

Enfermedades alérgicas en la práctica médica diaria

Manuel Alcántara Villar (Coord.)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A



www.unia.es

Esta edición ha sido realizada con la colaboración de:

ESTEVE



Enfermedades alérgicas en la práctica médica diaria

Manuel Alcántara Villar (Coord.)

Enfermedades alérgicas en la práctica médica / Manuel Alcántara Villar (Coord.) .— Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, Servicio de Publicaciones, 2013

313 p. : il. col. ; 22 cm

D.L. SE 1583-2013

ISBN 978-84-7993-239-8

1. Alergia I. Alcántara Villar, Manuel, coord. II. Universidad Internacional de Andalucía. Servicio de Publicaciones, ed.

616-022.8

616.248

616-097

EDITAN:

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:

Manuel Alcántara Villar

COPYRIGHT DE LA PRESENTE EDICIÓN:

Universidad Internacional de Andalucía

COPYRIGHT: Los autores



FECHA: 2013

EDICIÓN: 500 ejemplares

ISBN: 978-84-7993-239-8

DEPÓSITO LEGAL: SE-1583-2013

MAQUETACIÓN Y DISEÑO: Olga Serrano García y M^a Dolores Lobo García

FOTOGRAFÍA CUBIERTAS: <http://www.duiops.net/seresvivos>

IMPRESIÓN:

Índice

PRESENTACIÓN	9
Manuel Alcántara Villar	
CAPÍTULO I	
Criterios de derivación a alergología	13
Manuel Alcántara Villar	
CAPÍTULO II	
Pruebas cutáneas diagnósticas en alergia	31
José Fernando Florido López	
CAPÍTULO III	
Síndromes de reactividad cruzada. Una realidad que debemos conocer	49
Joaquín Quiralte Enriquez	
CAPÍTULO IV	
Diagnóstico molecular en alergia. ¿es una herramienta útil para el alergólogo clínico?	57
Carmen Moreno Aguilar	
CAPÍTULO V	
Exploración funcional respiratoria en el paciente asmático	69
Carmen Segura Sánchez	
CAPÍTULO VI	
Diagnóstico y tratamiento actual de la rinitis alérgica	89
Manuel Alcántara Villar	
CAPÍTULO VII	
Bases para una inmunoterapia exitosa en alergia respiratoria	107
Carmen Moreno Aguilar	

CAPÍTULO VIII	
El diagnóstico del asma bronquial	121
Alfonso J. Miranda Páez	
CAPÍTULO IX	
El control del asma como objetivo (I): Optimización del tratamiento en el niño	135
Joaquín Quiralte Enriquez	
CAPÍTULO X	
El control del asma como objetivo (II): Optimización del tratamiento en el adulto	145
Carmen Segura Sánchez	
CAPÍTULO XI	
Enfoque general del paciente con alergia a alimentos	157
Luis Palacios Colóm	
CAPÍTULO XII	
Nuevas perspectivas de tratamiento en la alergia a alimentos. Inducción de tolerancia para alimentos	175
José Fernando Florido López	
CAPÍTULO XIII	
¿Urticaria es sinónimo de alergia?	187
Manuel Alcántara Villar	
CAPÍTULO XIV	
Abordaje clínico y terapéutico de la dermatitis atópica	201
María Pilar López Sáez	
CAPÍTULO XV	
Nuevos enfoques en el diagnóstico y tratamiento del angioedema	219
Carmen Segura Sánchez	

CAPÍTULO XVI Enfermedades alérgicas en el embarazo. ¿Qué podemos hacer? Luis Palacios Colóm	235
CAPÍTULO XVII Alergia al veneno de himenópteros. ¿Se puede curar? Alfonso J. Miranda Páez	251
CAPÍTULO XVIII Reacciones adversas a fármacos. ¿Qué debemos saber? Joaquín Quiralte Enriquez	267
CAPÍTULO XIX Anafilaxia: una auténtica urgencia vital María Pilar López Sáez	277
CAPÍTULO XX Manifestaciones de la alergia ocular Luis Palacios Colóm	295
Curriculum profesores	309



Presentación

Manuel Alcántara Villar

La incidencia de las enfermedades alérgicas está creciendo a un ritmo imparable en todas partes del mundo. Actualmente se estima que una de cada cuatro personas padece algún tipo de enfermedad alérgica, y la tendencia es que esta patología aumente su incidencia hasta llegar a afectar a una de cada dos personas. Esto hace que cada vez haya una demanda creciente de consultas con este tipo de patologías en todos los niveles asistenciales de nuestro sistema sanitario. Es por tanto imprescindible, el conocimiento de los nuevos avances en este campo de la medicina, por parte de los profesionales sanitarios implicados (Médicos de Familia, Pediatras, Médicos de Urgencias etc), así como la colaboración entre distintas especialidades, con objeto de proveer a los pacientes alérgicos de aquellos servicios que mejor preserven o restauren su estado de salud.

Este libro ha sido concebido como un pequeño manual, cuyos objetivos fundamentales son: la puesta al día de los avances más recientes en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades alérgicas, conocer y aplicar correctamente las exploraciones complementarias básicas para establecer un diagnóstico preciso, así como, los fármacos y medidas terapéuticas indicadas en cada caso.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento, a los autores de los distintos capítulos que componen esta obra, todos ellos con una gran experiencia clínica y calidad científica en el campo de la Alergología, así como, al personal del Servicio de Publicaciones de la UNIA, por el esfuerzo y tiempo dedicado. De igual forma, quiero agradecer a los laboratorios ESTEVE su inestimable colaboración, sin la cual no hubiera sido posible la edición de esta obra.

Manuel Alcántara Villar
Coordinador



CAPÍTULO I

Criterios de derivación a alergología

Manuel Alcántara Villar

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

1.Introducción

Las enfermedades alérgicas son enfermedades cada vez más prevalentes, con un fuerte impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y unos importantes costes sociosanitarios. Se estima que en España una de cada cuatro personas padece algún tipo de enfermedad alérgica, siendo la rinitis alérgica y las alergias a alimentos los motivos de consulta más frecuentes en las consultas de alergología.

Los médicos de atención primaria y los Servicios de urgencias atienden de forma habitual en sus consultas a muchos pacientes con síntomas de origen alérgico. Dado que el objetivo de la asistencia sanitaria en Alergología es proveer a los pacientes alérgicos de aquellos servicios que mejor preserven o restauren su estado de salud, conocer los criterios derivación a la consulta de alergología, por profesionales distintos del alergólogo va a redundar en una mejora de la atención sanitaria prestada.

En este capítulo expondremos los criterios de derivación de las enfermedades alérgicas más frecuentes.

2. Criterios de derivación de pacientes con rinitis alérgica

La rinitis alérgica es una de las afecciones más comunes por las que los pacientes buscan atención médica, de hecho, es el primer motivo de consulta en consultas de Alergología. También representa una de las primeras causas de absentismo escolar y laboral, de baja productividad y de una calidad de vida notablemente inferior. A pesar de ello, la rinitis ha sido considerada, tradicionalmente, como una enfermedad leve y, en muchos casos, como un proceso trivial.

La rinitis alérgica se puede diagnosticar provisionalmente por los signos y síntomas típicos (prurito nasal, estornudos en salvas, rinorrea acuosa y congestión nasal), junto con los antecedentes de exposición a alérgenos tanto de interior como exterior.

