones asmáticas

Posología

Se administra por vía subcutánea. La dosis (75-375mg) y la frecuencia de administración (cada 2 ó 4 semanas) dependen de la concentración basal de Ig E así como del peso corporal del paciente.

Debe ser administrada en medio hospitalario, por médicos experimentados.

Eficacia y seguridad

En varios ensayos clínicos se ha demostrado una reducción de las exacerbaciones asmáticas y mejoría en la calidad de vida del paciente.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son cefalea y reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito y tumefacción).

Poco frecuentes: mareos, somnolencia, parestesias, síncope, hipotensión, rubor, faringitis, tos, broncoespasmo, náuseas, vómitos, dispepsia, urticaria, fotosensibilidad y aumento de peso.

Contraindicaciones

En caso de hipersensibilidad, exacerbaciones asmáticas, hiperinmunoglobulinemia E, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal o hepática preexistente, embarazo y lactancia. No debe utilizarse en menores de 12 años.

Conclusiones

El omalizumab representa una nueva y buena alternativa en un grupo muy específico y reducido de pacientes con asma. Es importante tener en cuenta el coste/beneficio del tratamiento, dado su elevado coste.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. CONDE, A., et al. (2007), «Principios básicos del tratamiento de las enfermedades alérgicas», en Miranda A (coord), *Manual de alergología*, Malaga, Glaxo SmithKline, pp. 309-319.

2. PLAZA, V., et al., *Guía española para el manejo del asma*.

3. PAZOS, A. (1997), «Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina», en Florez J, *Farmacología humana*, 3ª ed., Barcelona, Masson, pp. 305-325.

4. CARRILLO, T. (2002), *Tratado de farmacoterapia en alergología*, Ediciones Luzán.

5. BRASÓ, JV. et al. (2003), «Tratamiento de las enfermedades alérgicas», en Brasó JV y Jorro G, *Manual de alergía clínica*,

Barcelona, Masson, pp. 135-198.

6. **ROBERT, P.** et al. (2008), «Pharmacology of Glucocorticoids in Allergic Disease», en *Middleton's. Allergy. Principles and practice*, 7^a ed. Vol 1, Philadelphia, Mosby, pp. 1549-1566.

Capítulo 7. Tratamiento de las enfermedades alérgicas: Inmunoterapia

Manuel Alcántara Villar,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

La Inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar a un sujeto alérgico cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico, con objeto de mejorar los síntomas causados por la exposición posterior al alérgeno causante.

Desde que Noon y Friedman introdujeron la Inmunoterapia con alérgenos en 1911 para tratar la fiebre del heno, la Inmunoterapia se ha utilizado para tratar enfermedades alérgicas causadas por alérgenos inhalados, siendo además el tratamiento de elección para las reacciones alérgicas sistémicas inducidas por las picaduras de himenópteros.

La vía de administración habitual de la inmunoterapia es la vía subcutánea. En los últimos años se ha demostrado la utilidad de otras vías, como la vía sublingual (1,2). Recientemente, se ha comercializado una nueva forma de administración mediante comprimidos orales, que ha demostrado eficacia con extractos de gramíneas, aunque existen algunos problemas de tolerancia descritos (abandonos, edema bucal e irritación faríngea).

Aunque la farmacoterapia es habitualmente eficaz para el control de los síntomas, la inmunoterapia es el único tratamiento capaz de alterar el curso natural de la enfermedad alérgica (3,4), por esta razón, su introducción debe ser precoz.

La duración recomendada de la inmunoterapia está habitualmente comprendida entre 3 y 5 años. La decisión de interrumpir la inmunoterapia con alérgenos debe ser individualizada.

2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

En la actualidad se conocen algunos de los cambios inmunológicos producidos por la inmunoterapia subcutánea, y que se pueden resumir en:

- 1) Disminución en la producción de citocinas Th2 (IL-4, IL-5) con una disminución en la producción de IgE, disminución de

la diferenciación de eosinófilos y en la activación de basófilos y mastocitos, con la consecuente disminución de la respuesta de hipersensibilidad inmediata.

2) Incremento en la producción de citocinas Th1 (IFN- γ , IL2, IL-12) y producción de IgG.

3) Incremento de células T reguladoras con producción de IL-10 y TGF- β , citocinas que controlan la respuesta inflamatoria, produciéndose una hiporrespuesta antígeno-específica.

Para explicar los efectos beneficiosos observados en los pacientes tratados con esta modalidad de tratamiento, se han propuesto diferentes teorías basadas en los cambios inmunológicos descritos con la inmunoterapia:

Teoría de los anticuerpos bloqueantes. La inmunoterapia favorecería la síntesis de los anticuerpos bloqueantes tipo IgG. Estos anticuerpos IgG competirían con la IgE en la fijación a mastocitos, eosinófilos y otras células que expresen receptores para la IgE, inhibiéndose de esta forma la reacción de hipersensibilidad. En la actualidad esta teoría no está vigente, puesto que los incrementos de estos anticuerpos ocurren tanto en los pacientes que responden como en los que no responden a la inmunoterapia.

Estabilización de membranas celulares. La inmunoterapia produciría una estabilización de las membranas de los mastocitos y basófilos, siendo refractarios en su respuesta al alérgeno, con la consecuente disminución de la liberación de mediadores.

Anergia de células T. En los pacientes tratados con inmunoterapia, se ha observado disminución de la proliferación celular específica de antígeno, de la síntesis de citocinas y de la disminución de la proliferación de los clones de los linfocitos T, hechos que apoyarían esta teoría. La anergia estaría producida por las dosis crecientes de antígeno y la síntesis de IL-10, potente citocina inmunosupresora.

Teoría de la desviación inmunitaria Th1-Th2. Según esta teoría, la inmunoterapia actuaría desviando la respuesta linfocitaria hacia subpoblaciones Th1, corrigiendo el predominio existente en los

pacientes alérgicos de las subpoblaciones Th2, lo cual disminuiría el estímulo de los linfocitos B y, por tanto, disminuiría la síntesis de IgE. Por otro lado, al disminuir la IL-5 disminuiría también el número de eosinófilos y su activación. La desviación inmune Th1-Th2 podría explicarse en parte por la inducción de apoptosis (muerte celular) de los linfocitos Th2 observada en los pacientes que responden a la inmunoterapia.

Las líneas actuales de investigación apoyan la teoría del cambio Th2 a Th1 con la participación de la IL-10, células T reguladoras y posible implicación de las células dendríticas.

Los mecanismos inmunológicos que subyacen al efecto beneficioso comprobado de la inmunoterapia sublingual no son bien conocidos. A pesar de ello, parece que juegan un papel importante el tejido linfoide de la mucosa oral, formado por el anillo de Waldeyer (procesamiento del antígeno), las células dendríticas en la orientación de un tipo de respuesta inmune (tolerancia), las células T reguladoras y algunas citocinas como la IL-10 y IFN- γ . Por otra parte no se sabe si la inmunoterapia sublingual induce los mismos cambios inmunológicos que la inmunoterapia subcutánea, aunque hay datos que apoyarían que los cambios pueden ser similares (aumento de los niveles IgG4, respuesta Th1 promovida por la IL-12 producida por las células presentadoras de Ag de la mucosa oral etc).

3. EXTRACTOS ALERGÉNICOS

El término *extracto de alérgenos* hace referencia a una preparación de alérgenos obtenida mediante la extracción de componentes activos de una materia prima con un solvente adecuado. Por otra parte, se define como producto alérgénico, a aquel producto biológico, en que se incluyen extractos de alérgenos y otros productos, que se administra a un individuo para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de alergias y enfermedades alérgicas.

La Organización Mundial de la Salud definió el concepto de vacuna de alérgenos en lugar de extracto de alérgenos para indicar que las vacunas (extractos de alérgenos) modifican o ajustan la respuesta

inmunitaria en las enfermedades alérgicas y forman parte de una amplia categoría de terapias utilizadas actualmente y que están siendo desarrolladas para tratar otras enfermedades inmunológicas e infecciosas. (1)

Las vacunas más comúnmente usadas en la práctica de la alergología clínica están disponibles ahora como productos estandarizados o pendientes de estandarización.

Un *extracto alérgico estandarizado* se define como aquel con composición conocida procedente de una fuente de material alérgico adecuada y una potencia alérgica total conocida, que es constante lote tras lote.

La estandarización se realiza con el objetivo de garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los extractos. Los detalles de la estandarización y calibración de alérgenos se describen en el Artículo de Opinión sobre Estandarización de Alérgenos y Pruebas Cutáneas de la EAACI (5), y en las recomendaciones de las Sociedades Norteamericanas de Alergia, Asma e Inmunología (6).

Dado que no existe ninguna agencia reguladora oficial que establezca unidades de actividad biológica, los laboratorios productores de extractos han establecido sus propias unidades: PNU (unidades de nitrógeno proteico), BU (unidades biológicas), AU (*Allergen Units*), BAU (*Bioequivalent Allergen Units*) etc.. Por tanto, no se pueden comparar con precisión vacunas alérgicas estandarizadas con distintas unidades de actividad biológica. En la Unión europea está en marcha el Proyecto CREATE para estandarizar los productos de diagnóstico y tratamiento basándose en el contenido de alérgenos principales.

Los productos alérgicos para inmunoterapia pueden ser tanto vacunas no modificadas como vacunas modificadas física o químicamente:

Extractos acuoso: Se pueden presentar en solución o liofilizados para reconstituir antes de su uso. Se pueden administrar por vía subcutánea (inyectable} o por vía sublingual. Los principales inconvenientes de este tipo de extractos por vía inyectable son que

precisan un número elevado de inyecciones para alcanzar la dosis de mantenimiento, y que presentan un mayor riesgo de producir reacciones generales (entre un 20 y 40% según distintas revisiones), y pueden perder potencia debido a problemas de estabilidad.

Extractos modificados: Son extractos acuosos a los que se ha sometido a una modificación de tipo físico (extractos depot), de tipo químico (modificación con aldehídos) o combinadas (extractos modificados química y físicamente).

a) *Extractos depot o retardados:* Únicamente pueden administrarse por vía subcutánea. Son extractos en suspensión adsorbidos mayoritariamente a hidróxido de aluminio y, en algunos casos, a fosfato cálcico o tirosina, lo que permite que se liberen lentamente en el lugar de la inyección. El uso de estos productos proporciona una mayor estabilidad al producto final.

b) *Modificación química:* Actualmente están comercializados extractos modificados con aldehídos, como el formaldehído y el glutaraldehído, conocidos también como alergoides o extractos polimerizados. Distintos estudios han demostrado que la eficacia clínica se mantiene con estas vacunas modificadas, y que los preparados de peso molecular elevado son más seguros que las vacunas acuosas no modificadas. Recientemente, se han desarrollado técnicas de despigmentación, que no afectan a las propiedades inmunológicas del extracto, y que permiten la eliminación de constituyentes extraños de bajo peso molecular adsorbidos por las proteínas alergénicas.

c) *Modificación combinada:* Son las vacunas modificadas física y químicamente, entre las que se incluyen las modificadas con formaldehído y adsorbidas a hidróxido de aluminio, las vacunas modificadas con glutaraldehído y adsorbidas a tirosina o las vacunas de extractos despigmentados, polimerizados con glutaraldehído y adsorbidos a hidróxido de aluminio.

4. SELECCIÓN DEL PACIENTE

La prescripción de una vacuna con alérgenos a un individuo alérgico debería quedar supeditada al cumplimiento de unos requisitos básicos de selección como son:

- Evidencia de la relación de los síntomas con el alérgeno que se va a incluir en la composición de la vacuna.
- Demostración de un mecanismo mediado por la IgE como principal responsable de los síntomas clínicos
- Adecuado equilibrio en el cociente riesgo/beneficio para el paciente
- Disponibilidad de un extracto de calidad contrastada para uso terapéutico.

4.1. Indicaciones.

Las recomendaciones del Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia, son las siguientes:

Indicaciones en asma bronquial. La inmunoterapia está indicada cuando el control clínico sea inadecuado a pesar de la realización de las medidas de educación y evitación alérgica que se hayan recomendado, siempre y cuando, se cuente con el extracto alérgico adecuado y el paciente reúna los requisitos esenciales para el inicio del tratamiento.

Indicaciones en rinitis o rinoconjuntivitis. Se iniciará tratamiento inmunoterápico si: a) la medicación sintomática no controla adecuadamente las manifestaciones clínicas padecidas por el paciente y/o éstas aumentan progresivamente de intensidad; b) los síntomas se presentan durante periodos de tiempo prolongados; c) se presentan efectos adversos indeseables en relación con la medicación sintomática necesaria; y d) el paciente no desea recibir tratamiento farmacológico prolongado. En estos casos debemos tener en cuenta además los efectos preventivos de la inmunoterapia subcutánea al desarrollo de asma en los niños afectados únicamente de síntomas de la vía respiratoria alta.

Indicaciones en alergia a veneno de himenópteros. La inmunoterapia con extractos de veneno de himenópteros (ápidos y vespídos) está indicada en niños y/o adultos con historia de

reacciones alérgicas sistémicas graves y sensibilización probada al insecto (Test cutáneos y/o IgE específica). Valorar en casos donde, sin haber reacciones sistémicas graves, exista: ocupaciones y/o actividades de ocio con alto riesgo de exposición, enfermedades cardiovasculares concomitantes o mastocitosis y factores psicológicos que afecten a la calidad de vida del paciente.

4.2. Contraindicaciones

La inmunoterapia estaría contraindicada en:

- Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias graves.
- Enfermedades neoplásicas.
- Mal seguimiento y/o cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
- Enfermedades psicológicas y/o psiquiátricas graves.
- Tratamientos con fármacos -bloqueantes, independientemente de que se administren por vía oral o tópica.
- Asma grave e inestable, no controlada mediante farmacoterapia.
- Obstrucción bronquial irreversible con FEV1 < 70% del esperado tras la instauración de la farmacoterapia adecuada.
- Enfermedades cardiovasculares que contraindiquen y/o aumenten el riesgo de efectos adversos asociados al tratamiento con adrenalina.
- Paciente pediátrico con edad inferior a los 5 años (contraindicación relativa).
- Paciente en periodo de gestación. No obstante, si una mujer planea quedarse embarazada (o se queda embarazada) y está recibiendo una vacuna en fase de mantenimiento y la está tolerando bien, puede seguir administrándose durante la gestación. Con respecto a la lactancia, la inmunoterapia no está contraindicada en esta etapa.

5. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia específica con alérgenos ha demostrado ser efectiva en estudios realizados rigurosamente, controlados a doble ciego con placebo, tanto en niños como en adultos. De hecho, la inmunoterapia constituye el tratamiento de elección en las reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros, con una eficacia clínica superior al 95%.

En pacientes con asma, la eficacia de la inmunoterapia (subcutánea, sublingual) se traduce en una disminución de los síntomas de asma, una reducción en el uso de fármacos antiasmáticos y una mejora de la hiperreactividad bronquial (7-9).

La eficacia terapéutica va a depender de la calidad de la vacuna de alérgenos, por lo que siempre se han de utilizar vacunas estandarizadas, de potencia y estabilidad conocidas, y de la dosis óptima de mantenimiento (1,2)

La eficacia de la inmunoterapia específica se mantiene durante varios años tras la interrupción de la administración de las vacunas (10,11).

Otro beneficio adicional de la inmunoterapia es que frena la progresión de la rinoconjuntivitis alérgica por pólenes al desarrollo de asma o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles (7,12,13)

6. SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia subcutánea debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tratamiento. Resulta segura siempre que se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados (7) y se sigan unas precauciones mínimas (ver manejo práctico).

La inmunoterapia sublingual también tiene un buen perfil de tolerancia y no se han descrito reacciones mortales (14). Su administración puede ser domiciliaria.

7. PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

Independientemente de la vía de administración (subcutánea, sublingual etc), la inmunoterapia se administra en dos fases:

Fase de iniciación.

Durante esta fase se administran dosis crecientes del extracto

alergénico, hasta alcanzar la dosis terapéutica efectiva. Dependiendo del tiempo que se tarde en alcanzar la dosis óptima en esta fase inicial, la inmunoterapia se denomina:

a) Rápidas (*rush*). Consisten en la administración diaria de varias dosis, administrando el tratamiento en días consecutivos. Las pautas rápidas son peor toleradas, pero alcanzan la protección con mayor rapidez.

b) Agrupadas (*cluster*). Se inyectan varias dosis en un mismo día, con un intervalo semanal entre cada grupo de dosis. Estas pautas son ampliamente empleadas por registrar una tolerancia muy similar a las convencionales con mayor comodidad para el paciente al reducir de forma significativa el número de dosis hasta llegar al mantenimiento.

c) Convencional. Consiste en una administración única diaria, con un intervalo semanal entre cada dosis, de esta forma puede tardarse entre 14-20 semanas en llegar a las dosis de mantenimiento.

Fase de mantenimiento.

Comienza una vez que se alcanza la dosis terapéutica efectiva. En esta fase, similar en cualquier tipo de inmunoterapia, se repite, a determinados intervalos de tiempo (dos a cuatro semanas), la dosis óptima durante un periodo prolongado, habitualmente de tres a cinco años.

8. MANEJO PRÁCTICO DE LA INMUNOTERAPIA

La inyección de la inmunoterapia debe estar a cargo de personal adiestrado y aunque suele ser segura, se deben adoptar algunas precauciones (15):

a) Debe ser administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción:

- Adrenalina 1/1000.
- Broncodilatadores de acción corta (parenteral e inhalador).
- Antihistamínicos de 1ª generación (oral y parenteral).
- Corticoides (vía parenteral).
- Oxigenoterapia.

- Compresores, jeringas, agujas hipodérmicas, agujas de gran calibre y sistemas de canalización de vías venosas.
- b) Los pacientes deben permanecer en el consultorio durante al menos 30 minutos después de la inyección para poder vigilar los acontecimientos adversos.
- c) Si el paciente experimenta efectos adversos en el consultorio, se debe administrar tratamiento de urgencia y estabilizar al paciente. Tras ello puede remitirse a su domicilio o valorar la derivación a servicios de urgencia.

8.1. Antes de administrar la dosis.

Preguntar al paciente si está tomando medicamentos contraindicados en la inmunoterapia (-Bloqueantes oral o colirio para glaucoma) o si presenta contraindicación para la administración de adrenalina (HTA mal controlada, cardiopatía, hipertiroidismo, glaucoma). *No proceder a su administración, en caso afirmativo.*

Descartar la presencia de síntomas bronquiales (tos, broncoespasmo, etc.), enfermedad infecciosa febril (infección vías respiratorias, catarro, fiebre, viremia, enfermedades exantemáticas en niños, TBC activa, hepatitis...) o que el paciente haya recibido en los últimos días alguna vacuna de virus vivos (Triple Vírica, Rubéola, Varicela, Gripe Virus Entero, etc.). *Retrasar la administración del extracto si recibió vacuna de virus vivos hace menos de 10 días, y una semana en caso de presentar infección respiratoria, fiebre, algún proceso infeccioso, asma inestable o si el flujo espiratorio máximo es un 20 % inferior a sus valores basales habituales.*

En caso de embarazo, *se puede continuar el tratamiento si se encuentra en dosis de mantenimiento. En caso de duda, consultar con su Alergólogo.*

Controlar si hubo buena tolerancia de la dosis anterior, descartando si hubo reacciones locales o sistémicas, ajustando la dosis si fuera necesario (Tabla 1).

Tipo de reacción	Tratamiento	Modificación de la pauta
Locales inmediatas (en los primeros 30 minutos): si el diámetro mayor es superior a 5 cm en adultos o 3 cm en niños	Dependiendo de la intensidad: - Aplicar frío local - Antihistamínicos orales Observación durante 60 minutos (cuidado, pueden predecir evolución a reacción sistémica).	Se volverá a la dosis anterior tolerada, repitiéndola dos veces, para después seguir con la pauta establecida previamente.
Locales tardías (al cabo de una hora o más): si el diámetro mayor es superior a 10 cm en adultos o 7 cm en niños	Solo si son muy molestas. Por orden: - Aplicación de frío en el área afectada. - Antihistamínicos orales. - Esteroides orales (solo cuando la intensidad de la reacción lo requiera).	Se repetirá la última dosis tolerada.
Sistémicas a) Reacciones sistémicas leves: rinitis leve y/o tos o síntomas inespecíficos. b) Reacciones sistémicas moderadas: urticaria, angioedema, asma. c) Reacciones sistémicas severas o Shock anafiláctico: reacción de rápida evolución que cursa con prurito, eritema, hipotensión, mareo, obstrucción bronquial, etc	Medidas de anafilaxia según intensidad: 1. Torniquete en la zona proximal al lugar de la inyección. 2. Adrenalina (1/1.000) vía IM: 0,01 ml/kg de peso/dosis sin pasar de 0,5 ml en cada dosis, se puede repetir en tres ocasiones a intervalos de 15 min. 3. Si broncoespasmo considerar: - Oxígeno a flujo 4 a 8 l./min. - Beta 2 de acción corta. 4. Si aparece urticaria, prurito, enrojecimiento generalizado o rinitis: Antihistamínicos (vía IV ó IM). 5. Corticoides por vía IV (no resultan eficaces en el tratamiento inmediato).	Después de una reacción sistémica remitir al alergólogo

Tabla 1. Manejo de las reacciones adversas a inmunoterapia.

Control del tiempo transcurrido desde la última aplicación. En caso de retraso en la administración de la dosis, se procederá del siguiente modo: **Durante el periodo de Iniciación:** Retraso de hasta 4 semanas (repetir la última dosis tolerada), retraso de 5 semanas (Repetir la penúltima dosis tolerada), más de 5 semanas (consultar al alergólogo). **Durante el periodo de Mantenimiento:** Retraso de 6 - 8 semanas (repetir la última dosis tolerada), más de 8 semanas (consultar al alergólogo).

8.2. Administración de la dosis.

- 1) Lavarse las manos
- 2) Comprobar la pertenencia al paciente de la vacuna y la fecha de caducidad.
- 3) Seleccionar el vial que corresponda, agitarlo suavemente y extraer la dosis correspondiente mediante jeringa desechable de 1 ml.
- 4) Confirmar que el vial y la dosis son los correctos.
- 5) Técnica de administración:
 - Desinfección del tapón del vial y de la piel de la zona donde se administrará el extracto.
 - Administración por vía subcutánea poco profunda: tomar un pellizco de la piel entre los dedos índice y pulgar, insertar la aguja con el bisel hacia arriba, formando un ángulo de 45° con la piel, en la cara externa del brazo en el punto medio entre el hombro y el codo y en la misma línea de éste. Soltar la piel, aspirar lentamente para asegurarse que la aguja no está en un vaso sanguíneo, si esto ocurre, sacar la aguja y repetir todo el proceso. Si el volumen a inyectar es alto, repetir la aspiración. Inyectar muy lentamente la dosis del extracto (menor reacción local), y esperar 5 segundos antes de retirar la aguja.
 - No se debe frotar la zona tras la aplicación.
 - Se recomienda alternar los brazos en las respectivas administraciones.

6) Anotar en la Cartilla de Seguimiento (16) la fecha, dosis y el brazo en el que se administra la vacuna, y recordar al paciente la fecha de la dosis siguiente.

7) La valoración se realiza a los 30 minutos. Se debe aconsejar no realizar ejercicios físicos intensos, ni tomar baños calientes en las 3 horas siguientes.

8.3. Actitud en caso de reacciones adversas.

La inmunoterapia puede producir reacciones adversas que se clasifican en locales sistémicas.

Se considera reacción local cuando aparece induración(> 5 cm. en adultos y 3 cm. en niños). Según el tiempo de aparición puede ser: *Inmediatas*, cuando aparecen en los primeros 30 minutos o *Tardías*, cuando aparecen al cabo de una hora o más.

Las reacciones sistémicas se caracterizan por signos y/o síntomas generalizados que se producen a distancia del lugar de la inyección. Estas reacciones habitualmente comienzan en unos pocos minutos tras la administración y más raramente después de los 30 minutos.

Según su intensidad, se consideran:

1) *Reacciones sistémicas leves*: rinitis leve y/o tos o síntomas inespecíficos.

2) *Reacciones sistémicas moderadas*: urticaria, angioedema, asma.

3) *Reacciones sistémicas severas* o *Shock anafiláctico*: reacción de rápida evolución que cursa con prurito, eritema, hipotensión, mareo, obstrucción bronquial, etc. que requiere tratamiento intensivo precoz.

Las reacciones adversas pueden requerir tratamiento y, en ciertos casos; modificaciones en la pauta de inmunoterapia. El manejo de las reacciones adversas se esquematiza en la tabla 1.

9. BIBLIOGRAFIA

1. BOUSQUET, J., LOCKEY, R.F., MALLING, H.J. (1998), «WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases», *Allergy* 53(Suppl 44), pp. 1-49.
2. BOUSQUET, J., CAUWENBERGE, P., KHALTAEV, N. (2001), «Allergic rhinitis and its impact on asthma. Aria Workshop Report», *J Allergy Clin Immunol* 108, pp.147-334.
3. MOLLEA, C. et al. (2002), «Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) », *J Allergy Clin Immunol* 109, PP. 251-256.
4. DURHAM, S.R., et al. (1999), «Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy», *N Eng J Med* 341, pp. 468-475.
5. EAACI. (1993), «Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology», *Allergy* 48, pp. 48-82.
6. AAAAI. (1997), «The use of standardized allergen extracts», *J Allergy Clin Immunol* 99, pp. 583-586.
7. ABRAMSON, M.J., PUY, R.M., WEINER, J.M. (2003), «Allergen immunotherapy for asthma», *Cochrane Database Syst Rev* CD001186.
8. PENAGOS, M., et al. (2008), «Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age», *Chest* 133, pp. 599-609.
9. OLAGUIBEL, J.M., ÁLVAREZ PUEBLA, M.J. (2005), «Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one metaanalysis», *J Investig Allergo/ ClinImmunol* 15, pp. 9-16
10. ENG, P.A., BORER-REINHOLD, M., HEINEN, I.A., GNEHM, H.P. (2006), «Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood», *Allergy* 61, pp.198-201.

11. DURHAM, S., WALKER, S.M., VARGAS, E. (1999), «Long term efficacy of grass-pollen immunotherapy», *N Eng J Med* 341, pp. 468-475.
12. JACOBSEN, L., et al. (2007), «The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* 62, pp. 943-948.
13. DES ROCHES et al. «Immunotherapy preventy the onset of new sensitizations in children», *J Allergy Clin Immunol* 99, pp. 450-453.
14. CANONICA, W., et al. (2009), «Sub-lingual Immunotherapy, World Allergy Organization Position paper 2009», *Allergy* 64 (suppl 91), pp. 1-59.
15. Manejo práctico de la inmunoterapia, disponible en www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud o en www.SEAIC.org.
16. Cartilla de Inmunoterapia disponible, en: www.SEAIC.org.



Capítulo 8. Rinitis alérgica

Joaquín Quiralte Enríquez,
FEA Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

1. INTRODUCCIÓN

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal y conjuntival, determinada por una reacción de hipersensibilidad, mediada en la mayoría de los casos por IgE, y exacerbada por la exposición ambiental a alérgenos. Es la primera causa de consulta en una Unidad de Alergia de España y la sexta causa más frecuente de asistencia al médico generalista en EEUU, con un consumo importante de recursos económicos y un coste social y personal con interferencia en las actividades habituales y el rendimiento laboral o académico.

Se asocia frecuentemente otras comorbilidades (Figura 1), entre las que destaca especialmente la rinosinusitis, la otitis media, el asma bronquial, la dermatitis atópica y a alergia a alimentos/fármacos. Hasta el 80 % de los pacientes asmáticos tienen rinitis alérgica. La rinitis alérgica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma bronquial. La rinitis alérgica, además, aumentó las posibilidades de hospitalización por una exacerbación.

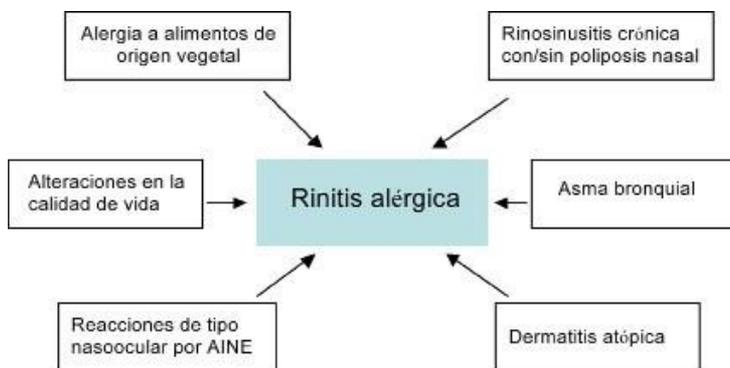


Figura 1. Comorbilidades más relevantes asociadas a la rinitis alérgica

La prevalencia de la rinitis alérgica está en torno al 10-20 % de la población general, con un aumento significativo en la incidencia en las dos últimas décadas.

En nuestro medio, en el área mediterránea, el 70 % de los casos de rinitis alérgica aparece de forma episódica y estacional coincidiendo con la polinización de ciertas especies de árboles y plantas (Tabla

1). En el 30 % restante se asocia a sensibilizaciones a alérgenos de interior (especialmente ácaros del polvo doméstico y epitelios de mamíferos).

Edad (en años)	32.2 (14-67)	
Sexo (varón/mujer)	27/47	
1 Enfermedad alérgica respiratoria	1	
1 Rinitis	133 (44,6 %)	
1 Rinitis y asma bronquial	141 (55,4 %)	
Reactividad cutánea a aeroalérgenos (en número de pacientes/porcentaje)	74	
Ácaros	Dermatophagoides pteronyssinus	135 (47.3)
	1 Glicyphagus domesticus	115 (24.3)
	Tyrophagus putrescentiae	11 (14.9)
Epitelios de mamíferos	1 Canis familiaris	122 (29.7)
	1 Felis domesticus	122 (29.7)
Pólenes	1 Olea europaea	154 (73.0)
	1 Phleum pratense	153 (71.6)
	Platanus acerifolia	30 (40.5)
	1 Artemisia vulgaris	127 (36.5)
	1 Salsola kali	129 (39.2)
1 Hongos	1 Alternaria alternata	120 (27.0)

Tabla 1. Distribución de las sensibilizaciones a aeroalérgenos en un grupo de pacientes alérgicos respiratorios con atendidos en la Sección de Alergia del Hospital Virgen del Rocío

2. CLASIFICACIÓN DE LA RINITIS ALÉRGICA

En el año 2001, se publicó un documento de consenso basado en la mayor evidencia científica disponible, que se ha ido actualizando a lo largo de estos años: el documento ARIA (*allergic rhinitis and its impact in asthma*), que incluye una propuesta de clasificación y, basándose en ella, una guía de recomendaciones diagnósticas y terapéuticas.

La clasificación de la rinitis en el documento ARIA se basa en dos criterios fundamentales: i) en la evaluación de los diferentes síntomas clínicos y su desarrollo temporal y ii) en aquellos otros, en los que se determina la afectación de la calidad de vida en el paciente debida a la existencia de rinitis (Tabla 2).

Según la duración de los síntomas	Intermitente	Los síntomas están presentes 4 días a la semana ó 4 semanas consecutivas
	Persistente	Los síntomas están presentes 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas
Según la gravedad de los síntomas	Leve	Ninguno de los siguientes <i>ítems</i> está alterado: .i) Sueño ii) Actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas iii) Absentismo laboral o escolar iv) Percepción negativa de los síntomas
	Moderada	Uno, dos o tres de los <i>ítems</i> anteriores están presentes
	Grave	Los 4 <i>ítems</i> están presentes.

Tabla 2. Clasificación de la rinitis alérgica según ARIA (*allergic rhinitis and its impact in asthma*) -modificada por Va/ero et al.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Historja Clínica.

El diagnóstico de la rinitis alérgica es esencialmente clínico y basado en la historia que realizamos al paciente.

Se caracteriza clínicamente por la existencia de estornudos, rinorrea, bloqueo nasal, alteraciones del olfato, lagrimeo, prurito nasal, conjuntiva! y, a veces, orofaríngeo. En ciertas ocasiones, se asocia con astenia, fatigabilidad, irritabilidad e insomnio, que alteran profundamente la calidad de vida del paciente.

Estos síntomas-guía pueden clasificarse de acuerdo con el momento de la presentación y duración de síntomas (perenne versus estacional), según el predominio del los síntomas de bloqueo nasal o exudativos (se podrían denominar como rinitis en la que predomina el bloqueo nasal **-blockers-** versus en la que predominan los síntomas exudativos **-runners-**) y según la duración y la gravedad de los síntomas como ya hemos descrito en la Tabla 2.

3.2. Diagnostico alergológico.

El diagnóstico clínico de la rinitis alérgica implica la búsqueda de la posible causa de esta enfermedad. Para realizar el diagnóstico etiológico disponemos de una serie de procedimientos, entre los que destacan: las pruebas cutáneas, las determinaciones in vitro de IgE alérgica específica y, en ciertos casos, los test de exposición inhalatoria controlada con el alérgeno.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata constituye el método diagnóstico más sensible para detectar la alergia frente a los alérgenos inhalados (o aeroalérgenos). Las pruebas cutáneas de lectura inmediata tienen por finalidad demostrar la existencia de IgE específica en la piel frente al alérgeno testado. Consiste básicamente en la aparición de una pápula, ocasionada por la liberación de histamina alérgeno-específica, rodeada generalmente de un área periférica eritematosa.

La técnica más utilizada en nuestro medio es el *prick-test*, que consiste en la punción de la piel con una lanceta tras la aplicación de una gota del extracto alergénico en solución acuosa.

Se realizan en la cara anterior del antebrazo. Se aplica el extracto en la zona central de la cara volar. Se debe usar un control negativo (suero salino fisiológico) y otro positivo (cloruro de histamina). Los criterios de positividad es la existencia de una pápula mayor de 3 mm que la que determina el control negativo con suero salino. La lectura se realiza a los 15 minutos de la punción, y generalmente se mide el diámetro mayor ortogonal (en milímetros).

En la Tabla 3, se recoge un ejemplo de batería estándar de aeroalérgenos utilizados en los pacientes durante la realización de pruebas cutáneas de lectura inmediata.

Para su correcta realización, se deben interrumpir los fármacos que pueden inhibir la respuesta cutánea como son los antihistamínicos (al menos 48 horas) y el montelukast (5 días). Los antidepresivos tricíclicos pueden suprimir significativamente la respuesta cutánea durante la realización del *prick test*.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos es una prueba semicuantitativa, que resulta extremadamente útil en el diagnóstico cuando: i) las pruebas cutáneas no se pueden realizar por imposibilidad de suspender un tratamiento concomitante o por existir una enfermedad cutánea extensa, o bien ii) cuando la interpretación de las pruebas cutáneas, especialmente en el contexto de una polisensibilización, no nos permite hacer un diseño adecuado de la estrategia terapéutica, por lo que debemos apoyarnos en el uso de IgE específica frente a los alérgenos purificados para el diseño, por ejemplo, de una inmunoterapia específica.

Ácaros		<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
		<i>G/ycyphagus domesticus</i>
		<i>Tyrophagus putrescentiae</i>
Insectos	Cucaracha	<i>8/atella germanica</i>
Hongos		<i>A/ternaria alternata</i>
		<i>Aspergillus fumigatus</i>
Epitelios de mamíferos	Perro	<i>Canis familiares</i>
	Gato	<i>Fe/is domesticus</i>
	Caballo	<i>Equus caballus</i>
Pólenes	Olivo	<i>Olea europea</i>
	Hierba timotea (gramínea)	<i>Phleum pratense</i>
	Ciprés	<i>Cupresus arizonica</i>
	Falso plátano	<i>Platanus acerifolia</i>
		<i>Artemisia vulgaris</i>
		<i>Salso/a kali</i>
Otros		<i>Anisakis simplex</i>
	Látex	<i>Hevea brasiliensis</i>

Tabla 3. Bateria estándar de aeroalergenos usada en las pruebas cutáneas de lectura inmediata (prick-test) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Una historia clínica compatible y la existencia de tests cutáneos positivos a aeroalérgenos es habitualmente suficiente para el diagnóstico clínico de la rinitis alérgica. En ciertos casos, puede estar indicado reproducir los síntomas nasales en el hospital, de forma controlada, a través de un test de exposición inhalatoria nasal, que intenta reproducir la exposición natural al alérgeno causal. Generalmente se usa en i) estudios de investigación sobre nuevo alérgenos, o bien ii) cuando existan discrepancias (o dificultades) en la valoración clínica de las pruebas cutáneas o la IgE específica frente a aeroalérgenos. La descripción de su

metodología excede los objetivos de este capítulo de introducción clínica a la rinitis alérgica.

4. TRATAMIENTO

El tratamiento en la rinitis alérgica se basa en:

- la educación del paciente,
- la evitación del alérgeno, y
- la farmacoterapia (que incluye a las vacunas alérgicas).

Los principales grupos farmacológicos empleados en la rinitis alérgica aparecen reflejados en la Tabla 4.

Antihistamínicos	Orales	Cetirizina, levocetiricina
		Loratadina, desloratadina
		Mequitazina
		1 Mizolastina
		1 Rupatadina
		Fexofenadina
	Tópicos	1 Azelastina
		1 Oxatomida
		1 Levocabastina
		1 Ketotifeno
Glucocorticoides	Tópicos	1 Beclometasona
		1 Budesonida
		1 Fluticasona
		1 Mometasona
		1 Triamcinolona
Descongestivos nasales		Oximetazolina
		Xilometazolina
1 Antileucotrienos	1	1 Montelukast

Tabla 4. Principales grupos de fármacos usados en la rinitis alérgica

En la elección del tratamiento con fármacos se deben evaluar parámetros tales como la eficacia, la seguridad y el coste de los medicamentos, así como las preferencias de los pacientes, la intensidad de la enfermedad (Tabla 2) y la presencia de comorbilidades (Figura 1).

Posiblemente la comorbilidad que más impacto tiene en el abordaje terapéutico de la rinitis es el asma bronquial y el tratamiento de la rinitis alérgica puede mejorar algunos aspectos de la sintomatología del asma bronquial.

Los antagonistas del receptor H1 estabilizan una conformación inactiva del receptor de la histamina y actúan como agonistas inversos. Los antihistamínicos (orales y tópicos) mejoran los síntomas de la rinitis, especialmente los exudativos (estornudos, picor nasal, síntomas oculares, etc). Los antihistamínicos de segunda generación tienen menos efectos secundarios y presentan algún efecto antiinflamatorio, aunque sea mínimo que puede contribuir en el efecto terapéutico final de estos fármacos.

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria. Por tanto, debemos reconocer a los glucocorticoides como los fármacos más eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica. La aplicación tópica proporciona una elevada concentración local de fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos sistémicos. Mejoran la totalidad de los síntomas nasales, especialmente la obstrucción nasal y los síntomas oculares. Constituyen la primera línea de tratamiento de la rinitis alérgica persistente moderada o grave. El mecanismo de acción consiste en la disminución de la expresión de las proteínas proinflamatorias (transrepresión) y el aumento de la expresión de las moléculas antiinflamatorias (transactivación) a través de la activación del receptor glucocorticoideo.

Los antileucotrienos son eficaces en la rinitis y conjuntivitis alérgica, mostrándose igual de eficaces que los antihistamínicos. El montelukast redujo significativamente las puntuaciones de los síntomas diarios de rinitis, las evaluaciones globales de la situación clínica y la calidad de vida, y mejoró el control del asma bronquial. Las vacunas alergénicas son eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica causada por pólenes, ácaros y algunos epitelios de

5. BIBLIOGRAFÍA

1. «Guía Española para el manejo del asma». *J Investig Al/ergo/ Clin Immunol* 2010; 20 (Suppl 1): 37-42.
2. BOUSQUET, J. et al (2006), «Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN) », *Allergy*, 61, pp. 1086-1096.
3. PASSALACQUA, G., DURHAM, S.R. (2007), «Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol*, 119, pp. 881-891.



Capítulo 9. Asma: generalidades

Manuel Alcántara Villar,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. DEFINICIÓN

Aunque existen distintas definiciones de asma, la más utilizada es la definición de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) (1), que define el asma como "inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. Esta inflamación crónica causa un aumento de la respuesta bronquial que produce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, presión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento".

Hoy en día se considera que el asma, más que una enfermedad única, es un síndrome que incluye diversos fenotipos (2), con diferente expresión clínica, etiología, patrón inflamatorio o desencadenantes de la crisis.

2. EPIDEMIOLOGÍA

El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia, que en nuestro medio afecta aproximadamente al 5% de los adultos y alrededor del 10% de los niños.

La prevalencia de asma varía ostensiblemente dependiendo de los criterios utilizados para definir la enfermedad, la edad de los sujetos estudiados, el clima, la geografía, el estilo de vida y el grado de desarrollo de la sociedad.

En nuestro país, la prevalencia de síntomas asmáticos en niños se ha mantenido constante durante los últimos años en los niños de 13-14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años. En adultos la prevalencia es inferior en comparación con la de los países anglosajones y centroeuropeos.

La importancia del asma radica en su elevada prevalencia, en el carácter de enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida, al absentismo escolar y laboral, y en los elevados costes sanitarios que genera.

3. ETIOPATOGENIA

En la patogenia del asma han sido implicados múltiples tipos de células, entre ellos: **Linfocitos T** (desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio Th2}, **mastocitos** (producen citocinas que mantienen y promueven la inflamación), **eosinófilos** (su número se relaciona con la gravedad), **neutrófilos** (elevados en asma grave, exacerbaciones, tabaquismo y asma ocupacional), **células dendríticas** (estimulan la producción de linfocitos Th2) y **macrófagos** (su activación por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE produce la liberación de sus mediadores).

Las interacciones celulares que dan origen al proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas: **Quimiocinas** (expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea), **Cisteinileucotrienos** (potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos), **citocinas** (dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y posiblemente determinan su gravedad. Las más importantes son las derivadas de los LTh2: IL-5, promueve activación del eosinófilo; IL-4, necesaria para la diferenciación de los LTh2; y IL-13, junto con la anterior es importante para la síntesis de la IgE) e **Inmunoglobulina E** (anticuerpo responsable de la activación de la reacción alérgica, tras unirse a su receptor de alta afinidad presente en mastocitos, basófilos, células dendríticas y eosinófilos).

La inflamación de las vías respiratorias de causa alérgica parece ser importante en el 90% del asma en niños y en el 60% del asma en adultos.

Es frecuente constatar en algunos pacientes un engrosamiento de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa de la vía aérea, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual. Este fenómeno, conocido como "remodelación", ocasiona que el paciente pueda responder parcialmente al tratamiento (3).

4. CLASIFICACIÓN

La diversidad de fenotipos de asma hace que el intento de encuadrar a un paciente determinado en un grupo de asma no resulte una tarea fácil. Actualmente las clasificaciones más utilizadas por su utilidad clínica, se basan en tres criterios: la etiología, la gravedad y el control.

4.1. Según etiología.

Según su etiología el asma se puede clasificar en:

Asma bronquial extrínseca (alérgica). Se origina por exposición a alérgenos conocidos (pruebas cutáneas o determinación de IgE específica positivas). Se suele asociar a rinitis y a historia familiar de atopia. Por lo general aparece en la infancia o en la juventud.

Asma bronquial intrínseca o criptogenética. De origen desconocido. Por lo general aparece a partir de la edad media de la vida y predomina en mujeres. No suele asociarse a antecedentes de atopia. La peor respuesta al tratamiento, evolución a la cronicidad, así como, una mayor asociación a poliposis nasal e intolerancia a la aspirina, suelen ser características.

4.2. Según gravedad.

Tradicionalmente, basándonos en la sintomatología y en la función pulmonar, el asma del adulto se puede dividir en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (tabla 1).

	Intermitente	Persistente leve	Persistente Moderada	Persistente Grave
Síntomas diurnos	s; 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Diarios	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Medicación de alivio (Agonista 132 adrenérgico de acción corta)	s; 2 días a la semana	> 2 días a la semana, pero no diario	Todos los días	Varias veces al día
Función pulmonar (FEV1 o PEF) % del teórico	>80 %	>80 %	> 60 % - < 80 %	<60 %
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

Tabla 1. Clasificación del asma según gravedad en adultos

La clasificación del asma del adulto según la gravedad es difícil de aplicar en niños, ya que el asma en el niño es fundamentalmente episódica, en ocasiones con crisis graves, pero con pocos síntomas entre las exacerbaciones. El nivel de gravedad depende de los síntomas, la necesidad de broncodilatador de rescate y los valores de la exploración funcional respiratoria. En niños pequeños en los que no sea posible realizar un estudio de la función pulmonar se clasifica la gravedad de acuerdo con la sintomatología exclusivamente.

En el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave (tabla 2).

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente Moderada	Persistente Grave
Episodios	De pocas horas o días de duración < 1 cada 10-12 semanas Máximo 4-5 crisis al año	< 1 cada 5-6 semanas Máximo 6-8 crisis al año	> 1 cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias		Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos			:s; 2 noches por semana	::: 2 noches por semana
Medicación de alivio (Agonista β_2 adrenérgico de acción corta)			< 3 días por semana	> 3 días por semana
Función pulmonar FEV1 Variabilidad del PEF	>80 % <20 %	<80 % <20 %	> 70 % - < 80 % > 20 % - < 30 %	<70 % >30 %

Tabla 2. Clasificación del asma según gravedad en niños.

En las últimas revisiones tanto de la GINA (1) como de la GEMA (4), se recomienda que solo se utilice la clasificación en función de la gravedad en la evaluación inicial de un paciente con asma porque la elección del tratamiento, las dosis y la pauta de tratamiento dependen de la gravedad de la enfermedad.