El tratamiento consiste en la aplicación de medidas de evitación del alérgeno/os (control ambiental) y en la administración de tratamiento farmacológico con antihistamínicos (de elección los no sedativos o de última generación) y/o esteroides tópicos nasales.

La inmunoterapia con aeroalérgenos es un tratamiento eficaz en la rinitis alérgica, que además, ha demostrado que reduce la progresión de la rinitis al asma y la aparición de nuevas sensibilizaciones.

La rinitis alérgica se suele asociar con frecuencia a la conjuntivitis alérgica, asma, dermatitis atópica, alergias alimentarias, rinosinusitis y otitis media. Es necesario averiguar si existen estos trastornos con el fin de prescribir un tratamiento óptimo.

La derivación de un paciente con rinitis alérgica (Figura 1) debe realizarse si se dan alguna de estas situaciones:

- Ausencia de alivio de síntomas con el uso regular de la medicación, tras 30 días de tratamiento continuado y/o recurrencia de los síntomas en la misma estación en, al menos, 2 años consecutivos.
- Posible indicación de inmunoterapia.
- Existencia de efectos secundarios intolerables a la medicación.
- Sospecha de etiología ocupacional.
- Comorbilidad de tipo alérgico: especialmente conjuntivitis, asma bronquial y alergia a alimentos.

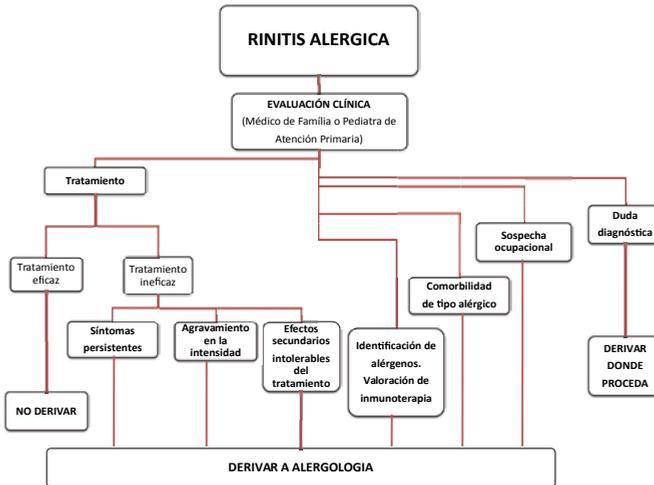


Figura 1. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con rinitis alérgica. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

3. Criterios de derivación de pacientes con asma bronquial

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

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

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

En todo paciente asmático con síntomas persistentes, se debería realizar un estudio alergológico, cuyo objetivo es determinar la existencia de alérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones, pudiendo adoptar medidas de evitación o valorar la indicación de inmunoterapia.

El tratamiento del asma se basa en cuatro pilares fundamentales (GEMA 2009):

- **Educación del paciente.**
- **Control ambiental:** la intervención a nivel ambiental ha tenido resultados variables aunque, en general, poco efectivos por lo que no se recomienda su realización como intervención aislada, aunque es indudable la mejoría de los síntomas cuando se consigue reducir la exposición.
- **Inmunoterapia:** recomendación con nivel de evidencia A, en asma alérgica bien controlada con niveles bajos de tratamiento (escalones 2-4). Este tipo de tratamiento etiológico es eficaz en rinitis y asma, y se considera que es costoefectivo para reducir la sintomatología, la necesidad de medicación, el umbral de reactividad ante el alérgeno responsable y mejorar la calidad de vida del paciente.
- **Tratamiento farmacológico:** se debe tratar el asma según su gravedad y grado de control, con los fármacos más adecuados según la guías de tratamiento del asma. (consultar capítulos 9 y 10).

Los criterios para una interconsulta a alergología (Figura 2) que propone el Proceso integral Asma, editado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía son:

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

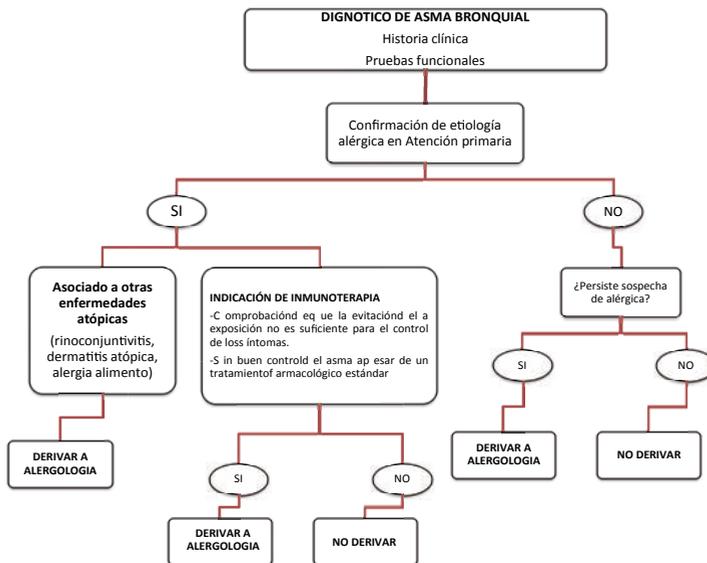


Figura 2. Criterios de derivación a alergología de pacientes con asma. ASMA: PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

4. Criterios de derivación de pacientes con urticaria y angioedema

La urticaria es una patología frecuente (un 15-25% de la población), benigna y autolimitada en la mayoría de las ocasiones. Contrariamente a lo que se cree no suele ser de causa alérgica, quedando en muchas ocasiones sin filiar.

Cuando se demuestra la causa, la más frecuente es la infecciosa (conllevando la sospecha, generalmente infundada, de alergia a fármacos concomitantes), seguida de la alergia a alimentos, fármacos, látex, etc.

La sospecha clínica de la urticaria la estableceremos en virtud de la presencia de la lesión elemental que es el habón o roncha (elevación circunscrita, eritematosa, generalmente pruriginosa, debida al edema de la parte superior de la dermis). Dichas lesiones tienden a desaparecer en el plazo de minutos a horas dejando la piel con una apariencia normal.

La duración del proceso es una característica importante que nos puede ayudar a orientar si su origen es alérgico o no, y por tanto a la necesidad de la realización de una derivación a alergología (Figura 3).

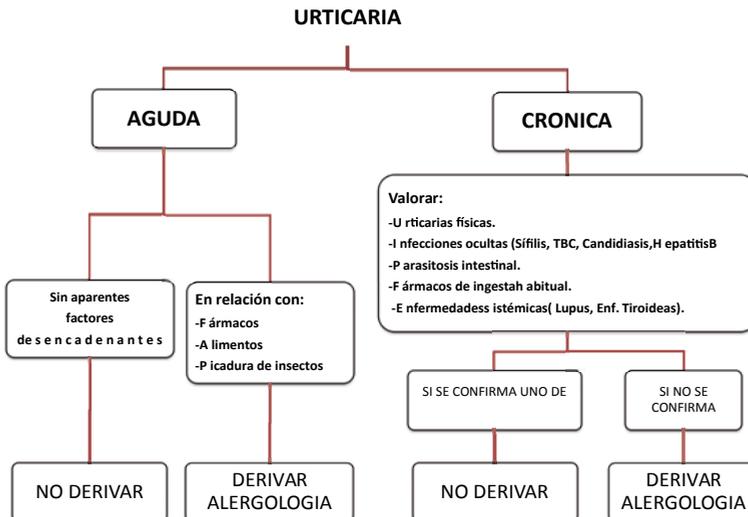


Figura 3. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Urticaria. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

En más de un 80% de los casos, la duración suele ser inferior a 6 semanas (urticaria aguda). En estos casos la causa principal suelen ser las infecciones virales, salvo en los casos en los que se sospecha una causa evidente (alimentos, fármacos, picaduras de insectos, etc.). Por lo tanto si no existe un desencadenante relacionado no es necesaria la realización de ningún estudio alergológico.

Cuando la urticaria dura más de 6 semanas hablamos de una urticaria crónica. Es frecuente que los pacientes con este tipo de urticaria, sean remitidos a las consultas de alergología por sospecha de alergia a alimentos y/o conservantes, aunque rara vez se confirma este hecho. Solo se llega a identificar la causa en el 30-40% de los casos, siendo en orden de frecuencia: urticarias físicas, infecciones ocultas, enfermedades sistémicas (lupus, enfermedad tiroidea) o fármacos de toma habitual. Por tanto, solo se deben derivar a alergología, aquellos pacientes en los que no se hayan confirmado ninguna de las causas habituales de urticaria crónica y aun existan dudas de una posible causa alérgica.

Aunque con rendimiento diagnóstico es escaso, la batería de pruebas mínima que solemos solicitar en estos casos incluye:

- Hemograma
- VSG
- Bioquímica general
- Hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos
- Serología de lúes y echinococo
- Si angioedema asociado se incluiría: C3, C4 y CH50. Si alterados C1qINH y su actividad.

El Angioedema (AE) se caracteriza por una hinchazón transitoria de la piel y/o mucosas debida a una inflamación más profunda del tejido celular subcutáneo. Al igual que la urticaria las lesiones aparecen en pocos minutos, pero tienden a persistir de horas a días. Puede aparecer solo (AE bradikinérgico o mediado por bradicinina) o asociado a la urticaria (AE histaminérgico). El manejo y tratamiento de este cuadro se describe de forma extensa en el capítulo 15 de esta obra.

Los pacientes con cuadro de angioedema deben derivarse a alergología, una vez se hayan descartado otros cuadros que pueden llegar a confundirse con este (Figura 4).

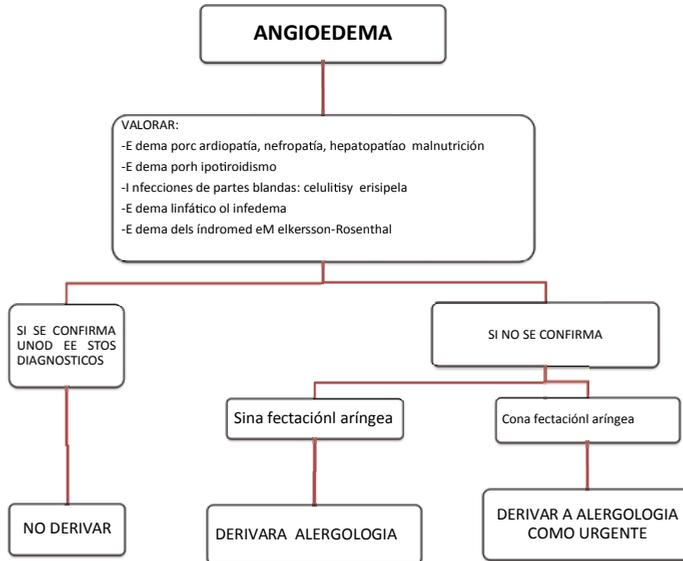


Figura 4. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Angioedema. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

5. Criterios de derivación de pacientes con alergia a alimentos

La prevalencia de la alergia alimentaria varía entre un 2% y un 10% de la población afectando tanto a niños como adultos, con una tendencia en aumento, como sucede con otras enfermedades alérgicas.

La alergia a alimentos, es una reacción adversa no tóxica que dependen de la susceptibilidad individual y que esta mediada por un mecanismo inmune, generalmente de hipersensibilidad tipo IgE. Este tipo de reacción a alimentos, se suele manifestar a los pocos minutos de la ingestión del alimento y con un rango variable en cuanto a gravedad desde una reacción leve, como el Síndrome de alergia oral, a un shock anafiláctico.

El diagnóstico de la alergia alimentaria se basa en:

- **Historia clínica detallada** que incluya síntomas, relación temporal con la ingesta del alimento, cantidad y presentación del alimento

que desencadena los síntomas, tiempo transcurrido desde el último episodio, cofactores (ejercicio, fármacos...), medicación de rescate, asistencia médica.

- **Test cutáneos** mediante realización de pruebas Prick Test (test cutáneos con extracto comercial) y/o Prick Prick (test cutáneos con el alimento en fresco), pruebas de gran rentabilidad diagnóstica, que deben estar basadas siempre en una historia clínica compatible.
- **Determinación de IgE específica** (RAST, CAP-RAST o ELISA) que debe considerarse una alternativa cuando existe riesgo de reacción adversa con los test cutáneos o no es posible su realización.
- **Test de provocación controlada con alimentos**, prueba clave para el diagnóstico definitivo de alergia alimentaria salvo en el caso de reacciones severas. Debe realizarse por personal entrenado, en lugares adecuados, con una metodología estricta y siempre valorando un adecuado balance entre el riesgo y el beneficio para el paciente. El protocolo doble ciego controlado con placebo (ni el médico ni el paciente conocen el contenido de la provocación) está considerado el “patrón oro” para el diagnóstico de la alergia alimentaria.

La alergia a alimentos a menudo se “pierde” con el tiempo (85% de niños pequeños con alergia a leche de vaca la superan a los 3 años de vida). Consecuentemente la provocación debe ser repetida o las IgE específicas deben ser monitorizadas para determinar cuando la provocación con alimentos debe ser repetida.

La eliminación del alérgeno causal es el único tratamiento efectivo, así:

- El paciente y su familia deben entrenarse para comprobar las etiquetas y detectar fuentes potenciales de alérgenos ocultos.
- Se deben evitar situaciones de “alto riesgo”: comidas fuera de casa.
- Se debe asumir que los pacientes experimentarán ingestas accidentales.

La figura 5, muestra el protocolo de derivación a alergología de pacientes con alergia alimentaria.

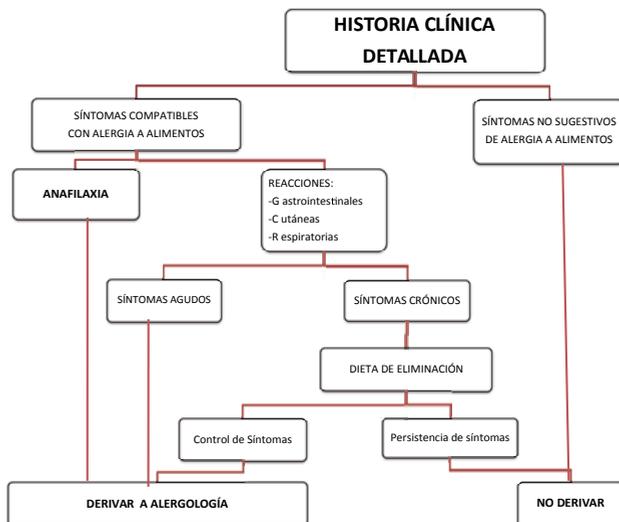


Figura 5. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con alergia alimentaria. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

6. Criterios de derivación de pacientes con reacciones adversas a medicamentos

Reacción Adversa a un medicamento (RAM) es cualquier reacción no deseada que se produce a dosis habituales durante la administración de un fármaco para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades.