4.3. Según control.

A partir de la revisión de la GINA del año 2006 se hace énfasis en que es el control de la enfermedad conseguido con el tratamiento, lo que debe guiarnos para tomar decisiones en cuanto a modificaciones de la terapia.

Aunque el término "control" es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos se define como la desaparición de los síntomas y la normalización de las pruebas de función pulmonar. Así el asma se ha dividido en función del grado de control en: asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma no controlada (tabla 3).

Existen varios cuestionarios para medir el control del asma que son capaces de discriminar entre los pacientes bien y mal controlados, siendo muy útiles en la práctica clínica, porque facilitan una medida objetiva y reproducible. El más utilizado es el ACT (Asthma Control Test) validado en español en nuestro país.

	BIEN CONTROLADA Todos los siguientes	PARCIALMENTE CONTROLADA Cualquier medida en cualquier semana	MAL CONTROLADA
Síntomas diurnos	Ninguno o s; 2 días a la semana	2 días a la semana	Si de 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio (rescate)	Ninguna o s; 2 días a la semana	2 días a la semana	
Función pulmonar FEV1 Variabilidad del PEF	> 80 % del valor teórico > 80 % del valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del valor personal	

Cuestionarios validados de síntomas:			
ACT	20	16-19	<15
ACQ	;; 0,75	1,5	No aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	1 al año	1 en cualquier semana

Tabla 3. Clasificación del asma según el grado de control alcanz

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Clínica.

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos característicos como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica. Estos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, y están provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio). Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, pudiendo ser provocados por otras muchas enfermedades del aparato respiratorio o circulatorio. Debemos plantearnos otros posibles diagnósticos en los casos de duda o en aquellos pacientes que no evolucionen de forma adecuada a pesar del tratamiento correcto (bronquitis crónica o enfisema, disfunción de las cuerdas vocales, obstrucción mecánica de la vía aérea, insuficiencia cardíaca congestiva, **TEP**, infiltrados pulmonares con eosinofilia etc).

En los pacientes con tos como único síntoma deberíamos tener en cuenta otros diagnósticos frecuentes: goteo postnatal, reflujo gastroesofágico, bronquitis crónica, bronquiectasias, tratamiento con IECA, Síndrome de Sjogren, bronquitis eosinofílica y tos psicógena.

5.2. Exploración física.

La exploración física puede ser normal, siendo las sibilancias el signo más característico, si bien no son específicas de asma e incluso pueden estar ausentes en las crisis graves.

5.3. Radiografía de tórax.

La radiografía de tórax en el paciente con asma habitualmente es normal, de ahí que su utilidad en el diagnóstico sea dudosa. Solo estaría recomendada en pacientes con síntomas atípicos, para excluir otras enfermedades o si la evolución no es favorable.

5.4. Pruebas funcionales respiratorias.

Los tests de función pulmonar son la llave para el diagnóstico y manejo del asma, pudiéndose demostrar algunas de las características de la enfermedad: obstrucción, reversibilidad, variabilidad e hiperrespuesta bronquial.

La **espirometría** es la exploración de elección. La relación FEV1/FVC es el parámetro que define la obstrucción. Sin embargo, es el valor porcentual del FEV1 el que determina la gradación de la obstrucción al flujo aéreo. Su caída está en relación directa con el empeoramiento clínico de la obstrucción de la vía aérea, y su incremento con la mejoría de la obstrucción.

En pacientes con curva obstructiva, el siguiente paso diagnóstico consistiría en la realización de una **prueba broncodilatadora**, para demostrar la reversibilidad o broncodilatación de la vía aérea. La espirometría debería repetirse a los 15 minutos de la administración de un broncodilatador de acción rápida, considerándose positiva la prueba cuando la mejoría porcentual es igual o superior al 12% y 200 ml respecto al valor previo. Una respuesta broncodilatadora negativa, no debería excluir el que la obstrucción pueda revertir tras dos semanas de tratamiento esteroideo, lo que constituye también una prueba broncodilatadora.

La variabilidad de la obstrucción bronquial propia del asma puede ponerse de manifiesto además de con la espirometría, con **medidores portátiles del PEF**. Se considera positiva una variabilidad igual o superior al 20% durante más de tres días, durante la semana, en un registro no inferior a dos semanas.

En aquellos pacientes con espirometría normal, en los que el diagnóstico de asma no se haya podido establecer por otros métodos, estaría indicada la realización de una **prueba de provocación bronquial** con agentes broncoconstrictores. Se pueden emplear agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, como adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica. La respuesta se considera positiva cuando se produce una disminución del 20% en el FEV1 con respecto al valor postdiluyente. La provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad pero una especificidad limitada, por lo que es más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma.

La **fracción de óxido nítrico exhalado (FENO)** mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Sin embargo, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma.

5.5. Estudio de alergia.

La **prueba de punción cutánea o prick** se considera el método diagnóstico de elección incluso en niños pequeños, donde no hay límite de edad inferior para las pruebas de punción cutánea (5). Se caracterizan por una alta sensibilidad y especificidad, sencillez de ejecución, bajo coste, rapidez en la obtención de resultados y una buena correlación con otras pruebas diagnósticas in vitro o de provocación. Para su correcta interpretación es necesario conocer las variables que afectan tanto a sus resultados (fármacos, edad, variaciones estacionales, dermatografismo, etc.) como a su valoración (reactividad cruzada entre alérgenos, panalérgenos, etc.).

La **determinación de IgE específica frente a alérgenos** tiene idéntica significación clínica que el prick, si bien es más cara y no permite conocer sus resultados en el momento por lo que se debe utilizar cuando no sea posible la realización de pruebas cutáneas o cuando exista discordancia entre la clínica y el resultado del prick.

En pacientes polisensibilizados, puede resultar útil la **determinación de IgE específica frente a moléculas específicas de la sustancia alergénica (microarray)**, para elegir la composición óptima de la inmunoterapia.

6. TRATAMIENTO

La educación del paciente con asma es una parte fundamental del tratamiento, cuyo objetivo principal es lograr y mantener el control de la enfermedad.

El programa educativo debería incluir:

- a) Conocimientos sobre la enfermedad y sus factores desencadenante.
- b) Criterios para reconocer el control de la enfermedad.
- c) Plan personalizado, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos a alcanzar con el tratamiento y el modo de conseguirlos.

La comunicación fluida entre médico y paciente, a través de revisiones frecuentes, en las que el paciente pueda expresar sus inquietudes y expectativas, mejora de forma importante la adhesión al tratamiento.

6.1. Tratamiento etiológico.

Medidas de desalergenización.

Se ha demostrado que la sensibilización a alérgenos en los pacientes con asma extrínseca (la mayoría de los casos de asma) influye en la gravedad del asma, la hiperreactividad bronquial y el riesgo de exacerbaciones agudas. Las medidas de control ambiental para evitar la exposición a estos alérgenos son importantes, aunque su eliminación total es muy difícil y no existe unanimidad en cuanto a su eficacia.

Medidas de evitación de desencadenantes.

Se evitará la exposición al humo de tabaco, irritantes inespecíficos (humos, aerosoles, olores intensos etc.). Se debe indicar la vacunación antigripal a los adultos con asma persistente moderada

o grave. Evitar medicamentos que puedan agravar el asma como AINE (los pacientes que los usan habitualmente pueden continuar tomándolos pero se les debe advertir que pueden desarrollar intolerancia en cualquier momento), IECA y beta-bloqueantes. Los sulfitos han sido implicados en exacerbaciones graves de asma, por lo que deben ser evitados. Se debe recomendar a los asmáticos obesos que adelgacen. El tratamiento de la rinitis que suele ir asociada al asma mejora el control del asma.

Inmunoterapia.

La inmunoterapia es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2-4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante. EVIDENCIA A (4). La inmunoterapia (subcutánea, sublingual) ha demostrado ser capaz de disminuir los síntomas y el consumo de medicación, así como una mejora de la hiperreactividad bronquial. (6,7).

6.2. Tratamiento farmacológico.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento y de alivio, también llamados "de rescate".

Los **medicamentos de control o mantenimiento**, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los leucotrienos, agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga, teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab). Las cromonas han caído en desuso por su menor eficacia. Los **medicamentos de alivio** se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida, y entre ellos se encuentran los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (de elección) y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

Tratamiento escalonado del asma.

El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control del paciente, sin olvidar las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, teniendo en cuenta

la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado. Es necesaria una evaluación periódica del enfermo para determinar si se cumplen los objetivos.

Los seis escalones terapéuticos (4) para alcanzar el control del asma son:

Escalón 1

El primer paso consiste en el uso de agonistas adrenérgicos de acción corta inhalados (salbutamol o terbutalina) exclusivamente a demanda y se reserva para los pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves, sin síntomas nocturnos y que tienen el asma bien controlada.

El uso de un agonista 2 adrenérgico de acción corta inhalado a demanda más de dos días a la semana para tratar los síntomas (sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio) indica un control del asma inadecuado y requiere iniciar o aumentar la terapia de mantenimiento. Los agonistas 2 adrenérgicos de acción corta inhalados administrados con una antelación de unos 10-15 minutos son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por ejercicio.

Sólo en los raros casos de intolerancia a los agonistas 2 adrenérgicos de acción corta se recomienda utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de alivio.

Escalón 2

El tratamiento de elección en este nivel es un glucocorticoide inhalado a dosis bajas (200 a 400 µg/día de budesónida o equivalente) de forma regular. Como tratamiento alternativo pueden utilizarse los antagonistas de los receptores de los leucotrienos o antileucotrienos, aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los glucocorticoides inhalados.

Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo.

Los antileucotrienos estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes con rinitis alérgica concomitante o que no

pueden o no desean recibir glucocorticoides inhalados, que tienen efectos adversos con los mismos, o que tienen dificultades con la técnica de inhalación.

Escalón 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un glucocorticoide a dosis bajas con un agonista 2 adrenérgico de acción larga (salmeterol o formoterol) inhalados, que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo o por separado.

El formoterol es un agonista 2 adrenérgico de acción larga pero de inicio rápido. Por este motivo, si se elige la combinación de budesónida/formoterol puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (SMART). Dicha estrategia proporciona una reducción de las exacerbaciones y un mejor control del asma, pese a precisar una menor cantidad de glucocorticoides. Otra opción en este nivel sería aumentar la dosis de glucocorticoides hasta dosis medias. Alternativamente, puede utilizarse un glucocorticoide inhalado a dosis bajas asociado a un antileucotrieno.

Escalón 4

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un agonista 2 adrenérgico de acción larga.

Como alternativa puede utilizarse la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un antileucotrieno.

Escalón 5

El siguiente paso consiste en aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados hasta una dosis alta en combinación con un agonista 2 adrenérgico de acción larga.

Un subgrupo de pacientes puede responder a la adición de antileucotrienos y teofilinas de liberación retardada.

En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de glucocorticoide y agonista 2 adrenérgico de acción larga se

puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios y disminuye las exacerbaciones.

Escalón 6

En aquellos pacientes cuyo asma permanezca mal controlada a pesar de utilizar dosis altas de glucocorticoides inhalados en combinación con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga, con o sin otros fármacos de mantenimiento (antileucotrienos, teofilina, omalizumab), y que tengan limitación diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de glucocorticoides orales (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible).

Tratamiento de la crisis asmática.

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).

La intensidad de las crisis es variable, cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida.

El objetivo del tratamiento es revertir la obstrucción y la hipoxemia lo más rápidamente posible y prevenir futuros ataques (1).

La pauta de tratamiento en las exacerbaciones básicamente debe incluir la administración de broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos de acción rápida, glucocorticoides orales y oxígeno (si es necesario).

Los agonistas adrenérgicos de acción corta son los fármacos de primera elección y deben administrarse con prontitud, ya sea nebulizados o dispositivo MDI acoplado a una cámara espaciadora (grado similar de broncodilatación con ambas técnicas). En las crisis leves, se emplea salbutamol o terbutalina a dosis de 200 a

400 µg con cámara de inhalación (de 2 a 4 inhalaciones) cada 20 minutos durante la primera hora. En las crisis moderadas-graves, en función del sistema utilizado se pueden proporcionar hasta tres nebulizaciones consecutivas de salbutamol (2,5 mg) cada 30 minutos o 12 pulsaciones (4 cada 10 minutos) si se administran con inhalador presurizado y cámara de inhalación. Si la vía inhalada no es eficaz, puede intentarse la vía oral o parenteral.

En la exacerbación moderada-grave, la primera acción consiste en administrar oxígeno para mantener una SaO₂ superior al 90%, evitando administrar concentraciones elevadas que pueden conducir a una insuficiencia respiratoria hipercápnica.

El uso de glucocorticoides sistémicos acelera la resolución de las exacerbaciones. Excepto en crisis muy leves deben administrarse siempre, especialmente en los supuestos de que los fármacos agonistas β₂ adrenérgicos hayan fracasado, si el paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales o existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales. En una exacerbación leve, la dosis diaria es de 0,5 a 1 mg de prednisona/kg del peso ideal (o su equivalente de otros esteroides), manteniendo la misma dosis entre 5 y 10 días (sin necesidad de reducción progresiva de la dosis). En la exacerbación moderada-grave, los glucocorticoides deben ser administrados precozmente (en la primera hora del tratamiento en Urgencias) la dosis de esteroides recomendada es de hidrocortisona 100-200 mg al inicio o 40-60 mg de metilprednisolona.

La administración de glucocorticoides inhalados junto con broncodilatadores de forma repetida, en intervalos no mayores a 30 minutos y durante los primeros 90 minutos del tratamiento, proporciona una mejora significativa de la función pulmonar y un descenso del número de hospitalizaciones (9).

7. BIBLIOGRAFIA

- 1) Global strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org>
- 2) WENZEL, S.E. (2006), «Asthma: defining of the persistent adult phenotypes», *Lancet*, 368, pp. 804-813.
- 3) HOLGATE, S.T. et al (2006), «The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults», *Lancet*, 368, pp. 780-793.
- 4) Guía española para le manejo del asma. <http://www.gemasma.com>.
- 5) CHAN, E.Y. et al (2005), «Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma», *Pediatr Pu/mono*, 39, pp. 558-562.
- 6) ABRAMSON, M.J. et al (2003), «Allergen immunotherapy for asthma.Cochrane Database Syst Rev», CD001186.
- 7) PENAGOS, M. et al (2008), «Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age», *Chest*, 133, pp. 599-609.
- 8) COCKCROFT, D.W. (2005) «As-needed inhaled beta2-adrenoceptor agonists in moderate-to-severe asthma: current recommendations», *Treat Respir Med*, 4, PP. 169-174.
- 9) Rodrigo GJ. (2006), «Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation», *Chest* 130: 1301-11.



Capítulo 10. Asma Bronquial: Situaciones Especiales

Luis Palacios Colom,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. ASMA Y EMBARAZO

El asma bronquial es la enfermedad pulmonar que con mayor frecuencia complica el curso del embarazo y, por lo tanto, puede producir un aumento en la morbimortalidad materna y fetal. Por este motivo habrá que tener en cuenta en su manejo la propia enfermedad, su tratamiento y su influencia sobre la salud materna y fetal.

La prevalencia de asma en mujeres en edad de procrear se encuentra entre un 8.4% - 9.5% y entre un 4% y un 7% de las embarazadas padece asma. Se trata de una situación en aumento de prevalencia pero existen importantes diferencias en los criterios de definición, zonas de estudio, factores genéticos, socio-sanitarios, prevalencia del asma en la población general, por lo que conocer la situación real de la coexistencia del asma y el embarazo es una tarea claramente compleja. Queda claro, al margen de la controversia en los resultados de los estudios de prevalencia, que se trata de un importante problema de salud con alto consumo de recursos sanitarios, en el que se produce: un aumento en la exacerbaciones, un 20% sufren exacerbaciones, un 50% de casos de asma persistente grave, un 6% ingresan por agudización grave siendo el factor desencadenante más frecuente la infección viral. A todas estas circunstancias hay que añadir el mal cumplimiento terapéutico que, debido fundamentalmente a la corticofobia, juega un papel importante en el pobre control de la embarazada asmática.

Durante la gestación se producen también cambios fisiológicos que pueden inducir modificaciones en el curso clínico del asma. Se produce importantes cambios hormonales, observándose elevación de las concentraciones séricas de cortisol, de progesterona y de estrógenos. Mientras que el aumento del cortisol puede, por sí mismo, mejorar el asma, el efecto de la progesterona es dual; pudiendo, por un lado, mejorar el asma, ya que es un potente relajante del músculo liso que, además, ejerce un estímulo positivo sobre la respiración, mientras que, por el otro lado, puede reducir la sensibilidad del receptor β_3 adrenérgico y contribuir al incremento de la inflamación. La estimulación de la respiración por la progesterona se traduce desde el inicio de la gestación en el incremento del volumen corriente que, al no modificarse la frecuencia respiratoria,

da lugar a un estado de hiperventilación fisiológico que se traduce por la objetivación en la gasometría arterial de una discreta alcalosis respiratoria. También desde el primer trimestre se produce una pérdida de la actividad del diafragma que se desplaza hacia arriba, reduciéndose la capacidad pulmonar total (CPT), a expensas del volumen residual (VR) y de la capacidad funcional residual (CFR), que se reducen, sin modificarse los valores del FEV1 ni del pico de flujo espiratorio (PEF).

La historia natural del asma durante el embarazo es muy variable. De forma clásica se habla de la regla de los tercios: en un 30-50% el curso del asma durante la gestación no se modifica, el 30% empeora y el 30% mejora. Como norma general el comportamiento de la enfermedad se reproduce en siguientes embarazos. El asma tiene en esta situación tendencia a reafirmarse en su curso, por lo que el diagnóstico y el control del asma previo al embarazo es fundamental. Aun así el embarazo es una situación en la que aumentan el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas no programadas, necesidad de ciclos de corticoides orales, y un aumento de síntomas en el trabajo de parto y periodo expulsivo. El mal control del asma durante el embarazo producirá un aumento en la mortalidad perinatal, aumento en el número de casos de bajo peso al nacimiento, más casos de preeclampsia, hipertensión arterial, mayor trabajo de parto, prematuridad e hipoxia neonatal, cesáreas y crecimiento intrauterino retardado.

El tratamiento del asma durante el embarazo debe plantearse como una estrategia de equilibrio entre el control del asma y el tratamiento utilizado, planteándonos como objetivos: mínimos síntomas diurnos, nocturnos y exacerbaciones, la no existencia de limitación de actividad diaria, una función pulmonar normal, el mínimo uso de 2 adrenérgicos de rescate y, por supuesto, mínimos efectos adversos de la medicación.

En general todos los fármacos utilizados para el tratamiento del Asma son seguros durante el embarazo. Toda la bibliografía revisada de los últimos años coincide en aseverar que es preferible para el desarrollo fetal y el curso del embarazo, un asma materno controlado con medicación que un asma mal controlado clínica o espirométricamente (1-5). Por este motivo es necesario clasificar

y tratar adecuadamente a las pacientes con asma durante la gestación, para lo que se consideran opciones adecuadas:

- Los broncodilatadores adrenérgicos. Con las restricciones habituales en cualquier paciente.
- Los broncodilatadores anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio), que destacan por su escasa absorción sistémica.
- Las metilxantinas (teofilina), teniendo en consideración que, al final de la gestación, su aclaramiento suele estar reducido por lo que se deben controlar sus concentraciones plasmáticas para evitar la sobredosificación.
- Cromonas: cromoglicato disódico, actualmente en desuso.
- Los corticoides inhalados de mantenimiento, de primera elección, considerando también que su disponibilidad ha cambiado radicalmente el pronóstico de la gestación en las pacientes asmática.
- Los corticoides sistémicos se han asociado a un retraso del crecimiento intrauterino y a un mayor riesgo fetal de presentar labio o paladar hendido. No obstante, la hipoxia que supone una crisis de asma incontrolada supone, con toda seguridad, un mayor riesgo maternofetal que la administración.
- Las combinaciones de corticoides y broncodilatadores se reserva para pacientes mal controladas con los fármacos de primera elección y que previamente han respondido de forma adecuada con estas asociaciones.
- En cuanto a los antileucotrienos: Montelukast sódico y Zafirlukast sódico pueden seguir empleándose en gestantes con asma de control difícil que hayan respondido previamente a estos fármacos.

2. ASMA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Aunque los síntomas de asma son similares en cualquier edad, existen en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto. Las diferencias son más relevantes en el lactante y el preescolar y afectan al diagnóstico, a la valoración de la gravedad, al grado de control, la evolución y el tratamiento. En especial en las edades más tempranas de la vida, donde la fisiopatología del asma es en buena parte desconocida, la definición más adecuada para la enfermedad es la del "Tercer Consenso Pediátrico Internacional sobre Asma"

que la define como "sibilancias recurrentes o tos persistente en un escenario en el que el asma es probable y otras enfermedades infrecuentes han sido excluidas". A partir de los 6-7 años se pueden aplicar las definiciones de los consensos generales (6).

La dificultad para la realización del **PEF** y de la espirometría, la dificultad en la técnica inhalatoria, la especial sensibilidad de los niños a los fármacos y la correcta comunicación y empatía con los padres son factores muy a tener en cuenta en el diagnóstico, clasificación y tratamiento del asma en esta edad. En los niños más pequeños el diagnóstico de asma depende, fundamentalmente, de la historia clínica y, a ser posible, de la observación del paciente durante las crisis. La reiteración de los síntomas y su regresión espontánea o en respuesta al tratamiento, así como la exclusión de otros posibles diagnósticos asientan el diagnóstico de asma.

La realización de pruebas cutáneas estaría indicada siempre que el resultado de estas tuviera el propósito de establecer unas estrategias de prevención, medidas higiénico ambientales y de tratamiento.

Para clasificar el asma en el niño atendiendo a la gravedad de la enfermedad la clasificación más aceptada por las diferentes sociedades es la que muestra a continuación:

- Asma episódica infrecuente: es la forma más frecuente (hasta el 75% de los casos); las crisis se presentan con una frecuencia menor de una vez cada 4-6 semanas, encontrándose durante los intervalos una función pulmonar normal, con ausencia de síntomas o con sibilancias leves tras la realización de esfuerzos intensos.
- Asma episódica frecuente: ocurre en el 20% de los casos, con crisis algo más frecuentes y sibilancias con esfuerzos moderados. Los síntomas aparecen menos de una vez a la semana y la función pulmonar es normal o casi normal entre los episodios.
- Asma persistente: afecta a alrededor del 5% de los niños asmáticos, que padecen crisis frecuentes, sibilancias con esfuerzos leves y síntomas que obligan al uso de agonistas 2 más de 3 veces por semana. Existe obstrucción al flujo aéreo entre las crisis.

Sobre esta base, la Asociación Española de Pediatría (AEP), en consenso con las Sociedades Pediátricas de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP), de Neumología Pediátrica (SENP) y de Pediatría extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP), acordaron una clasificación (Tabla 1) que permitiera su fácil aplicación a los pacientes pediátricos y que evitara la calificación de leve para el asma persistente.

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Frecuencia	Menos de una vez cada 10 - 12 semanas. Máximo 4 - 5 crisis al año	Menos de una vez cada 5 - 6 semanas. Máximo 6 - 8 crisis al año.	Más de una vez cada 4-5 semanas.	Episodios frecuentes.
Síntomas en reposo	No	No	Leves	Habituales
Tolerancia al ejercicio	Buenas	Sibilancias si ejercicio intenso.	Sibilancias si ejercicio moderado.	Sibilancias con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	No	Raramente	Menos de 2 veces/ semana	Más de 2 veces/ semana
Uso de 2	No	Raramente	Menos de 3 veces/ semana	Menos de 3 veces/ semana
Función pulmonar	Normal	Normal	FEM o FEV _p 70% Variabilidad 20-30%	FEM o FEV ₁ < 70% Variabilidad 20-30%

Tabla 1. FEM: flujo espiratorio máximo. FEV₇: volumen espiratorio forzado en el 7er segundo.

Según la Guía Española para el manejo del Asma en el tratamiento del asma en la edad pediátrica se deben seguir, como norma general, las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda el empleo de los glucocorticoides inhalados como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad.
- Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga son un tratamiento que se debe considerar en niños si se asocian a un glucocorticoide inhalado. Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga nunca deben administrarse como monoterapia.
- Los niños con asma persistente moderada deben iniciar el tratamiento con dosis medias de glucocorticoides inhalados hasta lograr el control y luego reducirlas. Como alternativa, se puede iniciar el tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis bajas más un antileucotrieno en menores de 4 años, o un agonista β_2 adrenérgico de acción larga en mayores de 4 años.
- En el tratamiento de niños con asma alérgica se debe considerar el empleo de la inmunoterapia siempre que se utilicen extractos estandarizados biológicamente y los pacientes estén bien seleccionados.

3. ASMA DE DIFÍCIL CONTROL

Se acepta que entre un 5% y un 10% de los enfermos asmáticos padecen asma de control difícil (ACD). El ACD engloba a todos aquellos pacientes con asma cuya enfermedad se caracteriza por ser particularmente agresiva, que está insuficiente o mal controlada, a pesar de seguir una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico. Se entienden como sinónimos: asma refractaria, asma resistente al tratamiento, asma resistente a glucocorticoides, asma corticodependiente y asma difícil. Este grupo de pacientes consume la mayor parte de los recursos destinados al asma aunque, a pesar de ello, presenta los índices de mortalidad y de morbilidad más elevados (7).

El diagnóstico final del asma de difícil control exige varias medidas a tener en cuenta previamente: verificar que el tratamiento antiasmático es el adecuado y se cumple correctamente, descartar

otras enfermedades que se asemejan al asma, y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad. Los criterios diagnósticos principales se resumen la tabla 2.

<p>Criterios principales: para lograr controlar los síntomas de asma se requiere tratamiento con:</p> <ul style="list-style-type: none">> Corticoides orales, de forma continua o durante al menos la mitad del año.> Altas dosis de corticoides inhalados: cualquiera de los siguientes:<ul style="list-style-type: none">- Dipropionato de beclometasona > 1.260 µg/d- Budesonida > 1.200 µg/d- Flunisolida > 2.000 µg/d- Propionato de fluticasona > 880 µg/d- Acetónido de triamcinolona > 2.000 µg/d <p>Criterios secundarios</p> <ul style="list-style-type: none">> Necesidad diaria de un tratamiento adicional con otros fármacos: β adrenérgicos de larga duración, teofilina, antileucotrienos.> Requerimiento de broncodilatadores β adrenérgicos de corta duración de forma diaria o casi diaria.> Obstrucción persistente de la vía respiratoria (FEV1 < 80% predicho o variabilidad circadiana del pico de flujo > 20%).> Una o más atenciones médicas urgentes por asma al año.> Necesidad de tres o más ciclos de corticoides orales al año.> Deterioro rápido de la función pulmonar al reducir el tratamiento esteroideo oral o inhalado menos de un 25%.> Episodio de asma de riesgo vital en el pasado.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del Asma de Difícil Control.

El diagnóstico de asma grave requiere el cumplimiento de uno de los criterios principales y al menos dos de los secundarios, una vez que se han descartado otras enfermedades, se han tratado los potenciales factores descompensadores y el paciente cumple con el tratamiento indicado (9).

El tratamiento de estos pacientes se basa en los corticoides orales, de forma que exista un equilibrio entre efectos adversos e intensidad de la clínica de su enfermedad, pactando con el paciente los síntomas tolerables. El control total de la enfermedad no es siempre la meta final del tratamiento. El tratamiento corto de choque con triamcinolona depot es también una buena alternativa para valorar la reversibilidad de la obstrucción y de la respuesta inflamatoria, evitando los problemas de cumplimentación de los ciclos con corticoides orales.

Los corticoides inhalados deben ser administrados a dosis máxima, preferiblemente utilizando cámaras espaciadoras. Como terapia auxiliar pueden utilizarse solos o en combinación los beta-adrenérgicos de larga acción, los anticolinérgicos, como tiotropio especialmente en pacientes con grados altos de obstrucción no reversible y los antileucotrienos, especialmente en pacientes en los que se asocia poliposis nasosinusal. Las teofilinas también son una alternativa, ajustando bien su rango terapéutico, pero su uso es cada vez más infrecuente.

Como alternativa a las altas dosis de corticoides se propone el uso de inmunomoduladores, como la ciclosporina, el metotrexate, o las sales de oro. Su eficacia clínica real no está bien contrastada, siendo además fármacos con capacidad de provocar importantes efectos secundarios.

El Omalizumab puede ser una alternativa en el caso de asma alérgico no controlado. Su eficacia está muy bien documentada disminuyendo significativamente el número de exacerbaciones. Otros monoclonales empleados han sido los inhibidores de **TNF-alfa** (etanercept) y también los anti-IL5 como Mepolizumab, con una respuesta muy variable entre los pacientes.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. VIDAL PAN C, et al. (2007), «Formas especiales de asma: edad infantil, edad avanzada, asma inducida por el ejercicio, asma en el embarazo, enfermedad pulmonar inducida por Aspirina®, asma de difícil control», en Peláez A, Dávila IJ (eds), *Tratado de alergología*, Tomo 1, cap 38, Madrid, Ergón, pp. 655-684.
2. ANGUITA J.L, et al. (2007), «Asma y Embarazo», en Miranda A (coord), *Manual de Alergología*, Cap. 12, Málaga, pp. 293-305.
3. KNOW H, et al. (2006), «The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis and symptom», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, 29-52.

4. NAEPP expert panel report (2005), «Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment», *J Allergy Clin Immunol* 115, 34-46.
5. GEMA 2009 (2009), *Guía española para el manejo del asma*.
6. WARNER J et al. (1998), «Third International Pediatric Consensus Statement on the management of childhood asthma», *Pediatr Pulmonol* 25, 1-17.
7. LÓPEZ VIÑA A, et al. (2005), «Normativa para el asma de control difícil», *Arch Bronconeumol* 41, 513-23.
8. GELB AF, et al. (2004), «Risk factors for near-fatal asthma», *Chest* 126: 1138-46.
9. American Thoracic Society (2000), «Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions», *Am J Respir Crit Care Med* 162, 2341-51.



Capítulo 11. Enfermedades inmunológicas de baja prevalencia

Maria Antonia Navarrete del Pino,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA O NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

1.1. Concepto.

La alveolitis alérgica extrínseca o Neumonitis por Hipersensibilidad hace referencia a un complejo grupo de patologías mediadas inmunológicamente. Son causadas por la inhalación repetida de sustancias orgánicas así como por algunas sustancias inorgánicas que desencadenan una reacción inflamatoria en la pared del alveolo, bronquio e intersticio que, en general, presentan un componente monocítico-macrofágico, acompañándose frecuentemente de formación de granuloma.

1.2. Epidemiología.

Las cifras epidemiológicas varían dependiendo del área geográfica, clima y costumbres de la población estudiada, el hábito tabáquico, las diferencias en la naturaleza e intensidad de la exposición antigénica y los criterios diagnósticos establecidos. Aún así, se ha establecido una prevalencia global que parece estar entre el 5-15% de los sujetos expuestos. En nuestro medio, las formas clínicas más comunes en adultos son el pulmón del granjero y la stipatosis, mientras que en la población infantil es la producida por proteínas de aves.

1.3. Etiología.

Los antígenos causales de la Neumonitis por hipersensibilidad son muy numerosos. Éstos se pueden clasificar en tres categorías: microorganismos (bacterias, hongos y amebas), proteínas animales y compuestos químicos de peso molecular bajo. En la mayoría de los casos se trata de material orgánico inhalado contaminado con hongos, bacterias y protozoos (**Tabla 1**).

Fuente de Antígeno	Antígeno	Enfermedad u ocupación relacionada
Heno enmohecido	Micropolispora faeni Termoactinomyces vulgaris	Pulmón del granjero
Caña de azúcar enmohecido	Termoactinomyces vulgaris	Bazagosis
Abono para setas o champiñón	Micropolispora faeni y Termoactinomyces vulgaris	Pulmón del cultivador de setas y champiñones
1 Esparto o escayolas	1	1 Espartosis o Stipatosis
1 Conchas marinas, botones y perlas	1 Proteínas	1 Pulmón del nácar
Acondicionadores y humidificadores	Actinomicetos termofílicos y Bacterias termoestables	Alveolitis por acondicionadores de aire
Agua del humidificador	Ceph. acremonium C. albicans	Pulmón del humidificador ultrasónico
Embutidos enmohecidos	Penicilium Aspergillus	Pulmón de limpiadores de embutidos
1 Corcho enmohecido	1 Penicilium frequentans y Aspergillus	1 Suberosis
1 Espuma, adhesivos y pinturas	1 Isocianatos	1 Pulmón de isocianatos
Polvo de soja	Proteínas de la soja	Pulmón de la soja
Pulpa de madera	Alternaria	AAE de los trabajadores de la madera
Cebada enmohecida	Aspergillus clavatus A. fumigatus	Pulmón de los trabajadores de la malta
Excrementos y sueros de aves	Termoactinomyces vulgaris	Pulmón del cuidador de aves
Harina de trigo	Sitophilus granarius	Enfermedad de los molineros o granjeros

1 Grano de café	Polvo del grano de café	AAE por polvo de grano de café
1 Pimentón molido	Mucor stolonifer	1 E po,r polvo de p1menton
Moho de queso	Penicilium casei y A. siro	Pulmón de los lavadores de queso
Tabaco	Aspergillus	Enfermedad de los procesadores de tabaco
Basura de plantas	Streptomyces albus	Enfermedad de los trabajadores de fertilizantes
Harina de pescado	Harina de pescado	Pulmón de los trabajadores de harina de pescado
Pieles de zorro y astracán	Polvo de la piel	Pulmón de los peleteros
"Mezcla de Burdeos"	Solución de sulfato de cobre	Pulmón de los rociadores de viñas
Detergentes enzimáticos	Bacillus subtilis	Pulmón de los trabajadores de detergentes
Plásticos	Plásticos y colofonia	Pulmón de los trabajadores del plástico
Agua de lago contaminada	Pullaria	Pulmón de los tomadores de sauna
Fluidos, lubricantes	Aspergillus niger	Pulmón de los operarios de máquinas

Tabla I. Etiología de la alveolitis extrínseca

1.4. Inmunopatogenia.

Las partículas sensibilizantes deben reunir unas características físicas para poder alcanzar los alveolos pulmonares (tamaño de 1-3 micras, buena solubilidad y resistencia a la degradación enzimática). La presencia de estos antígenos genera una respuesta inmune, comenzando por el procesamiento y presentación por los macrófagos a los linfocitos CD4 y la generación de anticuerpos

precipitantes contra ellos (generalmente IgG). Los complejos Ag-Ac formados in situ activan la cascada del complemento. Como resultado de todo ello, los macrófagos segregan citoquinas y quimiocinas que inicialmente atraen a los neutrófilos y, en una fase más avanzada, a los linfocitos T y a los monocitos, produciéndose una alveolitis linfocítica (aumento de los CD8+ e inversión del cociente CD4+/CD8+ en las fases tempranas de la enfermedad. Contactos reiterados con el Ag conduce a la transformación de los macrófagos en células epitelioides y multinucleadas gigantes, y a la producción de granulomas no caseosos en el intersticio pulmonar, característicos de la fase subaguda de la enfermedad.

Si continúa el contacto con el antígeno se produce la formación de colágeno conduciendo al desarrollo de la fibrosis intersticial dispersa, fase crónica de la enfermedad.

1.5. Anatomía patológica.

En la **fase aguda** aparece inflamación alveolo-intersticial con importante predominio de neutrófilos, que se van sustituyendo por linfocitos, macrófagos activados y células plasmáticas.

En la **fase subaguda-crónica** son características la presencia de bronquiolitis obliterante, fibrosis y granulomas no caseosos.

1.6. Clínica.

La neumonitis por hipersensibilidad se considera una enfermedad dinámica con una amplia gama de manifestaciones clínicas. La concentración de antígeno, el tiempo de exposición y la frecuencia de ésta y la respuesta inmunitaria del paciente expuesto son factores que determinan las distintas manifestaciones clínicas. Básicamente, hay tres patrones de presentación:

Forma Aguda

Es consecuencia de una exposición al antígeno intermitente pero intensa. Aparece a las 4-6 horas de la exposición y se manifiesta como un cuadro seudogripal con fiebre elevada, escalofríos, mialgias, tos seca y malestar general. Si cesa la exposición antigénica, el cuadro clínico se resuelve espontáneamente en

unas 48 horas, reapareciendo cada vez que el sujeto se expone de nuevo. En la exploración física se suele objetivar crepitantes teleinspiratorios en ambas bases pulmonares. Una vez que el paciente se recupera, en los períodos intercríticos la exploración es rigurosamente normal.

Forma subaguda

Los contactos con el agente causal no son intensos pero sí prolongados. La clínica es más insidiosa que en la forma aguda, presentado febrícula, malestar general, astenia, pérdida de peso, tos productiva y disnea. Aparecen síntomas agudos esporádicos tras la exposición antigénica.

Forma crónica

Puede aparecer a partir de una forma subaguda progresiva o ser el resultado de una exposición a bajas concentraciones durante meses. Los síntomas son disnea de esfuerzo progresivamente creciente y tos. No suelen tener fiebre. La falta de relación con la fuente antigénica retrasa a menudo el diagnóstico.

En esta fase, la evitación del alérgeno no consigue la reversibilidad de la enfermedad.

1.7. Diagnóstico.

No existe una técnica definitiva para el diagnóstico de esta patología, por lo que es necesaria la combinación de un conjunto de ellas.

Historia clínica

La clave del diagnóstico en una historia clínica que sugiera una relación temporal entre un cuadro clínico compatible y ciertas actividades. De ahí que la historia clínica deba incluir información sobre la profesión, aficiones, sustancias que manipula y presentes en el medio laboral, así como tiempo de aparición y desarrollo de los síntomas.

La exploración física

En la fase aguda puede objetivar afectación del estado general y crepitantes inspiratorios bibasales. En la fase crónica pueden apreciarse acropaquias.

Laboratorio

En la fase aguda se detecta leucocitosis con neutrofilia, aumento de la Velocidad de Sedimentación Globular, Proteína C Reactiva y LDH.

Puede haber aumento de IgG total y el Factor Reumatoide.

Es típica la aparición de Aes precipitantes contra el agente causal (IgG) en el suero de estos pacientes, aunque la detección de éstos no implica necesariamente la existencia de enfermedad.

La gasometría arterial muestra en estos pacientes hipoxemia en reposo.

Pruebas cutáneas

Dan resultados muy dispares en función del material antigénico utilizado y de los criterios de positividad aplicados.

Pruebas de función pulmonar

Pueden estar dentro de los límites normales, aunque lo más frecuente es un patrón espirométrico restrictivo junto a una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Se puede encontrar un patrón obstructivo sobreañadido, en especial en la forma crónica de la enfermedad.

Radiografía de tórax y TC torácica

Estas dos pruebas de imagen ayudan al diagnóstico en el caso de sospecha clínica.

Los hallazgos radiológicos varían en función del estadio de la enfermedad. En la fase aguda puede mostrar infiltrados micronodulares bilaterales y áreas en "vidrio deslustrado". En la fase subaguda se puede apreciar un patrón reticulonodular difuso, y en la fase crónica pueden aparecer áreas quísticas llamado "pulmón en panal". Estas alteraciones afectan preferentemente a los lóbulos medio y superior.

La TAC de alta resolución es más resolutivo en las fases subagudas y crónicas. A medida que la enfermedad se cronifica se aprecia un enfisema, lesiones fibróticas e imagen en "vidrio deslustrado".

Pruebas de provocación

La provocación natural, exponiendo al sujeto al ambiente sospechoso, es más segura y preferible a la provocación en el laboratorio. Una prueba positiva implica la reproducción de la clínica, alteraciones analíticas y radiológicas 4 horas después de la exposición.

Lavado broncoalveolar

Es la prueba diagnóstica más sensible. Un líquido de lavado broncoalveolar normal excluye este diagnóstico. El perfil citológico, muy característico, consiste en un aumento notable del recuento total de células con un incremento muy llamativo del número de linfocitos, que tienen una morfología de activación, y presencia de células plasmáticas.

La coincidencia de una linfocitosis marcada y la presencia de mastocitos superior al 1%, es sugerente de Alveolitis Alérgica Extrínseca.

La biopsia pulmonar

Será necesaria cuando el diagnóstico sea dudoso, a pesar de los estudios mencionados.

Criterios diagnósticos

Lacasse et al demuestran que la presencia de seis criterios exclusivamente clínicos y de laboratorio tiene un valor predictivo positivo del 98% en los sujetos que presentan AAE., por lo que propone que estos criterios sean suficientes para el diagnóstico de esta patología.

Criterios clínicos de Lacasse:

- Exposición a un agente causal conocido
- Episodios recurrentes de síntomas
- Desarrollo de síntomas entre las 4-8 horas de la exposición
- Pérdida de peso
- Crepitantes
- Precipitinas en suero

1.8. Pronóstico.

En la **fase aguda** es habitual la completa recuperación del paciente si se evita el contacto con el agente causal.

En la **fase subaguda o crónica** suele haber un empeoramiento progresivo aún evitando la exposición al antígeno, evolucionando a enfisema o fibrosis pulmonar.

1.9. Profilaxis y tratamiento.

El diagnóstico precoz y la evitación del agente causal constituyen el mejor tratamiento. En las **formas agudas** de la enfermedad puede ser la única recomendación.

En las **fases subagudas y crónicas** se aconseja generalmente el uso de corticoides sistémicos (prednisona), que van a mejorar los síntomas y las pruebas de función respiratoria. No se ha llegado a un acuerdo sobre el momento idóneo para introducir los corticoides, que podría ser en el momento del diagnóstico o una vez valorada la evolución de la enfermedad.

El empleo regular de mascarillas de protección respiratoria mejora los síntomas, previene la clínica y reduce los anticuerpos circulantes. Pero hay que tener en cuenta que la protección que proporcionan las mascarillas no es completa, por lo que es necesaria la supervisión estrecha de estos pacientes.

Se han empleado agentes citotóxicos como ciclofosfamida, ciclosporina y azatioprina, en el tratamiento de los cuadros progresivos y refractarios.

2. EOSINOFILIAS PULMONARES Y ASPEGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Son un grupo de enfermedades caracterizadas por la infiltración del parénquima pulmonar por eosinófilos. La eosinofilia periférica es un rasgo usual. Es característico de estas enfermedades la repuesta espectacular al tratamiento con corticoides, con resolución sin secuelas. Según la etiología, clínica y patrón radiológico se pueden caracterizar entidades bien definidas. El diagnóstico se basa en la historia clínica, radiología y eosinofilia alveolar y/o periférica.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica:

2.1. Concepto y etiología.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ASPA) surge de una reacción inmune compleja en el bronquio y parénquima pulmonar, en respuesta a los antígenos de *Aspergillus fumigatus* que colonizan la vía aérea. Esta reacción inmune combina dos tipos de hipersensibilidad: tipo I y tipo 111 (mediadas por IgE e IgG).

Los hongos del género *Aspergillus* son ubicuos. Crecen en la materia orgánica en descomposición y sus esporas se encuentran en el aire. La especie más implicada en la patología humana es *A. fumigatus*.

También parecen influir factores genéticos, presentado mayor susceptibilidad individuos HLA-DR2, DRS.

La ASPA ocurre fundamentalmente en adultos con asma preexistente y en hasta el 7.8% de los pacientes con Fibrosis Quística, y se caracteriza por asma, tos productiva, infiltrados pulmonares recurrentes, bronquiectasias centrales y eosinofilia en sangre y esputo.

2.2. Manifestaciones clínicas.

Suele tratarse de pacientes atópicos, y habitualmente padecen asma bronquial desde años antes del diagnóstico. La sintomatología más característica consiste en episodios recurrentes de tos y disnea con síntomas sistémicos, como malestar, fiebre, cefalea y anorexia. Más de la mitad de los pacientes tienen expectoración y eliminan trozos de tapones de moco de color marrón, que contienen micelios de *Aspergillus*. La exploración física puede mostrar dedos en palillo de tambor a consecuencia de las bronquiectasias, y la fibrosis es responsable de la auscultación de crepitantes y la presencia de signos de cor pulmonale.

2.3. Exploraciones complementarias.

Pruebas cutáneas

Se realizará la prueba cutánea por punción (prick-test), utilizando pruebas intracutáneas en los casos en que la anterior no sea valorable. La respuesta clásica es dual, con una reacción inmediata a los 20 minutos, que se produce en casi todos los pacientes, y otra tardía a las 4-8h.

Precipitinas

Son anticuerpos precipitantes del tipo IgG, habitualmente. Son más frecuentes en los brotes agudos y pueden disminuir por el tratamiento con corticoides.

IgE total: Suele estar muy elevada en las fases agudas. Puede disminuir en los períodos intercríticos y tras el tratamiento con corticoides, pero no baja de 1000 ng/ml.

Inmunoglobulinas específicas frente a *Aspergillus*

Se detectan niveles de IgG específica total más elevados que en otros pacientes sensibilizados a *Aspergillus*. La IgE específica suele estar elevada, y se correlaciona con la IgE total.

Hemograma

Suele observarse una eosinofilia elevada, particularmente en los brotes agudos.

Lavado broncoalveolar

Se detectan cifras de IgE e IgA específicas mayores que las séricas. La IgG específica y la IgE total están presentes en las mismas concentraciones que en suero.

Estudio de esputo

En las fases agudas es habitual encontrar eosinofilia. La presencia de *Aspergillus* no es diagnóstico, ni un resultado negativo descarta la enfermedad, pero debe realizarse para identificar la especie implicada y poder hacer los estudios inmunológicos con los antígenos adecuados.

Radiología

Muestra infiltrados pulmonares, atelectasias subsegmentarias o lobares, bronquiectasias de predominio en lóbulos superiores y cavitaciones. En estadias finales mostrará, además, fibrosis pulmonar y neumotórax.