Las reacciones adversas a medicamentos son relativamente frecuentes, dividiéndose en reacciones de tipo A o tipo B según sean o no previsibles (Tabla1).

TIPO A: PREVISIBLES (pueden ocurrir en sujetos normales)	TIPO B: IMPREVISIBLE
<ul style="list-style-type: none"> • Sobredosis • Efecto colateral • Efecto secundario o indirecto • Interacción con otros fármacos 	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia • Idiosincrasia • Alergia o hipersensibilidad

Tabla 1. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.

Las reacciones previsibles (tipo A), se producen por efecto farmacológico, directo o indirecto, del medicamento implicado. Comprendería:

- Sobredosis. Ejemplo: coma hipoglucémico por antidiabéticos orales.
- Efectos colaterales: como por ejemplo, estreñimiento por codeína.
- Efectos secundarios: candidiasis oral por corticoides inhalados.
- Interacciones medicamentosas.

Las reacciones imprevisibles (tipo B), son reacciones no relacionadas con el mecanismo farmacológico. Según se demuestre o no el mecanismo inmunológico, se diferencian:

Reacciones Alérgicas a Medicamentos (5-10% de las reacciones adversas a fármacos): por mecanismo inmunológico demostrable, y que cumplen los siguientes criterios clínicos:

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

Cualquier fármaco puede desencadenar una reacción alérgica, siendo los fármacos más frecuentemente implicados en nuestro medio: antibióticos (sobre todo penicilina y derivados), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Sulfamidas, Anestésicos locales y generales.

En caso de sospecha de una reacción adversa a un fármaco, éste deberá ser suspendido de inmediato, se realizará tratamiento sintomático de la reacción y se valorará si es necesario un estudio alergológico, ya que no todas las reacciones adversas a medicamentos son tributarias de la realización del mismo (Figura 6).

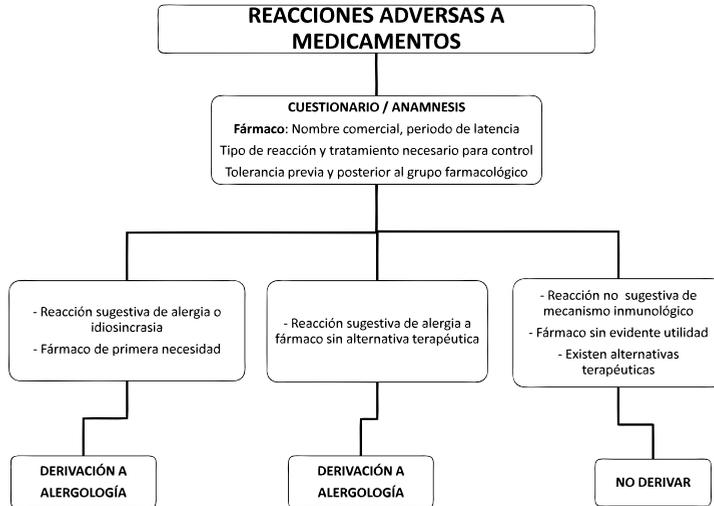


Figura 6. Protocolo de derivación a alergología de reacciones adversas a fármacos. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

En caso de derivación a alergología es recomendable que el paciente aporte una breve historia clínica, en la que vengan reflejados los siguientes datos:

- Fármaco (nombre comercial y presentación)
- Periodo de tiempo transcurrido entre la administración y la aparición de los síntomas (pues orientará sobre la posibilidad de un mecanismo IgE o no).
- Tiempo transcurrido entre la primera y última administración del medicamento (dado que ha de existir una sensibilización previa para que se produzca una reacción alérgica).
- Tipo de reacción (urticaria, angioedema, anafilaxia, etc)
- Tratamiento empleado para el control del cuadro clínico.
- Tolerancia previa y posterior a ese fármaco u otro estructuralmente similar

En el estudio de reacciones alérgicas a medicamentos las pruebas cutáneas tan sólo son útiles para penicilina (GRADO A de recomendación) y fármacos de alto peso molecular.

Para el resto de los fármacos, llegar a un diagnóstico de certeza sólo será posible mediante provocación controlada, oral o parenteral,

comenzando con dosis muy bajas del fármaco, con administración progresiva hasta llegar a la dosis terapéutica, con controles objetivos de constantes vitales. Deberá realizarse siempre previo consentimiento informado, y sus indicaciones son:

- **Con el fármaco implicado:** tras descartar mecanismo alérgico con pruebas cutáneas y/o IgE específica, siempre que la clínica presentada no haya puesto en peligro la vida del paciente.
- **Con fármacos alternativos:** para asegurar su tolerancia.

7. Criterios de derivación de pacientes con dermatitis atópica

La dermatitis atópica es la enfermedad dermatológica crónica más común en la infancia. Su prevalencia mundial se sitúa entre el 2 y el 20%. En el 80% de los pacientes la dermatitis atópica se inicia antes de los 5 años. Una proporción significativa de niños con DA (más del 60%) tienen riesgo de desarrollar rinitis alérgica y/o asma.

Aunque es frecuente la asociación entre dermatitis atópica, niveles elevados de IgE total en suero y sensibilizaciones alérgicas a alimentos y/o alérgenos inhalados, hay que tener en cuenta que hasta un 25 % de los casos presentan niveles normales de IgE y no tienen ningún tipo de sensibilización alérgica.

Deberemos sospechar que un niño presenta una dermatitis atópica, ante una dermatitis pruriginosa de localización característica, persistente o recurrente de más de seis semanas de evolución. Las manifestaciones clínicas son la base del diagnóstico, ya que ni la histología ni ninguna otra prueba de laboratorio son específicas de la enfermedad. El diagnóstico puede verse dificultado si la dermatitis atópica debuta en la infancia o en el adulto con alguna de las formas atípicas. Los antecedentes familiares y personales de atopía pueden ser de ayuda.

Se deben derivar a alergología los pacientes que cumplan criterios diagnósticos de dermatitis atópica; criterios originales de Hanifin y Rajka de 1980 o criterios simplificados del grupo de trabajo del Reino Unido (ver capítulo 14) y clínica sugestiva de rinitis, asma o reacción a medicamentos y/o alimentos (Figura 7).

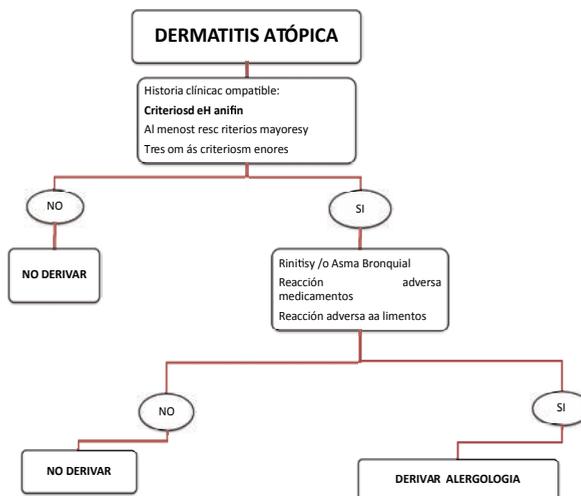


Figura 7. Protocolo de derivación a alergología en dermatitis atópica. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

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

8. Criterios de derivación de pacientes con alergia a picadura de himenópteros

Los Himenópteros (avispa, abejas y hormigas), son la principal causa de reacciones de origen alérgico al veneno inoculado por la picadura de estos insectos. Los responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas son los géneros *Apis mellifera* (abeja de la miel), *Polistes dominulus*, *P. Gallicus* (avispa papelera), *Vespa crabro* (avispa), *Vespula germanica*, *V. Vulgaris* (avispa vulgar).

El diagnóstico de cualquier reacción alérgica por picadura de himenópteros se basa en la realización de una cuidadosa historia clínica (Fecha última picadura, tipo de insecto, intervalo de tiempo en producirse la reacción, síntomas, tratamiento recibido, ocupación, hábitat, antecedentes de RA previa por picadura de insectos) y

la demostración de la existencia de un mecanismo inmunológico mediado por IgE (test cutáneos y/o determinación de IgE específica).

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

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

La Figura 8, muestra el protocolo de derivación de los pacientes con alergia a picadura de himenópteros.

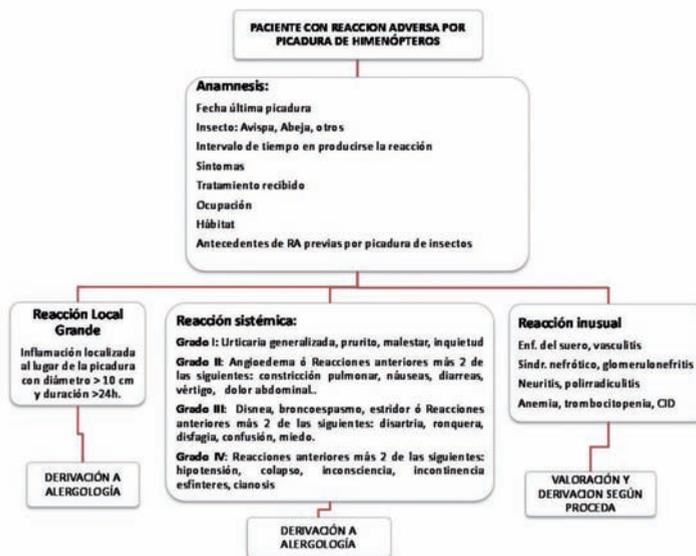


Figura 8. Protocolo de derivación a alergología de reacciones adversas por picadura de himenópteros. Modificado de RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

9. Criterios de derivación de pacientes con anafilaxia

La anafilaxia, es la manifestación alérgica más grave que existe. Es una reacción aguda generalizada, de instauración rápida, con síntomas y signos sugestivos de una liberación súbita de mediadores de los mastocitos y basófilos, como eritema, prurito generalizado, urticaria o angioedema, asociados a síntomas gastrointestinales, respiratorios o cardiovasculares.

La mayoría de los casos se debe a la respuesta del organismo frente a un agente etiológico concreto (alimentos, medicamentos, veneno de himenópteros, etc.), aunque a veces no llega a identificarse el desencadenante.

Se trata de una urgencia médica, pudiendo conducir a un desenlace fatal, especialmente si no se reconocen los síntomas y no se actúa rápidamente.

La adrenalina es la droga de elección en el tratamiento de la anafilaxia. En el mercado Nacional se encuentran autoinyectores precargados y dosificados a 0.3 y 0.15 ml para su utilización en adultos y niños respectivamente.

Todos los pacientes diagnosticados de un episodio de anafilaxia (Figura 9), deben ser derivados para estudio de forma URGENTE para investigar el diagnóstico etiológico del proceso.



Figura 9. Diagnóstico de anafilaxia. Modificado de RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

10. Bibliografía recomendada

- 1) FLORIDO LÓPEZ, F. et al, *Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alérgica*, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía,
- 2) GARCIA POLO, C., et al. (2012), *Proceso asistencial integrado Asma*, Sevilla, Consejería de salud.
- 3) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen», *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 4) POWELL, R.J, et al. (2007), «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema», *Clinical and Experimental Allergy* 37, pp. 631-650
- 5) ZUBERBIER, T., et al (2009), «EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria», *Allergy* 64, pp.1427-1443.
- 6) LEONART, R et al. (2007) «Dermatitis atópica», en Pélaez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo II, Madrid , Ergon, pp.1073-1100.
- 7) HERNÁNDEZ, M.S., et al. (2007), «Alergia a Alimentos», en Miranda A (coord.), *Manual de Alergología*, Cap. 20, Málaga, pp. 440-457.
- 8) JAMES, J., et al. (2010), «Alergias Alimentarias», en Gramer L.C. (director) *Patterson, Enfermedades Alérgicas*, Séptima edición, Cap. 18, pp. 327-346.
- 9) 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.
- 10) MULLER, U., MOSBECH, H. (1993) «Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms», *Allergy* 48 (Suppl 14), pp. 37-46.
- 11) CARDONA V. «Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA».



CAPÍTULO II

Pruebas cutáneas diagnósticas en alergia

José Fernando Florido López

Unidad de Alergología. Hospital Universitario San Cecilio.
Granada.

1. Introducción

La incidencia de las enfermedades alérgicas se ha incrementado 10 veces en los países desarrollados en las últimas dos décadas. Casi el 30 por ciento de la población en los países occidentales tienen síntomas de alergia respiratoria, que en el caso de los niños puede llegar hasta el 40 por ciento. Las reacciones alérgicas que implican a la inmunoglobulina E (hipersensibilidad mediada por IgE) son desencadenadas en su mayoría por alérgenos ambientales, alimentos y fármacos.

Para el diagnóstico de un trastorno alérgico IgE-mediado debemos considerar tres componentes, estos son:

- Identificar el alérgeno, generalmente a través de una historia clínica meticulosa
- Demostración de la presencia de IgE específica para el alérgeno en las pruebas cutáneas o in vitro
- El establecimiento de una relación causal entre la exposición a los alérgenos y los síntomas, ya sea por la historia o incluso con un procedimiento de provocación o reexposición.

Por lo tanto, las pruebas de alergia (pruebas cutáneas y/o determinación de Ig específica) son un elemento importante en la evaluación de la enfermedad alérgica, sin embargo, por sí mismas, no son suficientes para hacer un diagnóstico. Un resultado positivo (in vivo o in vitro) debe ser apoyado por una adecuada historia clínica y, en algunos casos, con la provocación con alérgeno para confirmar que el alérgeno sospechoso es el responsable de la expresión clínica.

En este tema se describen los principios generales de las pruebas alérgicas en la piel, incluidas las indicaciones, contraindicaciones, factores que influyen en los resultados, las técnicas y su precisión, al final se hace también referencia a las pruebas del Parche o Patch-Test utilizadas en el diagnóstico etiológico de la Dermatitis Alérgica de Contacto. Otro tipo de pruebas alérgicas, como las utilizadas en el laboratorio o las de reexposición, son tratadas en otros capítulos de este libro.

Los dos métodos principales de pruebas cutáneas que se utilizan actualmente son, la técnica de prick o punción modificada y la técnica intradérmica.

2. Generalidades

Las pruebas cutáneas, tienen tras de sí una amplia base conceptual y experimental que les confiere además valor pronóstico y de seguimiento de la eficacia en el tratamiento hiposensibilizante, su utilidad en la titulación a punto final “endpoint” como técnica complementaria en los tests de provocación y sin olvidar su importancia en la estandarización de extractos alérgicos completos o de alérgenos purificados tanto naturales como recombinantes. Poseen, gran sensibilidad y especificidad, rapidez en su realización y un bajo coste lo que las convierte en el procedimiento de elección para el diagnóstico de las enfermedades mediadas por IgE. Los resultados se obtienen en menos de treinta minutos con un mínimo de molestias para el paciente. Sin embargo, hay algunas situaciones en las que en los ensayos in vitro es preferible. (Ver “Contraindicaciones” más adelante.)