TAC de alta resolución

Es más sensible que la radiografía de tórax para la detección de infiltrados y bronquiectasias, describiéndose éstas como cilíndricas.

En cuanto a la función pulmonar, en todos los pacientes se detecta una reducción significativa de FEV1.

Broncoscopia y biopsia pulmonar

Es útil en pacientes que presentan formas atípicas de la enfermedad. Es diagnóstica si se observan impactaciones de moco, con una mucina alérgica e hitas de moco colonizando el moco.

2.4. Diagnóstico.

El diagnóstico de la ABPA se basa en los criterios diagnósticos de Rosenberg y Cols.

Criterios mínimos esenciales:

- Asma
- Hipersensibilidad cutánea inmediata a *Aspergillus*
- IgE sérica total elevada (>1000ng/ml)
- IgE y/o IgG séricas anti-*Aspergillus* positivas a concentraciones elevadas (> 2 veces el título en pacientes asmáticos)
- Bronquiectasias proximales o centrales

Criterios adicionales:

- Infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax
- Precipitinas positivas
- Eosinofilia en sangre.

En los **pacientes con fibrosis quística**, muchos de los criterios diagnósticos son comunes a su enfermedad, por lo que se han propuesto **criterios específicos** para estos pacientes:

- Deterioro clínico
- Hipersensibilidad inmediata a *Aspergillus fumigatus*
- IgE total en suero > 1000 KU/l
- Precipitinas frente a *A. fumigatus*
- Radiografía de tórax anormal.

2.5. Historia natural y curso clínico de la enfermedad.

Se han descrito cinco estadios evolutivos en la ASPA, aunque no se desarrollan necesariamente de forma secuencial.

En el **estadio I o de fase aguda**, concurren todos los criterios esenciales diagnósticos de la ASPA, añadiendo fiebre, dolor torácico y expectoración de tapones mucosos.

En el **estadio II o fase de remisión**, desaparecen los infiltrados pulmonares y se normaliza la IgE total durante, al menos, seis meses. El paciente se encuentra asintomático/asma estable.

En el **estadio III o fase de exacerbación**, aparece después de la remisión que sigue al tratamiento con la prednisona. Aparecen los infiltrados pulmonares, aumenta la IgE sérica total y reaparecen algunos o todos los criterios del estadio I.

En el **estadio IV o de asma corticodependiente**, en el que el tratamiento con prednisona se hace absolutamente necesario. Su interrupción trae como consecuencia la aparición de nuevos infiltrados pulmonares y un aumento de la concentración de IgE sérica total.

El **estadio V o final** se caracteriza por la instauración de grandes lesiones pulmonares fibrocavitarias y bronquiectasias extensas, con una clínica de disnea grave y cianosis.

2.6. El diagnóstico diferencial de la ABPA.

Debería plantearse con todas aquellas entidades clínicas que conlleven alguno de los siguientes datos analíticos y/o radiográficos: eosinofilia en sangre, infiltrados fijos o transitorios en la radiografía de tórax, IgE total persistentemente elevada y bronquiectasias.

La eosinofilia en sangre puede aparecer en el asma, alérgica y no alérgica.

Las neumonías eosinofílicas, agudas y crónicas, se asocian también con eosinofilia en sangre periférica. Sin embargo, las bronquiectasias y los tapones de moco no son propios de las neumonías eosinofílicas y sí de la ABPA.

La granulomatosis alérgica de Churg-Strauss es una vasculitis asociada con eosinofilia en sangre, infiltrados pulmonares, IgE total elevada y granulomas perivascuales. No obstante la afectación sistémica propia de cualquier vasculitis, hará fácil el diagnóstico diferencial.

Las infestaciones parasitarias pueden cursar también con eosinofilia e infiltrados en la radiografía de tórax.

En ocasiones, los individuos asmáticos pueden presentar infiltraciones pulmonares que hagan necesario excluir neumonías bacterianas o víricas, linfomas, sarcoidosis o tuberculosis. En esta última enfermedad, al igual que en la ABPA, se ven afectados, preferentemente, los lóbulos superiores. Unos pocos pacientes pueden mostrar infiltrados pulmonares persistentes en los bronquios proximales, lo que algunos autores llaman forma localizada de ABPA.

La concentración de IgE sérica total puede estar marcadamente elevada en los niños y adolescentes con dermatitis atópica, sobre todo si, además, padecen de asma, y en inmunodeficiencias tales como el síndrome de Wiskott-Aldrich o el síndrome de hiper-IgE.

2.7. Pronóstico.

El pronóstico a largo plazo es bueno en general, pero los pacientes con asma refractaria y destrucción bronquial pueden presentar obstrucción permanente al flujo aéreo y/o restricción grave.

2.8. Tratamiento.

El tratamiento de la ABPA depende de la gravedad y del estadio de la enfermedad. El seguimiento clínico de la IgE sérica total y del funcionalismo pulmonar es obligado y de máxima importancia.

Los corticoides orales siguen siendo la principal vía de tratamiento farmacológico.

Los fármacos fungicidas sólo constituyen una terapia a los corticoides y no deben ser considerados como un tratamiento etiológico.

El tratamiento más efectivo en la fase aguda son los corticoides, durante 6-8 semanas, comenzando por 0.5mg/ Kg/ día durante las dos primeras semanas y reduciendo la dosis progresivamente. Los pacientes en estadio IV, con un asma corticodependiente, es necesario establecer la dosis mínima para su control, además de tratamiento preventivo para la osteoporosis. En el estadio V los corticoides resultan ineficaces, apareciendo infecciones recurrentes. El tratamiento con itraconazol permite reducir la dosis de corticoides y la tasa de exacerbaciones.

3. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

3.1. Introducción.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos heredados del sistema inmune que predisponen a sufrir mayor número de infecciones y de mayor gravedad, así como enfermedades autoinmunes y tumores malignos. En las inmunodeficiencias secundarias, el sistema inmunitario es inicialmente normal, pero está alterado a consecuencia de un proceso concomitante. Las hereditarias, en comparación con las adquiridas, son infrecuentes. Se clasifican en déficit de la inmunidad humoral o de anticuerpos, déficit celular o combinado cuando afecta a ambas. También puede haber defectos de la inmunidad innata, de la capacidad de fagocitosis y del complemento.

Hay datos que nos pueden hacer sospechar una inmunodeficiencia como son los antecedentes familiares, retraso en el crecimiento o falta de ganancia de peso en los niños, infecciones de repetición (8 o más otitis en el mismo año, 2 o más sinusitis o neumonías en el mismo año), falta de respuesta al tratamiento antibiótico o necesidad de antibioterapia intravenosa, abscesos cutáneos o viscerales o persistencia de aftas bucales más allá del año de edad. Un conocimiento básico de las inmunodeficiencias es básico para el alergólogo. Es frecuente que los pacientes con trastornos alérgicos se quejen de infecciones de repetición que en la mayoría de casos son atribuibles a síntomas alérgicos y no infecciosos. Pero algunos pueden sufrir una inmunodeficiencia. Tampoco es infrecuente que pacientes con infecciones de repetición sean derivados a la consulta de un alergólogo para descartar la condición alérgica o bien, por síntomas cutáneos.

3.2. Inmunodeficiencia primaria de anticuerpos.

Constituye el tipo más frecuente de inmunodeficiencias primarias, aproximadamente el 50%. Se producen por alteraciones, a distintos niveles, en el desarrollo y diferenciación de las células B.

Los pacientes con IDP de anticuerpos suelen estar libres de síntomas hasta los 8-9 meses, cuando los niveles de anticuerpos maternos decrecen.

La característica fundamental de estos pacientes es una susceptibilidad aumentada a la infección, particularmente por H. Influenzae y S.pneumoniae. Las infecciones más frecuentes se localizan en las vías respiratorias altas y bajas (sinusitis, otitis, neumonía) y a nivel gastrointestinal. Normalmente, estos pacientes no presentan problemas con infecciones por hongos o virus.

A diferencia de lo que sucede en las inmunodeficiencias de células, los pacientes con inmunodeficiencias por anticuerpos no suelen tener retraso en el crecimiento.

En las IDP de anticuerpos se observa una mayor incidencia de neoplasias, aunque son menos frecuentes que en las inmunodeficiencias celulares.

Los fenómenos y enfermedades autoinmunes son frecuentes en este tipo de pacientes.

Inmunodeficiencia común variable:

Es una IDP de anticuerpos. Se trata de una enfermedad heterogénea que se caracteriza por niveles bajos de inmunoglobulinas y una producción defectuosa de anticuerpos específicos. Es la segunda IDP más frecuente y tiene una prevalencia de 1:25000 en raza caucásiana. La mayoría de los casos son esporádicos.

La mayoría de pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV) comienzan con los síntomas en la tercera década de la vida (25 años). Las infecciones más frecuentes son las respiratorias: otitis recurrente, sinusitis crónica y neumonía de repetición, con aparición frecuente de bronquiectasias.

La mitad de los pacientes presentan afectación gastrointestinal, con malabsorción y diarrea crónica.

Las alteraciones autoinmunes aparecen en el 20% de los pacientes (endocrinopatías, alteraciones hematológicas, síndrome de Guillain-Barré o artritis reumatoide).

Las neoplasias afectan al 10% de los pacientes, sobre todo en la quinta década de la vida y localizadas a nivel del tracto gastrointestinal y tejido linfoide.

Una característica particular es la aparición de granulomas no caseificantes que infiltran distintos órganos y que pueden confundirse con sarcoidosis.

Evaluación:

Hemograma y fórmula diferencial. Permite conocer el número de neutrófilos, linfocitos y plaquetas.

Determinación cuantitativa de inmunoglobulinas séricas (IgA, IgM, IgG, IgE). El resultado debe ser evaluado en el contexto de la clínica y edad del paciente.

Otros estudios: Cuantificación de células B, estudios para alteraciones genéticas conocidas.

Una vez hecho el diagnóstico, se requieren estudios posteriores según el cuadro clínico y según la evolución: test de función pulmonar, cultivos de esputo, TAC de tórax y/o abdomen, examen parasitológico y cultivo de heces, endoscopias digestivas, test de función hepática, ecografías, hemogramas, estudios para descartar neoplasias y enfermedades autoinmunes, etc.

Tratamiento:

Las opciones terapéuticas son: Curativa (trasplante de médula ósea, terapia génica), sustitutiva (gammaglobulina) y terapia anti-infecciosa.

La terapia de sustitución con gammaglobulina sigue siendo el tratamiento de elección. La gammaglobulina es IgG policlonal, obtenida de donantes. La vía de administración clásica y más frecuente de la gammaglobulina (IG) es la intravenosa (IV), aunque en los últimos años se está implantando la vía subcutánea.

En general, para la vía intravenosa, se recomienda iniciar con 400-600 mg/kg cada 3-4 semanas.

Se ha comprobado que la IGIV reduce el número y gravedad de las infecciones, impide la progresión de la enfermedad pulmonar y reduce la incidencia de neumonía.

Los efectos adversos de la IGIV, en el tratamiento, son generalmente poco frecuentes, leves y transitorios. El más frecuente es la cefalea, seguida de dolor de espalda, escalofríos, fiebre, opresión torácica y dificultad respiratoria, que ceden normalmente con AINE, antipiréticos o reducción de la velocidad de infusión.

3.3. Inmunodeficiencias celulares.

La sintomatología de las inmunodeficiencias celulares se manifiesta ya en los primeros meses de la vida, puesto que las células T no pueden ser suplidadas por la madre.

Los patógenos implicados suelen ser oportunistas. Habitualmente se trata de bacterias que se replican intracelularmente (micobacterias o salmonella), virus (sobre todo herpesvirus) o

protozoos. Los hongos también representan un grupo importante en estos pacientes.

Los tumores son más frecuentes que en las IDP de anticuerpos, mientras que las enfermedades autoinmunes no constituyen una afección relevante en esta ID.

En las ID celulares, la pérdida de peso y la diarrea crónica son mucho más frecuentes que en las ID por anticuerpos.

En muchas ocasiones requieren pruebas especializadas o análisis genéticos para su diagnóstico.

3.4. Inmunodeficiencias combinadas.

Los pacientes con inmunodeficiencias combinadas severas (IDCS) tienen una ausencia total de inmunidad específica y están expuestos a la mayor variedad de patógenos. Estos niños suelen presentar diarreas y retraso en el crecimiento. La posibilidad de IDCS es una emergencia médica, dado que estos niños pueden sufrir una infección fatal en cualquier momento. El tratamiento definitivo es el trasplante de médula ósea.

Hay una amplia variedad de déficits combinados menos graves. Destacan el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Di George, la Ataxia-telangiectasia, el síndrome de Hiper IgM. etc. El tratamiento es sintomático con antibióticos e inmunoglobulinas. En muchos de estos trastornos se ha empleado el trasplante de médula.

Si sospechamos un déficit celular o combinado está justificado realizar una evaluación completa de la función inmune.

3.5. Trastornos de fagocitosis.

Se pueden presentar en forma de infecciones graves fúngicas y piogénicas de vías respiratorias superiores, cutáneas, viscerales y bucales. La enfermedad granulomatosa es el defecto fagocitario más frecuente. El tratamiento es con profilaxis antibiótica y fúngica, citoquinas {IFN- γ } en caso de enfermedad granulomatosa crónica.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. GÓMEZ E., et al. (2007), «Alveolitis alérgica extrínseca», en Miranda A (coord.), *Manual de alergología*, Málaga, Glaxo SmithKline, pp. 309-319.
2. FRINK JN., et al. (1998), «Hypersensitiviti pneumonitis», en *Middelton 's Allergy: Principies and practice*, St Louis, Mosby, pp. 994-1004.
3. BRASÓ JV. (2003), «Aspergillosis broncopulmonar alérgica», en Brasó JV y Jorro G, *Manual de alergia clínica*, Barcelona, Masson, pp. 323-331.
4. CARRILLO T. et al. (2003), «Neumonitis por hipersensibilidad», en *Patología respiratoria ocupacional*, Madrid, Ed. Emisa, pp. 519-540.
5. CARRILLO T., et al. (2007), «Neumonitis por Hipersensibilidad», en Peláez A, Dávila IJ (eds), *Tratado de alergología*, Madrid, Ergón, pp: 755-771.
6. STEVENS DA., et al. (2000), «A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis», *N Engl J Med* 342: 756-762.
7. CIMBOLLEK S. et al. (2003), «Inmunodeficiencias primarias», en Brasó JV y Jorro G (coord), *Manual de alergia clínica*, Barcelona, Masson, pp. 475-490.

Capítulo 12. Patología alergológica ocupacional

Juan Antonio Pagán Alemán,
FEA Alergología Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca.

1. INTRODUCCIÓN

Por razones fáciles de comprender, los síntomas alérgicos causados por el trabajo afectan sobre todo al aparato respiratorio y a la piel. Las sustancias que ocasionan esta patología se encuentran en el polvo que se mezcla con el aire en forma de finas partículas o vapor; también ocurre con las sustancias sólidas o líquidas que entran en contacto con la piel. Por ello, el 90% de las alergias profesionales son eczemas, urticarias o afecciones de las vías respiratorias, sobre todo rinitis y/o asma bronquial. A continuación se citan entre otros, algunos tratados para estudiar ampliamente cada profesión o alérgeno. Obviamente, se trata solo de una aproximación sumariada, ya que serían necesarios cientos o miles de páginas para tratar a fondo este tema^{1,2,3}

En este capítulo vamos a resumir las patologías profesionales más importantes en cuanto a su frecuencia, lo cual incluye asma bronquial y/o rinoconjuntivitis, urticaria y eccema de contacto profesional. No cabe duda del interés que suscitan la bronquitis eosinofílica, la neumonitis por hipersensibilidad, el síndrome del edificio enfermo, el síndrome químico múltiple, el síndrome tóxico por inhalación de polvo orgánico y otras patologías ocupacionales, pero la limitación del espacio nos obliga a centrarnos en las más frecuentes.

2. ASMA PROFESIONAL

2.1. Definición y clasificación.

El *asma profesional* (AP) se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por disminución variable de las vías aéreas ocasionada por la exposición de ese paciente a los agentes específicos de su profesión, encontrándose el paciente asintomático fuera del lugar de trabajo⁴. Hay que matizar las diferencias entre este tipo de asma bronquial (AP) y el *asma exacerbado en el trabajo* (AET}. En este último, la enfermedad es de causa común, empeorando o manifestándose en su trabajo. La etiología del AET es generalmente irritativa o por alergia a neumoalérgenos ambientales como pólenes, epitelios de animales domésticos, ácaros, hongos de

ambiente, estímulos físicos, etc. El AET se exagera en su trabajo por irritabilidad bronquial y se diferencia del anterior porque en este último, el paciente tiene crisis de asma fuera de su trabajo al inhalar mohos ambientales, pólenes, pelos de animales, humos del tabaco, gases de pinturas irritantes, dióxido de azufre, cloro, amoníaco, etc. En este caso, todo el estudio alérgico relacionado con su trabajo resulta negativo. El asma profesional ha sido infravalorado anteriormente, pero hoy tiene mucha trascendencia a nivel clínico-asistencial, social, económico y legal⁵.

2.2. Patogenia.

La patogenia del AP no difiere de la producida en otros tipos etiológicos de asma bronquial. En función de su mecanismo, el asma bronquial profesional producido por mecanismo inmunológico se caracteriza por requerir un periodo de latencia variable entre la exposición al alérgeno y la aparición de síntomas asmáticos por mecanismo inmune o plausiblemente inmune. El *asma bronquial no inmunológico* está inducido por irritantes, como sucede con el *síndrome de disfunción de las vías respiratorias* (RADS). Para ambos, no existe periodo de latencia entre la exposición a la sustancia concreta y la aparición del cuadro clínico.

2.3. Prevalencia.

Estamos ante la enfermedad respiratoria más frecuente en los países industrializados. La prevalencia depende mucho de los lugares donde se analice, de la metodología y rigurosidad del estudio, del tipo de industria, de las propiedades físico-químicas de la sustancia, del nivel y duración de la exposición, de los factores personales, de la higiene industrial, etc. Según los distintos trabajos analizados⁶, varía desde el 5 al 19% de los asmas bronquiales y, en España, las medias estadísticas oscilan entre un 3 y un 7%, dependiendo de la bibliografía consultada.^{7,9}

2.4. Agentes causantes.

Se han descrito más de 300 agentes etiológicos en el lugar de trabajo capaces de inducir asma ocupacional y esta lista continúa aumentando tras la introducción de nuevos materiales y sustancias

en la industrias. Se citan a continuación las sustancias y profesiones que producen esta patología entre otras:

- Acrilatos: manipuladores de adhesivos
- Aminas: manipuladores de lacas
- Anhídridos: plásticos y resinas epoxi
- Proteínas animales: veterinarios y manipuladores de animales
- Cereales: panaderos, molineros, etc.
- Cloramina-T: personal de limpieza
- Medicamentos: personal sanitario, de la industria sanitaria, etc.
- Tintes: trabajadores textiles, de curtidos, peluquería, etc.
- Enzimas: detergentes, panaderos, farmacéuticos, etc.
- Formaldehído y Glutaraldehído: personal de hospital
- Caucho: construcción, gomas, etc.
- Isocianatos: pintores, plásticos, espumas aislantes, etc.
- Látex: personal sanitario, limpieza, etc.
- Metales: soldadores, construcción, etc.
- Persulfatos: peluquería, panadería, etc.
- Serrín: carpintería, forestales, etc.
- Pescados y Mariscos: pescadería, plantas procesadoras de pescado, etc.

Todas estas sustancias pueden ser clasificadas tanto por el tamaño de sus moléculas como por su inmunopatogénesis. Las sustancias de alto peso molecular son habitualmente proteínas que estimulan por sí solas la síntesis de IgE. Los agentes de bajo peso molecular actúan como haptenos, necesitando unirse a un *carrier* así, formando el antígeno completo, estimulan la producción de IgE específica. En otros casos, la patogenia inmunológica no está clara. Los alérgenos de alto peso molecular incluyen, entre otros, cereales, epitelios de animales, vegetales, maderas, alimentos, látex, enzimas, etc. Los alérgenos de bajo peso molecular comprenden, entre otros, isocianatos, resinas epoxi, anhídridos, aldehídos, aminas, acrilatos, tintes y colorantes, metales, medicamentos, humos de soldadura, etc.

2.5. Sintomatología.

Es similar a la de otros tipos de asma bronquial, comenzando en la mayoría de casos por rinoconjuntivitis. La obstrucción

aguda se produce por contracción brusca de la musculatura lisa bronquial. Las respuestas tardías, están asociadas a un aumento de las células inflamatorias y al edema de la pared, que a veces se mantiene aunque el paciente no esté expuesto a sensibilizantes. El AP tiene algunas peculiaridades que lo distinguen en la mayoría de los casos de otros tipos de asma bronquial: Afecta sobre todo a personas adultas. A menudo está causado por un agente único. Se puede medir y controlar la exposición ambiental de los pacientes afectados. Se puede determinar cuándo se inicia la sensibilización subclínica y cuándo aparece la enfermedad. Se puede efectuar un seguimiento clínico funcional e inmunológico de los pacientes, tanto si cesa la exposición como si continúan expuestos. Se puede estudiar el efecto de los fármacos en la evolución de la enfermedad, etc.

2.6. Diagnóstico.

La historia clínica en este tipo de patología debe recoger con detalle, entre otros, la actividad laboral, relación temporal entre exposición y clínica, duración e intensidad de los síntomas, antecedentes atópicos, sustancias manipuladas y/o posiblemente implicadas, etc. En este sentido, existen cuestionarios protocolizados para cada profesión donde se recogen los antecedentes personales y familiares alérgicos, el tiempo de trabajo en la empresa, los lugares en que ha ejercido su trabajo, los síntomas concretos que padece y en qué zonas de la empresa hay cambios sintomáticos. Asimismo, cabe valorar el grado de mejoría experimentado en su domicilio, a qué hora comienza la mejoría desde el final de la jornada de trabajo, en qué época del año está peor, que aficiones tiene y cuando las realiza, cómo se encuentra los fines de semana, en vacaciones, etc. También hay que valorar la localización geográfica del centro de trabajo a la hora de establecer alergia a posibles neuroalergenos ambientales no profesionales como pólenes, ácaros, pinturas, maderas, mohos, etc.

Con independencia de lo anterior, es necesario confirmar el asma bronquial mediante la exploración física del paciente con presencia de broncoespasmo a la auscultación pulmonar, así como los síntomas por la propia inspección física como el tiraje, la dificultad en la respiración con el tiempo de espiración y/o inspiración alargado, etc. Los tests *in vitro* aclaran el diagnóstico en la mayoría

de los casos, la determinación de IgE sérica específica, la citología de esputo para determinar el número de eosinófilos mediante la expectoración del paciente, o la técnica de esputo inducido.

En los pacientes con función pulmonar normal e historia sugestiva de asma bronquial, se puede realizar una espirometría basal y si se precisa, tras broncodilatadores. Si estos datos resultan normales, entonces se realizan tests de provocación bronquial inespecífica con histamina, metacolina, carbacol, acetilcolina, AMP (monofosfato de adenosina), manitol, etc. De todos ellos, el más utilizado es el test de metacolina por sus escasos efectos secundarios, bajo costo, amplias referencias de utilización en publicaciones nacionales e internacionales, etc. Los antecedentes de infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares recientes contraindican esta prueba, el adenoma de próstata y el glaucoma pueden empeorar con el uso de sustancias colinérgicas.

Los tests de hiperreactividad bronquial inespecífica, esputo o esputo inducido, tienen valor sobre todo mientras persiste la exposición bronquial al alérgeno en su profesión. Con ellos se puede ver la variación en el trabajo comparándolos con las bajas laborales. La respuesta en el aumento de los eosinófilos y neutrófilos en esputo mientras se está trabajando sugiere que se trata de un asma bronquial que empeora en el trabajo.

El diagnóstico se inicia con las pruebas anteriores y continúa con pruebas alérgicas cutáneas específicas. Hablamos de utilizar las sustancias sospechosas de producir asma bronquial a concentraciones progresivas ya determinadas y protocolizadas en "prick test" y si procede -aunque esto es así en muy pocos casos, intradermorreacción. Cuando los agentes son de alto peso molecular y por mecanismo IgE mediado, pueden confirmar el diagnóstico. Sin embargo, en una gran parte de los casos, al llegar a este punto, nos encontramos que este estudio es negativo debido a que los alérgenos ocupacionales son de bajo peso molecular, o el mecanismo implicado en ese paciente con asma bronquial presumiblemente alérgico no está mediado por IgE. Estamos en este punto ante un diagnóstico etiológico impreciso en cuanto a su profesión.

La función pulmonar se puede monitorizar en el trabajo mediante aparatos simples que miden el pico flujo (p/f o *peak flow*), o utilizando otros aparatos más sofisticados que miden la función pulmonar dentro y fuera del trabajo sin que el paciente pueda ver en cifras los resultados o necesite apuntar las medidas. En el contexto de la medicina legal, esta técnica plantea dificultades periciales, ya que es susceptible de manipulación por voluntad del paciente. De este modo, su utilidad práctica ha sido muy discutida, por ejemplo cuando estamos ante un tribunal médico. Sí hasta aquí, no hemos a un diagnóstico etiológico preciso, el protocolo habitual incluye una prueba de provocación bronquial específica (PPBE, convencionalmente denominada prueba *Go/d*) con las sustancias sospechosas, sobre todo en los casos de inutilidad por incapacidad profesional.

La PPBE viene a ser la prueba de referencia para el diagnóstico del asma bronquial ocupacional. Está indicada, entre otros casos, cuando hay sospecha de que el alérgeno responsable tiene un peso molecular bajo y no se puede demostrar mecanismo inmunológico alguno, cuando hay necesidad de demostración a efectos legales, cuando el paciente no puede volver al trabajo por tener la espirometría basal baja, cuando en el trabajo se han producido reacciones asmáticas graves, para el estudio de nuevos agentes sensibilizantes, para estudios epidemiológicos, etc. Para realizar esta prueba, el paciente tiene que estar ingresado en un hospital que cuente con medios técnicos y recursos humanos adecuados, así como con medicación pertinente para tratamiento en caso de reacción adversa severa. La PPBE está contraindicada durante el embarazo, cuando hay accidentes vasculares registrados en los últimos 6 meses, en hipertensos no controlados, cuando hay antecedentes de patologías cardíacas graves u otras enfermedades que la contraindiquen. Resulta necesario suspender los corticoides inhalados, teofilinas y cromonas 48 horas antes. Los antileucotrienos y corticoides sistémicos no se deben tomar los 7 días previos y los agonistas beta se tienen que suspender 24-48 horas antes. En caso de que el paciente los necesite para tratar una crisis aguda de asma bronquial, tomará la medicación precisa y se pospondrá la PPBE.

Para realizar la PPBE, el paciente debe estar estabilizado con un FEV₁ normal o superior al 70%. La función pulmonar se debe monitorizar 24 horas antes para controlar y reflejar las posibles fluctuaciones espirométricas previas a la provocación bronquial. En la PPBE hay que comenzar siempre administrando un placebo. El objetivo es conseguir que tras la inhalación de la sustancia sospechosa a dosis progresivamente crecientes, se reproduzca la reacción asmática de una manera controlada⁹. Los métodos en la PPBE varían en función de la sustancia a estudiar (Fig. 1) y en este sentido tenemos:

A. Sustancias hidrosolubles:

- Se prepara en un laboratorio experimentado el extracto acuoso para la PPBE, habitualmente a 10-20 mg/ml. Con este extracto, se practica una prueba cutánea en "prick test" al paciente.
- Se realizan diluciones y "prick test" a 1/10, 1/100, 1/1.000, 1/10.000, etc.
- Se comienza la provocación bronquial específica (PPBE) la dilución específica protocolizada para cada paciente.
- Se inhala esta solución mediante un nebulizador 2 minutos, midiendo la FEV₁ inmediatamente y a los 10 minutos, u otro tiempo si procede. (Figura 1)
- Se continúa la provocación bronquial siguiendo el protocolo pautado.



Figura 1. Test de provocación bronquial específico con sustancias hidrosolubles (J A Pagán)

B. Polvos no hidrosolubles:

- Se produce una nube de polvo del alérgeno mezclado con lactosa.
- Se utiliza una cámara cerrada de inhalación.
- Generalmente se comienza respirando 1 minuto.
- Se suele terminar respirando 15-30 minutos.

Como opción alternativa se puede utilizar una mascarilla facial conectada a un cilindro en circuito cerrado y comprobando la concentración de partículas.

C. Gases o vapores:

- Se mezcla una cantidad conocida de gas con otra conocida de aire.
- Se aumenta la concentración del gas al que se expone el paciente, monitorizando la secuencia de síntomas y la medición espirométrica.

En cuanto al grado de exposición a la sustancia que provoca la hiperreactividad bronquial, hay que valorar la dosis que inhala el paciente para discernir si el efecto es sensibilizante o irritante. Para ello, utilizamos el control de valores límites ambientales VLA (Valor Máximo de Exposición de corta duración a los 15 minutos y larga duración a las 8 horas diarias). Estos datos están recogidos en el listado de la *Agencia de Seguridad Europea en el Trabajo*.

En la monitorización y seguimiento tras a exposición a la PPBE, el método más fiable viene a ser la medición del FEV₁. Este se realiza cada 10 minutos la primera hora, cada 60 minutos las ocho horas siguientes, después cada 24 horas, y si procede en casos poco frecuentes, se realizan mediciones posteriores. Se considera positiva una caída del FEV₁;,:20%

Los tipos de respuesta son:

- Inmediata cuando la caída del FEV₁ tiene lugar a los 10-20 minutos, en la mayoría de los casos, en algunas puede retardarse.
- Tardía cuando la caída del FEV₁ ocurre a las 3-8 horas, incluso más retardada.
- Dual cuando las respuestas inmediata y tardía son positivas.

La figura 2 resume el diagnóstico del asma profesional110 siguiendo a Bernstein y colaboradores.



Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el asma profesional110

2.7. Pronóstico.

El asma profesional habitualmente mejora al cesar la exposición de la sustancia que lo ocasiona. Las revisiones del paciente deben programarse de forma periódica, aunque cese en el trabajo que le ocasiona la enfermedad. En este sentido debe acudir a la consulta cada 6 meses los dos primeros años y posteriormente una vez al año. También deben valorarse los datos obtenidos de la anamnesis en el momento de la revisión, la exploración clínica y la espirometría basal. En algunos casos, si procede, se realizarán pruebas de provocación bronquial inespecífica, citología de esputo o esputo inducido, óxido nítrico exhalado, etc.

Ocasionalmente el asma ocupacional puede convertirse en persistente tras el cese de la actividad laboral. Ello está en función de varios factores, entre ellos los años que ha permanecido el paciente en ese trabajo, el tiempo de exposición, duración de

los síntomas, etc. También depende de la gravedad del asma, cumplimiento de las recomendaciones ambientales para evitar la inhalación de irritantes y de la sustancia responsable, así como del seguimiento correcto del tratamiento farmacológico, etc.

2.8. Tratamiento.

Desde el punto de vista farmacológico, el tratamiento es similar al de otros tipos etiológicos de asma bronquial. La utilización de fármacos depende de la gravedad del asma y del nivel ambiental de alérgenos profesionales que respire el paciente, así como de la intensidad o grado de sensibilización que padezca y de las medidas ambientales de prevención utilizadas. En el caso de panaderos u otros profesionales esta indicada la inmunoterapia específica comercial con harinas, polvos de cereales, etc. Es preciso reubicar al paciente en otro puesto de trabajo para evitar el contacto con el alérgeno. Si está producido o exacerbado por agentes irritantes, hay que reducir su nivel y utilizar mascarilla, gafas envolventes, etc. Si no mejora con las medidas preventivas, hay que valorar la posibilidad de solicitar la incapacidad laboral total para ese trabajo.

3. RINOCONJUNTIVITIS PROFESIONAL

Se define como la inflamación de la mucosa nasal y/o conjuntival tras la exposición a partículas inhaladas específicas de su trabajo. Entre las características más sobresalientes destaca su prevalencia, la cual es unas tres veces mayor que la del asma laboral, con el que se asocia en un 70-80% de los casos. En cuanto a la etiología, hay descritas más de 300 sustancias que la desencadenan y cada día se descubren nuevos agentes sensibilizantes. Los grupos de mayor riesgo son los panaderos, pasteleros, manipuladores de alimentos, granjeros, trabajadores de plásticos, tintes, pinturas, gomas, industria textil, construcción, sanitarios, peluqueros y dentistas, entre otros. Su patogenia puede ser por mecanismo inmunológico o irritativo, ambos descritos con amplitud en otro capítulo de este libro.

El diagnóstico de la rinoconjuntivitis profesional se basa principalmente en la historia clínica, pruebas alérgicas cutáneas,

determinación de IgE sérica específica, citología del exudado nasal, monitorización del pico flujo nasal, rinoscopia, rinomanometría, provocación nasal específica, etc.

En cuanto al tratamiento, hay que prevenir y evitar el contacto con la sustancia laboral responsable e indicar de forma adecuada para cada paciente la medicación a utilizar para los síntomas: antihistamínicos, esteroides tópicos, antileucotrienos, inmunoterapia, etc.

4. URTICARIA PROFESIONAL

Se define como la aparición de lesiones eritemato-papulosa, pruriginosa en la piel, por contacto con las sustancias desencadenantes específicas de su trabajo. Esta manifestación puede ser única en sentido alérgico, o múltiple, y entonces acompañada de angioedema, rinitis, conjuntivitis, asma bronquial, anafilaxia, etc. Puede aparecer también tras el contacto del alérgeno por otras vías de penetración como la digestiva, respiratoria, etc. Su mecanismo patogénico puede ser irritativo o inmunológico, estando descrito ampliamente en otro capítulo de este libro. Los síntomas suelen aparecer en la gran mayoría de los casos desde unos pocos minutos hasta unas horas después del contacto, con una duración aproximada de 24 horas. En raras ocasiones, el inicio y/o duración son más tardíos, siendo poco frecuente que una urticaria crónica sea producida por alérgenos profesionales. La urticaria se ocasiona con mayor frecuencia por alimentos, plantas, animales, látex, fragancias, medicamentos, metales, etc; su mecanismo está mediado por IgE en la mayoría de los pacientes y en este sentido, las pruebas alérgicas cutáneas vienen a ser positivas.

El diagnóstico está basado sobre todo en la historia clínica, pruebas alérgicas cutáneas, determinación de IgE sérica específica, pruebas de provocación con los alérgenos responsables y desaparición de la urticaria al eliminar el agente desencadenante. En este sentido, se cambiará su puesto de trabajo a otro lugar dentro o fuera de la empresa y se observa la mejoría al abandonar ese puesto de trabajo, o en los periodos de baja laboral.

El tratamiento debe ser realizado evitando el contacto con la sustancia responsable y tratando con la medicación adecuada a cada paciente según la intensidad y duración de los síntomas. Asimismo, se utilizan antihistamínicos y, en casos rebeldes, pautas de esteroides de forma precisa y adecuada para cada paciente, etc.

5. DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO PROFESIONAL

5.1. Definición y clasificación.

La dermatitis alérgica de contacto profesional es una inflamación de la dermis y epidermis Tipo IV mediada por linfocitos T (*hipersensibilidad retardada*), producida tras el contacto de agentes externos con la piel y ocasionada por sustancias relacionadas con la profesión. Se trata de lesiones cutáneas eritemato-papulosas con aparición posterior de vesículas que forman costras, pudiendo evolucionar a grados variables de engrosamiento y liquenificación.

La dermatitis alérgica de contacto profesional atiende a la siguiente clasificación:

- Dermatitis alérgica de contacto.
- Dermatitis irritativa de contacto producida por sustancias que alteran la barrera cutánea y pueden ser agentes químicos {disolventes, ácidos, etc.}, físicos (calor, frío, humedad, etc.), biológicos (plantas, restos animales, etc.).
- Fotodermatitis por contacto con alérgeno y exposición a luz natural. Puede ser fotoalérgica Tipo IV o fototóxica. En el primer caso, la luz modifica la molécula o los metabolitos de la sustancia fotosensibilizante, precisándose un periodo de sensibilización previa. En el caso de la fotodermatitis fototóxica, ya en la primera exposición aparecen las lesiones típicas de eczema sobre todo en piel expuesta descubierta.

5.2. Fisiopatología.

Afecta a individuos genéticamente susceptibles y sensibilizados tras la exposición a un alérgeno. Se produce en dos etapas. En una primera fase, la sensibilización se inicia aproximadamente a las 24

horas del contacto, tras la unión a proteínas cutáneas. El complejo es transportado por células de Langerhans que en conjunción con el complejo mayor de histocompatibilidad Tipo 11 (HLA-2) lo presentan a los linfocitos T, quedando sensibilizados. Después, en la fase eferente, tras el nuevo contacto, se produce activación de células T sensibilizadas, se liberan citoquinas y mediadores inflamatorios, originándose la dermatitis de contacto.

5.3. Manifestaciones clínicas.

El eczema aparece en el lugar de contacto (Fig. 3), aunque ocasionalmente hay lesiones a distancia. En la fase aguda aparece en la piel eritema y edema, vesículas y a veces ampollas, con formación posterior de costras y descamación. Cursan la mayoría de las veces con prurito intenso y sensación de quemazón en la piel. Si se cronifican, sigue la fase de liquenificación, fisuración y a veces pigmentación residual. En algunos casos se acompañan de febrícula y malestar general.



Figuras 3 A y B. Figura 3 A. Eczema de contacto por dicromato potásico (cemento) y Figura 3 B. Eczema de contacto por sensibilización a parafenilendiamina (tintes de cabello)

5.4. Diagnóstico.

La historia clínica es fundamental, en ella hay que valorar los antecedentes atópicos (personales y familiares), la localización y cronología de las lesiones, los tratamientos tópicos utilizados (algunos pacientes desarrollan alergia), la historia laboral con análisis del puesto de trabajo, sustancias que maneja, afectación de compañeros, actividades que realiza fuera de su trabajo, etc.

Hay que descartar dermatitis de contacto simuladas o potenciadas por intereses laborales del paciente en el sentido de que por ejemplo, contacta con cemento de forma voluntaria para alargar la baja laboral o iniciar la incapacidad para su profesión. En este sentido y en todos los demás, realizan un papel importante los equipos de prevención de riesgos laborales, estudiando el puesto de trabajo de los pacientes y aplicando las medidas de protección adecuadas para evitar que se cronifique la enfermedad.

En la exploración física destaca la sequedad cutánea con grietas, eritema, hiperqueratosis, descamación, fisuras, costras, liquenificación, etc.

Ante una prueba epicutánea positiva hay que investigar la relevancia clínica, ya que el paciente puede tener sensibilidad cutánea a un alérgeno laboral al testarlo en la piel y mantener contacto del parche en la espalda durante 48 horas, y tolerar el contacto con la misma sustancia durante minutos u horas sin padecer eczema.

Las pruebas epicutáneas de parche reproducen el eczema al aplicar la sustancia sospechosa sobre la piel del paciente. Los alérgenos se diluyen en excipiente acuoso, vaselina, etc. Para realizar estas pruebas diagnósticas hay baterías estandarizadas comerciales (*True Test* de STALLERGENES, MARTÍ TOR, etc). Los laboratorios que las suministran disponen también de baterías para profesiones específicas como panaderos, carpinteros, albañiles, electricistas, mecánicos, etc. En algunas ocasiones, los alérgenos no están disponibles en estas baterías comerciales. Se puede entonces encargar su preparación a una farmacia o a empresas dedicadas a ello como MARTÍ TOR, CHEMOTECHNIQUE, etc. Actualmente se dispone de un listado muy amplio de estos alérgenos con su concentración y vehículo adecuado para realizar la prueba de parche. En ocasiones especiales, se utilizan pruebas de contacto sin oclusión -o pruebas abiertas- que consisten en aplicar la sustancia sospechosa sobre un área de la piel cada 6-8 horas, 2 o 3 días. Se utilizan cuando las pruebas epicutáneas son dudosas y cuando no conocemos la composición exacta de las sustancias que vamos a testar en el paciente.

Normas generales para su realización

- Las pruebas se aplican sobre la piel en la mayoría de los casos durante 48 horas. A veces, la lectura debe también realizarse en tiempo variable entre 72 horas y 7 días. Los corticoides deben suspenderse 7 días antes de su realización.
- Estas pruebas diagnósticas deben iniciarse 4-6 semanas después de la curación de las lesiones de eczema, para respetar el período refractario el que las pruebas pueden ser negativas por la medicación utilizada, y que suele ser aproximadamente de un mes. El intervalo entre las pruebas de parche realizadas y las siguientes pruebas epicutáneas a realizar en el mismo paciente, debe ser entre 2 y 3 semanas.
- Se aplican en espalda superior, aunque pueden aplicarse en otras zonas. Hay que evitar áreas con lesiones y con mucho vello, las cuales suelen rasurarse para asegurar el contacto del alérgeno con la epidermis del paciente.
- Los días que lleve aplicados en la piel estas pruebas de parche, es preciso evitar el ejercicio físico intenso, sudoración, exposición al sol, agua, rascado de la piel, etc.

Valoración de Resultados

Los resultados se valoran en cruces según el grado de afectación cutánea en la zona de contacto (Fig.4). Así, tenemos:

- Resultado Negativo
- Resultado Irritativo
- Resultado Positivo:
 - Débil. Eritema infiltración, papulas. (+).
 - Fuerte. Edematosa o vesicular. (++)
 - Muy intensa. Se extiende, vesículas y edema.(+++)

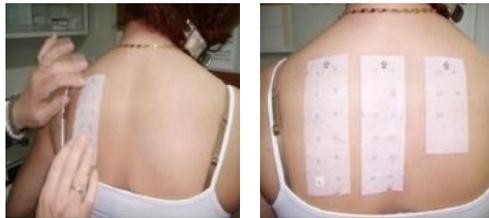




Figura 4. Técnica y valoración de resultados en las pruebas epicutáneas de parche (J A Pagán).

Valoración de Resultados: FALSOS POSITIVOS

Pueden aparecer cuando se parchean las pruebas epicutáneas sobre las lesiones de eczema, si la sustancia a testar es irritante para la piel, cuando la concentración de la sustancia a testar es muy alta y a esa concentración produce efecto irritativo, cuando hay contacto con excipientes y/o adhesivos irritantes, en casos de retención del sudor, etc.

Valoración de Resultados: FALSOS NEGATIVOS

Pueden aparecer cuando se utilizan tratamientos con inmunosupresores, corticoides o sustancias que modulen negativamente la respuesta celular mediada por linfocitos T. También se pueden producir cuando se realizan pruebas de parche a los pacientes que están en periodo refractario, lo cual viene a ser en la mayoría de los casos de un mes tras la desaparición del eczema, con o sin tratamiento esteroideo. Así mismo, se pueden producir falsos negativos cuando se utilizan excipientes inadecuados, cuando la sustancia a testar está deteriorada o se utiliza a baja concentración, etc.

Pruebas epicutáneas con alérgenos no comerciales

Antes de realizarlas hay que valorar los efectos adversos que puede causar la sustancia a testar en el paciente. Se debe comenzar por realizar una prueba abierta en el antebrazo, con lectura similar a la del parche, o bien el test de uso. La lectura de éstos se realiza dependiendo del tiempo transcurrido entre el contacto y la aparición del eczema.

5.5. Diagnóstico diferencial.

Hay que realizarlo fundamentalmente con otros tipos de eczemas, como el de causa bacteriana, numular, irritativo, etc. También hay que hacerlo con la dermatitis atópica, psoriasis, dermatitis seborreica, liquen plano, dishidrosis, escabiosis, etc. Este apartado está tratado ampliamente en otro capítulo de este libro.

5.6. Pronóstico.

En la mayoría de los pacientes, el eczema desaparece al evitar el contacto con la sustancia responsable. En algunos casos, persiste la dermatitis de forma crónica dependiendo del retraso en el diagnóstico, del contacto mantenido con la sustancia responsable, de utilizar tratamientos o medidas higiénico-profesionales inadecuadas, de la presencia de una dermatitis atópica, etc.

5.7. Tratamiento.

Preventivamente, debe evitarse el contacto con el alérgeno y sustancias irritantes (jabones, agua, frutas ácidas, etc.). Si es necesario, hay que plantearse un cambio de puesto laboral, siempre que sea posible. Son de utilización obligada las cremas barrera, guantes y otras medidas de protección que varían según la profesión, etc.

El tratamiento sintomático se indicará dependiendo de la gravedad, cronicidad, extensión de las lesiones, etc. En este sentido, se utilizarán cremas emolientes, antihistamínicos, antibióticos, corticoides tópicos de baja potencia, corticoides sistémicos, etc.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. SASTRE, J., QUIRCE, S. (2003), *Patología Respiratoria Alérgica Ocupacional*, Madrid, Emisa.
2. GARCÍA PÉREZ A. (1987), «Introducción y conceptos generales», en García Pérez A, Conde Salazar L, Giménez Camarasa JM (Eds), *Tratado de Dermatosis profesionales*, Madrid, Eudema, pp. 13-26.