Las pruebas cutáneas y otros procedimientos de diagnóstico en el campo de la alergia (por ejemplo, pruebas de provocación) deben ser realizadas por especialistas formados en los métodos y la interpretación de los resultados. Cualquier procedimiento que implique la exposición deliberada de un paciente a una sustancia que puede causar un daño importante debe ser realizado por una persona con experiencia en el tratamiento de reacciones alérgicas y anafilaxia.

2.1. Planteamiento general de las pruebas

Puede ser muy específico o más general, basado en la clínica.

Un enfoque centrado es el más apropiado para los pacientes cuya historia y/o el examen físico indica claramente la identidad del alérgeno específico implicado en la reacción alérgica. Como ejemplo, un paciente que desarrolló urticaria y sibilancias mientras tomaba penicilina sería evaluado con las pruebas específicas frente a penicilina y por extensión a otros antibióticos Beta-lactámicos.

Un enfoque más amplio sería utilizado para un paciente con rinitis y/o asma persistente. En este contexto, sería conveniente probar con un grupo seleccionado de alérgenos de interior y exterior según la región geográfica: pólenes de árboles, hierbas plantas, hongos (*Alternaria*, *Aspergillus Cladosporium*), ácaros del polvo, como *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, cucarachas y mascotas que puedan convivir con el paciente, o con las que tenga contacto por motivos profesionales (por ejemplo, veterinarios).

2.2. Terminología.

La presencia en una persona de IgE frente a un alérgeno específico se dice que es “sensible” a ese alérgeno. Tanto las pruebas cutáneas como las pruebas in vitro se utilizan para demostrar sensibilización. Sin embargo, una persona sensibilizada se considera “alérgica” a un alérgeno sólo si reacciona con síntomas significativos cuando se expone a la misma.

Esta distinción se hace debido a que no todos los pacientes sensibilizados van a desarrollar síntomas con la exposición. En algunas pruebas cutáneas positivas con alimentos, por ejemplo, el porcentaje de personas que reaccionan a la ingesta del alimento suele ser del 50 por ciento (valor predictivo positivo). Así, los test de provocación con alimentos son a menudo necesarios para clarificar el estado de un paciente. En cambio, la proporción de individuos con pruebas positivas para pólenes y realmente enfermos es mucho mayor, por lo tanto, una prueba cutánea positiva y una historia de síntomas durante la estación apropiada son suficientes para hacer el diagnóstico. Como resultado, la confirmación de la reactividad es crucial para hacer un diagnóstico preciso y cada tipo de alergia debe abordarse individualmente.

2.3. Mecanismo Fisiopatológico

La prueba cutánea es un bioensayo que detecta la presencia de IgE específica frente a un alérgeno en los mastocitos de la piel de un paciente. La unión del alérgeno se produce si en la superficie de los mastocitos del paciente están fijadas moléculas de IgE con capacidad de reconocer el alérgeno específico. Si tanto la IgE y el alérgeno está presente en cantidades suficientes, la célula podrá iniciar una serie de reacciones de señalización intracelular.

Estos eventos conducen a la activación de mastocitos, la liberación de los de los mediadores contenidos en sus gránulos (degranulación), y la generación de novo de mediadores inflamatorios. La desgranulación libera mediadores vasoactivos y enzimas preformados, tales como la histamina, triptasa, quimasa, y carboxipeptidasa. El resultado clínico de estos eventos celulares es una prueba cutánea positiva, que consiste en la aparición de una reacción de “habón y eritema”. Esta reacción consiste en una zona central de edema de la piel superficial (habón) rodeado por un eritema (enrojecimiento). Esta reacción pruriginosa representa la fase inmediata de la reacción alérgica.

A toda reacción de fase inmediata le puede seguir una reacción de fase tardía en el mismo sitio de la piel y que clínicamente pase desapercibida. Esta reacción tardía consiste en la inflamación del tejido profundo, con aparición de calor, prurito y eritema comenzando una a dos horas después de las pruebas y que llegara a resolverse en 24 a 48 horas.

3. Indicaciones

Las pruebas cutáneas son útiles en el diagnóstico de una variedad de trastornos mediados por IgE, los cuales incluyen:

- El asma alérgica, rinitis y conjuntivitis - Las pruebas cutáneas con paneles de aeroalérgenos de interior y exterior es la modalidad primaria de diagnóstico para estas enfermedades y está bien validada.
- Alergia alimentaria - Las pruebas cutáneas se consideran la técnica de diagnóstico principal para una variedad de alergias a los alimentos. En un pequeño número de situaciones clínicas, los resultados de las pruebas con alimentos pueden ser lo suficientemente precisos para eludir la necesidad de la prueba de provocación.
 - Algunas alergias a medicamentos - las pruebas cutáneas se utilizan en el diagnóstico de alergias a medicamentos mediadas por IgE, sin embargo, sólo han sido validadas y estandarizadas para la evaluación de alergia a la penicilina y en nuestro medio también son de utilidad en el diagnóstico de ciertas formas de intolerancia selectiva a antiinflamatorios y analgésicos no esteroideos como en el caso de las Pirazolonas. Para otros antibióticos, productos biológicos, agentes quimioterapéuticos, insulina y anestésicos, las pruebas cutáneas se utilizan a menudo como parte de la evaluación, pero el significado de un resultado positivo o negativo no está tan bien definido.
- Alergias a Veneno de Himenópteros - Para la alergia a los venenos de himenópteros (abejas, y avispas) es la prueba diagnóstica de elección en la modalidad de intradermoreacción, y está bien validada.
- La alergia al látex - Las pruebas cutáneas se pueden utilizar para evaluar la presencia de alergia al látex,

4. Contraindicaciones

Las pruebas cutáneas de rutina no deben realizarse en pacientes que han experimentado un episodio reciente de anafilaxia o en ciertas condiciones de la piel.

4.1 Anafilaxia reciente

Un episodio de anafilaxia en el mes anterior es una contraindicación relativa a la prueba cutánea, ya que puede dar lugar a resultados falsamente negativos. La anafilaxia puede hacer que la piel temporalmente no sea reactiva. La restauración completa de reactividad puede llevar de dos a cuatro semanas. Esto es especialmente importante en la evaluación de pacientes que han tenido anafilaxia por picaduras de insectos. Las pruebas in vitro con el alérgeno puede ser más fiables durante este periodo refractario.

4.2. Enfermedades de la piel

En pacientes con ciertas afecciones de la piel, incluyendo dermatografismo, urticaria, y mastocitosis cutánea, los resultados falsos positivos son comunes. Los resultados, también son difíciles de interpretar en pacientes con dermatitis atópica que afecta a las áreas en las que se realiza la prueba, tanto debido a los cambios en la celularidad de la piel como por la aplicación de medicamentos tópicos. Sin embargo, a los pacientes con dermatitis atópica se les pueden hacer pruebas cutáneas normalmente, si se aplican las pruebas en áreas no afectadas.

5. Factores que afectan a los resultados

Los resultados de las pruebas cutáneas, están influenciados por varios factores, incluyendo medicamentos y las características fisiológicas del paciente, así como los reactivos y los dispositivos utilizados.