3. CONDE SALAZAR, L., ANCONA ALAYÓN, A. (2000), *Dermatosis profesionales*, Signament Editions S.L.
4. NEWNIAN TAVLOR, A.J. (1980) «Occupational Asthma», *Thorax* 35, pp. 241-245.
5. ORDOQUI GARCÍA E, ORTA MARTIARTU M, LÁZCOZ ROJAS JL. (2000) «Asma laboral», en *Protocolos de vigilancia sanitaria específica*, Comisión de Salud Pública, Madrid, Ed. MS y C Rumigraf, pp. 13-67.
6. CASTANO R, MALO JL (2010) «Occupational Rhinitis and Asthma: Where Do We Stand, Where Do We Go?», *Curr Allergy Asthma Rep* 10, pp. 135-142.
7. W.AA. (2005), *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*, Madrid, SEAIC, Luzan 5 SA.
8. SASTRE DOMÍNGUEZ J, QUIRCE GANCEDO S. (2004), «Asma de origen laboral», en Martí Guadaño E, Sastre Domínguez J, Valero Santiago AL (Eds), *Curso básico a distancia de patología alérgica laboral*, Barcelona, MRA, pp. 23-100.
9. SÁNCHEZ GARCÍAS, MANSO ALONSO L, FERNÁNDEZ NIETO M, (2009) «Asma ocupacional», en *Guía rápida para residentes de a/ergo/ogía*, Madrid, Ed. Luzan, pp. 112-118.
10. BERNSTEIN IL et all (1999) «Asthma in the workplace, Second Editions, New York, Marcel Dekker.

Libros consultados:

- SASTRE DOMÍNGUEZ, J., QUIRCE GANCEDO, S. (2003), *Patología Respiratoria Alérgica Ocupacional*, Madrid. Ed. Emisa.
- GARCÍA PÉREZ, A., et al (1987), *Tratado de Dermatitis profesionales*, Madrid, Ed. Eudema.
- CONDE SALAZAR, L., ANCONA ALAYÓN, A. (2000), *Dermatosis profesionales*, Madrid, Ed. Signament Editions, S. L.

- PELÁEZ, A., DÁVILA I.J. (2007), *Tratado de alergología*, Madrid, Ergón.
- BRASÓ J.V., JORRO, G. (2003), *Manual de Alergia Clínica*, Barcelona, Edit. MASSON.
- CORRIGAN, C. H., RAK S. (2005), *Alergia rapid reference*, Barcelona, Mosby- Elsevier.
- HOLGATE S.T, BOCHNER, B.S, BUSSE, W.W., ADKINSON N.F. (2009), *Middleton's Allergy: principles and practice*, Mosby-Elsevier.



Capítulo 13. Alergia al látex

Maria Antonia Navarrete del Pino,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

El látex o caucho natural es un producto vegetal procesado, cuya fórmula es cis- 1,4-poli-isopreno. Se puede obtener de la savia lechosa de numerosas especies vegetales, pero la casi totalidad se deriva de la savia de la *Hevea brasiliensis*, una Euphorbiacea originaria de Brasil, por lo que a partir de ahora nos referiremos únicamente al caucho natural o látex de la Hevea.

Por sus propiedades elásticas se utiliza para elaborar numerosos productos médicos y de uso cotidiano, como guantes, preservativos, globos, balones, adhesivos, sondas, hilo elástico, catéteres intravenosos, bandas de caucho, empastes, mascarillas y productos de papel (batas, calzas), chupetes, tetinas, etc. Por tanto, el individuo está en permanente contacto con el látex desde la primera infancia.

Uno de los grandes avances en la medicina del siglo XX ha sido la investigación sobre la asepsia, la esterilización y la prevención de las infecciones. Como elemento clave en este proceso, sobre todo en las últimas dos décadas, destaca el látex. Fue a finales del siglo XIX cuando se fabricaron los primeros guantes de látex. Ya en el siglo XX, en la década de los años 1960, se extendió la utilización de guantes de látex desechables. Pero la producción aumentó bruscamente a finales de los años 1980, junto con la de preservativos, en respuesta a las recomendaciones emitidas para prevenir el contagio de determinados virus.

La hipersensibilidad del tipo IV a los aditivos químicos que se le añaden al látex es conocida desde hace muchos años, y no difiere de otras formas de dermatitis de contacto. Sin embargo el primer caso constatado de hipersensibilidad del tipo I a las proteínas del látex no fue descrito hasta 1979; en España se remonta a 1986. Pero es a partir del año 1989 cuando la alergia al látex se convierte en una verdadera epidemia.

Hoy día, la alergia al látex constituye un problema socioeconómico y sanitario muy importante, por los siguientes motivos: a) el aumento de su prevalencia, aunque existen diferencias notables dependiendo de la población analizada (**Tabla 1**), b) su presentación

como enfermedad profesional, c) la potencial gravedad de las reacciones que induce, y d) la frecuente asociación con alergia a determinados alimentos, debido a fenómenos de reactividad cruzada.

Trabajadores sanitarios	2-11%
-Niños con espina bífida	32-64.5%
-Niños o adultos multioperados por otras enfermedades	6%
Otros trabajadores expuestos al látex:	
-Trabajadores de plantas de procesamiento/producción de guantes	6-11%
-Trabajadores de peluquería	10%
-Trabajadores de limpieza	8%
Población general	0.3-1%

Tabla 1: Prevalencia de sensibilización al látex por colectivos específicos

La mayor parte de la alergia al látex se da en grupos muy bien definidos que están asociados a factores de riesgo para el desarrollo de esta sensibilización. Estos grupos son los trabajadores sanitarios, los trabajadores de la industria del caucho y los niños con espina bífida y malformaciones urogenitales. La única característica común de estos grupos es el elevado grado de exposición al látex.

2. ALERGENOS DEL LÁTEX

Los alérgenos del látex son proteínas presentes en los extractos crudos de látex y que finalmente encontramos en los productos procesados de látex. Actualmente hay 13 alérgenos de látex

reconocidos (**Tabla 11**), si atendemos al Subcomité de Nomenclatura de Alergenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (I.U.I. S.), que los designa de la siguiente forma: en primer lugar, con las tres primeras letras correspondientes al género (Hev), después la primera letra de la especie (b), y por último un número que corresponde al orden de identificación y caracterización del alérgeno (del 1 al 13).

La relevancia clínica de cada uno de ellos varía en los distintos grupos de riesgo probablemente debido a diferencias en el contenido alérgico de los objetos/materiales de látex y/o a las diferentes vías de sensibilización en cada grupo.

En los pacientes con espina bífida, alérgicos al látex, los alergenos principales son el Hev b 1, Hev b 3 y Hev b 7, mientras que el personal sanitario alérgico al látex está sensibilizado especialmente a Hev 2, Hev b 5, Hev b 6 y Hev b 13.

Los alergenos del látex pertenecen a familia de proteínas presentes en otros tejidos de origen vegetal con las que presentan una homología significativa desde el punto de vista estructural y funcional. Por este motivo, es posible que la IgE específica frente a algunos alergenos del látex pueda reconocer otras proteínas, siendo esta la base molecular que sustenta, por ejemplo, algunas asociaciones clínicas bien definidas entre el látex y la alergia a frutas, y el látex y la alergia a pólenes.

El Hev b 6, proheveína y heveína, por homología con las quitinasas de frutos (plátano, aguacate y castaña) parece ser el alérgeno del látex más importante implicado en el síndrome de alergia a látex-frutas.

<i>Alergenos</i>	<i>Identificación</i>	<i>KD</i>	<i>Alergenicidad</i>	<i>Función biológica</i>	<i>Reactividad cruzada-homólogos.</i>
Hev b 1	Factor de elongación	14,6/58	Mayor en espina bífida	Biosíntesis de la molécula de caucho	Papaína
Hev b 2	8-1,3-glucanasa	34-36	Menor	Proteína de defensa	Otras glucanasas
Hev b 3	Homólogo f. elongac.	24-27	Mayor en espina bífida	Síntesis de la molécula de caucho	
Hev b 4	Proteína microhélice	50-57	Menor	Proteína estructural	
Hev b 5	Proteína ácida	16	Mayor		Proteína ácida del kiwi
Hev b 6	Proheveína/heveína	20/4,7	Mayor	Proteína de defensa/coagulación	CBP 20 y PRP4A (tabaco) Win 1, Win 2(Solanaceae)
Hev b 7	Homólogo patatina	43	Menor	Proteína de defensa	Patatina (Solanaceae)
Hev b 8	Profilina	14	Menor	Proteína del citoesqueleto	Panalergeno
1 Hev b 9	1 Enolasa	151	1 Menor	1 Enolasa	
1 Hev b 10	1 Superóxido-dismutasa	126	1 Menor	1 Superóxido dismutasas	
Hev b 11	Quitinasa clase 1	30	Menor	Proteína de defensa	Quitinasas
1 Hev b 12	1 Proteína transp. lípidos	19	1 Menor	1 Proteína de defensa	1 Panalergeno vegetal
1 Hev b 13	1 Homólogo a ENSP	143	1 Menor	1 Esterasa	1

ENSP: proteína precoz específica de nódulo; CBP: proteína de unión a quitina; PRP, proteína relacionada con la patogenia.

Tabla 11. Los alergenicos del látex y reactividad cruzada

3. CLÍNICA

La alergia al látex se puede manifestar con diferentes cuadros clínicos, dependiendo de varios factores tales como la vía de exposición, la cantidad de alérgeno contactado, la alergenicidad del material causante, la sensibilidad del individuo y el tipo de mecanismo inmunológico subyacente.

Las vías de exposición son habitualmente contacto cutáneo o mucoso, que puede ser directo o por la vía aérea, y parenteral. No todos los productos de látex liberan la misma cantidad de alérgeno, siendo los responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas los guantes de goma, preservativos, sondas/catéteres, globos... etc.

Podemos clasificar las reacciones producidas por el látex en: i) reacciones mediadas por mecanismo inmunológico, bien reacciones de hipersensibilidad inmediata/ tipo 1, o reacciones de hipersensibilidad retardada / tipo IV o bien una combinación de ambas, y ii) reacciones no mediadas por mecanismo inmunológico, como es la dermatitis irritativa, aguda o crónica (Tabla 111).

1 MECANISMO PATOGENICO		
1	INMUNOLÓGICO	NO INMUNOLÓGICO
o :J (-) <	<p>Alergia Tipo 1, mediada IgE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Angioedema • Rinoconjuntivitis • Asma bronquial • Anafilaxia 	Dermatitis irritativa
ø é.§ z -O a: ü	<p>Dermatitis de contacto (Tipo IV)</p> <p>Dermatitis proteica (Tipo I y IV)</p>	Dermatitis irritativa crónica

Tabla 111. Clasificación de las manifestaciones clínicas producidas por el látex

3.1. Reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I.

Las manifestaciones varían desde urticaria (de contacto o generalizada), angioedema, rinoconjuntivitis, asma bronquial, hasta shock anafiláctico. Son producidas por las propias proteínas del látex.

No se puede predecir la historia natural de esta enfermedad para cada paciente. En un paciente dado, los síntomas pueden evolucionar con los sucesivos contactos, desde una urticaria leve hasta una anafilaxia grave, o bien permanecer relativamente estables con el paso del tiempo.

Son característicos los síntomas inmediatos, desde pocos minutos hasta una hora tras la exposición al producto de látex.

La exposición directa, mucosa o parenteral, conlleva el mayor riesgo de anafilaxia.

Urticaria de contacto por látex:

Es el más frecuente dentro de los cuadros alérgicos tipo I. La alergia inmediata a los guantes de látex se considera un ejemplo típico de urticaria de contacto inmunológica.

A menudo es la única manifestación clínica de la alergia al látex y su presencia se correlaciona fuertemente con esta alergia, especialmente en individuos atópicos. Por el contrario, el prurito aislado en la zona de contacto con látex no parece predecir una sensibilización al látex.

La reacción suele estar localizada en la zona de contacto pero en ocasiones se puede observar una extensión local o regional.

Se ha descrito en pacientes con episodios de urticaria de contacto repetidos, que llega a cronificarse, unas lesiones cutáneas tipo eccema. Se denomina dermatitis proteica.

Síntomas respiratorios:

Se producen por inhalación de partículas aerosolizadas de látex, ya que éste se comporta como un potente aeroalérgeno.

Las manifestaciones agudas de rinitis, conjuntivitis y/o asma bronquial pueden formar parte de una reacción sistémica anafiláctica inducida por látex, pero en muchos casos, especialmente en pacientes expuestos profesionalmente, los síntomas respiratorios constituyen el cuadro clínico fundamental.

Se acepta que la concentración ambiental de alérgenos de látex por encima de la cual los pacientes sensibilizados presentan síntomas, es de 0.6 ng/m³.

Se sabe que la prevalencia de sensibilización al látex aumenta con la exposición en el trabajo, y que el asma profesional asociada a la alergia al látex es debida, en la mayoría de los casos, al uso continuado de los guantes. Por tanto, las proteínas del látex, absorbidas en el polvo de almidón, actúan como un potente aeroalérgeno que, tras la manipulación de los guantes, causa una importante morbilidad, sobre todo en sujetos expuestos en su medio profesional. El látex es considerado una de las causas más importantes de asma ocupacional.

Manifestaciones sistémicas:

Manifestaciones clínicas como el angioedema, la urticaria generalizada y el shock anafiláctico ocurren generalmente en intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos y exploraciones con guantes de látex.

La anafilaxia por látex se caracteriza por la aparición de prurito generalizado, urticaria, rinoconjuntivitis, angioedema, dificultad respiratoria e hipotensión, inmediatas tras el contacto con el alérgeno, pudiendo ocurrir tras la exposición a través de cualquier vía, y ser mortal a pesar de un tratamiento precoz. Es muy importante considerar que la mayoría de los casos de shock anafiláctico intraoperatorio por látex serían predecibles por la historia clínica.

Según algunos estudios el látex es responsable de entre el 12,5 y 19% de las anafilaxias intraoperatorias de causa inmunológica.

3.2. Reacciones de hipersensibilidad retardada o tipo IV: Dermatitis de contacto.

Es producida por los aditivos, aceleradores y antioxidantes que se añaden al látex en su proceso de fabricación.

En el caso de la dermatitis de contacto por guantes, suele presentarse como eccema difuso o parcheado en dorso de las manos o dedos, terminado abruptamente en la muñeca, aunque en ocasiones puede extenderse a brazos.

Aparece entre las 12 y 96 horas tras el contacto en personas previamente sensibilizadas, y desaparece tras cesar su uso.

3.3. Dermatitis proteica.

Cursa como una combinación de una alergia inmediata (Tipo 1) y una alergia tardía (Tipo IV). Son lesiones de urticaria IgE mediada al látex que se cronifican dando lugar a la dermatitis proteica. En un mismo paciente puede coexistir una dermatitis proteica por látex y una dermatitis de contacto por aditivos del látex, lo cual puede complicar el diagnóstico etiológico.

3.4. Reacciones no mediadas por mecanismo inmunológico: Dermatitis irritativa.

Es la reacción más frecuente producida por el látex, habitualmente en manos de personas que utilizan guantes de látex.

Se manifiesta por lesiones secas y costrosas en las zonas expuestas. La sudoración y la fricción bajo el guante pueden agravar las lesiones, y con la exposición repetida causará lesiones papulares y ulcerativas.

La atopia parece ser un factor de riesgo para desarrollar dermatitis irritativa.

3.5. Otras manifestaciones clínicas de la alergia al látex: síndrome látex-frutas.

La alergia al látex está significativamente asociada con alergia a ciertos alimentos, lo que se denomina síndrome látex-frutas. Según algunos estudios hasta un 58% de los pacientes alérgicos al látex presentan reacciones alérgicas cuando ingieren ciertas frutas y verduras, entre las que destacan el plátano (24%), aguacate (24%), castaña (22%), y kiwi (20%), y con menos frecuencia tomate, patata, piña, mango, fruta de la pasión, higo, nuez, papaya, etc.

Respecto a las manifestaciones clínicas, el 50% son reacciones sistémicas (anafilaxia), y el otro 50% varía entre urticaria, angioedema y síndrome de alergia oral. Aproximadamente el 20 % de pacientes alérgicos al látex muestran simultáneamente alergia a 3 o más alimentos y, en casi el 50% de ellos el número de sensibilizaciones a alimentos aumenta con el tiempo.

Aunque en la mayoría de los pacientes la alergia al látex precede a las reacciones a alimentos, en algunos casos sucede lo contrario. En la serie estudiada por Blanco y Cols., los síntomas tras la ingestión de frutas precedieron o fueron simultáneos a la clínica por látex en casi la mitad de los pacientes.

Este síndrome látex-frutas se debe a la reactividad cruzada que presentan algunos alérgenos del látex y de las frutas, concretamente entre la heveína del látex y las quitinasas clase I de éstas.

Dada la elevada frecuencia de anafilaxia en estos pacientes debe descartarse una sensibilización al látex en los pacientes alérgicos a las frutas, mediante historia clínica dirigida y prueba cutánea.

Por otra parte, si los antígenos del látex se mezclan con los alimentos (en alimentos procesados por personas que utilizan guantes de látex), pueden ocasionar reacciones alérgicas por ingestión, comportándose en este caso como alérgenos alimentarios ocultos.

4. BRONQUITIS EOSINOFÍLICA POR LÁTEX

Se han descrito casos de bronquitis eosinofílica, que se ha caracterizado como una nueva enfermedad alérgica, de base respiratoria, que parece estar asociada al medio laboral. Clínicamente se presenta como accesos de tos seca que no ceden con antitusígenos, sin disnea ni sibilancias, en personas sensibilizadas al látex.

La detección es compleja porque no aparecen alteraciones en las pruebas de función pulmonar ni en las de exposición al agente alergénico. Se detecta eosinofilia en el esputo, en el lavado broncoaleveolar y en la sangre periférica y existe un aumento del reflejo tusígeno a la capsaicina.

La tos, la eosinofilia en el esputo y la sensibilidad del reflejo tusígeno mejoran con corticoesteroides inhalados.

5. DIAGNÓSTICO

Este apartado se centrará en el diagnóstico de las reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos IgE frente a las proteínas del látex natural (reacciones de hipersensibilidad tipo 1).

El diagnóstico de la alergia al látex se basa en una historia clínica sugestiva, que se complementa con la realización de pruebas cutáneas (prick test), determinación de IgE específica y en algunos casos puede ser necesario realizar pruebas de provocación.

5.1. Historia clínica sugestiva.

Es importante tener en cuenta varios puntos:
En principio, el dato más importante en la historia clínica es la pertenencia a uno de los **grupos de riesgo**: trabajadores que utilizan guantes u otros productos de látex, múltiples intervenciones quirúrgicas, niños con espina bífida o atopia. Sin embargo, con relativa frecuencia se diagnostica alergia al látex en pacientes sin factores de riesgo.

Manifestaciones clínicas compatibles con reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I en relación con la exposición a productos de látex: prurito, urticaria, rinoconjuntivitis, asma o anafilaxia de etiología desconocida durante cirugía o exploración ginecológica. Se ha comprobado que el síntoma con mejor valor predictivo positivo para el diagnóstico es la urticaria de contacto, que se presenta a los pocos minutos de la exposición a guantes de látex. En los niños es característico el angioedema peribucal en relación inmediata con inflar globos de látex.

Por otra parte, los **antecedentes** de reacciones inmediatas en relación con la ingestión de **ciertos alimentos** (plátano, castañas, aguacates o kiwi) deben ser tenidos muy en cuenta.

5.2. Pruebas cutáneas con látex

El **prick o prueba intraepidérmica** es un método diagnóstico rápido, relativamente seguro y que ofrece una sensibilidad y especificidad casi del 100%, y por ello se considera el método de elección para confirmar o descartar una posible alergia al látex.

Por el contrario, la **prueba cutánea intradérmica** no ofrece ninguna ventaja sobre la prueba intraepidérmica por lo que se considera contraindicada.

5.3. Determinación de IgE específica frente al látex en suero

Puede tener utilidad en los casos de discordancia entre la historia clínica y la prueba cutánea, así como en los casos en que el resultado de la prueba cutánea sea difícil de valorar (dermatitis generalizada, anergia cutánea).

5.4. Prueba de provocación

Está indicada en caso de discordancia entre la historia clínica y los métodos complementarios (prick e **IgE**), o si se observa una prueba cutánea positiva en un paciente aparentemente asintomático. También podría estar indicada para determinar el grado de sensibilización, así como con fines de investigación o por motivos médico-legales. En cualquier caso debe realizarse en un centro

hospitalario con el equipo de emergencia médico apropiado para tratar anafilaxias, por considerarse una provocación de alto riesgo.

Se pueden realizar provocaciones cutáneas, pruebas de provocación nasal, conjuntiva o bronquial. Las más empleadas son las cutáneas (prueba de uso de guante y prueba de frotamiento) ya que las otras tienen un mayor riesgo y son de difícil estandarización.

La **prueba de uso de guante** consiste en aplicar, sobre las manos humedecidas del paciente, un guante de látex en una mano y de vinilo en la otra. Se observará la aparición de lesiones cutáneas de urticaria en la zona de contacto. La prueba se dará por finalizada a los 30 minutos, o antes si aparecen las lesiones referidas. Algunos autores aconsejan, para mayor seguridad, realizar previamente la prueba con un dedo de guante.

5.5. Pruebas epicutáneas.

Están indicadas cuando la reacción sugiere un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV. Permiten detectar la sensibilidad a diversos aditivos utilizados en la fabricación del caucho, principalmente antioxidantes, conservantes y aceleradores de la vulcanización.

6. PREVENCIÓN

La prevención tiene un papel fundamental en los pacientes alérgicos al látex, pero dada la gran distribución de estos productos, especialmente en centros sanitarios, es una tarea difícil.

Es importante destacar que el medio hospitalario es el lugar más peligroso para el paciente alérgico y trabajar en él es uno de los factores de riesgo más importantes para la sensibilización al látex.

6.1. Prevención primaria.

La finalidad es evitar la exposición a látex en sujetos pertenecientes a los grupos de riesgo, y de esta manera evitar la sensibilización a éste.

Prevención primaria en el paciente en el medio sanitario:

Habría que establecer normas para evitar el látex cuando existe riesgo de sensibilización. En el caso de anestesiología, si el paciente pertenece al grupo de riesgo será derivado para estudio alergológico preoperatorio para detectar alergia subclínica al látex, y se evitará el látex desde la primera cirugía en niños con espina bífida o con otras malformaciones. En la población general no se recomienda un estudio preoperatorio de rutina, pero sí una historia clínica para reconocer sensibilizaciones al látex no conocidas y valorar estudio alergológico.

Prevención primaria en el personal sanitario:

La sustitución total de los guantes de látex en la cirugía por guantes de otros materiales es controvertida, ya que el látex tiene una penetración por virus pequeños inferior al polietileno y al vinilo, así como un menor porcentaje de fallos durante la actividad clínica habitual. Pero si no se puede realizar una sustitución completa, sí se debe promover la utilización correcta y racional de guantes de látex y de las alternativas que podrían ser válidas para determinadas tareas sanitarias.

En el año 2002 se publicó, por parte de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, las recomendaciones para evitar la sensibilización y el desarrollo de alergia al látex en el medio sanitario. Se resumen en:

- El uso racional del látex
- Evitar guantes empolvados, utilizar guantes no estériles sin polvo
- En el caso de los guantes estériles, se recomienda utilizarlos sin polvo o, en caso de que sean empolvados, que el contenido proteico sea bajo.

Finalmente, se puede concluir que las medidas de evitación del látex en los centros sanitarios suponen un ahorro global a las instituciones sanitarias.

6.2. Prevención secundaria.

Consiste en proporcionar la adecuada atención médica a los individuos alérgicos al látex, evitando su exposición.

La ubicuidad del látex, el incorrecto etiquetado de los productos de látex y el comportamiento del látex como aeroalérgeno convierten esa prevención en una tarea difícil, que obliga no sólo a cambios en el uso personal, sino también cambios en el hogar, escuela, trabajo y en asistencia sanitaria.

Prevención en el trabajador sanitario alérgico:

Hay que reducir los síntomas y la progresión de la enfermedad.

Una de las poblaciones que más problemas tiene son los trabajadores sanitarios, viéndose obligados a abandonar su puesto de trabajo. Por ello, la prevención secundaria se debería orientar a la detección de los pacientes ya sensibilizados pero que no han desarrollado la enfermedad o presentan síntomas mínimos.

En los individuos expuestos de forma profesional, el cuadro suele comenzar por una clínica de urticaria de contacto, seguida de la aparición de síntomas rinoconjuntivales y posteriormente el asma. Con menos frecuencia se describe la aparición de cuadro de anafilaxia. Desde la aparición de la urticaria de contacto a la aparición de síntomas respiratorios, el tiempo medio que transcurre es aproximadamente de 2 años. Este tiempo es suficiente como para mejorar el diagnóstico precoz y alejar al trabajador de la exposición cuando todavía presenta una clínica leve. De esta forma se pretende evitar la aparición de una patología más grave, como el asma.

La utilización de guantes sin polvo y la utilización de guantes con bajo contenido en proteínas del látex son actuaciones que reducen el número de pacientes con síntomas y los niveles de IgE específica. También parece confirmarse la utilidad de las medidas de evitación del látex en los trabajadores sanitarios, en cuanto a la disminución de síntomas, que permiten mantener la actividad laboral.

Prevención del paciente alérgico fuera del medio sanitario:

La mejor alternativa para estos pacientes es evitar la exposición al látex, pero la ubicuidad de este producto convierte esa prevención en una tarea difícil. Pero esta situación sólo supone un problema real para un grupo pequeño de pacientes muy sensibles y con una historia de reacciones graves por látex, en los que se requiere evitar estrictamente el contacto con dicho producto.

Como norma general, además de evitar los productos que contengan látex, no se deben consumir alimentos manipulados con guantes de látex y alimentos con reactividad cruzada.

En concreto, en los niños alérgicos al látex es difícil el cumplimiento de las medidas de evitación, de forma que la prevención secundaria no disminuye los niveles de sensibilización, apuntando como posibles responsables de este hecho a las exposiciones en el domicilio. Se recomienda prestar una mayor atención al contacto con productos que contengan látex de los niños alérgicos en el ambiente familiar.

Prevención para el paciente alérgico en el medio sanitario:

Se centra en proporcionar la adecuada atención médica a los individuos alérgicos, evitando su exposición.

En caso de cirugía, lo primordial es disponer de una quirófano libre de látex. Para tal fin, en 1998 y en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, se diseñó un protocolo de actuación⁴, que en definitiva trata de adecuar un quirófano libre de látex de cualquier especialidad, en cualquier momento y con la máxima rapidez posible.

Cuando se ve a este tipo de paciente en consulta, deberá citarse a primera hora, y ya sea en consulta u hospitalizado, se usarán guantes sin látex, se seguirá el listado general de material prohibido y alternativo, unas normas generales de cuidados y unas normas específicas para consultas de odontología, ginecología, curas o aplicaciones de aerosoles.

Se ha demostrado la eficacia de los protocolos de prevención secundaria en el descenso de la IgE específica y se concede un papel primordial a la prevención a nivel hospitalario, con respecto al ambiente extra-hospitalario.

7. TRATAMIENTO

Desde hace algunos años, la inmunoterapia con látex se está empleando como posible tratamiento etiológico de la alergia al látex.

Estudios realizados al respecto, demuestran la eficacia de la inmunoterapia específica con látex al mejorar los síntomas respiratorios y fundamentalmente los cutáneos, y ponen de manifiesto que la inmunoterapia sublingual es mejor tolerada. La mejoría de los síntomas se ha podido demostrar en algunos casos en un corto período de tiempo.

La indicación principal de la inmunoterapia serían los pacientes que no puedan evitar la exposición al látex, como ocurre en los trabajadores sanitarios, trabajadores en industrias de manipulación y fabricación de productos de látex y algunos casos de pacientes con espina bífida o con múltiples intervenciones quirúrgicas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. FLORIDO JF. et al. (2004), *Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la alergia al látex*, Sevilla.
2. DE LA HOZ, B. (2002), «Estrategias para la prevención de la alergia al látex», en Blanco C, Quirce S, (eds), *Alergia al látex*, Barcelona, pp. 213-242.
3. QUIRCE S., et al. (2003), «Asma causada por latex», en Sastre J, Quirce S (eds), *Patología respiratoria alérgica ocupacional*, Madrid, pp. 187-205..
4. AMAT J., et al. (2007), «Alergia al látex», en Miranda A, *Manual de alergología*, Málaga, GlaxoSmithkline S.A., pp. 458-471.
5. BLANCO, C. (2003), «Latex-Fruit Syndrome», *Current allergy and asthma reports* 3, Supl. 1, pp. 45-53.
6. BLANCO, C., et al. (2007), «Reacciones de hipersensibilidad al látex del árbol del caucho», en Peláez A, Dávila I.J (eds), *Tratado de alergología*, vol 2, Majadahonda, Ergon. Pp. 1657-1680.
7. JORRO, G., et al. (2003), «Alergia al látex», en Brasó JV, Jorro G (eds), *Manual de alergia clínica*, Barcelona, Masson, pp. 533-42.

8. BLANCO, C., et al. (2004), «Genetic basis of the latex-fruit síndrome: associations with HLA Class II alleles in a Spanish population», *J Allergy Clin Immunol* 114, pp. 1070-6.
9. QUIRCE, S., et al. (2001), «Chronic cough dueto latex-induced eosinophilic bronchitis», *J Allergy Clin Immunol* 108, pp. 143.



Capítulo 14. Alergia a los alimentos

Juan Antonio Pagán Alemán,
FEA Alergología Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca.

1. INTRODUCCIÓN

Esta patología cada vez más frecuente se conoce desde la antigüedad. Hipócrates de Cos (460 -437 a. de C.) describió que la leche de vaca podía producir urticaria y alteraciones gastrointestinales. En el siglo XVI, Marcello Donati describió la primera reacción anafiláctica por huevo y en el siglo XVII Philips Sachs la describió con pescado. En 1921, Prausnitz y Küstner descubrieron la transferencia pasiva (PK) inyectándole intradérmicamente a una persona sana el suero de Küstner que sufría una reacción alérgica a pescado. A las 24 horas se ponía en contacto esa zona de piel inyectada con pescado y aparecía a los pocos minutos una pápula; los sujetos controles fueron negativos. Esto demostró que el alérgeno estaba presente en el suero del paciente alérgico y se podía transferir. Esta sustancia desconocida se denominó reagina, iniciándose tras su descubrimiento estudios en la sangre de los pacientes alérgicos. En 1967 se identificó esta reagina en suero como responsable de la mayoría de reacciones alérgicas inmediatas. Estas investigaciones se realizaron simultáneamente por Bennich y Johansson en Suecia y por el matrimonio Ishizaka en EEUU. A dicha reagina se le denominó entonces IgE, y dicho hallazgo valió a los autores la concesión del Premio Nobel. En el año 1976, May introdujo las provocaciones doble ciego controladas con placebo para el estudio de alergia a alimentos¹.

En los años 90 se comienza a hablar de panalergenos, tratándose de profilinas, proteínas transportadoras de lípidos, y otras biomoléculas responsables de reacciones alérgicas entre distintos alérgenos vegetales, animales, etc. Este fenómeno de reactividad cruzada se explica por la semejanza molecular entre epitopos, no sólo proteínas completas o parciales, sino también enzimas, carbohidratos, etc. Cuanta más alta sea la sintonía entre dos genes, mayor es la probabilidad de que las estructuras proteicas derivadas de ellos presenten epitopos comunes o similares que generen reactividad cruzada. Por tanto, se crean familias de proteínas que presentan una estructura parecida y que poseen una misma función biológica, a saber, enolanasas, albúminas, parvalbúminas, proteínas transportadoras de lípidos, quitinasas, alérgenos con dominio de la heveína, taumatina, seroalbumina de aves y mamíferos, albuminas 2S, globulinas 7S (vicilinas), globulinas 11S (fabáceas),

parvalbúminas, polcalcinas, tropomiosina, etc. Cabe destacar que todas estas familias proteicas aparecen implicadas en los procesos de reactividad cruzada².

En la praxis de los procesos de alergia alimentaria hemos encontrado algunas peculiaridades. En particular, destacamos un notorio abanico de síntomas que abarcan desde prurito oral hasta shock anafiláctico mortal. Algunos casos incluyen, por ejemplo, la tolerancia de melocotón cocido cuando le produce alergia la fruta natural o la tolera natural pelada y le produce síntomas alérgicos su ingestión con piel. En otros casos, los pacientes alérgicos a leche de vaca pueden tolerar quesos u otros productos lácteos. Hay pacientes que también tienen síntomas a estos alimentos y tras la ingestión de carne de vaca; los hay alérgicos a mariscos que lo son igualmente a los ácaros; o polínicos con clínica ulterior a toma de alimentos vegetales. En esta amplia casuística hay también pacientes que tienen anafilaxia tras la ingestión de pescados y/o tras la inhalación de los gases de su cocción, etc.

El avance en la investigación de los alérgenos que componen los alimentos en los últimos años, enfocado a la caracterización de la región molecular, ha contribuido a mejorar el conocimiento de la inmunopatología de muchas de estas alteraciones. La ventaja es que esto, en el futuro puede llevarnos a nuevos enfoques diagnósticos e inmunoterapéuticos, aumentando así el atractivo de los equipos multidisciplinares que estudian nuevas estrategias para el diagnóstico de laboratorio y también para el control inmunomodulador de la hipersensibilidad alimenticia mediada o no por IgE.

En la actualidad estamos observando un incremento de la incidencia de las alergias alimentarias. Las razones son múltiples y cabe destacar la oferta de nuevos alimentos naturales, las mezclas industriales de múltiples alimentos enlatados o envasados, habituales en la dieta diaria, los antecedentes atópicos, aditivos, contaminantes, así como la rápida atención alérgica del médico especialista, entre otros factores.

2. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN, PREVALENCIA Y ETIOPATOGENIA

La *reacción adversa* a un alimento se define como cualquier respuesta clínica anormal atribuida a la ingesta, contacto o inhalación del alimento, derivado de este, o aditivo que lo contenga (Figura 1). La definición de *alergia a alimentos* según la Academia Europea es una reacción adversa, no tóxica, de mecanismo patogénico inmunológico demostrado.

Las *reacciones adversas de carácter tóxico* se producen en cualquier persona al ingerir la dosis necesaria para desencadenarla. Estas reacciones pueden simular una hipersensibilidad alimenticia y se deben clásicamente a factores inherentes del alimento, como contaminantes tóxicos {histamina, tiramina en quesos curados, etc). Las aversiones psíquicas alimentarias también pueden simular una reacción a los alimentos, pero no son reproducibles cuando se provocan frente a placebo. Las intoxicaciones de origen vegetal, animal, microbiológico (toxinas de hongos, bacterias, algas, etc.), intoxicaciones por contaminación de origen químico {herbicidas, insecticidas, metales pesados, etc.), toxoinfecciones por protozoos, rickettsias, bacterias, virus, etc.

Las *intolerancias alimentarias* son respuestas adversas a éstos, ocasionadas por alguna característica fisiológica del individuo en la que no se ha demostrado un mecanismo inmunológico. Se trata de trastornos de tipo enzimático que las padecen personas con predisposición genética, como ocurre con la galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfatouridiltransferasa), la intolerancia al alcohol (deficiencia de aldehído deshidrogenasa), el fabismo (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o la fenilcetonuria (deficiencia de fenilalanina hidroxilasa) etc. En este grupo están incluidas la gran mayoría de reacciones adversas a alimentos como trastornos metabólicos, deficiencia de lactasa, etc. Las *reacciones de intolerancia farmacológica alimenticia* son debidas a productos del alimento o que se añaden a él. Las más frecuentes son las metilxantinas y aminos biógenas como histamina, feniletilamina, noraadrenalina, etc. También hay alimentos liberadores de histamina, como pescados, chocolate, quesos, vinos tintos, cerveza, embutidos, legumbres, frutos secos, etc.



Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas por alimentos.

Las *reacciones alérgicas* no tóxicas de causa inmunológica y mediadas por IgE son las más estudiadas en la actualidad por su intensidad, en cuanto a la gravedad y también por la frecuencia con que aparecen. Las reacciones inmunológicas no mediadas por IgE están aumentando sobre todo en las que respecta al aparato digestivo. En la mayoría de estos pacientes ya nace la sospecha del médico digestólogo, quien tras ver las lesiones mediante gastroscopia, colonoscopia, etc., las biopsia y envía al alergólogo para su estudio y diagnóstico etiológico.

En cuanto a la prevalencia, la alergia a alimentos afecta a un número importante de niños y adultos, variando según los distintos trabajos consultados, entre un 2-10% de la población. En general, es mal conocida, pero está aumentando en los últimos años. En poco más de un decenio, se ha duplicado y ha pasado de 3'6% en 1992 a 7'4% en 2005. Los alimentos implicados dependen de los hábitos alimenticios de la población, factores genéticos, localización geográfica, edad, antecedentes atópicos, sistemática del estudio, etc. En los niños de nuestro entorno geográfico, la prevalencia por orden de frecuencia es: leche de vaca, huevo, legumbres, pescado, frutas y frutos secos. En cambio, en los adultos es por este orden: frutas, frutos secos, pescado y marisco. Casi todos los niños que desarrollan alergia a leche de vaca en el primer año desarrollan tolerancia a los 5 años. Casi el 25% de ellos mantienen su sensibilidad hasta la segunda década de la vida y el 35% presentan

alergia a otros alimentos. Los niños con antecedentes de atópicia tienen mayor prevalencia, de hecho cerca del 35% de los niños con dermatitis atópica moderada-grave presentan alergia a alimentos mediada por IgE4.

En la patogenia de las reacciones por alimentos en la infancia, la barrera intestinal juega un papel importante. Está formada por una compleja estructura con un área de superficie extensa a fin de procesar y absorber la comida ingerida y descartar los productos de desecho. La barrera física está formada por las células epiteliales conectadas por uniones estrechas y cubiertas por una gruesa capa de moco que atrapa partículas, bacterias, virus, péptidos, etc., que ayuda a reforzar la barrera y promueve su reparación. Las enzimas de la luz y del ribete en cepillo, las sales biliares y los pH extremos, destruyen los patógenos y transforman los antígenos en elementos no inmunógenos. Las respuestas inmunitarias innatas de las células agresoras naturales, leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, células epiteliales, receptores *to11-ike* y los linfocitos de la lámina propia e intraepiteliales, así como las placas de Peyer, IgA soluble y citocinas, proveen una barrera activa frente a los antígenos externos. En la infancia, la inmadurez de varios componentes de la barrera intestinal y del sistema inmune reducen su eficacia. Por otro lado, en los primeros meses de vida, la mucosa digestiva es más permeable para macromoléculas y proteínas alimentarias; la secreción de jugo gástrico y la actividad proteolítica del intestino delgado se encuentran disminuidas. Igualmente, durante esta fase vital, el peristaltismo no está funcionando correctamente y el déficit transitorio de IgA secretora intestinal influye en la aparición de alergia a alimentos. De hecho, la actividad enzimática no es óptima durante el periodo neonatal y el sistema de IgA soluble no está completamente maduro, lo cual sin duda está relacionado con el aumento de la alergia alimentaria que se presenta en el primer año de vida. En este sentido, las células presentadoras de antígenos, especialmente las células epiteliales, varias células dendríticas y las células T reguladoras desempeñan un papel fundamental. En los últimos años ha aumentado el interés por el papel que juega la flora intestinal en la formación de la respuesta inmunitaria de la mucosa. Actualmente en algunos estudios se sugiere que los lactobacilos-GG pueden ser beneficiosos en pacientes con dermatitis atópica, aunque no está demostrada su utilidad en la prevención de alergia a alimentos.

3. ALÉRGENOS ALIMENTARIOS

Los alimentos consumidos por los seres humanos son muy variados, pero solamente algunos son responsables de reacciones alérgicas. Los hábitos dietéticos nacionales y regionales, así como sus métodos de preparación culinaria, desempeñan un papel fundamental en esta patología. Los alérgenos vegetales se asocian preferentemente a las superfamilias de biomoléculas cupina y prolamina y a las familias de proteínas del sistema de defensa vegetal. La superfamilia cupina está formada por proteínas de depósito de las semillas 7S como vicilinas (Ara-h1, Jug-r2, Ses-i3, etc.) y 11-S leguminosas como Ara-h3, Cor-a-9 y Ber-e-2, etc. La superfamilia prolamina está formada por proteínas de depósito de albumina rica en cisteína 2S (Ara-h2, Jug-r1, Ber-e1 y Ses-i2, proteínas de transporte de lípidos (Cor-a8, Mal-d3, Pru-av3, etc.), alfa-amilasa del cereal e inhibidores de proteasas, etc. Varias proteínas generadas por el sistema de defensa vegetal se han descrito como importantes alérgenos, entre las que se incluyen 14 tipos de proteínas que se relacionan con su fisiopatología, inhibidores de proteasas y proteasas. Las plantas producen proteínas relacionadas con la fisiopatología como respuesta a diversos patógenos víricos, bacterianos, fúngicos, microartrópodos parásitos y otros agentes agresores ambientales que se presentan en cantidades variables en algunas frutas y vegetales. Las profilinas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la polimerización de los filamentos de actina, se mantienen altamente conservadas en la evolución de las plantas y con frecuencia muestran reactividad cruzada de pólenes con alimentos.

La sensibilización de los pacientes a veces acontece durante la inhalación de granos de polen y esporas y lo hace por reactividad cruzada con las profilinas, ocasionando síntomas faríngeos y orales cuando se ingiere fruta u otro material vegetal en estado crudo (*síndrome de alergia oral*). La mayoría de estos alérgenos son muy lábiles al calor, y por tanto, susceptibles de degradación enzimática. Igualmente, son difíciles de aislar, lo cual dificulta la producción estandarizada de extractos alérgicos para diagnóstico. En los últimos años, una gran mayoría de alérgenos se han aislado y generado por medio de proteínas recombinantes, lo que sugiere que pronto dispondremos de mejores materiales

para el diagnóstico. Los alérgenos relacionados con animales son menos frecuentes y presentan menor grado de reactividad cruzada. Los alérgenos identificados, clonados, secuenciados y expresados como proteínas recombinantes se pueden encontrar entre otras en la web: <http://www.allergen.org/>.

4. ENFERMEDADES ALÉRGICAS POR MECANISMO INMUNOLÓGICO

La hipersensibilidad a los alimentos se desarrolla en personas genéticamente predispuestas por pérdida de la tolerancia. Las reacciones mediadas por IgE aparecen cuando estos anticuerpos específicos, localizados en mastocitos y basófilos, entran en contacto y se unen a los alérgenos alimentarios, activándose estas células para liberar citocinas y otros mediadores. El paciente alérgico puede entonces presentar un amplio abanico de síntomas que van desde muy leves como el síndrome de alergia oral (SAO) o la urticaria aguda hasta cuadros graves o muy graves, como el shock anafiláctico.

Se han descrito alteraciones de hipersensibilidad alimentaria de Tipo IgE, celular y mixta (Figura 2)5. Es muy importante enfatizar que no hay manifestaciones clínicas específicas para cada alimento. De otro lado, sus síntomas son idénticos a los producidos por cualquier alérgeno no alimentario como ácaros, hongos o medicamentos y que un alimento no siempre produce la misma sintomatología.

CLASIFICACIÓN EN ALERGIAS A ALIMENTOS POR EL MECANISMO INMUNOLÓGICO

MECANISMO	CUADRO CLÍNICO
1 - IgE	
Piel	Entema, Urticaria, Angioedema, Exantema morbiliforme
Aparato digestivo	
Aparato respiratorio	
Clínica generalizada	
2 - IgE+células	
Piel	Dermatitis atópica
Aparato digestivo	
Aparato respiratorio	
3 - Sólo células	
Piel	Dermatitis de contacto, Dermatitis herpetiforme
Aparato digestivo	
Aparato respiratorio	

Figura 2. Clasificación de las enfermedades alérgicas más frecuentes de causa inmunológicas.

4.1. Reacciones mediadas por IgE.

Son las reacciones más frecuentes. En ellas los alimentos penetran en el paciente sensibilizado por distintas vías como digestiva, cutánea, respiratoria, conjuntiva! y otras menos frecuentes, conectan con los anticuerpos IgE de alta afinidad situados en la superficie de las células efectoras como mastocitos, basófilos, etc., se puentean al menos dos moléculas de IgE (alérgenos divalentes) y se activan estas células liberándose mediadores: histamina, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas, etc. Se produce vasodilatación, contracción de la musculatura lisa bronquial, secreción mucosa y otras acciones en respuesta inmediata y/o tardía, dando lugar a las manifestaciones clínicas en los distintos órganos de choque: aparato digestivo, respiratorio, piel, mucosas, o generalizadas.

Síntomas digestivos. El síndrome de alergia oral (SAO) cursa de forma inmediata con prurito y edema de labios, lengua, paladar y faringe, tras la ingesta del alimento generalmente crudo

relacionándose sobre todo con frutas y otros vegetales frescos. En pocas ocasiones el SAO es el punto de partida para el inicio de una anafilaxia. Los pacientes que lo padecen tienen con mucha frecuencia alergia a pólenes, mejorando o desapareciendo el SAO tras varios años de inmunoterapia con los pólenes responsables. Hay cuadros clínicos en alergia a alimentos cuya única manifestación son vómitos o dolor abdominal, hinchazón abdominal o diarrea. La anafilaxia exclusivamente gastrointestinal cursa con náuseas, epigastralgia, dolor abdominal cólico, vómitos y diarrea sin otras manifestaciones sistémicas. En la mayoría de los pacientes estos síntomas son de aparición inmediata, es decir, dentro de la primera hora tras la ingestión del alimento.

Síntomas respiratorios. Cuando el alérgeno alimentario entra por vía digestiva, la aparición de asma bronquial es excepcional y la rinoconjuntivitis es poco frecuente, salvo que la sensibilización al alimento sea producida por inhalación del alérgeno tras exposición a vapores de cocción, ambientes con elevada aerosolización del alérgeno como cocinas de restaurantes, barbacoas, etc.

Síntomas cutáneos. La urticaria sola o acompañada de angioedema (Figura 3) es la manifestación más frecuente en alergia a alimentos. Los síntomas son muy variados, desde prurito local hasta urticaria generalizada con angioedema. La urticaria aguda por contacto está relacionada sobre todo con el trabajo: harinas, huevos, frutos secos, pescado, marisco, frutas, verduras, leche etc. La urticaria crónica y los exantemas morbiliformes rara vez están causados por alimentos.



Figura 3. Urticaria y angioedema pa/pebral

Las *reacciones anafilácticas* cursan con síntomas respiratorios, gastrointestinales, cutáneos y cardiovasculares. Cuando estos

últimos se manifiestan en su intensidad más grave como hipotensión, arritmias, colapso vascular, pérdida de conciencia, etc., definen el diagnóstico de shock anafiláctico. Dentro de estas reacciones, hay un cuadro especial denominado *anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos* que cursa con urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, síntomas gastrointestinales, etc. Sucede tras la toma de un alimento concreto y después realizar ejercicio intenso potente como fútbol, tenis, carrera, etc. Entre la toma del alimento, el ejercicio y los síntomas alérgicos suele transcurrir menos de 2 horas. En algunos casos la secuencia es inversa y, así, primero el paciente alérgico hace el ejercicio, después come el alimento y pasado un tiempo variable (generalmente 10-30 minutos) comienza a manifestarse el cuadro clínico. En la mayoría de los casos la suma de alergia y ejercicio se manifiesta como urticaria aguda, angioedema, manifestaciones digestivas, etc., sin llegar a la anafilaxia.

En estos casos de alergia a los alimentos dependiente de ejercicio, si el paciente no hace ejercicio físico durante la digestión del alimento responsable, tolera el alimento sin ninguna manifestación alérgica. Lo mismo sucede con el deporte realizado, si no ha ingerido el alimento implicado tolera el ejercicio físico sin manifestaciones alérgicas.

Reactividad cruzada entre alérgenos vegetales, animales, etc. (panalérgenos). Una de las características principales de los anticuerpos es la gran especificidad con la que reconocen los antígenos. Se sabe que una determinada IgE puede unirse a diferentes proteínas antigénicas, debido a que reconoce a un número limitado de aminoácidos del antígeno, conocido como epítipo línea! o conformacional. Se define la reactividad cruzada como el reconocimiento de antígenos de diferentes fuentes por un mismo anticuerpo específico IgE. Se denominan a estos antígenos panalérgenos y se demuestran en el laboratorio por inhibición de la captación de IgE sérica específica (inhibición de ELISA, inhibición de inmunotransferencia, etc.). Son suficientes unos aminoácidos para constituir un epítipo y con que dos proteínas, muestren homología parcial en su secuencia de aminoácidos, es suficiente para que presenten reactividad cruzada.

Los *panalérgenos* son proteínas de secuencia muy conservada en la evolución filogenética desempeñando una función importante en los animales y en los vegetales. Son proteínas de defensa, proteínas del citoesqueleto o musculares con funciones relevantes dentro de las especies a las que pertenecen (2). En la reactividad cruzada, la base inmunopatológica es la semejanza molecular entre epítipo **B** en caso de las inmunoglobulinas o epítipo Ten caso de reacción celular. Recientemente la biología molecular ha permitido identificar diversos alérgenos responsables de síndromes clínicos de alergias asociadas. Este hecho, promete grandes avances en el futuro del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas y en este caso concreto, nos alegra por la preocupación que como profesionales sentimos, cuando tratamos las manifestaciones graves que se producen a veces en pacientes alérgicos a alimentos.

Dentro del concepto de panalérgeno hay descritos los siguientes:

- *Alérgenos homólogos del Bet-v1*. Son un grupo de proteínas de defensa que actúan como alérgenos mayores en el norte y centro de Europa. La sensibilización primaria se produce por vía inhalatoria al inhalar polen de abedul y otras especies del orden Fagales. Se asocia con la alergia a las rosáceas, sobre todo a la manzana y a otros alimentos de origen vegetal, y se manifiesta con mayor frecuencia en el síndrome de alergia oral (SAO). El Bet-v1 presenta alta homología con los alérgenos mayores del castaño, aliso y avellano. También lo encontramos en la manzana (Mal-d1), en la avellana (Cor-a1), en la pera (Pir-c1), en la cereza (Pru-av1), en el apio (Api-g1), en la patata, soja y zanahoria⁶.
- Las *profilinas* son proteínas del citoesqueleto de las células eucariotas. Actúan en el crecimiento celular y germinación del polen. Se han identificado en el polen de abedul (Bet-v2), olivo, gramíneas y artemisa con gran homología entre ellas. También están implicadas en alergia a la soja, naranja (Cit-s2), melón (Cuc-m2) y la mayoría de las veces los pacientes padecen SAO.
- Las *proteínas transportadoras de lípidos (LTP)* son proteínas de defensa, termoestables y por ello producen a veces manifestaciones sistémicas graves. El prototipo de esta familia es la **LTP** de melocotón (Pru-p3) Estas proteínas se

han identificado en frutas, verduras, frutos secos y cereales, en látex y diversos pólenes. El polen de *Artemisia vulgaris*, *Olea europea* y *Platanus acerifolia* presentan una similitud alta con Pru-p3, manifestando la reactividad cruzada polen-frutas de rosáceas, cereales, esparrago, uva, lechuga, castaña, col, nuez, avellana, etc.

- Las *quitinasas* son proteínas de defensa PR-3 que están presentes en los frutos y cruzan sensibilidad con látex.
- La *tropomiosina* es un alérgeno de los crustáceos, cefalópodos y moluscos. La mejor estudiada es la de la gamba (Pen-a1) que interviene en la contracción muscular. También se ha encontrado en ácaros (Der-p10, Der-f10), nematodos (anisakis), caracoles, quironómidos y cucarachas. En este síndrome se asocia a alergia respiratoria a ácaros y cucarachas, con alergia a crustáceos y moluscos. Se trata de un fenómeno poco frecuente, ya que la tropomiosina es un alérgeno menor de los ácaros.
- Las *taumatinas* son proteínas de defensa que están presentes en kiwi, manzana, cereza, uva y pimienta, así como el polen de cupresáceas.
- Las *vicilinas* son de reserva (globulinas 7S) de las leguminosas responsables de la reactividad cruzada entre ellas con frutos secos y especias. El primer alérgeno aislado y caracterizado en las legumbres fue el Ara-h1, alérgeno principal del cacahuete. Los síntomas producidos por alergia a vicilinas de las legumbres van desde el SAO a urticaria, angioedema, rinitis, alergia gastrointestinal, asma bronquial, anafilaxia y shock.
- La *albumina 2S* es una proteína de reserva que se encuentra en los frutos secos, cereales y coles.
- La *parvalbúmina* es el alérgeno mayor del pescado. Son proteínas musculares que se descubrieron por primera vez en el bacalao (Gal-c1). La similitud con las parvalbúminas de otros pescados y anfibios (ranas) explica la reactividad cruzada.

- La *alfa-livetina* es el alérgeno responsable del síndrome ave-huevo. Esta proteína se encuentra presente en la yema de huevo, en las plumas de las aves y en la carne de estas. Generalmente se produce la sensibilización primaria por vía inhalatoria tras contacto mantenido con animales de pluma y después se añaden los síntomas alérgicos tras la ingesta de yema de huevo o carne de ave.
- La *seroalbúmina bovina* presente en el suero de mamíferos es la proteína responsable de alergia y de la sensibilidad cruzada entre carne, leche y sangre de mamíferos con sus epitelios.

Todas estas sensibilizaciones se relacionan antigénicamente con hipersensibilidad a neumalérgenos, epitelios de animales, ácaros, etc., y se conocen como "síndromes", estando su frecuencia relacionada con la alta presencia de los antígenos responsables. Entre otros, son frecuentes los siguientes:

- Síndrome Látex-frutas.
- Síndromes abedul-rosáceas y gramíneas-rosáceas.
- Síndrome Abedul apio, zanahoria, artemisia y especias.
- Síndrome polen de abedul con manzana, zanahoria, patata, apio, melocotón, kiwi, avellana, nuez y albaricoque.
- Síndrome de alergia oral SAO por alimentos vegetales en pacientes con alergia a pólenes.
- Síndrome polen de *Artemisia* con frutos secos, rosáceas, crucíferas y leguminosas.
- Síndrome polen de *Ambrosia* con melón, plátano y sandía.
- Síndrome polen de gramíneas con tomate, cacahuete, guisante, melón, calabaza, acelga y rosáceas.

4.2. Reacciones mediadas por IgE y células.

La enfermedad más frecuente es la *dermatitis atópica*, la cual es tratada ampliamente en otro capítulo específico de este libro. Comienza en la primera infancia caracterizándose por lesiones eczematosas muy pruriginosas, crónicas, localizadas sobre todo en cara, flexuras de miembros, triángulo nasolabial, frente, cuello, muñecas, dorso de las manos, piernas, brazos, etc. En estos pacientes suele aparecer posteriormente rinitis y/o asma bronquial alérgica (Fig. 4).

En la prevalencia de la dermatitis atópica, los alimentos se han descrito como causa entre un 10% a un 35%, dependiendo de las publicaciones consultadas. Los alimentos implicados con más frecuencia son: leche, huevo, pescado, cereales y frutos secos. La retirada de los alimentos produce la desaparición o mejoría de las lesiones en algunos pacientes.



Figura 4. Dermatitis atópica en la infancia. Lesiones peribucales, en cara y piernas. Dermatitis atópica del adulto, lesiones de eccema atópico en antebrazos y manos. (J.A Pagán)

La *esofagitis*, *gastritis* y *gastroenteritis eosinofílica*, etc., son enfermedades muy poco frecuentes. Actualmente, equipos multidisciplinares (alergólogos, digestólogos, inmunólogos, anatomopatólogos, dietistas, etc.) están investigando la etiopatogenia de los alimentos en estas enfermedades.

4.3. Reacciones mediadas por células.

Las manifestaciones cutáneas son la patología más frecuente dentro de este apartado, sobre todo la *dermatitis de contacto*, descrita con todo detalle en otro capítulo de este libro. Es una reacción de hipersensibilidad celular retardada tipo IV, producida por el contacto directo del alimento (o sus aditivos) con la piel del paciente alérgico. Se caracteriza por la aparición de lesiones maculo-papulo-vesiculosas con formación posterior de costras. Las lesiones son muy pruriginosas y en las formas crónicas aparece liquenificación. Se localizan habitualmente en zonas de contacto

con el alimento, apareciendo sobre todo en las manos; a veces el contacto es ambiental (aerotransportada) y se manifiesta también en superficies cutáneas expuestas como sucede con harinas, industria de pescados, vegetales, etc. Se diagnostica por pruebas de parche con lectura retardada a las 48 horas o más, dependiendo de cada paciente. En el caso de los alimentos está relacionada con profesiones que utilizan poco las medidas de protección como guantes, mascarillas etc. La padecen con más frecuencia las amas de casa, panaderos, carniceros, pescaderos, agricultores, etc.

Las manifestaciones digestivas, como síndrome de *enterocolitis*, *colitis inducida por alimentos*, *síndrome de mala absorción*, etc. son muy poco frecuentes. Lo mismo sucede con las *manifestaciones pulmonares*, como el *síndrome de Heiner* hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos.

La *enfermedad celiaca* es una reacción mediada por células T contra el gluten del trigo, o proteínas similares del centeno y la cebada, causando una infiltración inflamatoria de la mucosa intestinal. También se conoce como enteropatía sensible al gluten. Se inicia en el lactante tras la introducción de cereales en la dieta. Los síntomas corresponden a mala absorción con retraso de crecimiento y anemia. Puede presentarse diarrea, dolor abdominal, vómitos, aftas bucales, dolor óseo, etc. A veces la baja intensidad de los síntomas y su acostumbramiento a ellos, retrasa el diagnóstico llegando el paciente a la edad adulta. Los anticuerpos IgM antiendomiso y antigliadina diagnostican en el 90% de los casos la enfermedad, aunque el patrón de referencia es la biopsia intestinal previa dieta rica en gluten.

La *dermatitis herpetiforme* es una dermatitis sensible al gluten, caracterizada por aparición de pápulas y/o vesículas simétricas, pruriginosas y con afectación de superficies extensoras de codos, rodillas, nalgas, cuello, cara y tronco. La enfermedad desaparece al iniciar dieta exenta de gluten.

5. DIAGNÓSTICO DE LA ALERGI A ALIMENTARIA

El diagnóstico correcto de la alergia alimentaria resulta de crucial importancia para realizar el tratamiento adecuado, evitando las dietas de exclusión con los alimentos sospechosos que a veces modulan la alimentación del paciente, ocasionándole problemas sociales y nutricionales. El objetivo es establecer una asociación causal entre el alimento y la clínica referida por el paciente, a fin de identificar el mecanismo inmunológico implicado.

5.1. Anamnesis.

La *historia clínica* es fundamental en el diagnóstico de alergia a los alimentos. La anamnesis determinará las pruebas diagnósticas posteriores dependiendo del tipo de reacción inmunológica. Conviene investigar los antecedentes atópicos familiares y/o personales, la sintomatología acaecida tras la toma del alimento, la relación con la ingesta de alimentos, detallando si los alimentos implicados se han ingerido crudos, elaborados, cocinados; cantidad y número de los alimentos implicados, su grado de maduración, etc. Es muy importante también, conocer el tiempo transcurrido entre la ingesta y la aparición del cuadro clínico. Igualmente, hay que investigar la tolerancia anterior del alimento sospechoso en frecuencia y cantidad, así como otros alimentos de la misma familia o afinidad taxonómica. Por otro lado, no podemos olvidar la necesidad de valorar la evolución clínica del paciente al seguir una dieta de exclusión con el o los alimentos implicados. Finalmente, hay que registrar el tiempo transcurrido entre el último episodio alérgico y el día del estudio, para evitar hacer pruebas alérgicas in vivo o in vitro dentro del periodo refractario, que abarca en líneas generales hasta aproximadamente un mes, después del cuadro alérgico, aproximadamente. De este modo, se evitan los falsos negativos en estas pruebas, que pueden venir producidos por el agotamiento de mediadores tras la reacción alérgica.

Aparte de los aspectos anteriores, cabe preguntarse si existe relación con el ejercicio físico, el stress, o desde luego la ingesta de fármacos potenciadores como la familia de los AINES y otros factores.

Pueden existir *alimentos ocultos* y deben ser investigados. El término oculto recoge alimentos, condimentos o aditivos que no aparecen especificados en la lista de ingredientes que figuran en su etiqueta, y que se ingieren de forma desapercibida. La primera muerte tras un choque anafiláctico por alimento oculto se comunicó en una joven de 24 años alérgica a cacahuete, que ingirió un dulce de almendra contaminado con cacahuete (7). En estos casos, suelen pasar desapercibidos los frutos secos, especias, lácteos, pescados y mariscos parasitados por anisakis, alérgenos de alimentos volátiles en vapores, en el ambiente, etc. Otras veces, puede haber deficiencias de limpieza en líneas de producción comunes como pastas alimenticias con huevo y otras veces sin él, utilización en tiendas de comestibles de máquinas comunes para cortar jamón, queso, embutidos, carnes, etc. En ocasiones, puede haber cambios en alimentos comerciales de almidón de patata por almidón de guisante, utilización en harina de trigo, de harina de soja o de altramuces como mejorantes, hidrolizado de proteínas de soja en las palomitas de maíz de los microondas, vinos con clara de huevo, etc.

Otras veces no está indicado que el helado lleve leche o huevo; mostaza en la salsa, sésamo en el pan, antibióticos y leche en carnes, etc. La composición del alimento puede estar mal indicada o difícilmente comprensible como escribir en la etiqueta: maní en vez de cacahuete, lactosa o caseína en vez de leche, alimento escrito en un idioma extranjero, etc. En ocasiones excepcionales, ese lote de alimentos está contaminado por ácaros, hongos, transgénicos, etc. No es infrecuente, tampoco, que no resulte comprensible el etiquetado del alimento, especialmente en los nombres de ciertos aditivos, conservantes, espesantes, gelificantes, emulgentes, número CE, caseína, lisozima, albúmina, lecitina, etc. Un paciente alérgico a huevo casi nunca sabe que la lecitina o la albúmina proceden del huevo y mucho menos el código CE que les corresponde. Actualmente hay en la Comunidad Europea (CE) un listado de ingredientes de declaración obligatoria para alimentos que contengan gluten, crustáceos, huevo, pescado, cacahuete, soja, leche y sus derivados, sulfitos, frutos secos, sésamo, etc. Esta lista se revisa periódicamente para incluir nuevos alimentos y aditivos que produzcan alergia.

5.2. Manifestaciones clínicas.

Se han descrito anteriormente. En la piel urticaria y/o angioedema, dermatitis atópica, eccema, etc. En el aparato digestivo se constatan vómitos, diarrea, dolor abdominal, SAO, etc. Mucho menos frecuentes son la esofagitis, gastritis, enterocolitis y otras enfermedades mediadas por células. En el ojo, conjuntivitis; en las vías respiratorias, tenemos rinitis, faringo-traqueitis, edema de glotis, asma bronquial, etc. En último lugar, caben afectaciones multiorgánicas como anafilaxia y shock.

5.3. Pruebas *in vivo*

Estas pruebas acompañan habitualmente a la historia clínica y vienen definidas por las características de cada paciente. En el diagnóstico de alergia alimentaria se sigue un protocolo que comienza en las pruebas alérgicas cutáneas y en caso de duda se utilizan las pruebas *in vitro*. Si no se aclara con esto el diagnóstico, se realizan las pruebas de provocación abierta o simple, ciego y doble ciego controladas por placebo.

Pruebas cutáneas.

Fueron introducidas por Blackley en 1865 y hasta hace pocos años eran el único medio disponible para el diagnóstico. Actualmente se están desarrollando métodos de estudio *in vitro*, pero ninguna de estas técnicas es comparable a las pruebas cutáneas alérgicas *in vivo* en cuanto a su bajo coste, rapidez de realización, simplicidad, alta sensibilidad y seguridad.

En este contexto, es conveniente señalar que hay un paradigma en alergia a los alimentos: las pruebas cutáneas positivas para alimentos *in vivo* así como la determinación positiva *in vitro* de IgE específica en el suero del paciente, solo tienen valor diagnóstico cuando en la *historia clínica* están implicados esos alimentos, matizando de nuevo que la anamnesis es el pilar fundamental en el diagnóstico de esta patología.

Epidermoreacción. Consiste en depositar sobre la piel del paciente, una pequeña cantidad del alimento sospechoso, realizando su lectura a los 15 o 20 minutos. Se utiliza muy poco, solamente en

las reacciones alérgicas por alimentos muy graves como punto de partida. Cuando resulta negativa, se pasa a la siguiente prueba alérgica cutánea.

Prueba intraepidérmica (Prick-test). Es la prueba de elección en el estudio de reacciones alérgicas a alimentos. Mide la actividad biológica de los anticuerpos IgE mediante la activación de los mastocitos de la piel, al ponerlos en contacto con el alimento. La prueba consiste en depositar una gota del alérgeno sobre la piel del antebrazo y se punciona con una lanceta especial que la introduce un milímetro en la epidermis. Se analiza su resultado a los 15 minutos o más tarde (dependiendo de la clínica del paciente), midiendo los diámetros de la pápula horizontal y verticalmente o su área. Posteriormente se dibuja (figura 5), se mide con un papulímetro o se copia con papel adhesivo transparente y se lleva al folio de petición de pruebas alérgicas del paciente o al ordenador mediante un programa diseñado para ello.

La realidad científica al año 2011, es que no existe un límite inferior de edad para la realización de pruebas alérgicas cutáneas, si son interpretadas por personal sanitario entrenado. En los niños más pequeños, las pruebas cutáneas tienen menos sensibilidad, pero su especificidad es muy alta.



Figura 5. Prick-test batería de pruebas comerciales con técnica y lectura a los 15 minutos de realización (J.A. Pagán).

Prueba intraepidérmica con alimentos naturales (prick by-prick). Es una variedad de la anterior. Se utilizan alimentos naturales (figura 6), se punciona primero el alimento que está depositado sobre

la piel y a continuación se introduce la lanceta impregnada en la epidermis del paciente. La lectura se realiza a los 15 minutos. En algunos pacientes, hemos observado reacciones tardías a los 30-60 minutos o más tarde.



Figura 6. Técnica de realización de Prick by prick con alimentos naturales (J.A. Pagán).

Prueba de escarificación. Consiste en escarificar la epidermis con una lanceta apropiada y sobre esta se deposita el antígeno. Su utilización a día de hoy es muy poco frecuente por las dificultades que presenta esta técnica y ha sido desplazada por la prueba anteriormente descrita de prick.

Prueba intradérmica. Se trata de introducir en la dermis del paciente, mediante una jeringuilla con aguja específica, una pequeña cantidad determinada del antígeno. No ofrece ninguna ventaja clínica sobre las pruebas intraepidérmicas en cuanto a sensibilidad o valores predictivos, comparándola con el test de provocación oral. A veces tiene riesgo de producir reacciones alérgicas sistémicas en pacientes muy sensibles. Actualmente su uso está muy restringido en el diagnóstico de alergia a alimentos.

Prueba de frotamiento cutáneo o rubbing test. El protocolo conlleva frotar el alimento en la piel del antebrazo y hacer su lectura a los 15 minutos. Se utiliza muy poco.

Prueba epicutánea o de parche. Aplicamos el alimento sobre la epidermis sana del paciente, generalmente en la parte superior de la espalda, con adhesivos especiales diseñados para estas pruebas durante dos o más días. Se utiliza para el diagnóstico de alergia a alimentos no mediada por IgE (Hipersensibilidad Retardada). Es útil en algunos casos de dermatitis atópica sobre todo a leche, huevo y trigo, así como en las gastropatías inducidas por alimentos. Actualmente la utilización de estas pruebas no está estandarizada, deben estar en relación con la historia clínica y la interpretación de los resultados debe ser muy meticulosa.

Pruebas de provocación oral.

Se trata de las pruebas de confirmación por antonomasia en los casos en los que no se alcanza el diagnóstico de alergia a alimentos. A pesar de que es una prueba con cierto peligro, dados los beneficios que aporta un resultado negativo, el riesgo es a veces valorable cuando se realiza bajo condiciones adecuadas. Según los casos clínicos se pueden utilizar la provocación bucal, oral abierta, a simple ciego o a doble ciego controlada con placebo. La provocación oral necesita unas condiciones previas para su realización, hay que eliminar el alimento sospechoso entre 7 y 14 días antes de la provocación, no puede tomar antihistamínicos los días previos, la provocación debe comenzar en ayunas, etc. En caso de realizarla comparándola con placebo, se hará alternando este último con el alimento y ambos ocultos para el paciente. Se comienza con una dosis muy pequeña, aumentándola cada 15-60 minutos por término medio, siguiendo en cada caso el protocolo adecuado. Debe realizarse en un hospital, en UCI o en su área, con medios y personal especializado para tratar la posible incidencia de reacciones alérgicas severas.

Las pruebas de provocación oral están contraindicadas en embarazadas, cuando la historia clínica del paciente traduce una severa reacción alérgica a alimentos, en pacientes que se tratan con betabloqueantes, cuando existen contraindicaciones para el uso de adrenalina, o se padecen otras enfermedades graves. Asimismo, están contraindicadas en pacientes con urticaria aguda, crisis de asma bronquial o brote de dermatitis atópica. Hay que tener en cuenta en los pacientes a los que se va a realizar una provocación oral con alimentos, otras posibles alergias no

alimentarias que puedan incidir en la provocación ocasionando una falsa positividad. En este sentido, puede acontecer con poca frecuencia que se realice la provocación oral con alimentos a un paciente que padece también rinoconjuntivitis y/o asma bronquial, alérgico a pólenes, ácaros, etc. En ese momento concreto, por las condiciones climatológicas, presenta síntomas respiratorios tras la inhalación ambiental de estos alérgenos no relacionados con el alimento. Tampoco están indicadas las pruebas de provocación cuando el paciente padece enfermedades agudas, infecciones, catarros, etc.

Tipos de provocación oral:

a) *Prueba oral o labial*. Consiste en la aplicación de una gota de extracto del alimento o una pequeña cantidad del alimento, en la parte interior del labio. La lectura se hace a los 15 minutos o dependiendo del tiempo transcurrido entre la toma del alimento sospechoso y la aparición del cuadro clínico.

b) *Provocación oral simple*. Es la que se utiliza con más frecuencia. Se administra el alimento en la misma forma que indujo la reacción alérgica (provocación abierta). El paciente y el médico conocen el alimento con el que se está haciendo la prueba.

c) *Provocación oral simple ciego controlada con placebo*. Este tipo de provocación se reserva para un primer cribado. Solo el médico conoce el alimento que se administra, enmascarando su sabor, color, olor y consistencia (<http://www.eaaci.org>). Se intercala el placebo, que es el vehículo utilizado para enmascarar el alimento. En el caso de alimentos que se ingieren en pequeña cantidad, como especias, frutos secos, etc., se administra en cápsulas del mismo color y consistencia que el placebo. Si la primera cápsula es negativa, se aumenta la dosis administrando dos o más cápsulas que se controlarán intercalándolas con el mismo número de cápsulas del placebo.

Si el alimento al que es alérgico es una fruta fresca como melocotón, kiwi, tomate, etc., se prepara un zumo o batido que contiene 4 alimentos que el paciente tolera al día de la provocación por ejemplo: zanahoria, naranja, plátano y sandía. Este zumo de frutas sería el placebo y prepararíamos en otro recipiente ese mismo zumo

añadiéndole el alimento que queremos provocar (melocotón). A continuación varias personas degustan la mezcla de estos cuatro alimentos descritos anteriormente y utilizados como placebo y la comparan con estos cuatro alimentos más melocotón. Si no se encuentran diferencias que identifiquen el placebo del zumo que lleva melocotón, se puede ya iniciar la provocación. **El** protocolo a seguir en tiempo y cantidad depende de la historia clínica de cada paciente, siempre en dosis progresivamente crecientes hasta llegar a la cantidad que ha producido la reacción. En este tipo de provocación, el médico y personal sanitario deben tener control sobre los tiempos de administración tanto del placebo como del alimento implicado. Esta prueba tiene un alto coste sanitario, incluso social ya que requiere más colaboración de personal sanitario, consume mucho tiempo y debe ser confirmada posteriormente con una nueva provocación oral abierta pasados días o semanas.

d) *Provocación oral doble ciego controlada con placebo.* Es la misma técnica anterior, se realiza de forma aleatoria y en ella ni el paciente ni el equipo médico tienen conocimiento explícito sobre cuándo se administra placebo o cuando el alimento implicado. Se trata de la provocación que tiene más rigor científico. No en vano, se utiliza en los trabajos de investigación.

Las *pruebas de provocación oral* se utilizan antes de instaurar una dieta de exclusión prolongada en alergia dudosa y en estudios de tolerancia, después de realizar varios meses o años dieta de exclusión. También cuando hay dudas comparando la historia clínica con las pruebas alérgicas, en el estudio de alimentos que pueden cruzar sensibilidad con el alimento responsable etc. Si el resultado de estas provocaciones es negativo (provocación con el alimento bien tolerada), se requiere una prueba de confirmación posterior con ese alimento concreto, en provocación oral abierta.

Una *provocación oral negativa* con un alimento en un paciente que tiene la prueba alérgica cutánea positiva o **IgE** específica alta frente a ese alimento, indican que el paciente exhibe una sensibilización asintomática (alergia latente). Estos hechos se observan con frecuencia y viene a indicarnos que se puede autorizar el consumo de dicho alimento, pero sólo después de realizar una historia clínica minuciosa que descarte alergia a ese alimento y que se

eviten otros factores potenciadores de las reacciones alérgicas a alimentos como fármacos (AINES), stress, ejercicio físico, etc. En este sentido hay que indicarle al paciente que a veces la tolerancia está en relación con la dosis del alimento ingerido habitualmente. También hay que prevenirlo de futuras manifestaciones clínicas que pudieran acontecer y del tratamiento a seguir.

5.4. Pruebas in vitro.

Se realizan cuando la historia clínica o pruebas cutáneas son discordantes, cuando hay dudas en el cuadro clínico o no se pueden realizar por padecer urticaria crónica, dermatitis atópica, riesgo de anafilaxia en la prueba alérgica cutánea, etc.

Determinación de IgE sérica total.

Es poco útil ya que una IgE total normal no excluye la existencia de alergia a alimentos.

Determinación de IgE específica.

Existen diversas técnicas para la determinación de IgE sérica específica: radioisótopos, inmunoenzimáticas, calorimétricas, fluorométricas, quimioluminescentes, etc. En ellas, el alérgeno puede encontrarse en fase sólida o líquida. Entre los métodos validados existe generalmente una buena correlación y poseen similar eficacia. El sistema CAP de Phadia es la más perfeccionada. Estas técnicas son menos sensibles que las pruebas cutáneas alérgicas, más caras y requieren tiempo para su realización, necesitando una segunda visita del paciente para informar de los resultados. Los niveles de IgE específica no se correlacionan en la mayoría de los casos con la gravedad de los síntomas en alergia alimentaria pero son muy útiles en el estudio de algunos casos de alergia a alimentos cuando se acompaña de una historia clínica adecuada y prescritos por médicos especialistas con experiencia clínica en alergia a alimentos^a.

Se utilizan preferentemente en pacientes con dermatografismo, cuando hay enfermedades de la piel graves o están afectadas las zonas de pruebas alérgicas por dermatitis atópica, quemaduras, cicatrices, etc. La determinación se practica igualmente en pacientes que no pueden suspender los antihistamínicos, en

pacientes con cuadros alérgicos por alimentos muy graves que puedan tener riesgo de anafilaxia al realizar las pruebas cutáneas, en pacientes candidatos a realizar un test de provocación oral futuro, buscando tolerancia a huevo, leche, pescado, etc., en función de la disminución sérica de IgE específica al alimento con el que se va a realizar la provocación, etc. También está indicada cuando hay discrepancia entre las pruebas alérgicas cutáneas y la historia clínica.

Microarray y antígenos recombinantes.

Con estas técnicas se miden en el suero del paciente, péptidos o proteínas específicas antigénicas de alimentos y de otros alérgenos. En la actualidad han sido identificados, clonados, secuenciados y expresados un gran número de alérgenos alimentarios. Se pueden encontrar en el listado del subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (www.allergen.org). Muchos de ellos han sido utilizados para diagnóstico *in vivo* (en fase experimental) con resultados alentadores.

La aplicación de ensayos de hibridación de ácidos nucleicos a gran escala (microarray) al campo de la alergología ha hecho posible que podamos disponer de amplios paneles de alérgenos o epitopos. Estos se pegan a una placa de sílice, pudiéndose utilizar, con una cantidad mínima de suero varios cientos de alérgenos en un mismo ensayo. Con ello es posible que en un futuro a corto plazo, podamos conocer el perfil de sensibilización de un paciente a una amplia batería de antígenos, su relevancia clínica, la gravedad de la sensibilización, las reactividades cruzadas y el pronóstico de la enfermedad. Actualmente se utilizan para estudios diagnósticos en investigación y se pronostica que en un futuro se realizará inmunoterapia con ellos.

Determinación de IgG específica senca, IgG4, IgA e IgM.

Actualmente no tienen sensibilidad ni especificidad para llegar a conclusiones diagnósticas en pacientes alérgicos a alimentos (9, 10, 11).

Prueba de determinación de histamina de los basófilos y otros medidores como los leucotrienos (LTC4). Son técnicas utilizadas en investigación. Actualmente no se realizan de forma rutinaria, ya

que mejoran muy discretamente el valor diagnóstico predictivo de las pruebas alérgicas cutáneas y de las pruebas de provocación. Recientemente, la determinación de activación de basófilos por expresión de CD63, CD 203c y otros, mediante citometría de flujo, ha demostrado su validez para el diagnóstico de sensibilización a algunos alimentos.

Medición de triptasa sérica.

Nos proporciona información en algunos casos, si se ha producido una reacción alérgica inmediata ya que se eleva con nivel máximo a los 45-60 minutos de esta, permaneciendo estable durante horas. Curiosamente los niveles séricos de triptasa raramente aumentan en la anafilaxia inducida por alimentos por lo que su rentabilidad es incierta.

Otras pruebas no inmunológicas.

Se detecta eosinofilia en el 50% de las gastroenteritis eosinofílicas. También se detectan, a veces, eosinófilos en heces en la enterocolitis y proctocolitis inducidas por proteínas. La histología y biopsia confirman diagnósticos de sospecha, pero no indican el alimento responsable.

El diagnóstico por *citometría* de los linfocitos intraepiteliales de las biopsias duodeno-yeyunales, aportan fiabilidad diagnóstica de la enfermedad celiaca. La presencia de anticuerpos IgA antitissular frente a la transglutaminasa (antiendomiso) y antigliadina tiene un valor predictivo mayor del 90% de enfermedad celiaca, aunque los hallazgos de la endoscopia y la biopsia son definitivos. Cuando se realiza la serología los pacientes deben ingerir una dieta rica en gluten y debe descartarse la deficiencia de IgA al ser esta más frecuente en pacientes con enfermedad celiaca (4)

Test ALCAT. Mide el diámetro de los leucocitos después de exponerlos in vitro a una serie de alimentos y el test NOVO Immogenic se basa en que cuando un organismo identifica un alimento extraño se activa el sistema inmunitario. Estas técnicas no están validadas ni se consideran útiles para el diagnóstico de alergia a alimentos^{12, 13}.

Las siguientes técnicas *in vivo* son métodos con escasa credibilidad científica. De hecho, no han demostrado eficacia clínica en alergia alimentaria. Entre ellos destacamos los siguientes¹⁴:

Kinesiólogía o prueba de respuesta muscular consiste en que el paciente mantiene un vial con el alimento específico en una mano y se manifiesta como una debilidad en el brazo que está sosteniendo el alimento.

Test de provocación-neutralización que consiste en la aplicación sublingual o intradérmica del antígeno con una observación a los 10 minutos valorando la prueba como positiva si aparece cefalea, sequedad de boca o falta de concentración, somnolencia etc., posteriormente se le administran al paciente dosis progresivas de antígeno hasta que la reacción se neutralice.

Test de pulso, bioresonancia, electroacupuntura o prueba electrotérmica, etc.

Como *conclusión*, el diagnóstico de alergia a los alimentos se basa fundamentalmente en la historia clínica y se apoya en las pruebas alérgicas cutáneas. En pocas ocasiones concretas se requiere de la determinación de IgE sérica específica. Otras técnicas de diagnóstico *in vitro* resultan sofisticadas y en general poco útiles, utilizándose únicamente en trabajos de investigación. En las pruebas de provocación *in vivo* con el alimento responsable, hay que valorar su uso de forma escrupulosa, dado el riesgo de anafilaxia o shock. Al llegar a este último punto, conviene valorar el riesgo/beneficio respecto al alimento hipotéticamente responsable. Pasado un tiempo con dieta de exclusión, variable para cada paciente y previo estudio, se pueden realizar tests de tolerancia con el alimento responsable. En estas provocaciones, hay que comenzar siempre por dosis muy pequeñas en un hospital con UCI y con todos los medios humanos y técnicos que garanticen la prevención de los posibles incidentes graves que se puedan presentar.

6. ADITIVOS

Entendemos por aditivos aquellas sustancias que se añaden intencionadamente a los alimentos y bebidas para modificar sus características técnicas de elaboración o conservación. Los aditivos se utilizan para prevenir el deterioro de los alimentos, manteniendo el color, la textura, fines comerciales, etc., formando parte de nuestra alimentación diaria. Los aditivos se obtienen de compuestos naturales o moléculas artificiales y actualmente existen en el mercado más de 4.000 sustancias que se clasifican según el uso al que están destinadas: colorantes, conservantes, antioxidantes, agentes emulsificantes, estabilizadores, espesantes y gelificantes, antiaglomerantes, agentes de recubrimiento, estructurantes de textura, aromatizantes y potenciadores del sabor, gasificantes, endurecedores, etc.

Las reacciones adversas son muy poco frecuentes siendo las más descritas con:

- *Sulfitos*. Se emplean como conservantes de alimentos, bebidas y medicamentos en solución (antioxidantes en vino, marisco, pescados, alimentos enlatados, etc.). Su uso se ha relacionado con reacciones cutáneas, gastrointestinales e incluso anafilácticas. Lo más frecuente es la aparición de broncoespasmo en pacientes asmáticos.
- *Glutamato monosódico*. Utilizado como potenciador del sabor. Su consumo es muy frecuente por encontrarse en conservas, caldos deshidratados, salsas preparadas, y especialmente en las comidas sazonadas de los restaurantes chinos que produce el *síndrome del restaurante chino*, cursando con sensación de opresión y quemazón retroesternal irradiada a veces al cuello y axilas, con mareo, sudoración rubor, urticaria, asma bronquial, angioedema, etc.
- *Colorantes azo*. Muy utilizados en la dieta diaria, siendo la tartracina y el rojo cochinita los más habituales.
- *Benzoatos y parabenos*. Utilizados como conservantes y antioxidantes. Están descritos con ellos urticaria, angioedema, eczema de contacto, etc.
- *Aspartamo*. Se usa como edulcorante.
- *Butilhidroxianisol (BHA)*, *butilhidroxitoluol (BHT)*. Utilizados como conservantes y antioxidantes.

- *Nitratos, nitritos.* Son conservantes, antioxidantes y potenciadores del sabor y color en carnes y embutidos. Se han relacionado con urticaria y angioedema.
- En *resumen*, como diagnóstico, el único método conocido de comprobación de las reacciones adversas a aditivos, es la provocación oral con los posiblemente implicados.

7. TRATAMIENTO

El correcto tratamiento precisa un diagnóstico preciso. El único tratamiento comprobado a día de hoy sigue siendo la eliminación del alérgeno. En primer lugar, hay que tratar los síntomas de la reacción alérgica, eliminando posteriormente de la dieta los alimentos implicados y sus derivados. A veces hay que consultar con dietistas para equilibrar la nutrición del paciente alérgico y probar posteriormente la tolerancia de alimentos implicados en casos seleccionados. Organizaciones como la *Food Allergy and Anaphylaxis Network* disponen de buen material educativo (<http://www.foodallergy.org>) para que el paciente pueda conocer y tratar sus alergias alimentarias. También hay recomendaciones para alérgicos a alimentos en las páginas web de las sociedades nacionales y regionales de alergia, como www.seaic.org, www.seicap.es, sociedades regionales de alergia y asociaciones de alérgicos a alimentos.

Los niños alérgicos a cacahuete menores de 5 años con niveles bajos de IgE específica para cacahuete deben ser reevaluados para conocer si toleran cacahuete, ya que un 20% de ellos desarrollan tolerancia. Los pacientes que han tenido un episodio alérgico a este alimento pasados los 5 años, es poco probable que desarrollen tolerancia. Un pequeño número de los pacientes que desarrollan tolerancia a cacahuete, pasado un tiempo variable, pueden volver a padecer alergia a este alimento. Hay que tener en cuenta en estos pacientes que los antihistamínicos previos, no bloquean la reacción alérgica.

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la alergia alimentaria.

En primer lugar, debemos considerar la inmunoterapia. Freeman fue pionero en 1930 y desde entonces se han realizado varios estudios.

En 1997 Nelson publicó un ensayo a doble ciego controlado con placebo, utilizando inmunoterapia con pauta "rush" en pacientes con anafilaxia por cacahuete. El resultado fue una mayor tolerancia dentro del grupo activo, pero con muchas reacciones adversas, lo que obligó a la suspensión de la inmunoterapia. En el año 2003 Mempel y cols, realizaron un estudio con inmunoterapia sublingual en una paciente con anafilaxia a kiwi tras ingerirlo en cantidades mínimas. Al final toleró un centímetro de kiwi fresco lo que permitió evitar la anafilaxia a kiwi como alimento oculto. Enrique y cols. en un estudio doble ciego controlado con placebo en 2005 con 12 pacientes alérgicos a avellana iniciaron inmunoterapia sublingual con avellana, tolerando a las 12 semanas una dosis del alimento muy superior a la inicial y con reacciones sistémicas muy bajas pero hacen falta más ensayos clínicos para valorar la inmunoterapia en alergia alimentaria.

Las vacunas de DNA consisten en inyectar plásmidos DNA a los que se le ha insertado el gen que codifica para un determinado antígeno¹⁵. Este DNA es incorporado *in vivo* a células presentadoras de antígeno. Se ha indicado que estas células presentan sobre su superficie la proteína o fragmento peptídico producido endógenamente, estimulando una respuesta Th 1. En términos experimentales, debemos señalar que el tratamiento con estas vacunas de plásmidos Ara-h2 a ratones alérgicos a cacahuete no redujo los niveles de específica. La implicación empírica es que esta inmunoterapia con plásmidos de DNA no resulta de utilidad en el tratamiento de la alergia alimentaria mediada por IgE.

La *microencapsu/ación* por vía oral podría ser utilizada para inducir tolerancia a fin de proteger a los péptidos del proceso digestivo. Utilizando un modelo de ratón de anafilaxia a cacahuete, se inyectaron cepas de *Escherichia coli* inactivadas por calor y que arrastraban una mutación recombinante de Ara-h1 a Ara-h3, o se administraron por vía rectal a ratones para sensibilizarlos. Los ratones que recibieron *E. coli* que contenían Ara-h2 a Ara-h3 modificadas presentaron una marcada disminución en sus niveles de IgE específica para el cacahuete y en la respuesta Th 2 en comparación con los ratones tratados con placebo y no tuvieron síntomas de anafilaxia después del contacto oral con cacahuete.

En segundo lugar, debemos discutir el caso de los *anticuerpos anti IgE*. Los anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE bloquean la unión de IgE a los receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos, inhibiendo la síntesis de IgE en cultivos de células productoras de esta inmunoglobulina. Entre otros, se ha publicado un interesante estudio en el que se demuestra una elevación del umbral de respuesta a la provocación oral con cacahuete en pacientes alérgicos a este alimento que habían sido tratados con anti IgE (hipotéticamente, éste podría proporcionar protección ante ingestiones inadvertidas)¹⁶. Actualmente varios equipos de investigación están valorando su eficacia en este campo, pero no podemos olvidar que su precio es muy elevado, que no está aprobado todavía su utilización en alergia alimentaria y que, según los conocimientos vigentes, se debería administrar de "por vida" a fin de mantener un efecto protector.

El caso de las *hierbas medicina/es chinas* merece cierto comentario. En modelos murinos de anafilaxia, un preparado realizado con hierbas tradicionales chinas, protegió completamente al ratón en las exposiciones posteriores a cacahuete y redujo los niveles de IgE específica frente a cacahuete y la respuesta Th 2. Es un caso que resulta interesante, pero la investigación al respecto está escasamente protocolizada y las publicaciones internacionales son muy escasas.

La *desensibilización oral* requiere la toma diaria del alimento. En el caso de leche, huevo y otros alimentos los resultados son buenos en general pero deberá acumularse más experiencia para valorar eficacia y seguridad antes de utilizarla de rutina, ya que en el curso de ella se han producido reacciones anafilácticas muy graves con peligro de la vida.

Tratamiento de la reacción aguda.

El paciente que padezca una reacción alérgica severa o moderada con alimentos, debe llevar consigo un botiquín con adrenalina, corticoides orales o en gotas y un antihistamínico sublingual u oral. En su billetero, debe llevar un informe de los alimentos a los que es alérgico, así como, una medalla que los indique. Si tiene síntomas cutáneos tomará antihistamínicos.

En caso de afectación pulmonar leve se utilizan broncodilatadores. En función de la gravedad se valorará el traslado a un hospital, corticoides orales, tópicos o sistémicos, vía de administración de los fármacos, adrenalina, broncodilatadores, oxígeno, etc.