5.1. Medicamentos

La lista completa de medicamentos del paciente debe ser revisada antes de las pruebas. Existen varios tipos de medicamentos que pueden interferir con su resultado.

Los antihistamínicos H1 pueden suprimir la reactividad de la piel durante uno a siete días, dependiendo del fármaco específico. La práctica general consiste en interrumpir estos agentes una semana antes de la prueba. La primera generación de antihistamínicos (p.ej., difenhidramina) generalmente suelen suprimir la reactividad cutánea de uno a tres días, mientras que la segunda generación de antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina, loratadina o los más modernos como desloratadina, rupatadina, levo-cetiricina o bilastina) hasta un máximo de siete.

Los antagonistas del receptor H2 (por ejemplo, ranitidina, cimetidina) se suspenden en general al menos 48 horas antes de la prueba. Los glucocorticoides sistémicos no deben afectar el resultado de las pruebas cutáneas. Incluso en tratamientos crónicos y a dosis relativamente altas.

El uso de glucocorticoides tópicos durante más de una semana parcialmente puede suprimir la respuesta a alérgenos e histamina localmente al reducir el número de mastocitos de la piel.

Los glucocorticoides inhalados o intranasales no afectan los resultados. El tratamiento con omalizumab, un anticuerpo anti-IgE utilizado para el tratamiento del asma alérgico grave, pueden deprimir la reactividad de la piel durante seis o más meses, después de haber interrumpido el tratamiento.

Algunos antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas, pueden bloquear la reactividad cutánea hasta dos semanas.

Los relajantes musculares y medicamentos antieméticos pueden tener propiedades antihistamínicas, que también pueden reducir la respuesta cutánea.

Los descongestionantes, agonistas beta inhalados y preparaciones de cromoglicato no afectan a las pruebas cutáneas.

Los datos son limitados y contradictorios para los inhibidores tópicos de la calcineurina. No tiene efecto sobre las pruebas cutáneas el pimecrolimus. Sin embargo, tacrolimus parece reducir significativamente los resultados de pruebas con alérgenos sin afectar la respuesta a la histamina.

Los antagonistas del receptor de leucotrienos no influyen en las respuestas de las pruebas cutáneas.

5.2. Variables fisiológicas

Varias características fisiológicas del paciente deben ser consideradas, a pesar de que los efectos de estos factores son generalmente de menor importancia.

La edad del paciente puede afectar los resultados de las pruebas cutáneas. Las pruebas, se pueden realizar en personas de cualquier edad. Los lactantes tienen reacciones positivas más pequeñas a la histamina y los alérgenos. La reactividad de la piel aumenta gradualmente durante la infancia hasta la adolescencia. Una disminución de la reactividad se ve a menudo después de los 50 a 60 años de edad.

La piel del antebrazo en general produce resultados positivos más pequeños que la piel de la espalda. Este efecto es más pronunciado con alérgenos que con histamina.

El tamaño de las reacciones a la prueba cutánea de algunos antígenos de polen en pacientes sensibles puede aumentar durante la temporada de polen, aunque los resultados positivos están presentes durante todo el año.

5.3. Variables técnicas

Los resultados de las pruebas pueden ser influenciados por la potencia y la calidad de los extractos alérgicos.

Los principales alérgenos inhalantes están bien caracterizados y algunos están estandarizados en unidades de masa (por ejemplo, gramíneas, olivo, ácaros del polvo, alternaria, etc).

La mayoría de los extractos comerciales de alimentos no están estandarizados. Los extractos de la leche, huevo, frutos secos, legumbres pescadas, y mariscos ofrecen buena rentabilidad diagnóstica al conservar su potencia biológica. En contraste, los extractos comerciales de frutas y verduras pueden perder su potencia porque el alérgeno responsable puede ser lábil y alterarse durante el procesamiento. Así, en el caso de una prueba cutánea negativa para estos alimentos, o cuando hay

sospecha de que la alergenicidad de los alimentos depende de su preparación (cruda o cocida), el propio alimento en fresco debe ser utilizado mediante el método “Prick by Prick”.

En el estudio de alergia a fármacos con preparaciones no estandarizadas, pueden producirse falsos positivos debidos a propiedades irritantes de la droga en cuestión. Si este problema se sospecha, se debe repetir la prueba en uno o más voluntarios para asegurar que en ellos, la prueba es negativa.

En todo personal que realice las pruebas cutáneas se debe evaluar la reproducibilidad de los resultados con un producto dado y los controles positivos y negativos.

6. Metodología de las pruebas cutáneas

Los dos principales métodos de pruebas cutáneas en la actualidad son el Prick-Test y la técnica intradérmica. En la mayoría de los casos el Prick es el procedimiento inicial de elección. El método de Prick-test es muy sensible aunque no muy específico; su valor predictivo positivo es menor del 50 por ciento si todos los tipos de alérgenos se consideran en conjunto. Así, un Prick positivo confirma sensibilización a ese alérgeno, pero la alergia no se puede diagnosticar hasta que no haya confirmación, ya sea a través de la historia convincente o prueba de provocación, en la que se desarrollen los síntomas después de la exposición.

Las pruebas intradérmicas tienen una sensibilidad mucho más alta, pero una mayor tasa de falsos positivos (es decir, una menor especificidad). Este tipo de pruebas conlleva un mayor riesgo de inducir una reacción sistémica, por lo que sólo deben realizarse después del prick negativo. En contraste, la alta sensibilidad de las pruebas intradérmicas es esencial para la detección óptima de la sensibilidad a veneno de himenópteros.

6.1. Prick-test

6.1.1. Técnica

El método de prick-Test o Prueba intraepidérmica, consiste en la aplicación de una gota de alérgeno, generalmente, sobre la superficie volar del antebrazo, después de que la piel se haya limpiado con una solución de alcohol al 70 por ciento. Cada gota contiene un único

extracto alergénico aunque a efectos de cribado, mezcla de alérgenos estrechamente relacionadas (por ejemplo, varios pólenes de árboles o gramíneas) a veces se utilizan. Las pruebas se deben colocar por lo menos con dos centímetros de separación para evitar la superposición de las reacciones, y a más de 5 cm de la muñeca y 3 del codo.

El Prick-Prick es una variante de la prueba intraepidérmica en la que se utilizan alimentos frescos como fuente del alérgeno, en lugar de un extracto comercialmente preparado. Esto se hace a menudo para evaluar la alergia a frutas, ya que muchas de las reacciones sólo se producen si la fruta se come cruda. Para realizar esto, la lanceta se utiliza para pinchar primero el alimento y luego la piel del paciente.

6.1.2. Controles

Un control positivo de clorhidrato de histamina (10 mg / ml) y un control negativo, idéntico al diluyente empleado en los extractos de alérgenos (solución salina glicerizada, normalmente) siempre se deben aplicar con el fin de verificar que la piel del paciente es apta para la realización del test.

6.1.3. Valoración de los resultados

Una reacción positiva consiste en la aparición de una pápula con un halo eritematoso. Para considerar una reacción positiva se define de una de estas dos maneras:

Se define más comúnmente como una pápula que es igual o mayor en tres milímetros al control negativo.

Alternativamente, un diámetro del habón mayor o igual al producido por la histamina puede considerarse positivo.