En resumen, confiamos que la investigación multidisciplinar actualmente muy extendida a nivel mundial en los equipos y laboratorios de alergia, inmunología, química, biología y otras especialidades afines, amplifique la oferta terapéutica en alergia a alimentos.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1) JORRO MARTÍNEZ G. (2003), «Alergia alimentaria», en Brasó Aznar, J. y Jorro Martínez, G. (eds.), *Manual de Alergia Clínica*, Masson, Barcelona, pp. 395-418.
- 2) BLANCO GUERRA, C., et al. (2007) «Síndrome de reactividad cruzada en alergia a alimentos», en Peláez Hernández, A. y Dávila González, I.J. (eds.), *Tratado de Alergología*, Ergón, Madrid, 2007, 2, pp. 915-938.
- 3) W.AA. (2005), «Alergia a alimentos», en SEAIC (ed.), *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 200*, Luzan 5 SA, 2005.
- 4) SAMPSON, H. A. (2005), «Actualización en Alergia Alimentaria». *Selected Reviews in Allergy American Academy of Allergy Asthma & Immunology*, 2005, Cap.2, pp. 13-30.
- 5) DE LA HOZ CABALLEA, B. (2009), «Alergia a los alimentos», en *VI foro de pediatría de A.P en Extremadura*. Sup. 1, 2009, pp. 11-26.
- 6) GÁLVEZ LOZANO, J.M., MAYORGAS COSTOYA, R., (2009), «Panalérgenos y reactividad cruzada», en *Guía rápida para residentes de alergología*, Ed. Luzan, Madrid, 2009, pp. 63-68.
- 7) EVANS, S., et al. (1988), «Fatal reaction to peanut antigen in almond incing», *Canadian Medical Association Journal*, 1988, 139, pp. 232-233

- 8) PERRY, T.T., et al. (2004), «The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome», *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114, pp. 127-130.
- 9) TEUBER, S.S., BEYER, K., (2007), «IgG to foods: a test not ready for prime time», *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007, 7, pp. 257-258
- 10) KOCHUYT, A.M. (2006), «Sensitivity and especificity of food specific IgE and IgG determinations for the diagnosis of food allergy», *Acta Gastroenterol Belg.*, 2006, 69, pp 43-8.
- 11) STEVEN, O., et al. (2008), «La prueba de detección de IgG4 frente a los alimentos no se recomienda como herramienta de diagnostico: Informe del Grupo de Trabajo de la EAACI. Documento de posición», *Allergy*, 2008, (ED. ESP.), 8(5) pp.258-261.
- 12) POTTER, P.C., et al. (1992), «The ALCAT test-inappropriate in testing for food allergy in clinical practice», *S Afr Med J.*, 1992, 81, pp.384
- 13) NIGGEMANN, B., GRÜBER, C., (2004), «Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases», *Allergy*, 2004, 59, pp. 806-808.
- 14) LLEONARD, R., et al. (2008), «Técnicas de diagnóstico no validadas en alergia alimentaria: declaración de postura de la Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immuologia Clínica», *Actividad Dietética*, 2008, 2, pp. 76-80.
- 15) GARCÍA, B.E., et al. (2003), «La alergia alimentaria en el siglo **XXI**», *An sis sanit Navar*, 2003, 26, pp. 7-15.
- 16) LEUNG, D.Y.M., et al. (2003), «Effect of anti IgE therapy in patients with peanut allergy», *N Eng J Med*, 2003, pp. 986-993

Libros consultados:

- PELÁEZ, A., DÁVILA, I.J.(Eds.),(2007), *Tratado de alergología*, Editorial Egon, 2007, Madrid.
- CISTERÓ, A., ENRIQUE, E.(EDS), (2004), *Reactividad cruzada en alergia a alimentos*, MRA Ediciones, 2004

- SEAIC, (2004), *Alergia a alimentos*, Edita: E.U.R.O.M.E.D.I.C.E, Ediciones Médicas S.L., 2004, Badalona.
- BRASÓ AZNAR, J.V., JORRO MARTÍNEZ, G. (2003), *Manual de ALERGIA CLÍNICA*, Edita MASSON, 20003, Barcelona.
- CORRIGAN, CH., RAK, S., (2005), *Alergia rapid reference*, Edita Mosby, ELSEVIER, 2005, Barcelona.
- MIDDLETON'S. (2009), *Al/ergy principies & practice*, Edita Mosby, Elsevier, 2009, China.

Capítulo 15. Alergia a medicamentos

Joaquín Quiralte Enríquez,
FEA Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Las reacciones alérgicas a los medicamentos (RAM) son el segundo motivo de consulta de una consulta de alergia en España después de la enfermedad respiratoria alérgica.

Los medicamentos que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas son los antibióticos betalactámicos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

1. DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud define a una reacción adversa a fármacos como un efecto perjudicial o indeseado que aparece tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad.

La mortalidad, morbilidad y costos generados por las reacciones adversas a medicamentos están subestimados. Un 15 % de pacientes hospitalizados presentaron una reacción adversa a medicamentos. Las reacciones alérgicas representan un tercio de las reacciones adversas a medicamentos.

Las reacciones adversas a medicamentos pueden ser clasificados, de forma general, en 2 grandes grupos (Tabla 1):

Las reacciones de tipo A o predecibles: Aquellas que son consecuencia de los efectos farmacológicos directos e indirectos del medicamento. Algunos ejemplos de reacciones de tipo A o predecibles aparecen referidas en la Tabla 2.

Las reacciones de tipo B o impredecibles: No relacionadas con la acción farmacológica del medicamento. Las reacciones de tipo B o impredecibles puede ser de 3 tipos generales: de idiosincrasia, de intolerancia y de hipersensibilidad o alérgicas.

TIPO A	TIPO B
Efectos farmacológicos directos	Efectos imprevisibles
E. farmacológicos indirectos	No efectos farmacológicos
Frecuencia: 70-80%	Baja frecuencia
Dosis-dependientes	Dosis-independientes
Baja mortalidad	Alta mortalidad
Pre-comercialización	Post-comercialización
Tipos:	Tipos:
-Alteraciones de LADME	-Hipersensibilidad (I/II/III/IV)
-Efectos colaterales	-Idiosincrasia
-Efectos secundarios	
-Interacciones medicamentosas	

Tabla 1. Clasificación general de las reacciones adversas a medicamentos

1. **Sobredosificación relativa.** Alteraciones en la liberación, absorción, distribución y eliminación.
Ej. Hipoglucemias por insulina.
2. **Efectos colaterales.** Todos los medicamentos tienen más de una acción aunque sólo una de ellas es deseable.
Ej. Sedación por antihistamínicos.
13. **Toxicidad.** Ej. Hipoacusia por Aminoglucósidos.
4. **Efectos secundarios.** Consecuencia indirecta de la acción primaria del fármaco. Ej. Osteoporosis por corticoides.
5. **Interacciones farmacológicas.** Modificación del efecto de un fármaco por la administración de otro.

Tabla 2. Algunos ejemplos de reacción adversa a fármacos tipo A

Las reacciones de Idiosincrasia son respuestas cualitativamente anormales debidas a la alteración del metabolismo del medicamento en el organismo, bien por interferencias en la actividad enzimática o por deficiencias enzimáticas (como por ejemplo son las reacciones a AINE)

Las reacciones de intolerancia se caracterizan por que el individuo presenta un bajo umbral para la acción farmacológica normal del mismo, es decir, dosis mínimas pueden producir una respuesta exagerada (ejemplo, tinnitus por aspirina).

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se producen en un número reducido de pacientes, que presentan síntomas no relacionados con los efectos farmacológicos del medicamento y que están producidas por un mecanismo inmunológico. Debemos de sospechar una reacción alérgica a fármacos si se presentan una serie de características clínicas resumidas en la Tabla 3.

• La sensibilización del paciente se desarrolla tras la administración previa, continua o intermitente, del fármaco.	
• La reacción es recurrente cuando se repite la exposición.	↑
• Una vez establecida la hipersensibilidad, la reacción puede ser desencadenada por pequeñas dosis.	↑
• La reacción no se parece a la acción farmacológica del medicamento.	↑
• Es reproducible por sustancias de estructura química similar.	↑
• La reacción remite al suspender el fármaco inductor.	

Tabla 3. Criterios para definir una reacción de hipersensibilidad a fármacos

2. FACTORES QUE FAVORECEN LA APARICIÓN DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS

Existen diversos factores que predisponen al desarrollo de reacciones adversas a fármacos y que puede ser clasificados como dependientes del paciente o relacionados con aspectos químicos o farmacodinámicos del fármaco:

- **Edad:** La reacción alérgica es más frecuentes en población adulta que en la infantil. Los ancianos son menos propensos a desarrollar sensibilizaciones medicamentosas.

- **Sexo:** La sensibilización es más frecuente en mujeres que en varones. En un estudio prospectivo en una cohorte de pacientes diagnosticados de lepra : se observó un mayor número de reacciones de tipo I en el grupo de mujeres. En general, las mujeres presentan una mayor predisposición a desarrollar reacciones adversas con AINE, relajantes musculares y con medios de contrastes yodados.
- **Factores genéticos:** La existencia de ciertos polimorfismos genético en la región que codifica el HLA, puede predisponer a reacciones adversas: Necrolisis epidérmica tóxica inducida por sulfonamidas; Exantema por abacavir; Agranulocitosis inducida por Levamisol; Lupus inducido por Hidralazina; Nefrotoxicidad inducida por sales de oro o Penicilamina.
- **Atopia:** Los pacientes atópicos no presentan mayor riesgo de desarrollar reacciones alérgicas a fármacos que la población general, aunque si de reacciones más graves. Sin embargo, si es mayor el riesgo de sufrir reacciones pseudoalérgicas, especialmente con los contrastes yodados.
- **Existencia de reacciones alérgicas previas:** Los pacientes que han presentado una reacción alérgica frente a un medicamento tienen más probabilidades de desarrollar alergia frente a otros.
- **Existencia de enfermedades concomitantes:** Se ha observado que la existencia previa de determinadas enfermedades se asocia con mayor desarrollo de reacciones alérgicas a determinados fármacos: Enfermedades virales (VIH: 100 veces más predispuestos a presentar RA con sulfamidas y con antiretrovirales; virus de Ebstein-Barr: alta incidencia de exantema cutáneo con aminopenicilinas); leucemia linfática crónica: mayor incidencia de rash al tratar con ampicilina; Lupus eritematoso sistémico: alta incidencia de exantema por fármacos; Los pacientes con enfermedades que requieren múltiples ttos. Antimicrobianos, como, Fibrosis Quística y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden producir angioedema en individuos susceptibles.
- **Dosis y posología:** Las dosis bajas y de forma intermitente aumentan la incidencia de reacciones alérgicas.
- **Vías de administración:** Los tratamientos tópicos son más sensibilizantes que los parenterales y estos, a su vez, que los administrados por vía oral.

3. CLASIFICACIÓN INMUNOPATOLÓGICAS DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmune y su correlación con las manifestaciones clínicas de las RAM están en la base de la clasificación de Gell y Coombs (Tabla 4).

Tipo	Mecanismo inmunológico	Manifestaciones clínicas
11	IgE	Urticaria/angioedema, anafilaxia, asma
111	IgG/IgM	Citopenias, nefritis intersticial
1111	Inmunocomplejos	Enfermedad del suero, vasculitis.
11v	1 Linfocitos T	1 Dermatitis de contacto

Tabla 4. Mecanismos inmunológicos de las reacciones alérgicas de acuerdo con la clasificación de Gell/ y Coombs.

La mayoría de los medicamentos son compuestos de bajo peso molecular, que deben sufrir un proceso biológico previo para iniciar y desencadenar una respuesta inmunológica. Este proceso de bioactivación ocurre en el transcurso del metabolismo del fármaco. Por ejemplo, si el proceso de detoxificación no es adecuado podría determinar una toxicidad directa o hipersensibilidad. Además, los metabolitos del fármaco pueden actuar como haptenos que se unen a macromoléculas celulares como la albúmina o en la superficie de la membrana celular. De una forma u otra, estas estructuras inmunogénicas son las que inician la respuesta inmunológica y las cascada de acontecimientos biológicos que en última instancia condicionan el tipo de RAM. En el caso de los antibióticos betalactámicos no se precisa de un metabolismo previo para el proceso de haptización.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RAM

Desde el punto de vista clínico, es muy útil clasificar las reacciones cronológicamente, basándonos en el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición de la sintomatología

Las reacciones inmediatas son aquellas que aparecen antes de los 60 minutos después de la administración del fármaco. Estas reacciones requieren la presencia de anticuerpos específicos frente al fármaco (IgE), que interactúan con ciertos ligandos situados en la superficie celular del mastocito y el basófilo (especialmente el receptor de alta afinidad de la IgE), y que determinan la activación celular y la liberación de una serie de mediadores que determinan la aparición de la sintomatología. La unión antígeno-anticuerpo IgE en la superficie de la membrana celular de las células efectoras (mastocito/basófilo) determina la liberación de potentes mediadores preformados en el interior celular (por ejemplo, la histamina y la triptasa), otros neoformados tras la señal de activación (como son las prostaglandinas y los leucotrienos) y además, supone el inicio de la síntesis de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13, TNF α , GM-CSF y quimiocinas, como la IL-8) que amplifican la respuesta ya iniciada. La urticaria/angioedema es la manifestación más frecuente de RAM inmediata en el 72 % de los casos, seguido de la anafilaxia (en el 10%) y el asma bronquial (5 %). Constituyen el prototipo de reacción inducida por medicamentos de tipo inmediata y mediada por células B.

Las reacciones tardías (o no inmediatas) aparecen en periodos variables de tiempo, generalmente superiores a 72 horas tras la administración del fármaco (aunque este intervalo puede fluctuar de forma amplia). El mecanismo patogénico se basa en la interacción del antígeno derivado del fármaco con el linfocito T sensibilizado. Tras esta activación celular, el linfocito libera mediadores solubles dotados de múltiples propiedades, entre las que destaca el reclutamiento y la activación específica de otros tipos celulares (Figura 1).

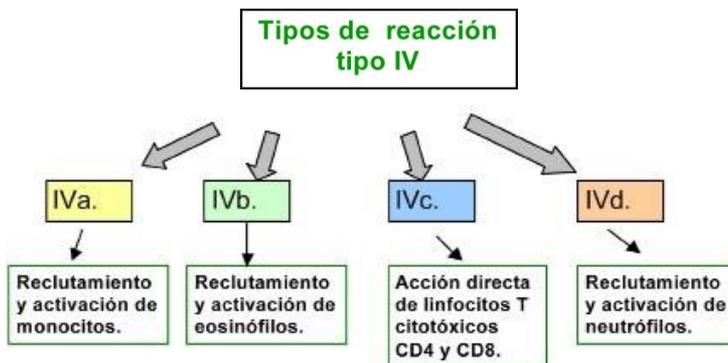


Figura 1. Mecanismos patogénicos de la reacción tipo IV (según Pichler et al)

El espectro clínico es más amplio, pero la piel está afectada en el 90 % de los casos, e incluye desde los exantemas maculopapulosos de poca intensidad que ceden de forma espontánea tras la retirada del fármaco, hasta cuadros graves y potencialmente fatales, como el síndrome de Steven-Johnson, la necrolisis epidérmica tóxica y reacciones órgano-específicas.

5. DIAGNÓSTICO DE LA RAM

El diagnóstico de la alergia a fármacos se realiza en 3 fases fundamentales: **1)** la evaluación clínica: a través de la historia clínica; **11)** la tecnificación: en donde se evalúa la posibilidad de utilizar algunos de los métodos *in vitro* e *in vivo* que permite básicamente obtener evidencias del mecanismo patogénico que subyace en cada tipo específico de reacción; y por último y en ciertos casos, **111)** la fase de exposición con el fármaco problema, intentando determinar una reacción controlada o bien, con otros fármacos alternativos con los que pretendemos demostrar la tolerancia y ofrecer al paciente una alternativa real y eficaz (Figura 2).

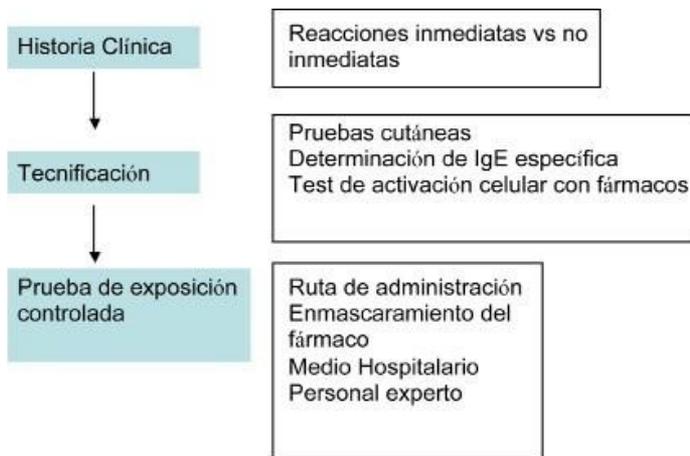


Figura 2. Esquema general para evaluar una RAM

Fase 1: la historia clínica

La historia clínica es esencial en la valoración diagnóstica de la alergia a fármacos (Tabla 5). Debe ser minuciosa y detallada y debe incluir siempre: 1) la identificación de todos los medicamentos que haya recibido el paciente y en el contexto clínico en el que se administran; 11) el periodo de latencia de la reacción entre la última dosis y el comienzo de los síntomas, la duración total del tratamiento y la ruta de administración; 111) la descripción detallada del tipo de reacción y IV} la tolerancia a otros grupos terapéuticos relacionados o no con el fármaco que el paciente haya podido administrarse tras la aparición de la reacción adversa y en el periodo previo a la evaluación alérgica.

Los síntomas y/o signos existentes de tipo alérgico no explicables por el mecanismo de acción del fármaco	1
1 Relación temporal entre el fármaco y el desarrollo de la reacción	1
Reacciones previas	
1 Evolución de la reacción y tratamiento requerido para su resolución	
1 Necesidad de la reintroducción del fármaco-problema	
Consentimiento informado para realizar cualquier técnica diagnóstica o terapéutica	

Tabla 5. Elementos claves que debe incorporar una historia clínica de alergia a fármacos

Fase 11: la tecnificación

La historia clínica presenta una elevada sensibilidad y una especificidad reducida. De hecho, el aumento de la especificidad en el estudio de la RAM se logra incorporando otras exploraciones complementarias en las que destacan las pruebas cutáneas, y ciertas determinaciones *in vitro* con los que se intenta determinar la relación existente entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción.

El tipo de técnica que se emplea depende básicamente del momento en el que se evalúa la reacción: en la fase de desarrollo o fase aguda o tras su resolución.

En la fase aguda, es recomendable la realización de una batería básica como un hemograma, una bioquímica básica (incluyendo enzimas hepáticas y creatinina), proteína C reactiva y velocidad de sedimentación, y en ciertos casos, el análisis de las proteínas del complemento, el test de activación de basófilos por medio de técnicas de citometría de flujo, la medición de triptasa e incluso, la biopsia cutánea.

En esta fase, y especialmente en la reacciones inmediatas, tiene especial interés alergológico la medición de triptasa sérica que puede ser de gran ayuda en identificar una participación de la células mastocitarias en la reacción, y por tanto, tener una alta sospecha de un posible mecanismo inmunológico mediado por IgE. La técnica presenta una sensibilidad media pero una elevada especificidad. Las muestras deben obtenerse entre los 15 minutos y 3 horas siguientes al desarrollo de la reacción. Se consideran valores elevados por encima de 11.5 ng/ml.

Habitualmente, el estudio alergológico se comienza tras la resolución de la reacción. En esta fase, las técnicas diagnósticas más usadas son: las pruebas cutáneas, la determinación de IgE específica frente a ciertos medicamentos y algunos test *in vitro* de activación celular en el que se evalúan bien las moléculas efectoras finales (por ejemplo, leucotrienos sulfidopeptídicos), o bien marcadores celulares durante activación por citometría de flujo (por ejemplo, el CD63) tras la estimulación con el fármaco problema.

Pruebas cutáneas.

Su fundamento se basa en poner en contacto uno o varios medicamentos sospechosos del desarrollo de la reacción con la piel del paciente que ha sufrido esta reacción. En esencia, podríamos decir que se trata de una exposición tópica y controlada del fármaco en la piel del paciente, y que nos sirve para evaluar inicialmente muchos tipos de reacciones. Por este motivo, estos test cutáneos no están exentos de riesgo y deben ser realizados siempre por un alergólogo experimentado y en las condiciones necesarias para atender cualquier reacción grave que potencialmente pudieran inducir.

Hay 2 grupos esenciales de test cutáneos: **1)** las pruebas cutáneas de lectura inmediata (que son pruebas intracutáneas por punción) como: el prick-test e intradermorreacción, y que básicamente evalúan reacciones de tipo inmediato; y **11)** las pruebas epicutáneas de parche (que se aplican por contacto en la superficie de la piel), y que básicamente permiten evaluar reacciones de tipo de tipo no inmediato. (Tabla 6)

Pruebas cutáneas	Tipo de exposición tópica	Tipo de reacción alérgica	Mecanismo inmunológico	Algunos ejemplos
Prick-test/1D	Punción	Inmediata	Tipo 1 o mediado por IgE	Antibióticos betalactámicos Quinolonas Pirazolonas Miorrelajantes Omeprazol
Test epicutáneos de parche	Contacto	No inmediata	Tipo IV	Antibióticos betalactámicos Fenitoína Fenilefrina Heparinas de bajo PM Corticoides

Tabla 6. Características básicas y aplicaciones de los test cutáneos en la alergia a fármacos

En general, se recomienda realizarlas al menos 30 días después de la reacción aguda, y para su realización tendremos en cuenta que otros tratamiento antialérgicos (como los antihistamínicos y antileucotrienos en el caso de las pruebas de lectura inmediata; y los glucocorticoides en el caso de las pruebas epicutáneas de parche) pueden reducir o inhibir la respuesta cutánea.

En general, el valor predictivo negativo de las pruebas cutáneas es muy bajo y su negatividad no excluye el diagnóstico ni una reacción durante la fase de exposición controlada. En pacientes de riesgo vital como aquellos que han presentado shock anafiláctico o reacciones cutáneas graves como la necrosis epidérmica tóxica, la realización de las pruebas pueden reproducir las reacciones y, por tanto, debemos evaluar cuidadosamente el riesgo/beneficio de realizarlas.

Determinación de IgE específica en suero.

La determinación de IgE específica frente a medicamentos está limitada a un grupo muy pequeño de fármacos en los que tenemos un conocimiento más profundo de los determinantes antigénicos que determinan una respuesta inmunológica (por ejemplo las penicilinas o la succinilcolina) o bien son fármacos de origen proteico y, por tanto, de elevado peso molecular (toxoides tetánico, protamina, insulina y látex). En general presenta una sensibilidad muy reducida con una elevada especificidad.

Fase 111: la exposición controlada.

Como hemos visto, los procedimientos diagnósticos sólo están protocolizados para un grupo muy reducido de fármacos. Por este motivo, en un número elevado de casos, tendremos que recurrir al test de exposición controlado con dosis progresivas del fármaco involucrado en la reacción para demostrar o excluir la relación causal del fármaco. A pesar de la evidente limitación de esta prueba y el riesgo para el paciente que supone, las pruebas de exposición controlada están considerados el patrón-oro para establecer o excluir el diagnóstico de hipersensibilidad a un medicamento. En todo caso, debemos de obtener el consentimiento del paciente, tras la explicación detallada del procedimiento diagnóstico, de sus fines terapéuticos concretos y de los posibles riesgos de su realización.

Los test de exposición controlada pueden clasificarse de acuerdo a varias características: 1) a la existencia o no de un enmascaramiento del fármaco y su comparación con una sustancia no reactiva (placebo) y 2) a la ruta de administración por la que se aplica el fármaco. Así, los test de exposición pueden ser abiertos (sin enmascaramiento), simple ciego (el paciente no sabe que se está tomando pero el médico lo conoce en todo momento) y doble ciego (en el que ni el médico ni el paciente conocen como se desarrolla la administración del fármaco; o bien puede ser por vía oral, parenteral (intramuscular, intravenosa o subcutánea) o inhalatoria (por vía nasal o bronquial).

En general, el test de exposición controlada se utiliza de rutina en los siguientes supuestos:

- 1) para excluir la posibilidad de una reacción alérgica en pacientes con historia no sugestivas o sólo parcialmente sugestivas;
- 2) como pruebas de tolerancia frente a fármacos estructuralmente no relacionados que puede constituir una alternativa terapéutica eficaz en estos pacientes;
- 3) para excluir casos de reactividad entre fármacos del mismo grupo, bien inmunológica (por ejemplo, demostrar la tolerancia a una cefalosporina en un caso de alergia a amoxicilina) o de origen enzimático (demostrar la tolerancia de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 en un pacientes con intolerancia a AINE)

En todo caso, la existencia de una reacción grave inmediata o no inmediata contraindica de forma absoluta la readministración del fármaco con fines diagnósticos. La gestación y el uso de betabloqueantes contraindican de forma efectiva la realización de una prueba de exposición controlada.

6. TRATAMIENTO DE LA RAM

Una vez confirmada el diagnóstico de alergia a un determinado medicamento, se prohibirá su utilización, así como aquellos fármaco que puedan compartir con el algún grado de reactividad (por ejemplo, prohibir todos los inhibidores potentes de la ciclooxigenasa 1 en un paciente intolerante a AINE).

En este caso el alergólogo deberá proponer alternativas eficaces a través del test de exposición controlada, demostrando previamente la tolerancia a esos medicamentos (por ejemplo, los coxib y el paracetamol en un intolerante a AINE).

En el caso de que la medicación sea esencial en el tratamiento y no existan alternativas eficaces (como por ejemplo, la antiagregación en un intolerante a AINE), podría plantearse la posibilidad de una desensibilización. La desensibilización implica la administración de dosis gradualmente crecientes del fármaco, generalmente partiendo de dosis muy pequeñas, en el curso de horas o días hasta alcanzar la dosis terapéutica propuesta. Son procedimientos terapéuticos con un elevado riesgo que sólo deben realizarse en medio hospitalario y por personal altamente experto.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. GARCÍA M.C et al (2007), «Diagnóstico de la alergia a fármacos», en A. Pelaez, y Dávila (eds), *Tratado de Alergología*, Madrid, Ergon, 2007, p. 1349-67.
2. BARRANCO P, QUIRALTE J, BOBOLEA I, (2009) Diagnóstico de la alergia a fármacos Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. En: Quirce S, Quiralte J, eds: *Las bases alérgicas del asma*; Barcelona: mra ediciones 2009, p. 123-137.
3. PICHLER, W.J. (2003), «Delayed Drug Hypersensitivity Reactions», *Ann Intern Med* 139, pp. 683-693.
4. VERVLOET, D., PRADAL, M., BIRNBAUM, J., KOEPEL, M. (2008), *Drug Allergy*, Corlet imprimeur, Editions de Conde, Paris France.
5. 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, 2008.

Capítulo 16. Alergia a veneno de himenópteros

Manuel Alcántara Villar,
FEA Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

Los himenópteros son un grupo de insectos artrópodos, caracterizados por poseer alas membranosas y una organización social compleja. Dentro de los himenópteros existentes (Tabla 1), son de interés desde el punto de vista alergológico el género *Apis* (abejas) y la familia *Vespidae* (avispas), ya que son los que ocasionan la mayoría de reacciones alérgicas en nuestro medio.

En el continente americano los Formicios (hormigas) también son causa frecuente de reacciones alérgicas, especialmente la hormiga roja.

Super familia	1 Apoidea	1 Vespoidea				
1 Familia	1 Apidae	1 Vespidae				1 Polistinae
1 Género	1 <i>Apis</i>	<i>Bombus</i>	<i>Vespa</i>	<i>Vespula</i>	<i>Dolicho-vespula</i>	1 <i>Polistes</i>
Especie	<i>Mellifera</i>	<i>Sp</i>	<i>Capro</i>	Germánica Vulgaris Rufa	Media Saxonica Sylvestris	<i>Dominulus Gallicus</i>
Nombre vulgar	Abeja	Abejorro	Avispón	Avispa	Avispa	Avista papelera

Tabla 1. Taxonomía de los himenópteros de interés alergológico

Las picaduras de los himenópteros (abejas y avispas) originan, en la mayoría de la población, reacciones cutáneas, consistentes en una pequeña tumefacción con los signos inflamatorios clásicos (calor, dolor y edema), que evolucionan espontáneamente en poco tiempo hacia la desaparición total. Sin embargo, en determinadas personas pueden producir síntomas graves y, ocasionalmente, reacciones alérgicas mortales.

La alergia a veneno de himenópteros es conocida desde antiguo: en las paredes de la tumba del rey egipcio Menes (año 2621 a.C.) puede verse representada su muerte por la picadura de una avispa. Mucho después, en 1765, Desbrest, médico de campo del rey de Francia, describe el colapso inmediato, rubor y muerte, de un sujeto después de la picadura de una abeja.

2. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS HIMENÓPTEROS

El reconocimiento de las características morfológicas, comportamiento y del hábitat del insecto que ha producido la picadura es importante, ya que puede ayudar en su identificación y por tanto mejorar el diagnóstico.

2.1. Apidae.

La familia *Apidae* se divide en el género *Apis mellifera* o abeja de la miel (Figura 1), y el género *Bombus sp* o abejorro. La especie más significativa que causa reacciones alérgicas es sin duda *Apis mellifera*.



Figura 1: *Apis mellifera* o abeja de la miel (Comité de himenópteros SEAIC)

Abejorros y algunas abejas solitarias suelen tener el nido en el suelo. Las abejas productoras de miel tienen su nido en las llamadas colmenas.

El cuerpo de las abejas es peludo o plumoso, de color pardo, con bandas claras apenas perceptibles. Las picaduras son más frecuentes en primavera e inicio del verano. El aguijón queda clavado tras la picadura, desprendiéndose del abdomen juntamente con el resto de las vísceras del insecto al levantar éste el vuelo. Los músculos del saco del veneno expulsan hasta 50 μ L de veneno en la zona de la picadura en 2 ó 3 minutos.

El abejorro, tiene un tamaño mucho mayor que la abeja.

El cuerpo está cubierto por una vellosidad marrón y suelen tener varias listas horizontales de colores (amarillo, blanco...) en el abdomen.

Actualmente se emplean como polinizadores en invernaderos de diversos cultivos. Por este motivo las reacciones alérgicas a abejorros han experimentado un aumento, generalmente en los trabajadores de invernaderos.

2.2. Vespidae.

La familia vespidae posee una morfología característica, carecen de pelo y tienen el rasgo característico de bandas negras y amarillas en el abdomen. Viven en sociedad, construyendo nidos al aire o huecos (celdillas hexagonales elaboradas a base de celulosa).

La mayoría de picaduras suceden durante el verano; el aguijón no permanece en el lugar de la picadura, y pueden realizar más de una picadura.

Las subfamilias *Vespinae* y *Polistinae*, contienen la mayoría de los véspidos sociales de interés. Se distinguen entre sí, porque el abdomen se engruesa rápidamente después de la cintura en *Vespinae* y más gradualmente, en forma más ovalada, en *Polistinae*.

La subfamilia *Vespinae* se divide en tres géneros: *Vespula*, *Dolichovespula* y *Vespa*.

Debido al modo de vida y a su naturaleza más agresiva, y también al mayor número de individuos dentro de los nidos, las especies del género *Vespu/a* (Figura 2), son sin duda, las más importantes para el hombre. Las más importantes especies de este género en Europa son *Vespu/a germanica*, *Vespu/a vulgaris* y *Vespu/a rufa*. La *Vespula* construye sus nidos preferentemente bajo tierra. Sin embargo, también se encuentran bajo los tejados o contraventanas. Viven la mayor parte en las cercanías de los seres humanos y se encuentran alrededor de alimentos como carnes, frutas caídas y dulces. Los miembros del género *Vespula* se distinguen del género *Vespa* por su pequeño tamaño y del género *Dolichovespula* por la corta distancia entre sus ojos y la mandíbula superior.



Figura 2: Avispa del género *vespu/a* (Comité de himenópteros SEA/C)

Las especies más importantes del género *Dolichovespula* son *O. media*, *D. saxonica* y *D. sylvestris*. Este género construye sus nidos por encima de la tierra, en colgaduras sobre ramas de árboles. Al contrario que la *Vespula*, raramente busca alimentos de los humanos y por esto tiene menos contacto con el hombre. Representa un porcentaje muy pequeño de las reacciones alérgicas por picaduras de vespidos.

En el género *Vespa* encontramos el representante de mayor tamaño de todos los vespidos, *V. crabro* (avispon), que construye sus nidos en troncos huecos de árboles. Sus picaduras solamente se producen en la vecindad de los nidos.

El género *Polistes* (Figura 3) se encuentra distribuido universalmente. En regiones con climas calurosos, como el sur de Estados Unidos y el área mediterránea, construyen nidos con bastantes miembros, siendo en estas zonas frecuente la sensibilización. En nuestras latitudes resultan frecuentes *Polistes gallicus* y *Polistes dominulus*. Construyen sus nidos con una especie de papel mezclado con su saliva, colgando de las ramas de los árboles y en huecos de tejados.



Figura 3: Avispa del género *polistes* (Comité de himenópteros SEA/C)

En España, tanto la *Vespula germanica* como la *Polistes dominulus* son las especies más prevalentes (1).

2.3. Formicidae.

Las especies más importantes de la familia *Formicidae* (hormigas) son *Pogonomyrmex* (hormiga recolectora), *Solenopsis* (*S. invicta* -hormiga roja o de fuego-; *S. richteri* -hormiga negra importada-) y *Ochetomyrmex* (pequeña hormiga roja). En Europa sólo se han comunicado algunos casos de reacciones alérgicas por hormigas, producidos por *Formica rufa* (hormiga que construye montículos de madera) y *Pogonomyrmex barbatus* (hormiga recolectora roja).

3. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que entre un 15-25% de la población general está sensibilizada frente al veneno de himenópteros, (pruebas positivas en ausencia de ningún tipo de reacción tras una picadura). Esta sensibilización se detecta en aproximadamente el 30-40% de individuos que han sufrido picadura. Puede desaparecer espontáneamente hasta en el 50% de los casos en 2-3 años.

La prevalencia de las reacciones alérgicas por picaduras de himenópteros oscila entre el 3,5-22% de la población general. Las reacciones locales extensas son 2-3 veces más frecuentes que las reacciones sistémicas. (2)

Según datos obtenidos en España del Registro de Defunciones del Instituto Nacional de Estadística entre los años 1983 y 1993 la tasa de mortalidad es del 0,08 por millón de habitantes/año, lo que significa que se producen unas 3 muertes cada año por esta causa. Los datos son similares a los hallados en los países europeos o en Estados Unidos (3). Por otra parte, la verdadera incidencia de las muertes debidas a anafilaxia está subestimada, ya que muchas muertes pueden permanecer sin identificar.

Las muertes por picaduras pueden sobrevenir, por reacciones alérgicas o por reacciones tóxicas, aunque la mayoría se producen por hipersensibilidad al veneno (95%). En los casos de hipersensibilidad, la mayoría de las muertes suelen producirse en varones mayores con enfermedades cardiorrespiratorias asociadas y/o bajo tratamiento con β -bloqueantes. El 50% de las muertes ocurren en 30 minutos desde la picadura y el 75% ocurren en las cuatro primeras horas. El 80% son debidas a una sola picadura. Una reacción mortal puede ocurrir con la primera picadura aunque, suele seguir a una reacción previa más leve.

4. HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA POR PICADURA DE HIMENÓPTEROS

Se ha demostrado que el riesgo de reacción alérgica por picadura de himenóptero desciende regularmente con el paso del tiempo, aunque no desaparece por completo, permaneciendo entre el 20-30%, incluso 10 años después de la reacción (4).

Los pacientes con historia clínica sugestiva de una reacción alérgica, pruebas cutáneas positivas e IgE específica también positiva, suelen reaccionar nuevamente si vuelven a ser picados, hecho que podría depender de una serie de factores de riesgo:

- **Gravedad de la reacción previa.** Después de una reacción local extensa, sólo un 5% de esos sujetos desarrollarán una reacción sistémica, sólo un 15-30% de los pacientes con reacción sistémica leve previa sufrirán una reacción grave y más del 50% de sujetos con una reacción sistémica grave sufrirán una reacción similar.
- **Edad.** Los niños con alergia por picadura de himenópteros

tienen mejor pronóstico que los pacientes adultos. Sólo un 16% de los niños con reacciones sistémicas leves (síntomas cutáneos, fundamentalmente) sufrieron otra reacción sistémica similar al ser de nuevo picados y la mayoría sufrieron reacciones más leves que las iniciales.

- **Especie de insecto.** La cantidad de veneno inyectado durante una picadura no es constante. Depende de la especie de insecto, de la duración de la picadura, del modo por el cual el aguijón es retirado y, finalmente, de la cantidad de veneno que hubiera en el saco del veneno antes de la picadura.
La cantidad inyectada por una abeja es mucho mayor y más constante que la procedente de vespídos. Por lo tanto, se podría esperar que existiese mayor riesgo de nuevas reacciones en pacientes alérgicos a veneno de abejas.
- **Intervalo de tiempo.** Existe periodo refractario o de "anergia" de dos o tres semanas tras haber sufrido una picadura, en el que no se produce nuevas reacciones ante una nueva picadura. Durante esta fase, las pruebas cutáneas pueden dar un resultado falsamente negativo.
- **Otros factores de riesgo.** Los pacientes que reciben tratamiento con fármacos 13-bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), presentan mayor riesgo de sufrir una reacción alérgica grave.

5. VENENO DE HIMENÓPTEROS

El veneno de los himenópteros es una mezcla compleja de péptidos pequeños, aminas vasoactivas y proteínas.

Las acciones principales ocasionadas por el veneno de abeja se deben a sus dos componentes principales, la *melitina* (componente más numeroso) y la *fosfolipasa A2* (alergeno mayor). La reactividad cruzada existente entre vespídos y abejas es muy baja. De esta forma las personas alérgicas a veneno de abejas habitualmente toleran las picaduras de avispas.

Entre las principales proteínas sensibilizantes de los vespídos se encuentran la *hialuronidasa*, la *fosfolipasa A1* y el *antígeno 5* (alergeno mayor). Existe una gran reactividad cruzada entre los

venenos de *Vespula*, *Vespa* y *Dolichovespula* (5), y entre los insectos del mismo género (por ejemplo polistes).

Obtención del veneno

Para el diagnóstico y tratamiento se necesita veneno tan puro como sea posible.

El veneno de abeja se obtiene mediante *e/lectroestimulación*. Se coloca un marco electrificado a la entrada de la colmena. Cuando la abeja se posa en él recibe una pequeña descarga eléctrica que la obliga a picar y el veneno descargado se deposita en una placa de vidrio donde se seca y de donde posteriormente se obtiene rascando la placa.

El veneno de *véspidos* se obtiene de extractos de *vesículas de veneno*. Para obtener las vesículas el avispero entero se congela, luego se descongela y se obtienen las vesículas mediante disección.

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas por picadura de himenópteros son muy variadas, desde pequeñas reacciones locales, pasando por reacciones locales extensas, hasta reacciones sistémicas. La reacción más habitual tras la picadura de un himenóptero consiste en dolor, prurito, enrojecimiento y ligero hinchazón en la zona de la picadura que, generalmente, se resuelven en unas pocas horas. La reacción local extensa se define como aquella mayor de 10 centímetros de diámetro y de duración mayor de 24 horas. Estas reacciones representan la fase tardía de una reacción **IgE** mediada y no supone compromiso vital, salvo cuando afectan a la región facial o cervical. **En** cuanto a las reacciones sistémicas, la mayoría son **IgE** mediadas y se corresponden con una anafilaxia de mayor o menor grado. Clásicamente se ha venido utilizando la clasificación de cuatro grados de Müller (Tabla 2), Aunque actualmente se admite por muchos autores que tal vez sea más práctico clasificarlas en anafilaxia:

- a) *Leve*: prurito generalizado, eritema, urticaria.
- b) *Moderada*: síntomas respiratorios leves (tos, sibilancias), síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), malestar general y angioedema con o sin síntomas cutáneos.

c) *Grave*: incontinencia de esfínteres, síntomas cardiorrespiratorios graves (edema de glotis, broncoespasmo, hipotensión, cianosis, shock anafiláctico), con o sin los síntomas incluidos en el apartado anterior.

Grado I. Urticaria generalizada, prurito, malestar, ansiedad.
Grado 11. Angioedema (grado II por sí solo) o cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: tirantez torácica, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, dolor abdominal.
Grado 111. Disnea, broncoespasmo, estridor o cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, sensación de muerte inminente.
Grado IV. Cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: hipotensión, colapso, pérdida de conciencia, incontinencia de esfínteres, cianosis.

Tabla 2: Clasificación clínica de las reacciones sistémicas por himenópteros

Con menos frecuencia pueden presentarse reacciones inusuales o atípicas, generalmente de inicio tardío, sin mecanismo patogénico definido, algunas de las cuales podrían deberse a un mecanismo inmunológico no mediado por IgE, tóxico o a ambos. Además, la propia toxicidad del veneno puede originar diversos síntomas: parestesias, picor, náuseas, vómitos, taquicardia, sobre todo en las picaduras múltiples.

7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia al veneno de los himenópteros se basa en dos parámetros: una historia clínica sugerente de una reacción alérgica tras una picadura y la demostración de IgE específica frente al veneno del himenóptero sospechoso.

Se comienza realizando una **historia clínica detallada**. Esta debe recoger el lugar del cuerpo donde fue picado el paciente, los síntomas presentados, la cronología de los mismos, tiempo transcurrido entre la picadura y su aparición, tratamiento que se le

administró y respuesta al mismo, así como recoger la existencia de picaduras previas y reacciones adversas causadas. Además debe dejarse constancia de las enfermedades que presente la persona, así como del riesgo, bien por su profesión o por sus aficiones, de volver a ser picado. La historia clínica orientará acerca del insecto responsable de la picadura: Si el paciente refiere que el insecto al picarle dejó el aguijón, es que se trata de una abeja, en caso contrario es más probable que se trate de un vespido. Dentro del grupo de avispa dependiendo del tamaño del insecto o de la localización del nido se podrá determinar si es polistes o vespula. Debe tenerse en cuenta que las dos especies más comunes de véspidos son la *Vespula* germánica (en el norte) y la *Polistes dominulus* (área mediterránea). La época de la picadura también nos puede orientar (en primavera y verano es más frecuente *Polistes* mientras que en otoño predomina vespula).

Posteriormente, debemos demostrar que la reacción, ha sido producida por un mecanismo IgE mediado. Para ello se emplean las **pruebas cutáneas**. Son el método más rápido, sensible y barato de detectar IgE específica frente a los venenos. Salvo excepciones, todo estudio comenzará por la realización de pruebas cutáneas con extractos purificados de venenos de himenópteros. En la actualidad se dispone de veneno purificado de abeja, de *Vespu/a* y de *Polistes*. Las pruebas se realizan mediante intradermorreacciones (ID) seriadas empezando por concentraciones de 0,001 µg/mL hasta 0,1 µg/mL para venenos de vespula o abeja y 1 µg/mL para veneno de *Polistes*. Puede comenzarse con la realización de una prueba intraepidérmica (*prick*) a 1 µg/mL, pero es excepcional que ésta resulte positiva y muchos autores la desestiman. Cuando el paciente refiere un cuadro de gravedad extrema sí es recomendable empezar por la prueba intraepidérmica o bien comenzar las ID por una concentración de 0,0001 µg/mL.

La **determinación de IgE específica** en el suero del paciente, presenta una sensibilidad menor que las pruebas cutáneas (15-20% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas presentan RAST negativo). Sin embargo, también es cierto que en un 5 o un 10% de los pacientes con pruebas cutáneas negativas e historia de alergia a las picaduras, los resultados del RAST son positivos. Por lo tanto, las pruebas cutáneas y serológicas se complementan.

Por otro lado, la determinación de IgE específica es el único método para diagnosticar reacciones alérgicas a algunos insectos (Bombus, Vespa crabro).

Se ha sugerido que la **picadura controlada** podría ser el mejor método diagnóstico de la alergia a los venenos de himenópteros. Sin embargo, existe el riesgo de producir reacciones graves, incluso mortales, por lo cual su realización se considera éticamente inaceptable. También hay que tener en cuenta, que después de tolerar una picadura, la probabilidad de presentar nuevas reacciones con futuras picaduras es del 15-20%. Por el contrario, sí puede ser de utilidad la picadura controlada en el estudio de la respuesta a la inmunoterapia con veneno de himenópteros.

8. TRATAMIENTO

8.1. Educación del paciente alérgico.

La labor educativa del paciente alérgico, por parte de los alérgólogos y personal sanitario es básica. Su objetivo es formar al individuo afecto para que se comprometa en el cumplimiento de las medidas preventivas (evitar vestir con colores llamativos cuando acuda al campo y jardines, evitar perfumes, usar repelentes etc), conozca los pasos que debe seguir en caso de reacción adversa, esté preparado para actuar, disponga de la medicación precisa en buen estado y de información sobre los beneficios y riesgos de la IT.

8.2. Tratamiento de las reacciones agudas.

El tratamiento de la picadura estará en función de las características de la reacción:

Las *reacciones local*es se deben tratar aplicando en la zona de la picadura frío. El uso de antihistamínicos orales y corticoides tópicos u orales (40-60 mg de prednisona o deflazacort, durante 4-5 días), si la tumefacción es grande, puede aliviar la clínica.

En cuanto a las *reacciones sistémicas cutáneas* (urticaria o angioedema con importante prurito generalizado), el tratamiento es el mismo descrito anteriormente. Se debe controlar la posible progresión de la clínica hacia la aparición de sintomatología

extracutánea. La aparición de prurito en palmas de manos, plantas de los pies y zona genital puede ser un síntoma prodrómico que anuncie una evolución a cuadros más graves.

En las reacciones de *Anafilaxia*, la adrenalina es el fármaco de elección. Se administra normalmente por vía parenteral, especialmente intramuscular. La zona de elección es la cara anterolateral del muslo, aconsejando masajear posteriormente la zona para favorecer su absorción. La dosis inicial debe ser de 0,3-0,5 mg en adultos y de 0,01 mg/kg en niños, que puede repetirse cada 5-20 minutos en caso de no controlar el cuadro clínico. Actualmente disponemos de autoinyectables (Altellus® 0,3 y O,15) que dispensan por vía intramuscular su correspondiente dosis de adrenalina mediante la presión del autoinyector sobre la superficie externa del muslo, incluso a través de la ropa. Debe considerarse una medida de emergencia en aquellos pacientes alérgicos que presentan clínica tras una picadura, siendo esencial que posteriormente acudan a un centro de urgencias para valorar su situación así como la necesidad de otros tratamientos (corticoides y antihistamínicos por vía parenteral). En caso de reacción grave, se debe canalizar una vía para fluidoterapia, adrenalina IV (1 ampolla en 250 cc de suero salino a 20-30 gotas por minuto), altas dosis de esteroides y antihistamínicos IV.

8.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros.

La inmunoterapia constituye el tratamiento de elección en las reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros, con una eficacia clínica superior al 95%.

Durante muchos años, en los inicios de la inmunoterapia con veneno de himenópteros, se emplearon extractos procedentes del cuerpo entero del insecto. Fue a finales de los años 1970 cuando se demostró claramente que las preparaciones de veneno de himenópteros para inmunoterapia son superiores a los extractos de cuerpo entero.

La indicación de inmunoterapia es absoluta, para cualquier grupo de edad, en presencia de una historia de reacción sistémica grave (grados **111/IV** de Müller) con una prueba diagnóstica que demuestre

el mecanismo mediado por IgE. No está indicada en caso reacciones locales o reacción sistémica leve/moderada (grados 1/11 de Müller) en niños, por bajo riesgo de presentar una reacción grave con futuras picaduras. En el caso de pacientes adultos, la indicación de inmunoterapia en una reacción sistémica leve/moderada (grados 1/11 de Müller), dependerá del riesgo de exposición, la presencia de reacciones repetidas o cuando su calidad de vida puede empeorar por el miedo a sufrir una picadura.

La elección del veneno, se debe basar en la historia clínica, procurando la identificación del insecto por parte del paciente, y en los resultados de las pruebas diagnósticas (pruebas cutáneas e IgE específica). Sin embargo, a veces no puede identificarse el insecto o las pruebas diagnósticas son positivas a más de una especie. En estos casos se recomienda vacunar con ambos.

Las pautas de administración, las podemos agrupar en 4 tipos: a) Ultrarrápidas (*ultra-rush*). En estas pautas se alcanza la dosis de mantenimiento en un solo día. b) Rápidas (*rush*). Consisten en la inyección diaria de varias dosis, administrando el tratamiento en días consecutivos. Las pautas rápidas son peor toleradas, pero alcanzan la protección con mayor rapidez. c) Agrupadas (*cluster*). Se inyectan varias dosis en un mismo día, con un intervalo semanal entre cada grupo de dosis. Estas pautas son ampliamente empleadas por registrar una tolerancia muy similar a las convencionales con mayor comodidad para el paciente al reducir de forma significativa el número de dosis hasta llegar al mantenimiento. d) Convencional. Consiste en una administración única diaria, con un intervalo semanal entre cada dosis, de esta forma puede tardarse entre 14-20 semanas en llegar a las dosis de mantenimiento.

En cuanto a la dosis mantenimiento, se considera efectiva la de 100 mcgr mensual, aunque en pacientes que no respondan, debe aumentarse la dosis hasta el doble o más.

La seguridad de la IT depende fundamentalmente de dos factores: la pauta (peor toleradas las pautas rápidas) y el tipo de veneno (mayor frecuencia de reacciones sistémicas con el veneno de abeja que con el de avispa).

El porcentaje de reacciones sistémicas, de acuerdo al artículo de opinión de la EAACI, oscila entre el 5 y el 40%.

No existe ningún método objetivo que nos permita decidir la suspensión del tratamiento. De acuerdo a los criterios de la EAACI (6), los posibles criterios para interrumpir el tratamiento serían los siguientes: Duración del tratamiento entre 3-5 años, no haber tenido reacciones sistémicas en el curso de la inmunoterapia, tolerancia a picadura espontánea o controlada, negativización de pruebas cutáneas y desaparición de la IgE específica (aunque aquí son necesarios más datos clínicos).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. ÁVILA, M.L., et al (1989), «Reacciones alérgicas a vespídos 11. Estudio de la distribución de sensibilidades y reactividades cruzadas de los vespídos frecuentemente encontradas en España», *Rev Esp Allergol Inmunol Clin* 4, pp. 103-110.
2. GOLDEN, D.B., et al (1989), «Epidemiology of insect venom sensitivity», *JAMA* 262, pp. 240-244.
3. NAVARRO, L.A., PELÁEZ, A. (1998) «Epidemiología de las muertes por picaduras de insectos himenópteros en España», *Rev Esp A/ergo/ Inmunol Clin* 12, pp. 218-222.
4. REISMAN, R.E. (1992), «Natural history of insect sting allergy: Relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions», *J Allergy Clin Immunol* 90, pp. 335-339.
5. HOFFMAN, D.R. (1986) «Allergens in Hymenoptera venoms. XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespids venom phospholipases», *J Allergy Clin Immunol* 78, pp. 337-343.
6. MULLER, U., MOSBECH, H. (1993) «Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms», *Allergy* 48 (Suppl 14), pp. 37-46.



Capítulo 17. Dermatitis atópica

Ricardo Ruiz Villaverde,
FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

La atopia puede definirse como una manera de ser que condiciona en determinadas familias el desarrollo de procesos de hipersensibilidad frente a sustancias ambientales, afectándose epitelios como son la piel y las diferentes mucosas, participando en esta enfermedad tanto mecanismos inmunológicos como no inmunológicos (sequedad cutánea, microorganismos...).

Las manifestaciones de la atopia pueden ser muy variadas aunque el asma, la rinoconjuntivitis y la dermatitis atópica, la llamada "triada atópica" son los más aceptados, siendo más controvertida la inclusión de otros cuadros como la urticaria crónica, jaqueca, alteraciones gastro-intestinales....

La dermatitis atópica (DA), es un trastorno inflamatorio de la piel, crónico e intermitente que se caracteriza inicialmente por piel seca y prurito severo, dando lugar el inevitable rascado de las lesiones a eccematización, sobreinfección y liquenificación. Carece de un marcador biológico único o de una imagen anatomopatológica patognomónica siendo su patogenia multifactorial.

El manejo del paciente atópico y el tratamiento del eccema exigen mucha atención tanto por parte del enfermo como de los familiares.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos que hacen referencia a la incidencia y prevalencia real de la DA son variados e incluso contradictorios, ocurriendo ello fundamentalmente por que los criterios diagnósticos carecen de un soporte bioquímico que establezca un diagnóstico definitivo de la enfermedad, lo que supone que los criterios de inclusión pueden ser muy variables. La DA puede afectar a todas las razas, no mostrándose diferencias significativas entre los distintos grupos raciales, siendo más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 1,5/1. Si parece un hecho bien constatado, demostrado por estudios recientes que la DA es un proceso en alza, la prevalencia de esta enfermedad parece más elevada en grandes ciudades que en áreas rurales, pudiendo ser explicado por una mayor exposición a diferentes atopenos.

3. ETIOPATOGENIA

La DA es un proceso multifactorial siendo múltiples los factores que participan en su desarrollo.

3.1. Factores no inmunológicos.

Genética. Distintos estudios han demostrado la existencia de un patrón de herencia autosómico dominante, así Uehara y Kimura encontraron en un estudio de 270 pacientes con DA que el 60% de los hijos se encontraban afectados siendo la prevalencia de la enfermedad del 81% cuando ambos padres estaban afectados y del 56% cuando solo uno de los progenitores la presentaba. En un estudio noruego se concluyó que el riesgo para padecer la enfermedad era del 57% si la madre se encontraba afectada y del 46% si lo era el padre, tratando de correlacionar con una posible modificación de la respuesta inmune intraútero o con la lactancia.

Características de la piel del atópico: La piel del atópico y muy especialmente en la DA es seca, pruriginosa e irritable, con tendencia a la parasitación por virus, bacterias y/o hongos, siendo consecuencia de la pérdida de función de barrera cutánea. En este hecho participan:

1. *Anomalías en la sudoración*, determinando la presencia de prurito, se postula que debido a un déficit en la producción sebácea se produciría una captación del sudor por la capa córnea, siendo la retención del sudor causa de pequeñas transgresiones hacia la dermis que estimularían los receptores del prurito. Esta teoría que no está demostrada pero es bien conocida la tendencia de los atópicos de producir cuadros de sudamina o milia por retención sudoral.

2. *Pérdida transepidermica de agua (TEWL)*, En los pacientes atópicos hay un aumento en la pérdida transepidermica de agua y menor capacidad de la capa córnea para retenerla.

3. *Alteración de los lípidos cutáneos*. La piel atópica es seca por la pérdida de agua, contribuyendo a una alteración en la composición de los lípidos que constituyen la envoltura cutáneo lipídica.

4. *Disminución en el umbral del prurito.* Estos pacientes tienen una mayor facilidad para sufrir prurito, siendo en ellos la sensación de un estímulo pruriginoso más duradera.

5. *Respuesta vascular paradójica.* Los pacientes presentan unas características como el dermatografismo blanco, en un individuo normal al roce de la piel con un objeto como se produce la respuesta típica de una línea roja, siendo esta blanca y persistente en una piel atópica en brote.

3.2. Factores inmunológicos.

Si se realiza una biopsia se comprueba la presencia de linfocitos T (CD4), que expresan antígenos (Ag) de clase II, así como células de Langerhans, eosinófilos, mastocitos y granulocitos, también la participación de distintos mediadores de la inflamación (interleucinas) y de inmunoglobulinas(Ig).

Linfocitos T. Estudios recientes se basan en la participación de distintos subtipos de linfocitos T CD4 +: Th1 y Th2. Los Th1 median la producción de IL2, IFN γ y TNF activando los macrófagos, favoreciendo así la reacción de hipersensibilidad retardada. Los Th2 liberan IL4, IL5, IL6, IL10 que activan a las células B. En condiciones normales hay un equilibrio entre ambas subpoblaciones, existiendo en la DA un predominio de las células Th2 por lo que aumenta la producción de IL4 y disminuye el IFN γ , desencadenando una mayor producción de IgE. En resumen lo que se aprecia es un incremento en la activación y proliferación de las células T, contribuyendo a la producción de reacciones inflamatorias.

Inmunoglobulinas. Clásicamente la DA se ha asociado a una hiperproducción de IgE. Se ha demostrado que la IL4 es un potente estimulador de la IgE a través de los linfocitos B, aumentando dicha IL en pacientes con DA severa, por lo que se correlacionaría con la gravedad del proceso, no siendo esto un hecho constante, así como que todos los pacientes que presentan un aumento de dicha Ig no son necesariamente atópicos, por lo que no se trata de un signo diagnóstico aunque sí evocador de DA. Otra Ig ligada es la IgG, intentándose relacionar la IgG4 con hipersensibilidad a alimentos y la IgG1 a alérgenos inhalados.

Células de Langerhans. En la piel lesionada de pacientes con DA diversos estudios inmunohistoquímicos han demostrado un incremento de estas células con su actividad de células presentadoras de Ag aumentada.

Eosinófilos. En estos pacientes se desarrolla con frecuencia una eosinofilia periférica, así como elevación de la proteína eosinofílica catiónica (ECP). Diversas IIs (IL3, IL4) y el factor estimulante de macrófagos y granulocitos, presentan una acción quimiotáctica sobre eosinófilos, proporcionando una mayor atracción de los mismos sobre el lugar de acción.

3.3. Factores extrínsecos.

Hay una serie de factores capaces de provocar, desencadenar o agravar el cuadro.

Dieta. Este papel en la DA es muy controvertido. Desde el punto de vista cutáneo los alimentos pueden intervenir de formas diferentes, como fenómenos imitativos locales, fundamentalmente con algunas frutas, ácidos... ligados a la propia sensibilidad cutánea que presentan estos pacientes. Algunos alimentos son capaces de inducir cuadros de urticaria e incluso shock anafiláctico mediado por mecanismo tipo 1, correlacionándose el cuadro tras la ingesta de determinado alimento, conservante, etc

Diversos estudios mediante dietas restrictivas presentan resultados muy dispares con escasa repercusión sobre el cuadro cutáneo, parece ser que la alergia alimentaria afecta a un grupo reducido de estos pacientes y generalmente se asocia a formas graves de la enfermedad. En pacientes que exista una sospecha clínica o pruebas que manifiesten una intolerancia a determinado alimento/os, se puede probar a suprimir a este, pero no de forma irracional.

Aeroalergeno. El hecho que la DA tenga unas variaciones estacionales, y que los pacientes mejoren con cambios de ambiente hace sospechar el papel del medio ambiente en el desarrollo de la enfermedad. La asociación con procesos atópicos de vías respiratorias, determina que los aeroalergenos (pólenes, polvo de la casa...) se hayan considerado en la etiopatogenia de la DA.

Microorganismos. Los defectos inmunológicos que presentan estos pacientes los hacen más susceptibles de presentar enfermedades infectocontagiosas, siendo los microorganismos más implicados en su patogenia el *S.aureus* y *M. furfur*.

Otros factores como la excesiva sequedad ambiental un aumento o disminución de la temperatura o humedad, exposición a sustancias irritantes pueden contribuir al empeoramiento de estos pacientes.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La DA se trata de una inflamación cutánea de topografía definida que causa prurito, por lo que se asocia a lesiones secundarias inducidas por el rascado, presentando una amplia variedad de lesiones cutáneas, desde un simple eritema a pápulas, vesiculación exudación y costras, hasta lesiones liquenificadas.

Clásicamente se ha dividido desde el punto de vista clínico en dos etapas: La DA precoz, conocida también como infantil y la DA tardía, comprendiendo los periodos juvenil, del adolescente y del adulto. Generalmente existe una continuidad del proceso, aunque el cuadro cutáneo puede aparecer a cualquier edad, sin haber padecido manifestaciones previas.

4.1. DA precoz.

Se ha establecido el inicio a partir de los tres meses, pero actualmente se sabe que puede aparecer a cualquier edad y que incluso la dermatitis seborreica del lactante puede ser una forma de inicio de la DA (Fig.1.) Los datos que pueden facilitar el diagnóstico son : antecedentes familiares de atopia, prurito y la localización típica, que en esta primera etapa se localiza en la cara en especial en las mejillas con distribución centrífuga, respetando las zonas centrales (nariz y surcos paranasales), cuando el cuadro progresa y se generaliza puede dar una forma eritrodérmica (eritrodermia atópica de Hill).

La dificultad se presenta en el diagnóstico diferencial con la dermatitis seborreica, ya que en ocasiones se trata de formas de transición o situaciones de superposición de ambas enfermedades, los datos que abogarían hacia una dermatitis seborreica serían la ausencia de antecedentes familiares, así como el prurito y las localizaciones típicas en el cuero cabelludo, región retroauricular y áreas de pliegues y del pañal.

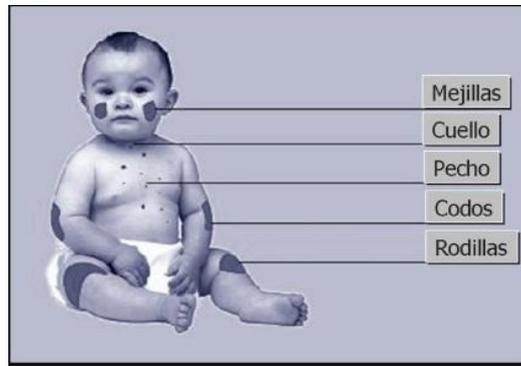


Fig. 1. Dermatitis atópica del lactante. Localizaciones típicas.

4.2. DA tardía.

En este periodo predomina la liquenificación: piel seca y endurecida con evidencia de los pliegues cutáneos y signos de rascado, apareciendo fundamentalmente en los pliegues antecubitales y poplíteos (Fig 2).



Fig. 2. Liquenificación en huecos antecubitales.

Hay un amplio abanico de manifestaciones cutáneas incluyendo formas mínimas que pueden pasar desapercibidas.

1. *Piel seca*: Rasgo común en la mayoría de los atópicos, siendo más pruriginosa y susceptible de infecciones secundarias.

2. *Dermatosis palmo-plantar juvenil*: Conocido también como "síndrome de pies y manos secas", puede aparecer en cualquier etapa de la DA, cuadro caracterizado por la descamación a nivel de palmas y plantas, comenzando por los pulpejos ("pulpitis"), extendiéndose posteriormente, las zonas se vuelven secas desarrollando fisuras ,siendo habitual el sangrado e infección secundaria.

3. *Pitiriasis alba ("dartros volante")*: Caracterizada por la presencia de lesiones circunscritas con tendencia a la hiperqueratosis folicular, que dan un color blanquecino a la piel afecta, siendo más evidente en épocas soleadas, diagnosticados frecuentemente de forma errónea como " hongos", se localizan generalmente en la cara y miembros, pudiendo aparecer en ocasiones como única manifestación siendo el problema puramente estético.

4. *Queilitis descamativa*: Tanto la dermatitis perioral como la descamación de los labios son dos formas de DA de difícil control, ya que se suman la cronicidad del proceso así como la actitud de mordisqueo o humedecimiento continuo. Este rasgo puede aparecer en otras zonas como párpados (blefaritis), pliegues retroauriculares.....

5. *Dermatitis friccional*: Se caracteriza por la aparición de lesiones papulosas o papulovesiculosas pruriginosas en zona de roce continuo, conocida también de forma descriptiva como "dermatitis del tobogán ".

6. *Pliegue de Dennie-Morgan*: Considerado actualmente como un signo evocador pero no diagnostico, se debe a un edema del párpado inferior que pone de manifiesto un segundo o tercer pliegue palpebral.

4.3. Características psíquicas del paciente atópico.

Es difícil definir una alteración tipo en estos pacientes, pero si se puede describir un perfil psicológico, el niño atópico es inquieto y vivo "que no para nunca" desesperando a los padres. Es prácticamente imposible dilucidar si es una alteración psíquica la que influencia a la enfermedad o es ésta propiamente la que determina ciertos patrones de comportamiento.

5. DIAGNÓSTICO

Se recurre a criterios clínicos, ya que no existen actualmente criterios bioquímicos que establezcan un diagnóstico de certeza. Los criterios más aceptados son los establecidos por Hanifin y Rajka recogidos en la siguiente tabla.

CRITERIOS MAYORES.
1. Prurito.
2. Morfología y distribución característica. <ul style="list-style-type: none">• Liquenificación en flexuras en adultos.• Afectación cara, flexuras y superficie de extensión en niños y jóvenes. Combinación de estos patrones en niños y adultos.
13. Carácter crónico y recidivante.
14. Historia personal o familiar de atopia.
CRITERIOS MENORES.
1. Xerosis.
2. Ictiosis/ exageración pliegues/ queratosis pilar.
13. Reactividad cutánea inmediata (tipo 1) a los tests cutáneos.
14. Elevación valores séricos de IgE
15. Edad precoz de comienzo.
16. Tendencia a infecciones cutáneas y déficit de la inmunidad celular.
7. Tendencia a dermatitis inespecíficas de pies y manos.
15. Eczema de pezón
19. Queilitis.

10. Conjuntivitis recidivante.
11. Pliegue infraorbitario de Dennie- Morgan.
12. Queratocono.
13. Catarata subcapsular anterior.
14. Ojeras u oscurecimiento periocular.
1S. Palidez facial o eritema en cara.
16. Pitiriasis alba.
17. Pliegues en parte anterior del cuello.
1S. Prurito provocado por la sudoración.
19. Intolerancia a la lana y los solventes de las grasas.
20. Acentuación perifolicular.
21. Intolerancia a algunos alimentos.
22. Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales.
23. Dermografismo blanco.

Tabla I. Criterios diagnósticos de la dermatitis atópica

Para su diagnóstico han de cumplirse tres o más criterios mayores y tres o más criterios menores.

5.1. Asociaciones.

Son múltiples los procesos asociados a la DA, algunos lo son a otras manifestaciones de atopia o consecuencia de enfermedades de carácter inmunitario; Ej. Asma bronquial, rinitis trastornos gastro-intestinales, alopecia areata, vitiligo.... y otros procesos son asociaciones sin una vinculación definitivamente establecida; Ej.: enteropatía gluten- sensible, SDR de Hurler, SDR de Down, amiloidosis cutáneas....

5.2. Pronóstico.

La evolución de la enfermedad es impredecible, tendiendo a desaparecer o mejorar con el paso del tiempo en la mayoría de los casos. En la actualidad esta el SCORAD (Scoring index of Atopic Dermatitis) que valora distintos parámetros ; extensión de las lesiones y síntomas tanto objetivos como subjetivos (Fig. 3.)

Indice SCORAD

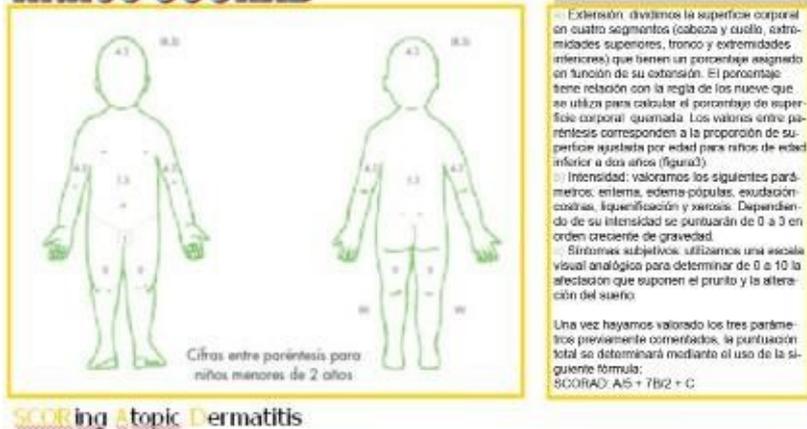


Fig. 3. Índice Scora

6. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo para la DA, siendo uno de los retos terapéuticos con lo que se encuentra el dermatólogo, alergólogo o pediatra en la práctica clínica, a pesar de ello se disponen de una serie de medidas que ayudan a los pacientes a llevar una vida lo más normal posible.

6.1. Medidas higiénicas generales.

Baños. Este es preferible en formas intensas y pruriginosas, de una duración aproximada de diez minutos, añadiendo sustancias emolientes que calmen el prurito y suavicen la piel. Se usan coloides de avena y el jabón debe mantener un PH ácido y carecer de sustancias irritantes como los syndets. El secado de la piel debe ser cuidadoso debiendo evitarse el uso de secadores de aire caliente que contribuyen a una mayor deshidratación, después debe aplicarse una crema emoliente, habiendo multitud de estos productos en el mercado, teniendo utilidad los que contienen ácidos omega.

Debe usarse ropa que no aumente la sensación de picor, recomendándose prendas de algodón y lino, así que sean comedidos en la práctica de ejercicio físico y evitar ambientes muy secos y calurosos.

Se debe evitar el contacto con sustancias irritantes y sensibilizantes, teniéndose en cuenta al instaurar tratamientos tópicos. Las sustancias a evitar son fundamentalmente los antihistamínicos tópicos, la neomicina, sulfamidas y los perfumes.

6.2. Educación sanitaria.

El enfermo y/o sus familiares deben conocer la enfermedad, haciéndolos partícipes y responsables de los cuidados a que deben someter su piel.

6.3. Tratamiento tópico.

En el tratamiento de la dermatitis atópica los corticoides tópicos se consideran el patrón oro con el que se deben comparar el resto de tratamientos. La potencia y la formulación empleada dependerán de la zona a tratar y de la cronicidad de las lesiones, necesitando las zonas liquenificadas una mayor potencia. Una aplicación diaria es suficiente, no presentando ventajas el uso de medicación dos veces al día, lo que sí puede aumentar los efectos secundarios. Estos bien conocidos y frecuentemente sobrestimados por los pacientes y sus familiares, a pesar de que las nuevas formulaciones han demostrado un potencial de atrofia cutánea mucho menor que las antiguas y de que varios estudios han encontrado una incidencia muy baja de complicaciones tanto locales como sistémicas. La aplicación de antibióticos tópicos asociados a la terapia corticoidea presenta ventajas frente a los corticoides tópicos. El antibacteriano tópico de elección parece ser el ácido fusídico, debido a su baja concentración mínima inhibitoria y a su capacidad de penetración. Los inhibidores tópicos de la calcineurina han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la dermatitis atópica. Tacrolimus tópico parece presentar una eficacia similar a los corticoides de potencia alta, mientras que pimecrolimus es sustancialmente menos potente. Tanto tacrolimus como pimecrolimus no producen atrofia cutánea, pero sí presentan

otros efectos secundarios; en el momento de su aplicación producen sensación de prurito-quemazón local, lo que supone una molestia añadida en la piel del niño atópico. Recientemente la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) lanzó una advertencia respecto al uso de ambos fármacos, en función de una posible falta de seguridad a largo plazo y a una posible relación con ciertos tumores, especialmente linfomas. Un reciente estudio de cohortes no ha demostrado que el empleo de estos productos aumente el riesgo de padecer linfomas.

6.4. Tratamiento sistémico.

Los corticoides sistémicos se recomiendan en pautas cortas para controlar brotes agudos de eccema, teniendo en cuenta que es frecuente el rebrote al suspender el tratamiento. No se aconseja el empleo a largo plazo en niños. Existen pocas evidencias que sustenten el uso de antihistamínicos orales en la dermatitis atópica. El empleo de antihistamínicos con efecto sedante puede ayudar al sueño nocturno, aunque no por su efecto antipruriginoso. Ciclosporina ha demostrado un rápido control de los síntomas, pero se produce un rebrote rápido al suspender su administración. El tratamiento continuado con ciclosporina oral en dosis de 2,5 mg/kg ha logrado un control satisfactorio de la sintomatología. Se han empleado otros inmunosupresores en el tratamiento de la dermatitis atópica grave, como azatioprina y micofenolato mofetil. La fototerapia puede ser eficaz en el manejo de la dermatitis atópica y se realiza con frecuencia en adultos, si bien no se recomienda su uso en menores de 12 años, salvo en casos excepcionales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. BRAUN FALCO O, PLEWING G (1995), *Enfermedades cutáneas neurológicas y psicógena*, Springer Verlag SA, pp. 688-93.
2. CAMACHO F (1998), «Dermatitis atópica», en Armijo M, Camacho F, *Tratado de Dermatología*, Ed. Grupo Aula Médica, pp.143-69.
3. HAWK J.L.M, NORRIS P.G. (2001), «Respuestas anormales a la radiación ultravioleta», en Fitzpatrick, *Dermatología en Medicina*

General, 5ª ed, Editorial Medica panamericana, pp. 1662-1663.

4. GIMENEZ ARNAU, A.M, GIMÉNEZ CAMARASA, J. (2002), «Manejo y tratamiento de la dermatitis atópica», *Actas Dermosifiliogr* 93 (extra), pp. 3-8.

5. LEUNG, O.Y., THARP, M., BOGUNIEWIEC, M. (2001), «Dermatitis atópica (eccema atópico)», en Fitzpatrick, *Dermatología en Medicina General*, 5ª ed, Editorial Medica panamericana, pp. 527-551.

6. MORENO JIMÉNEZ, J.C. (2000), «Revisión Dermatitis atópica», *Alergol Inmunol Clin* 15, pp. 279-295.

Capítulo 18. Eccemas. Dermatitis de contacto irritativa y alérgica

Ricardo Ruiz Villaverde,
FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

El concepto de eccema hace referencia a un proceso inflamatorio, dermatitis, con unas características clínico-patológicas que pueden ser la respuesta cutánea a varios procesos. El término eccema procede del griego, cuyo significado es "ebullir".

Los eczemas son causados por contacto de la piel, con sustancias químicas, naturales o sintéticas. La piel protege al individuo contra las agresiones externas para mantener la homeostasis interna. Si la agresión es tan severa o suficientemente intensa que la piel no puede suprimirla, el daño agudo o crónico se manifestará por diversas alteraciones y la presentación clínica específica dependerá de factores intrínsecos y extrínsecos como la región anatómica comprometida, duración de la exposición y otras muchas condiciones ambientales. Hay ciertos indicios que pueden presentarse y que deberían buscarse para establecer el diagnóstico de eczema de contacto, además en las etapas iniciales, se puede observar una clara delimitación entre la piel sana y la piel afectada. Algunos lugares son afectados más comúnmente, por ejemplo, hay ciertas partes del cuerpo que tienen mayor probabilidad de contacto con sustancias químicas, como son manos, rostro, cuello y genitales (por transferencia de sustancias a través de las manos). Las superficies cutáneas que presentan menor grosor también favorecen la absorción de sustancias químicas, así como donde existe mayor humedad (zonas del cuerpo que secretan grandes cantidades de sudor, o donde la superficie del mismo está dificultada por superficies opuestas o que carecen de aire).

La inflamación de la piel puede tener un curso clínico agudo, subagudo y crónico. A nivel histológico el signo más característico es la espongiosis y consiste en la presencia de edema en la epidermis, tanto a nivel intracelular como intercelular, recordando el aspecto de una esponja.

La dermatitis por contacto es una de las enfermedades de la piel más frecuentes en la consulta dermatológica y comprende dos procesos inflamatorios distintos causados por la exposición de la piel a múltiples agentes químicos. El primero de estos procesos sería la **dermatitis por contacto a irritantes**, en la que

el patrón eccematoso es la respuesta cutánea a una agresión y el segundo daría lugar a la **dermatitis por contacto alérgica** en la que la piel es la expresión clínica de una respuesta inmunológica por hipersensibilidad tipo IV. Estas entidades patológicas tienen frecuentemente características clínicas indistinguibles; clásicamente se observa lesiones muy pruriginosas, que en la *fase aguda* se caracterizan por lesiones eritematosas y edematosas, sobre las que paulatinamente se van apareciendo vesículas y ampollas que se rompen con facilidad dejando la aparición de costras. En la *fase subaguda* desaparece el componente vesículo-exudativo y empieza a presentarse la descamación. En la *fase crónica* no hay vesículas y predomina la descamación y la liquenificación. Desaparece sin dejar lesiones residuales. El eccema de contacto también se caracteriza porque la distribución de la erupción está localizada en un área particular, y suele ser asimétrico.

2. DERMATITIS IRRITATIVA DE CONTACTO

Se produce por un daño no específico de la piel después de la exposición a un irritante, aunque también influyen circunstancias térmicas, climáticas (la humedad), la localización anatómica y ciertas características como la edad, sexo, el origen étnico y preexistencia de enfermedades cutáneas previas (dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis, rosácea, etc.). El irritante es una sustancia que produce la reacción de la piel por acción directa, sin mediar mecanismo inmunológico.

Generalmente son agentes químicos y su acción depende de su concentración, intensidad y tiempo de actuación. La sustancia irritante puede producir la reacción, la primera vez que contacta con la piel, a diferencia del eccema alérgico de contacto, que requiere una previa sensibilización.

La mayoría de los casos de dermatitis irritativa afectan a las manos. La incidencia aumenta en las mujeres expuestas a detergentes y agua; en los hombres, la incidencia aumenta en los expuestos a los aceites y disolventes.

2.1. Fisiopatología.

La piel tiene una serie de mecanismos de defensa:

- El pH oscila en torno a 5,7, o sea , es ácido, y tiene cierta capacidad para neutralizar ciertas cantidades de álcalis y ácidos.
- **El** factor hidratante natural, se encuentra a nivel de la capa córnea, y junto a queratinas, lípidos y ceramidas evita la evaporación del agua.
- Las glándulas sebáceas y los lípidos de la epidermis forman una emulsión protectora de la piel.
- Algunas personas tienen una piel más seca, siendo por lo tanto más susceptibles.

La secuencia de eventos que tiene lugar se puede resumir de la siguiente manera:

El agente irritante produce un daño que altera las funciones de la barrera cutánea, lo que da lugar a una respuesta epidérmica con liberación de citoquinas que son las responsables del proceso Inflamatorio. Además, también se presenta síntesis y secreción de lípidos que reparan la función de barrera, y en el caso de una exposición crónica hay una hiperplasia epidérmica. La mayor resistencia a la difusión, y por lo tanto la mayor acción de los irritantes, se concentra al nivel de la capa córnea; una vez el agente alcanza la epidermis y la dermis, la difusión es casi ilimitada. Ciertos disolventes como la metilbutilcetona, son capaces de atravesar la epidermis sin daño clínico aparente, y sin embargo, son responsables de graves cuadros de toxicidad neurológica por absorción percutánea.

El agente irritante puede reaccionar con sustancias ya existentes en la célula y/o liberar sustancias intracelulares, por ejemplo enzimas lisosomales, que a su vez activan nuevos blancos en la epidermis y la dermis, originándose una cascada en el proceso de inflamación. En la dermatitis de contacto irritativa, la producción y modulación de citoquinas puede ser importante, principalmente la interleucina-1 {IL1).

Las sustancias que pueden causar este tipo de dermatitis se pueden dividir en dos clases:

- **Sustancias fuertes:** Son normalmente sustancias cáusticas que los pacientes manejan en el trabajo, tales como ácidos o álcalis fuertes o disolventes químicos. Probablemente provocan el eccema después de una o dos exposiciones, generalmente debido a una inadecuada protección en el trabajo o bien a una ignorancia del posible riesgo si la exposición ocurre en el hogar. En este grupo incluiríamos: a) Los ácidos, que actúan produciendo deshidratación, desnaturalización de las proteínas y formación de precipitados con proteínas cutáneas. b) Los álcalis producen disolución de la queratina, desnaturalización de los lípidos de barrera, citotoxicidad secundaria a tumefacción. c) Los disolventes orgánicos producen solubilización de los lípidos de barrera.
- **Sustancias débiles:** Estas sustancias no son cáusticas ni dañan directamente la piel, pero después de exposiciones prolongadas o repetidas, inducirán el eccema. En este grupo se incluyen: a) **El agua**, al ser un agente hipotónico produce un daño directo a nivel celular y a nivel de las sustancias hidrosolubles de la piel. Tener las manos en agua muy frecuentemente, sin secarse bien y expuestas a condiciones de frío, inducirá la aparición del eccema. Si además es dura y contiene niveles altos de cal, magnesio o hierro pueden depositarse en las fisuras de la piel y constituir un daño añadido de irritación, b) Los limpiadores cutáneos elevan el pH y disuelven los lípidos, c) Los detergentes producen solubilización y/o desorganización de los lípidos de barrera; disuelven el manto ácido de la piel y por lo tanto deshidratan la capa córnea, desnaturalizando las proteínas, d) Los aceites producen desnaturalización de los lípidos barrera. e) Agentes oxidantes: citotoxicidad, f) Agentes reductores: queratolisis, g) Agentes físicos como el frío, calor, humedad muy alta o muy baja, traumatismos y microtraumatismos, sequedad de la piel, sudoración e infecciones secundarias constituyen también una irritación para la piel.

La intensidad de la reacción cutánea depende, en general, de tres factores: **Propiedades fisicoquímicas de la sustancia:** están relacionadas con el grupo químico, los radicales activos (ácido, base, alcohol, alifáticos, aromáticos. etc.), el estado físico, peso

molecular, **pH**, solubilidad ,capacidad de penetración, volatilidad, concentración, grado de pureza, naturaleza del vehículo, tiempo de exposición y frecuencia del contacto.

El poder irritante de las sustancias, de mayor a menor intensidad, es: aromáticas, alifáticas, clorados, alcoholes, ésteres y acetonas. **Factores del individuo:** estado de la capa córnea (integridad de la epidermis y calidad del manto ácido cutáneo lipídico, presencia o no de edema cutáneo), fototipo (más resistente el tipo VI), sexo y edad (más frecuente en el niño), sudoración, presencia de áreas pilosas, afecciones cutáneas concomitantes (dermatitis atópica, rosácea, etc.), enfermedades que afectan al sistema inmunitario, región anatómica (de menor a mayor resistencia están: párpados, cara lateral del cuello, escroto, pliegues, abdomen, espalda, palmas y plantas). **Factores del medio ambiente:** temperatura, humedad, oclusión, roce, traumas, higiene personal, cosméticos, desempeño profesional, medios de protección.

2.2. Histología.

- Los hallazgos histológicos más importantes encontrados: Infiltrado inflamatorio perivascular y superficial por neutrófilos, linfocitos e histiocitos.
- Balonización importante de los queratinocitos epidérmicos.
- Espongiosis leve.
- Grados variables de necrosis epidérmica.
- Puede o no encontrarse escamo-costra.
- Ulceración y erosión epidérmica, dependiendo de la severidad del proceso.

2.3. Clínica.

El inicio de la reacción puede ser inmediato, al contacto con la sustancia irritante o diferirse unas horas. La diferenciación entre dermatitis irritativa de contacto y la quemadura química es una cuestión de intensidad. Son muy frecuentes la dermatitis irritativas de contacto por múltiples causas. **En** función de la intensidad del cuadro podemos encontrarnos desde una descamación furfuracea y poco adherida a la piel hasta el eccema propiamente dicho (Fig.1.), ocasionalmente puede presentarse con vesiculación y exudación

con formación de costras, habitualmente lo hace de forma crónica predominando la liquenificación y descamación generalmente acompañadas de fisuración (que producirá escozor y dolor). Las lesiones se van a localizar en la zona contactada, con unos bordes más nítidos que en el eccema de contacto. Podemos encontrar en ocasiones alteraciones de la pigmentación (hiperpigmentación) por hidroquinonas y sus derivados, o por diversos metales. También, puede manifestarse únicamente con signos clínicos subjetivos discretos (escozor, picor, etc.) sin alteraciones morfológicas visibles; se tratan por lo general de reacciones frente a ciertas sustancias (cosméticos, emolientes, etc.).



*Fig. 1. Fase aguda del eccema de contacto:
Intensa vesiculación.*

Localizaciones más usuales

La localización más frecuentemente afectada son las manos, suelen consultar mujeres de edad media por sensación de "manos secas" o descamación, aunque también se ve en varones que tocan con frecuencia jabones o líquidos irritantes como los mecánicos. El contacto repetido con la humedad y sustancias ácidas o alcalinas no muy potentes produce la disolución de la capa córnea y lentamente va apareciendo el eritema, sequedad de la piel, pronunciación de las líneas normales y arrugas, así como descamación y fisuras. Se inicia en la punta de los dedos, más adelante se extiende a la cara palmar de los mismos y finalmente en toda la palma. Aunque la localización más habitual son las manos, pueden observarse otras localizaciones que pasamos a resumir:

- Cuero cabelludo: Por tintes para el cabello, minoxidil.
- Frente
- Región palpebral: cosméticos, laca de uñas, colirios.
- Mejillas: depilatorios, cosméticos, lociones de afeitado, componentes de perfumes.
- Pabellones auriculares: Tintes del cabello, perfumes, pendientes.
- Cuello: Pielis teñidas, collares, cosméticos.

- Tronco: Por metales de ciertas ropas (botones), gomas de elásticos, sustancias empleadas para lavar ropas interiores(suavizantes)
- Muslos: Ropa lavada con algunos detergentes y suavizantes, objetos que se llevan en los bolsillos del pantalón.
- Genitales: Por trasferencia de sustancias a través de las manos, preservativos.
- Pies: Por contacto con elcuero de loszapatos fundamentalmente
El curso de esta patología es crónico.

2.4. Diagnóstico.

El diagnóstico es fundamentalmente mediante la historia clínica, realizando una anamnesis detallada del contacto del paciente con productos irritantes

2.5. Tratamiento.

El tratamiento consiste en informar y educar al paciente, advirtiéndole de las circunstancias que pueden desencadenar o empeorar su dermatitis. Se hará hincapié en la protección, evitando el contacto con irritantes, mantener la piel hidratada (pueden ser de utilidad las sustancias emolientes). También se pueden utilizar corticoides tópicos de potencia media durante periodos intermitentes.

3. DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

Es una respuesta inflamatoria de la piel, mediada inmunológicamente, frente a agentes extraños que penetran en el organismo vía percutánea. Es el prototipo de reacción percutánea retardada tipo IV o celular. Representa una alergia verdadera ya que, sólo una mínima cantidad del alérgeno es necesaria para provocarla, con un período de latencia que varía de pocos días a varios años desde el primer contacto hasta la reexposición que desencadena el eccema de contacto alérgico. Es distinta de la dermatitis por contacto a irritantes en la cual la intensidad de la reacción será proporcional a la dosis aplicada. Se sabe que un 20% de todas las dermatitis por contacto que se presentan a la consulta institucional, son alérgicas.

3.1. Fisiopatología.

Para que se produzca esta reacción es preciso que el sistema inmune de esta persona está sensibilizado, para ello el alérgeno debe penetrar a través de la piel, penetrando en el estrato córneo y allí ponerse en contacto con las células presentadoras de antígenos (Células de Langerhans), estas los presentan a los linfocitos T residentes en la epidermis (SALT). La célula presentadora y el linfocito T emigran a los ganglios regionales, allí se diferencian y activan a las células T ganglionares que se quedan como células memoria. Si esa persona vuelve a contactar con ese alérgeno su sistema inmune ya está sensibilizado, y en 24-48 horas aparecen las lesiones. En general, los responsables de la dermatitis por contacto alérgica son los químicos de bajo peso molecular (haptenos), la mayoría son de menos de 1,000 daltones y son además electrofílicos e hidrofóbicos. Algunas de estas moléculas no son alergénicas y sufren transformación metabólica antes de participar en una respuesta alérgica. Numerosas sustancias químicas con las que tenemos contacto en nuestra vida diaria son capaces de sensibilizar la piel y producir eccema. El número de alérgenos de la piel conocidos es tan largo que tan sólo vamos a mencionar las sustancias más comunes capaces de causar eccema alérgico de contacto, así como los objetos donde más frecuentemente se encuentran. (Tabla 1).

Localización del eccema y agentes etiológicos responsables más frecuentes	
---	--

1 Localización del eccema	1 Agente etiológico responsable
1 Cuero cabelludo y orejas	Champús, tintes de cabello, medicaciones tópicas
Párpados	Laca de uñas, cosméticos, soluciones de lentillas, medicaciones tópicas
Cara	Alérgenos aéreos, cosméticos, filtros solares, medicaciones para el acné, lociones de afeitado
Cuello	Cadenas, alérgenos aéreos, perfumes, lociones de afeitado

Tronco	Medicaciones tópicas, filtros solares, plantas, ropa, elementos metálicos, gomas de la ropa interior
Axila	Desodorante, ropa
Brazos	Relojes y correas
Manos	Jabones y detergentes, alimentos, disolventes, cementos, metales, medicaciones tópicas, guantes de goma
Genitales	Preservativos, alergenos transferidos por las manos
1 Región anal	Preparaciones de hemorroides, preparaciones antifúngicas
1 Piernas	Medicaciones tópicas, tintes de medias
Pies	Zapatos, cemento.

Tabla 1. Localización del eccema y agentes etiológicos

3.2. Histología.

Histológicamente no hay diferencias significativas para diferenciar el eccema de naturaleza irritativa y alérgica y se pueden superponer las características previamente comentadas.

3.3. Clínica.

Las lesiones producidas por el eccema alérgico de contacto, se caracterizan por ser pruriginosas, poco frecuentes y pueden producir lesiones vesiculosas hasta formar ampollas. Si la sensibilización y el contacto es importante las lesiones pueden desbordar las zonas contactadas y afectar a otras superficies cutáneas e incluso producir una eritrodermia. Existen también las formas aerotransportadas, que consisten en eccema alérgico de contacto, que aparece en personas que trabajan o están en un ambiente donde se pueden encontrar los alergenos de forma volatilizada.

3.4. Diagnóstico.

El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica siendo de bastante ayuda las pruebas epicutáneas (también denominadas pruebas del parche o patch test) mediante las cuales se confirma la existencia de sensibilización específica para una sustancia dada en un sujeto. Consisten en la aplicación sobre la espalda o los miembros superiores de una serie de posibles alérgenos (habitualmente una batería con 24-32), para ello se disponen sobre la espalda dichas sustancias diluidas a la concentración y con el vehículo adecuado (el más frecuente es la vaselina, aunque también se utiliza el agua, aceite de oliva y la acetona). El objetivo es evitar las reacciones irritativas que resulten en falsos positivos.

En general sólo con la anamnesis podremos determinar si una positividad determinada es relevante con respecto al presente brote de Eczema Alérgico de Contacto. La lectura se realiza una hora tras haber levantado los parches a las 72 y 96 horas. Algunas sustancias como la neomicina o el oro pueden necesitar una lectura posterior. Es de vital importancia que la interpretación de las pruebas corra a cargo de dermatólogos con experiencia. **El** grado de positividad se indica como:

- - Reacción negativa.
- +? Reacción dudosa, existe solo eritema.
- + Eritema, infiltración y posiblemente pápulas,
- ++ Edema, vesículas,
- +++ Ampollas o erosiones.
- R.I Reacción irritante
- **N.P** Reacción no probada

Una concentración muy alta de alérgeno puede producir reacciones falsamente positivas si la sustancia es un irritante débil. Concentraciones muy bajas pueden conducir a falsas negatividades. Hay que diferenciar las reacciones que pese a todo tengan carácter irritativo de las realmente alérgicas. La prueba debe realizarse en piel normal y durante un periodo de la enfermedad en el que no haya un eczema diseminado, muy intenso o agudo a fin de evitar el síndrome denominado de la espalda irritada

3.5. Tratamiento.

Medidas básicas

- Lo primordial es realizar una investigación de los posibles alérgenos e irritantes relevantes para tratar de evitarlos y así impedir la aparición del eccema.
- Limpieza de la piel: Los pacientes con Dermatitis de contacto no deben utilizar jabones puesto que a menudo deterioran las condiciones de la piel aumentando la irritación. Los detergentes neutros, o mejor ácidos, pueden conseguir una limpieza de la piel.
- Baños Tratantes: Indicados en procesos que afectan a grandes áreas de la piel o si son generalizados. Los aditivos que pueden utilizarse son salvado de trigo, avena o los extractos de soja que pueden mezclarse con algunos aceites para prevenir la sequedad de la piel.
- Tratamiento tópico
- Fase de Eritema: Puede regresar espontáneamente al evitar el contactante. Utilizaremos soluciones líquidas con antiinflamatorios superficiales o cremas refrescantes hidrófilas. No indicados pastas ni cremas hipofílicas.
- Una vez instaurado el cuadro clínico en la fase vesicular o exudativa, aplicaremos soluciones astringentes, como la de permanganato potásico al 1/10000 o al 1/20000 durante 10 o 15 minutos. También se pueden utilizar lociones calmantes como la de sulfato magnésico o calamina. Evitaremos cremas y pomadas y si utilizamos corticoides tópicos será en forma de loción de hidrocortisona al 1%. No se recomienda la evacuación de las vesículas, sólo las grandes vesículas deberán ser pinchadas, por el aumento de irritación que provocan. Cuando se forman escaras y costras se puede aplicar una crema de corticoides potentes cada ocho o seis horas.
- En la Fase de estadía descamativo utilizaremos cremas lipolíficas con corticoides. La aplicación de emulsiones con algún contenido graso favorece la restitución del contenido lipídico y acuoso de la capa cornea y reduce la descamación.
- Fase de estado crónico, erosionado y costroso utilizaremos cremas humectantes (no más de dos o tres días pues puede provocar un exceso de sequedad)
- Tratamiento sistémico

- Utilizaremos corticoides via oral, cuando el eccema que origina la reacción sea de gran extensión, a dosis de 30 mg de prednisona diarios, para ir descendiendo a dosis de 5 mg día cuando comencemos a notar mejoría.
- Para evitar el prurito y el malestar producido por el eccema usaremos antihistamínicos orales.
- Si el eccema agudo se infecta secundariamente debería realizarse un frotis para cultivo y estudio de sensibilidad y posteriormente iniciar tratamiento antibioterápico adecuado.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLF, R.K. (1995), *Dermatología*, Springer Verlag SA, pp. 325-344.
2. CAMACHO F (1998), «Eczema», en Armijo M, Camacho F, *Tratado de Dermatología*, Grupo Aula Médica, pp. 127-141.
3. CONDE-SALAZAR, L., GUIMARAENS, D. (1996), «Pruebas epicutáneas», *Pie/* 1:45-50.
4. CONDE-SALAZAR, L., ANCONA, A. (2000), *Dermatosis Profesionales*, Laboratorios Menarini, pp. 31-46.



Capítulo 19. Urticaria y Angioedema

Ricardo Ruiz Villaverde,
FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.

1. INTRODUCCIÓN

La urticaria es una afección cutánea autolimitada muy frecuente en la población general. Se estima que entre el 15-24% de la población sufrirá al menos un episodio de este proceso a lo largo de su vida. Se caracteriza por la presencia de pápulas eritemato edematosas, intensamente pruriginosas, que blanquean a la vitropresión, denominadas habones. Puede afectar a cualquier zona corporal y habitualmente desaparece en menos de 24 horas sin secuelas.

El mastocito es la célula responsable en última instancia de la etiopatogenia y sintomatología de la urticaria. Esta célula tiene una morfología fusiforme, se suele teñir con colorantes básicos y en su citoplasma almacena múltiples gránulos que contienen derivados heparinoides, histamina y otras sustancias vasoactivas. Su función radica en la liberación de diferentes mediadores inflamatorios tras su estimulación. Se localizan a nivel de la dermis y alrededor de vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y anejos cutáneos. En un cuadro urticaria! su número no se encuentra aumentado, es similar a la de la piel normal, pero existe un mayor estado de activación.

El mastocito se puede estimular a través de dos mecanismos patogénicos:

Mecanismos inmunológicos. Estos mecanismos están mediados por reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo (Tabla 1):

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA	Tipo 1, mediada por IgE	Medicamentos Venenos de insectos Alimentos
REACCIÓN DE CITOTOXICIDAD	Tipo 11	Reacción postransfusional Medicamentos
FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS	Tipo 111	Enfermedad del suero Infecciones agudas Colagenopatías

Tabla 1. Mecanismos inmunológicos.

Mecanismos no inmunológicos. Son múltiples los factores que pueden estimular al mastocito mediante estos mecanismos.

Destacamos los más importantes:

- Factores físicos.
- Contrastes radiológicos.
- Alimentos.
- Conservantes: sobre todo los derivados del ácido benzoico.
- Medicamentos: opiáceos, tiamina, polimixina By los inhibidores de la ciclooxigenasa.
- Endocrinopatías: hipertiroidismo, diabetes...
- Mastocitosis.

El estímulo de estos factores sobre el mastocito desencadena su degranulación y liberación brusca de diversas sustancias vasoactivas: histamina, prostaglandinas, leucotrienos, interleucinas, factores de necrosis tumoral, tripsina, quimotripsina, etc. Hay que hacer hincapié en que una liberación brusca de histamina puede conducir a la aparición de una reacción anafiláctica. La histamina actuará sobre receptores **H1** y **H2**, localizados en las pared de los vasos sanguíneos, provocando un aumento de la permeabilidad capilar y vasodilatación local, con la consecuente aparición de edema, eritema y aumento de la temperatura local como sintomatología más llamativa.

2. CLASIFICACIÓN

Los procesos urticariales se pueden clasificar de múltiples formas, a continuación expondremos las 2 clasificaciones más utilizadas:

2.1. Según su mecanismo patogénico.

A. Inmunológicas. Habitualmente mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata o tipo **I**. Destacamos los medicamentos, el polen y los parásitos.

B. No inmunológicas. Inducida por factores liberadores de histamina.

C. Complemento. Mediada por un mecanismo de hipersensibilidad tipo **III**. Entre ellas destacamos la urticaria vasculitis y la enfermedad del suero.

D. Físicas.

E. Angioedema hereditario.

F. Urticaria idiopática.

G. Urticaria pigmentosa. Es una variedad de mastocitosis.

2.2. Tiempo de evolución.

En este aspecto, de una forma arbitraria y sin que exista unanimidad sobre el tema, se ha propuesto un tiempo de 6 semanas para clasificarlas en agudas y crónicas.

3. FACTORES DESENCADENANTES.

Tal vez sea ésta una clasificación más utilizada en la práctica clínica diaria, ya que nos proporciona información acerca del agente causal. Se clasifican en:

URTICARIAS FÍSICAS.

Este tipo de urticaria se caracteriza por tener un periodo refractario de aproximadamente 24 horas. El diagnóstico se realiza mediante prueba de provocación frente a los mismos estímulos.

- *Dermografismo sintomático* o *urticaria facticia*. Es la más frecuente de todas.
- *Urticaria colinérgica*. Aparecen pequeños elementos habonosos, sin tendencia a confluir, en relación con el aumento de la temperatura local.
- *Urticaria retardada por presión*.
- *Urticaria a frígore*.
- *Urticaria solar*.
- *Urticaria acuagénica*.
- *Urticaria por calor local*.
- *Angioedema vibratorio*.

URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA.

URTICARIA VASCULITIS. Los habones suelen perdurar más de 24 horas y no desaparecen con la vitropresión. Se acompaña con frecuencia de artralgias.

URTICARIA PIGMENTOSA.

ENFERMEDAD AUTOINMUNE DEL TIROIDES. INFECCIONES.

OTRAS. En relación con neoplasias, atopia, fármacos, infestaciones (sobre todo por anisakis), sustancias histaminoliberadoras, causas psicósomáticas y conectivopatías.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca de habones o ronchas de diferentes tamaños y morfologías (lineal, serpiginosas, placas, circinadas, puntiformes y diversas combinaciones de éstas). Cursa en brotes y las lesiones tienen tendencia a desaparecer en unas horas. Se acompaña de prurito de variable intensidad y en ocasiones de sintomatología general (Tabla 2):

CEFALEA	ARTRALGIAS	FIEBRE
DIARREA	VÓMITOS	NAUSEAS
† TAQUICARDIA	† DISFONIA	† VERTIGOS
† HIPOTENSIÓN	† DIARREA	† DOLORES COLICOS
ALTERACIONES RESPIRATORIAS	ALTERACIONES ANALITICAS	-Leucopenia -Linfocitosis relativa -Hipoproteinemia

Tabla 2. Sintomatología general asociada.

5. DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica con frecuencia es tarea difícil, ya que debido al carácter transitorio de las lesiones, éstas pueden estar ausentes en el momento de explorar al paciente. Dividiremos el diagnóstico en 3 apartados:

5.1. Anamnesis.

Es el apartado más importante, ya que nos proporcionará una valiosa información acerca del cuadro. Hay que interrogar al

paciente sobre: factores desencadenantes (Tabla 3), duración del proceso, evolución de las lesiones y síntomas acompañantes.

5.2. Exploración física.

Hay que realizar una exhaustiva exploración cutánea, atendiendo a la morfología y disposición de las lesiones. Es importante explorar la presencia de dermatografismo. Esta prueba se realiza ejerciendo una leve presión con un objeto como sobre la espalda del paciente. El dermatografismo se considera positivo si aparecen lesiones eritematosas en el trayecto que hemos realizado. Esta prueba indica la existencia de una hiperreactividad del paciente ante mínimos estímulos. Además hay que realizar una exploración general, haciendo hincapié en focos infecciosos, endocrinopatías, conectivopatías, afectación respiratoria y abdominal.



Tabla 3. Agentes desencadenantes de Urticaria

5.3 Pruebas complementarias.

Existen una serie de pruebas complementarias básicas, que deben de solicitarse ante un paciente con sucesivos brotes de urticaria: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, sistemático de orina, bioquímica general e investigación de parásitos en heces. Según los resultados de estas pruebas y la sospecha diagnóstica, solicitaremos otra serie de pruebas más específicas: hormonas tiroideas, complemento, anticuerpos antinucleares, pruebas epicutáneas, determinación de IgE específica, biopsia cutánea y pruebas de provocación.

6. ANGIOEDEMA

El angioedema se define como un proceso inflamatorio que afecta a tejidos profundos, sobre todo a dermis profunda y tejido celular subcutáneo. La piel suprayacente de la zona afectada se encuentra normal. El paciente refiere como síntoma principal quemazón, más que picor. Existen múltiples causas que pueden desencadenar este cuadro.

1. **MEDIADO POR IgE.** Reacción típica de alimentos, látex y fármacos.

2. **HEREDITARIO.** Cuadro debido a mutaciones espontáneas en el 25 % de los casos, con una herencia autosómica dominante. Presenta dos variantes fenotípicas:

- **TIPO I.** Se debe a una ausencia o disminución de C 1 inhibidor.
- **TIPO 11.** Síntesis normal o aumentada de una proteína disfuncionante que no puede inhibir a la C 1 esterasa.

3. **ADQUIRIDO.** Se debe a la existencia de bajas concentraciones de C 1 inhibidor. No existen evidencias de herencia y los síntomas se inician a una edad media de la vida. A su vez también tiene dos variantes fenotípicas:

- **TIPO I.** Asociado a enfermedades malignas hematológicas, sobre todo de células de estirpe B.
- **TIPO 11.** Presencia de autoanticuerpos frente a C 1 inhibidor, que interfieren en su actividad funcional.

4. INDUCIDO POR LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.

5. INDUCIDO POR FACTORES FISICOS. Como el frío, presión o la vibración.

6. IDIOPÁTICO.

El diagnóstico diferencial de los distintos cuadros urticariales debe de realizarse con otros procesos cutáneos.

Entre ellos destacamos los exantemas, eritema polimorfo, eritemas figurados (anular centrífugo, crónico migrans) y con el síndrome de Sweet.

7. MANEJO TERAPEÚTICO DE URTICARIA Y ANGIOEDEMA

El enfoque terapéutico del paciente con urticaria lo resumiremos en dos apartados. Es importante llegar a un diagnóstico etiológico para poder instaurar un tratamiento adecuado.

7.1. Medidas generales.

El tratamiento fundamental y definitivo de la urticaria es evitar el factor desencadenante o al menos minimizar los factores agravantes: Estrés, Alcohol, Codeína, Alimentos ricos en histamina y tiramina, Ejercicio físico, Calor, AINEs y salicilatos. En ocasiones también puede ser de utilidad la aplicación de compresas de agua fría sobre la piel. Este método es de gran eficacia en la urticaria colinérgica.

7.2. Tratamientos específicos.

El arsenal terapéutico para tratar estos cuadros es amplio y en ocasiones complejo (Tabla 4).

- Antihistamínicos clásicos o de primera generación.
- Antihistamínicos no sedantes o de nueva generación.
- Antihistamínicos antiH1 más antiH2
- Antidepresivo tricíclico: Doxepina.
- Corticoides orales.
- Antileucotrienos.
- Ciclosporina.
- Plasmaféresis.
- Inmunoglobulinas intravenosas.

Tabla 4. Tratamiento específico de la Urticaria-angioedema

Corticoides orales

Se emplean en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con antihistamínicos. Se deben de usar a la mínima dosis eficaz (0.5 mg/Kg/día) y en pauta descendente. En aquellos episodios agudos con lesiones generalizadas o presencia de angioedema facial es necesario administrar bolos intravenosos de metilprednisolona a dosis de 40-60 mg. También su uso es necesario en el tratamiento de la urticaria física por presión, en estos casos se emplearan a dosis de 30 mg/día.

Antileucotrienos

Se usan en el tratamiento de la urticaria crónica idiopática de tipo autoinmune como alternativa terapéutica, antes de emplear otros tratamientos más agresivos y costosos. Se emplean durante un periodo de 6-24 meses en combinación con antihistamínicos no sedantes.

Antidepresivos tricíclicos

El mas utilizado es la doxepina, a dosis de 25-50 mg/día. Presenta una acción antidepresiva, sedante y un efecto antihistamínico. Se debe de tener la precaución de no asociarlo con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOS).

Ciclosporina y plasmaféresis

Se encuadran dentro de los tratamientos más agresivos. Indicados en aquellos casos con falta de respuesta a otro tipo de tratamiento mas conservador o en los de base autoinmune. La mejoría que producen es poco duradera.

Inmunoglobulinas intravenosas

Son anticuerpos polivalentes derivados del plasma de donantes sanos. Se emplea en patologías de base autoinmune.

Antihistamínicos

Es el tratamiento de elección en los cuadros urticariales. Dentro de estos consideraremos varias alternativas terapéuticas:

Antihistamínicos de primera generación. (hidroxicina y dexclorfeniramina).

Sus características más importantes son su vida media corta y su rápido comienzo de acción, por lo que están indicados en los brotes agudos. Su carácter lipofílico le permite atravesar la barrera hematoencefálica y desencadenar efectos adversos sobre el SNC, sobre todo sedación, por lo que están contraindicados en aquellos pacientes que por su profesión tienen que conducir o manejar maquinaria peligrosa. Este efecto adverso puede ser de utilidad en aquellos casos en donde el prurito nocturno impide el sueño y es el síntoma más molesto.

Antihistamínicos de nueva generación. (cetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina, rupatadina y fexofenadina).

Presentan una alta afinidad por los receptores H1 y muy poca o ninguna por otros receptores. No atraviesan o lo hacen en poca cuantía la barrera hematoencefálica, por lo que no tienen efectos sedantes sobre el SNC.

Estos antihistamínicos de nueva generación presentan una vida media prolongada, que oscila entre las 18 y las 20 horas, por tanto una sola dosis diaria suele ser suficiente. Pero en contraposición su comienzo de actuación suele ser también prolongado, entre 1 y 2 horas, en consecuencia no están indicados en el tratamiento de los brotes agudos. En algunos casos se han descrito alteraciones del electrocardiograma (prolongación de espacio Q-T y aparición de arritmias), sobre todo con el astemizol y la terfenadina.

En la práctica clínica diaria la elección del antihistamínico se debe de individualizar para cada paciente, buscando aquel que logre controlar mejor la sintomatología con el menor número de efectos adversos. Cuando la dosis diaria de uno de estos antihistamínicos

no sedantes no sea suficiente para controlar el cuadro, se puede asociar otro antihistamínico de refuerzo, empleándose tanto los de segunda como los de primera generación.

Asociación de antihistamínicos H1 y H2.

En algunos casos de urticaria crónica severa o refractaria a los tratamientos convencionales, puede ser de utilidad asociar a los antihistamínicos **H1** los anti H2 (cimetidina, famotidina o ranitidina), que suelen mejorar el prurito y el edema, no sólo por el efecto directo sobre los receptores H2 de los vasos, sino por inhibir parcialmente la metabolización de los anti **H1** a nivel hepático, consiguiendo mantener concentraciones plasmáticas de éstos, más elevadas.

En cuanto al uso de los antihistamínicos durante el embarazo y la lactancia, la FDA ha encuadrado a la mayoría de anti H1 en la categoría C: sólo deben ser utilizados en casos de máxima necesidad y cuando los beneficios para la madre superen los riesgos potenciales para el feto. Algunos, como la cetirizina y loratadina, están incluidos en la categoría C, es decir, como de bajo riesgo. Por otra parte, los datos clínicos resultantes de la valoración de múltiples embarazos en los que se ha usado clorfeniramina o hidroxicina, permiten asegurar que el riesgo de malformaciones congénitas ha sido similar al de la población general. De forma práctica los antihistamínicos no deben de usarse durante el primer trimestre del embarazo. Todos los antihistamínicos son secretados por la leche materna, sin embargo los de segunda generación se han mostrado seguros usados durante la lactancia.

En casos de reacción anafiláctica es necesario emplear adrenalina, a dosis de 1 mg en inyección subcutánea, además de las medidas habituales de soporte vital.

Una variedad especial de urticaria, sería la urticaria-vasculitis, caracterizada por la afectación de pequeños vasos. Su tratamiento difiere un poco de lo que es la terapéutica general de la urticaria. Como fármacos de primera línea se emplean asociaciones de antihistamínicos; indometacina e incluso puede requerir el empleo de corticoesteroides orales para controlar los síntomas sistémicos, como las artralgias. Si estos no consiguen controlar el proceso, emplearíamos los de segunda línea: colchicina,

dapsona e hidroxiclороquina. Para concluir este apartado hay que señalar que el empleo de preparados tópicos que contienen antihistamínicos están desaconsejados, debido a su alto poder sensibilizante y capacidad para inducir dermatitis de contacto y fotodermatitis.

En resumen, podríamos utilizar el siguiente algoritmo diagnóstico en la valoración inicial de un paciente que acude a nuestra consulta con un proceso urticaria! (Tabla 5).

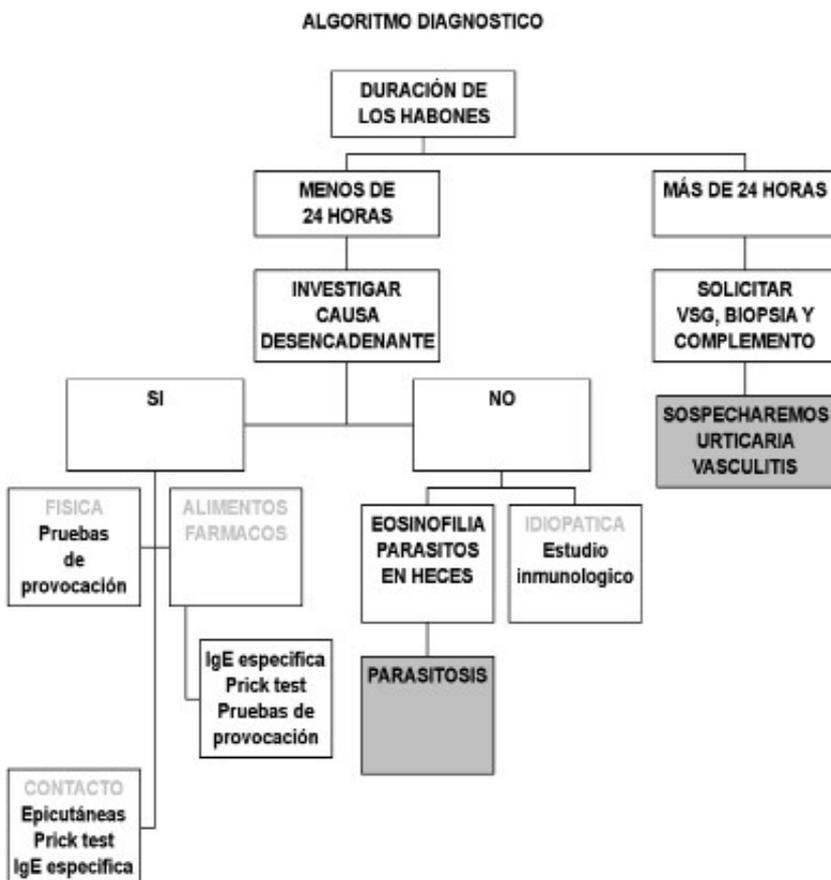


Tabla 5. Algoritmo diagnóstico en la Urticaria

8. BIBLIOGRAFÍA

1. BLACK, A.K. (2001), «Unusual urticarias», *J Oermatol* 28, pp. 632-634.
2. BLACK, A.K, GREAVES, M.W (2002), «Antihistamines in urticaria and angioedema», *Clin Allergy Immunol* 17, pp. 249-286.
3. CHARLESWORTH, E.N., BELTRANI, V.S (2002), «Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy», *Am J Med* 16, pp. 25-33.
4. CHARLESWORTH, E.N. (2002), «Urticaria and angioedema», *Allergy Asthma Proc* 23, 341-345.
5. GREAVES, M. (2002), «Autoimmune urticaria», *Clin Rev Allergy Immunol* 23, pp. 171-83.
6. HEIN, R. (2002), «Chronic urticaria: impact of allergic inflammation», *Allergy* 57, pp. 19-24.
7. MULLER, B.A. (2002), «A comprehensive review of physical urticaria», *Compr Ther* 28, pp. 214-221.



Capítulo 20. Anafilaxia

Joaquín Quiralte Enríquez,
FEA Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La anafilaxia es una reacción alérgica grave, sistémica, de instauración rápida y potencialmente mortal. Se define como un síndrome complejo, caracterizado clínicamente por la afectación simultánea de la piel (urticaria, angioedema, prurito palmoplantar, eritema) y de otros órganos y sistemas como el respiratorio, el cardiovascular y el digestivo.

1. LA ANAFILAXIA, NEPTUNO Y EL MAR

A principios del siglo XX, Paul Richet descubrió los efectos hipotensivos de los alérgenos de la anemona sulcata (ortiga de mar) en perros. Este estudio pretendía buscar la tolerancia a cantidades subletales de esta anémoma en mamíferos de mediano tamaño (en griego, la *phylaxis*). Y lo que de verdad encontró, fue lo contrario, la anaphylaxis. El perro Neptuno murió a los 25 minutos de la administración de cantidades no mortales de veneno de anémoma, al ser inoculado por segunda vez. Richet recibió el premio Nobel de Medicina en 1913 por sus aportaciones en la descripción de la anafilaxia y sus mecanismos fisiopatológicos.

2. ETIOLOGÍA

La primera causa de anafilaxia son los fármacos, seguida de los alimentos y las picaduras de insectos. Los fármacos más frecuentemente implicados en la anafilaxia son los antibióticos betalactámicos y los AINEs. Los alimentos más frecuentemente implicados en la edad infantil son la leche y el huevo, mientras que en la edad adulta son las frutas y los frutos secos. Las formas idiopáticas en algunas series (es decir, aquellas de origen desconocido) de anafilaxia, posiblemente, constituyen hasta 2/3 partes de los casos en adultos. Otras posibles causas de anafilaxia aparecen reflejadas en la Tabla 1.

Fármacos	Antibióticos betalactámicos AINEs Miorrelajantes usado en anestesia general (suponen un 70 % de las reacciones perioperatorias) Vacunas alergénicas Contrastes yodados	
Alimentos	Niños:	Leche Huevo pescado
	Adultos	Frutas Frutas secos Marisco
1 Picaduras de insectos	Abeja Avispa	
1 Látex	Supone un 30 % de las reacciones perioperatorias	
1 Ejercicio	Generalmente tras la ingestión de alimentos: trigo, marisco, frutas.	
Parásitos	Hidatidosis (rotura de quiste) <i>Anisakis</i> (tras ingerir pescado parasitado)	
Idiopática	Siempre se debe evaluar la posibilidad de una mastocitosis sistémica	

Tabla 1. Principales causas de anafilaxia

3. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

La incidencia de la anafilaxia oscila entre 8 y 21 pacientes por 100000 habitantes/año y determina en la actualidad el 0.04 % de los ingresos hospitalarios. De estos últimos, 1 de cada 100-200 episodios puede ser mortal.

En estos casos de resultado fatal, el 70 % de los casos mueren en la primera hora. En la anafilaxia mortal por fármacos e himenópteros, predomina el shock (hipotensión + vasodilatación), mientras que el estatus asmático y el edema laríngeo predomina en la anafilaxia

por alimentos. En 10 % de casos, la muerte se relaciona con un cambio de postura (decúbito supino a sedestación).

Predomina en hombre por debajo de 15 años y en mujeres por encima de esa edad. La atopia puede predisponer a la anafilaxia idiopática, de ejercicio y por contraste yodados. La frecuencia de la exposición también es un factor de riesgo (como por ejemplo. La anafilaxia por protamina en diabéticos). La vía de administración puede tener un papel adicional en la intensidad de los síntomas (más grave en administración parenteral).

4. CLASIFICACIÓN

La anafilaxia puede clasificarse de acuerdo diversos criterios como son ; i) según los mecanismos patogénicos; ii) según la evolución clínica y iii) según la intensidad de sus síntomas.

La anafilaxia se clasifica según sus mecanismos patogénicos en:

- Anafilaxias mediadas por IgE: entre las que destacan las inducidas por fármacos, alimentos, veneno de himenópteros, parásitos y látex
- Anafilaxias no mediadas por IgE: un grupo más heterogéneo en el que destacan las inducidas por contrastes yodados, fluoresceína y los narcóticos (generalmente por liberación directa de mediadores); las inducidas tras la administración de hemoderivados (especialmente por la liberación de anafilotoxinas) y por último, las reacciones de tipo sistémico inducidas por AINE (que modifican las rutas de metabolización del ácido araquidónico).

Otro posible criterio de clasificación de la anafilaxia es por su curso clínico y su gravedad (Tabla 2). En general, una mayor rapidez en la instauración de la anafilaxia determina un mayor gravedad en los síntomas de anafilaxia. La asociación con asma bronquial, el tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de angiotensina (IECA) y fármacos betabloqueantes o la existencia de una mastocitosis asociada son factores pronósticos de gravedad que pueden asociarse con una mayor letalidad.

- Unifásicas	
	Los síntomas aparecen en minutos
	1 Aparecen en minutos tras la exposición al alérgeno
	1 Es la forma clínica más frecuente (80 % de casos)
- Bifásicas	
	Aparece un segundo pico sintomático de intensidad variable
	1 El intervalo oscila entre 1 y 8 horas
	El uso de más de una dosis de adrenalina y/o fluidoterapia es un factor de riesgo para el desarrollo de una respuesta bifásica
	Supone un 20 % de casos
- Prolongadas	
1	1 Mal pronóstico
1	1 El intervalo de aparición es superior a 24 horas
	Se caracterizan por una profunda hipotensión a pesar de un tratamiento agresivo
	Suponen < 1 % de las formas clínicas de anafilaxia

Tabla 2. Clasificación de la anafilaxia de acuerdo con su evolución clínica

5. FISIOPATOLOGÍA

El modelo clásico de anafilaxia es el mediado por IgE. En este caso la activación del receptor Fe de la superficie de la célula mastocitaria, tras la unión del alérgeno con la IgE monoespecífica, es un elemento crítico para el inicio de la anafilaxia. La activación celular determina: 1) la degranulación rápida de la célula mastocitaria (histamina y triptasa); 11) la activación de las vías de la fosfolipasa 2 (leucotrienos y prostaglandinas) y 111) la producción tardía de citocinas y quimiocinas).

6. CLÍNICA

El diagnóstico de anafilaxia es eminentemente clínico. Aunque no existen signos o síntomas patognomónicas de anafilaxia, se debe sospechar cuando aparece de forma aguda o rápidamente progresiva (minutos u horas), afecta preferentemente a la piel y las mucosas y se acompaña de alteraciones hemodinámicas, respiratorias y digestivas, entre otras.

La afectación cutánea aparece en el 80 % de los casos. El 20 % restante, estaría constituido por formas no cutáneas y de afectación preferentemente cardiovascular o digestiva.

Aunque el patrón clínico de la anafilaxia es homogéneo en su presentación y desarrollo, podemos encontrar ciertas claves diagnósticas en la anamnesis de algunas formas de anafilaxia. Por ejemplo, el predominio de los síntomas respiratorios (especialmente asmáticos) que aparecen de forma no inmediata en el desarrollo de la anafilaxia frente a ciertos moluscos, como la lapa. El desarrollo de algunos síntomas prodómicos como son los síntomas conjuntivales e incluso el prurito orofaríngeo en la anafilaxia por metamizol e ibuprofeno, respectivamente. La relación estrecha entre la ingesta de ciertos alimentos (especialmente cereales y marisco) y la realización de ejercicio, así como una característica cefalea holofrontal post-episodio que puede aparecer en la anafilaxia de ejercicio dependiente de alimentos. La anafilaxia a frutas de tipo subtropical (aguacate, kiwi, plátano) que puede asociarse a ciertos tipos de alergia al látex.

7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anafilaxia es eminente clínico, basado en los datos obtenidos en la anamnesis. Recientemente, la guía clínica de actuación en anafilaxia (GALAXIA) ha propuesto unos criterios diagnósticos de anafilaxia que podrían identificar a más del 95 % de estos enfermos (Tabla 3).

La anafilaxia es muy probable si cumple uno de los 3 criterios siguientes:

Criterios	Característica clínicas del síndrome
Criterio 1	Urticaria/angioedema, y/o prurito y/o eritema, junto con al menos uno de los siguientes: 1) Compromiso respiratorio; disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia y/o 11) hipotensión sistólica o síntomas asociados a disfunción orgánica: hipotonía, síncope, incontinencia)
Criterio 2	Aparición rápida (minutos/horas) de 2 ó más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente: 1) afectación de piel y/o mucosas; 11) compromiso respiratorio; 111) hipotensión sistólica o síntomas asociados de disfunción orgánica y IV) síntomas gastrointestinales persistentes: abdominalgias, vómitos, diarrea.
Criterio 3	Hipotensión sistólica de aparición rápida (en minutos/horas) tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente con un valor < 90 mmHg o un descenso > 30 % sobre la tensión arterial basal.

Tabla 3. Los criterios clínicos en el diagnóstico de anafilaxia según la Guía de actuación clínica en anafilaxia: GALAXIA.

La evaluación de la causa de la anafilaxia debería ser iniciada a la vez que el reconocimiento y el tratamiento del síndrome, especialmente porque en ocasiones la precoz detección del agente etiológico (por ejemplo, la perfusión intravenosa de un fármaco) conlleva la rápida interrupción de su administración.

En general el diagnóstico de anafilaxia es fácil sospechar, especialmente si está presenta la afectación cutánea y si existe el antecedente de la administración de un fármaco o un alimento. Sin embargo, el 20 % de anafilaxias cursa sin manifestaciones cutáneas, se produce un colapso vascular aislado o, sencillamente, no se puede obtener la historia porque el paciente no colabora. En este subgrupo de pacientes, deberíamos de realizar un diagnóstico

diferencial con otras enfermedades que presentan rasgos comunes con la anafilaxia (Tabla 4). En este grupo de pacientes, la aplicación de un protocolo sistemático de evaluación en la Consulta de Alergología tras la resolución del episodio, puede mejorar nuestra capacidad diagnóstica, y sobre todo, ayudarnos a discriminar el diagnóstico diferencial con otras entidades relativamente comunes (Tabla 5).

Enfermedades que cursan con Urticaria/angioedema	Urticaria idiopática Déficit de C1 inhibidor Angioedema por IECA
Síndromes que cursan con eritema/flushing	Síndrome carcinoide Postmenopaúsico Post-alcohol Síndrome del hombre rojo
Otras causas de shock	Séptico, cardiogénico, hipovolémico
Enfermedades neurológicas	Ictus Epilepsia
Enfermedades que cursan con distress respiratorio agudo	Tromboembolismo pulmonar Asma Disfunción de cuerdas vocales
Otras	Reflujo gastroesofágico Distonías extrapiramidales Enfermedad del suero Reacciones vasovagales Transtornos psiquiátricos convulsivos

Tabla 4. El diagnóstico diferencial de la anafilaxia: principales entidades

<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma
<ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica (glucosa, Urea, creatinina, Na, K, Cl, Ca, Fe, ácido úrico, proteínas totales, ALT/AST, gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina directa y total, fosfatasa alcalina, LDH, triglicéridos, colesterol HDL, LDL)
<ul style="list-style-type: none"> • Sedimento urinario
<ul style="list-style-type: none"> • Triptasa basal
<ul style="list-style-type: none"> • PCR
<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de sedimentación
<ul style="list-style-type: none"> • Función tiroidea (TSH)
<ul style="list-style-type: none"> • Serología de <i>Echinococcus granulosus</i> (si positiva, incluir IgE anti-E. <i>granulosus</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Serología de <i>Treponema pallidum</i>
<ul style="list-style-type: none"> • IgE anti-<i>Anisakis simplex</i>
<ul style="list-style-type: none"> • En el caso de angioedema predominante, solicitar la fracción C4 del complemento, C1 inhibidor esterasa y C1q

Tabla 5. Una propuesta de un protocolo básico de estudio para pacientes con anafilaxia.

Las exploraciones complementarias que apoyan el diagnóstico clínico de anafilaxia en la fase aguda son básicamente dos: los niveles plasmáticos de histamina y la triptasa total. Los niveles de histamina plasmática alcanzan un pico a los 5-10 minutos del comienzo de los síntomas y disminuyen a los 60 minutos como consecuencia de su rápido metabolismo enzimático. Sus niveles se correlacionan con la clínica de anafilaxia, aunque su rápida degradación hace muy difícil usar este parámetro en la práctica clínica diaria. En este contexto clínico la medición de histaminuria en una muestra de orina de 24 horas puede tener alguna utilidad (siempre que no exista una infección urinaria concomitante en el paciente).

Sin duda, en la actualidad la medición de triptasa sérica es la prueba más útil y más accesible para el clínico, que apoya el diagnóstico de anafilaxia. Puede elevarse entre los 15 y 180 minutos del comienzo

de los síntomas y vuelve a recobrar los valores normales entre 6 y 9 horas. En todo caso, la petición de alguna de estas pruebas, no debe retrasar el tratamiento de la anafilaxia. La concentración normal de triptasa basal en suero o plasma mediante fluoroenzimoinmunoenzymoanálisis no supera los 13,5 µg/L. Una elevación de al menos 2 veces el basal es sugestivo de anafilaxia. Si la triptasa basal es > 20 µg/L, debemos descartar la existencia de una mastocitosis sistémica asociada a anafilaxia.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la anafilaxia depende de la experiencia y capacitación del personal que atiende al paciente, del reconocimiento precoz de los síntomas y de la aplicación rápida y efectiva de todas las medidas farmacológicas que tenemos para su tratamiento.

Cualquier personal sanitario tendría que reconocer la reacción anafiláctica y debería ser capaz de iniciar el tratamiento, a la vez que comienza el traslado del paciente a un ámbito hospitalario.

El plan mínimo de atención a un paciente con sospecha de anafilaxia comprende 4 puntos esenciales:

- Reconocimiento del síndrome y del estado de gravedad del paciente
- Evaluación y tratamiento inicial
- Fármacos
- Estudio y seguimiento posterior por Alergología

8.1. Reconocimiento del síndrome y del estado de gravedad del paciente.

La guía clínica GALAXIA establece una forma racional para establecer una gradación eficaz de los síntomas, que permite rápidamente evaluar la gravedad y la rapidez de evolución, a través del sistema ABC del *Working Group of Resuscitation Council*. Los criterios diagnósticos principales son:

I. Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas en minutos u horas

11. Dificultad respiratoria de origen alta (disfonía, estridor - **fase A**) y/o baja (disnea, sibilancias, opresión torácica, tos - **fase B**) y/o afectación cardiovascular (hipotensión sistólica o arritmia asociada a síntomas asociados a disfunción orgánica: hipotonía, incontinencia - **fase C**)

111. Desorientación y/o inquietud y/o malestar y/o mareo/síncope (**fase D**)

IV. Concomitancia con signos de piel y/o mucosas: eritema, urticaria/angioedema, prurito (**fase E**).

Siempre que sea posible, procederemos a la monitorización del paciente con al menos pulsioximetría, la medición de la tensión arterial y electrocardiografía.

En todo caso, tras esta evolución inicial y sistemática, debemos reconocer siempre una serie de signos de pobre evolución del proceso (Tabla 3) que nos permita tomar de forma rápida decisiones terapéuticas, o bien activar el traslado del paciente a un ámbito sanitario más adecuado (hospital) en caso de que la detección de la anafilaxia sea realizada en un medio extrahospitalario.

La anafilaxia es una causa rara, pero potencialmente reversible, de parada cardiorrespiratoria. El tratamiento estará basado en un soporte vital básico y avanzado, que excede los límites de este manual.

8.2. Evaluación y tratamiento inicial.

Recientemente, se ha publicado el algoritmo de actuación propuesto en la Guía clínica de actuación en anafilaxia (figura 1).

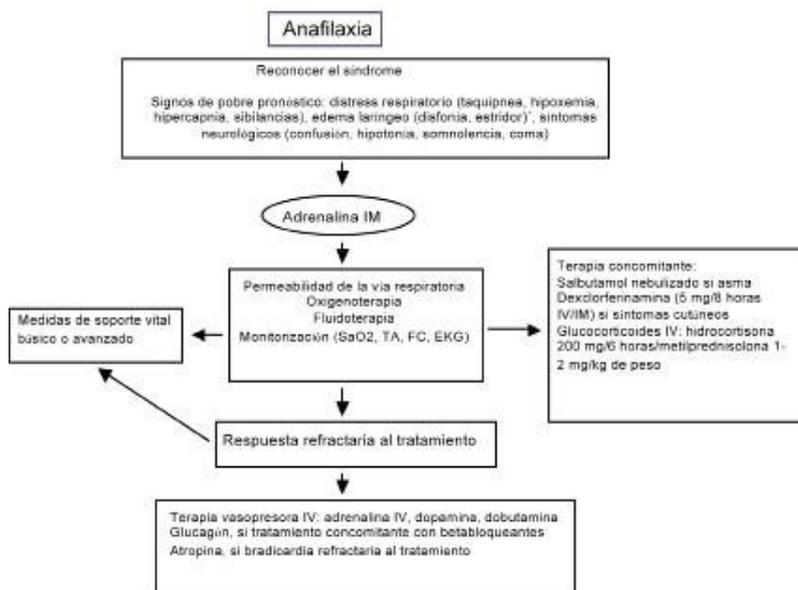


Figura 1. Flujograma de actuación en un pacientes con anafilaxia (modificado de la guía de actuación clínica en anafilaxis- GALAXIA)

Si existe hipotensión, el paciente permanecerá en decúbito supino con las piernas levantadas o en posición de Trendelenburg par así aumentar el flujo sanguíneo. Levantar al paciente puede agravar el compromiso hemodinámica. Cuando el paciente esté inconsciente, en respiración espontánea, deben de ser colocados en decúbito lateral para así evitar síndromes de aspiración de la vía aérea.

En todos los pacientes se debe administrar oxígeno de forma precoz para obtener una $SaO_2 > 95\%$, utilizando mascarillas de tipo Venturi a flujos altos (FiO_2 50-100 %, 8-15 Umin).

En todos los casos en los que sea posible se procederá a la retirada del alérgeno. Especialmente frecuentes son las siguientes situaciones:

I. Interrupción rápida del tratamiento responsable de la anafilaxia, por ejemplo en el contexto de una perfusión IV con un antibiótico o AINE.

11. Retirada del aguijón en el caso de una picadura de abeja en el caso de una anafilaxia por veneno.

111. Retirar todos los productos que contengan látex en un paciente supuestamente sensible en el que se está desarrollando la anafilaxia.

Todos los pacientes con reacción anafiláctica requieren la administración de fluidos de forma precoz, debido al incremento de la permeabilidad vascular a la extravasación de líquidos. La solución salina isotónica es de elección al inicio de la reposición.

Si existiera una respuesta insuficiente (hipotensión sistólica o signos de hipoperfusión periférica se podrán emplear coloides.

8.3. Fármacos.

Adrenalina

La adrenalina es el tratamiento de elección para el tratamiento de la anafilaxia. El retraso en su administración empeora el pronóstico. Es capaz de revertir el broncoespasmo y la hipotensión. La vía intramuscular es la más adecuada ya que obtiene picos plasmáticos más rápidos y elevados que la vía subcutánea. El mejor lugar de administración es la cara anterolateral del muslo. La dosis recomendada para adultos es 0.3-0.5 mg en dosis única (1 mg=1 mL de adrenalina en solución acuosa al 1:1000). Las dosis se pueden repetir dependiendo de la tolerancia del paciente y la aparición de efectos colaterales.

En caso de respuesta refractaria (hipotensión sistólica o signos de hipoperfusión) se podrán emplear fármacos vasopresores (dopamina, dobutamina) tras la aplicación de una fluidoterapia adecuada.

Antihistamínicos y glucocorticoides.

Los antihistamínicos constituyen una segunda línea de tratamiento en la anafilaxia, tras haber remontado inicialmente al paciente. Los antihistamínicos puede contribuir a tratar alguna sintomatología derivada de la liberación masiva de histamina que tienen lugar en estos pacientes. Su uso aislado es insuficiente como tratamiento de una anafilaxia.

El único antihistamínico existen en España por vía parenteral es la dexclorfeniramina, y se utiliza preferentemente por vía intramuscular o el intravenosa.

Los glucocorticodes son extremadamente útiles para evitar o acortar reacciones prolongadas o bifásicas que son habituales en ciertos tipos de anafilaxia y, especialmente, si la anafilaxia se asocia con asma bronquial.

La hidrocortisona tiene un efecto de acción más rápido que otros corticoides y se administra por vía intravenosa lenta o intramuscular. Habitualmente, ambos tipos de fármacos se administran de forma concomitante con otras medidas ya comentadas (oxigenoterapia, adrenalina, fluidoterapia).

8.4. Estudio y seguimiento posterior por alergología.

Cualquier anafilaxia debe ser estudiada y seguida en su evolución por una unidad de Alergología.

El estudio de la anafilaxia se realiza en 2 fases fundamentales: 1) la evaluación histórica del paciente: a través bien de la historia clínica dirigida o bien de los informes previos durante el desarrollo, tratamiento y evolución de la anafilaxia; 11) la tecnificación del estudio: al igual que comentamos en el capítulo de alergia fármacos, en esta fase, se evalúa la posibilidad de utilizar algunos de los métodos in vitro e in vivo que permite obtener evidencias del mecanismo patogénico que subyace en cada tipo específico anafilaxia, permitiendo así identificar a su vez al agente responsable. La sospecha clínica de anafilaxia contraindica de forma efectiva la reexposición al agente causal, sea el que fuere. Sin embargo, en casos muy seleccionados, fundamentalmente restringidos a las anafilaxias idiopáticas, tendremos la necesidad de realizar un test de exposición con alguno de los posibles agentes causales (por ejemplo, ante la sospecha de una alergia a alimentos, en la que no hemos podido demostrar una sensibilización mediada por IgE a través de las diferentes técnicas disponibles).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. CARDONA V. «Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA».
2. WORRTH, A. et al (2010), «Management of anaphylaxis in the emergency setting», *Expert Rev Clin Immunol*, 6, pp. 89-100.
3. SIMONS, FE. (2010), «Anaphylaxis», *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2 Suppl 2), pp. 161-181.



Sobre los autores

Manuel Alcántara Villar

Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (1992). Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia, Sobresaliente Cum Laude (2002). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Autor de más de 10 publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, 3 capítulos de libro y numerosas comunicaciones nacionales e internacionales. Jefe de estudios y Presidente de la Comisión de Docencia del Complejo Hospitalario de Jaén (desde abril de 2009).

María Antonia Navarrete del Pino

Especialista en Alergología. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (2001). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Autora de varias publicaciones sobre alergia al látex, un capítulo de libro y varias comunicaciones nacionales e internacionales.

Esther Ocaña Pérez

Doctora por la Universidad de Cádiz. Licenciada en Bioquímica por la Universidad de Granada. FEA Inmunología. Actualmente desempeña su labor como Médico Adjunto Inmunología de la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorios del Complejo Hospitalario de Jaén. Responsable del Laboratorio Biología Molecular de la UGC de Laboratorios. Sus líneas de investigación se centran en el papel del sistema inmune en patologías inflamatorias y cáncer, en las que destacan varias publicaciones nacionales e internacionales.

Juan Antonio Pagan Alemán

Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Interna. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (1971). Jefe del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Autor de 55 publicaciones nacionales, 38 internacionales, 6 capítulos de libro y numerosas comunicaciones nacionales e internacionales. Tutor de residentes de Alergología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Luis Palacios Colóm

Especialista en Alergología. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Autor de varias publicaciones Internacionales entre las que destacan las dedicadas a la Alergia respiratoria por pólenes y a la Dermatitis Alérgica de contacto, así como de numerosas comunicaciones internacionales, nacionales, regionales y de varios capítulos de libro en relación con la patología alérgica.

Joaquín Quiralte Enríquez

Jefe de Sección de la UGC Intercentros de Alergología de Sevilla desde 2010. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba en 1986. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de las Palmas de Gran Canaria en 1996. Ha desarrollado su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Nuestra Señora del Pino (Las Palmas de GC), Complejo (1993-1997) Hospitalario de Jaén (1997-2008) y actualmente, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Es autor de más de 70 publicaciones internacionales en las revistas más prestigiosas de Biomedicina

Ricardo Ruiz Villaverde

Facultativo Especialista en Dermatología en el Complejo Hospitalario de Jaén. Doctor en Medicina y Cirugía (2003) cuya tesis se titula: Melanoma de extremidades: Factores de pronóstico clínico, histológico y molecular, Sobresaliente Cum Laude por unanimidad y Premio Extraordinario de Doctorado. Profesor colaborador de los programas de doctorado de Actividad física y salud y Dermatología MQ de la Universidad de Granada (2003-2010). Responsable del proceso asistencial Cáncer de Piel en el Complejo Hospitalario de Jaén (2005-2010). Autor de más de 100 publicaciones nacionales e internacionales, 15 capítulos de libro y numerosas comunicaciones nacionales e internacionales. Colaborador docente de la formación de MIR de Medicina Familiar y Comunitaria en el Complejo Hospitalario de Jaén (2005-2010).

www.unia.es

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

une
UNIÓN DE EDITORIALES
UNIVERSITARIAS ESPAÑOLAS
www.une.es

"Esta editorial es miembro de la UNE,
lo que garantiza la difusión y comercialización
de sus publicaciones a nivel
nacional e internacional".

ISBN 978-84-7993-200-8



9 788479 932008 >