Los resultados positivos se registran mediante la medición del diámetro máximo tanto de la roncha como del eritema (mediciones separadas para cada uno) en milímetros, en 10 minutos para el control de histamina, y en 15 a 20 minutos para los extractos de alérgenos. Para fines de investigación, se utiliza una medición más precisa, en la que se miden el diámetro mayor del habón (D) y el diámetro perpendicular a D (d). El resultado se expresa como una media $(D + d) / 2$.

El registro permanente de los resultados se puede hacer mediante el trazado de las reacciones con un rotulador de punta fina y su transferencia a una cinta transparente, que se coloca luego sobre el papel.

6.1.4. Precisión

La sensibilidad y especificidad exacta de las pruebas cutáneas son dependientes de los alérgenos utilizados, así como de las diferentes variables inherentes en este bioensayo. Como ya se ha señalado el prick-test tiene una alta sensibilidad y menor especificidad, además el valor predictivo negativo es muy alto y las pruebas cutáneas pueden prácticamente excluir la presencia de sensibilización a un determinado alérgeno.

Los resultados positivos de una prueba cutánea positiva a un alérgeno en particular, por sí solo, sólo indica la presencia de IgE específica a ese alérgeno. Todavía debe demostrarse que el paciente desarrolla síntomas tras la exposición al mismo.

En comparación con otros alérgenos, el rendimiento de los extractos de inhalantes en el diagnóstico de la rinitis y asma alérgicos es superior. Las pruebas cutáneas para alimentos son mucho menos fiables, muchos resultados positivos, no se relacionan con la reactividad clínica (bajo valor predictivo positivo) en cambio los resultados negativos de una prueba cutánea con alimentos, confirma la ausencia de una reacción mediada por IgE, con una precisión mayor del 95 por ciento (alto valor predictivo negativo).

6.2. Intradermoreacción

6.2.1. Técnica

Las pruebas intradérmicas (o intracutánea) se realiza mediante inyección de 0,02 a 0,05 ml de un extracto alérgico en la piel. Se utiliza una aguja de calibre 26 o 27, colocada en un ángulo de 45 grados, para hacer un “habón” de dos a tres mm. La técnica es idéntica a la utilizada para colocar la prueba intradérmica PPD (Mantoux) para la tuberculosis. Se incluye un control negativo (Solución salina o PBS). El control positivo de histamina no es necesario si la reactividad a la misma ya se ha demostrado mediante el método de Prick, sin embargo, si se requiere, la histamina se puede inyectar por vía intradérmica a una concentración diluida de 0,001 mg/ ml.

Un resultado positivo en intradermo es una pápula de 5 mm o más en la mayoría de los casos. Sin embargo, la Academia Americana de Alergia, afirma que cualquier reacción mayor que el control negativo puede indicar la presencia de anticuerpos IgE específicos. Se carece de estudios basados en la evidencia sobre clasificación estandarizada de las pruebas intradérmicas. Una encuesta realiza por Alergólogos

Americanos, informó recientemente que el 85 por ciento utiliza el criterio de 3 mm mayor que el control negativo como un umbral para un resultado de la prueba intradérmica positiva.

6.3. Pruebas epicutáneas del parche o Patch test

Las pruebas epicutáneas o “Patch test” constituyen un método sencillo y accesible para averiguar o confirmar la causa de una dermatitis alérgica de contacto. Con ellas se intenta reproducir de forma experimental la reacción de la piel frente a un alérgeno/s pudiéndose poner de evidencia la existencia de una sensibilidad retardada o Tipo IV.

Desde la generalización de esta técnica diagnóstica se formaron grupos de trabajos con la finalidad de unificar criterios acerca de la realización de las pruebas y selección de los sensibilizantes de contacto a utilizar. A nivel internacional, destaca el ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) y en España el GEIDC (Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto) que se encargan de unificar y homologar todas las técnicas de estudio en este campo y aportar los resultados obtenidos.

6.3.1. Metodología

Por lo general la realización de los Patch test se puede hacer en cualquier individuo sin tener que hacer ninguna preparación especial anterior. Como factores generales que pueden modificar este estudio está la toma de corticoides en dosis superiores a 20 mg de prednisona/día. No parece modificar las pruebas el tratamiento con antihistamínicos. Como factores locales se debe evitar la aplicación días antes de esteroides locales en la zona a testar, así como en verano la toma excesiva de Sol.

La piel donde se va a parchear debe estar limpia sin lesiones de ningún tipo (acné, psoriasis, eczemas, atopia,...) y no debe haber existido poco tiempo antes ningún tipo de lesiones cutáneas. En teoría cualquier zona del organismo humano podría ser testada, pero había que encontrar una zona cómoda, amplia, de características muy similares, donde la adherencia fuese buena con una piel ni muy gruesa ni muy fina, y que no creara grandes inconvenientes al paciente para realizar su vida normal. La zona que se escogió después de diversos estudios es la espalda tercio superior que va a reunir todas estas características.

Son numerosos los alérgenos que pueden ser testados encontrándose en los diversos textos especializados con las concentraciones y vehículos adecuados.

Por lo general los alérgenos son preparados por casas comerciales utilizando las concentraciones más convenientes y el vehículo adecuado para cada una de ellas.

El vehículo más utilizado es la vaselina amarilla (petrolatum) ya que es raramente sensibilizante. Cuando los alérgenos no pueden ser preparados en vaselina se utilizan otros vehículos como la solución acuosa o el aceite de oliva.

En los últimos años se ha generalizado la utilización de la batería comercializada con el nombre de True-Test que contiene, en la actualidad un panel con 29 alérgenos frecuentemente implicados en la etiología de la Dermatitis alérgica de contacto, además, existen numerosas Baterías de alérgenos según la profesión (Metalúrgicos, Peluqueros, Agricultores...) o por los productos que se manejan (Gomas, Plásticos,...) y que están referidas en los catálogos de los laboratorios que las fabrican (Tabla 1).

Las pruebas se colocaran verticalmente sobre la espalda, en forma paralela, la colocación será siempre en el mismo orden y en esta colocación se evitaran que alérgenos de frecuente incidencia o de potentes reacciones se encuentran juntos (Níquel y Cromo, Tiuranes, etc...) para evitar que las reacciones se confundan cuando son muy intensas.

6.3.2. Valoración

La lectura se realiza tras 48 horas de contacto de los alérgenos a testar con la piel., a veces pueden presentarse reacciones más tardías a las 72 e incluso 96 horas. La interpretación de las manifestaciones cutáneas que puede originar un Patch-test es algo subjetivo y que solo especialistas con experiencia deberán valorarlo. Se valora como prueba negativa aquella en la que no se observa ninguna modificación de la piel en contacto con el alérgeno.

Una prueba positiva reproduce en miniatura un eczema, con diversos grados de intensidad (eritema, edemavesícula, ampolla y necrosis) que se valoran según la codificación establecida por ICDRG (International) y GEIDC (Español).

Tabla 1. Baterías existentes. Patch-Test

ESTANDAR DEL GEIDC
AGENTES ANTIMICROBIANOS
ACEITES ESENCIALES
ACRILATOS Y METACRILATOS
ANESTÉSICOS LOCALES
COLORANTES ORGÁNICOS
COMPONENTES DEL CAUCHO
COMPUESTOS DEL MERCURIO
DENTAL
FILTROS SOLARES
FOTOALÉRGENOS
FLUIDOS DE CORTE
METALES
PASTELERÍA-PANADERÍA
RESINAS Y PLÁSTICOS
PELUQUERÍA
PESTICIDAS
PLANTAS Y VEGETALES
PRODUCTOS DE FOTOGRAFÍA
PERFUMES Y AROMA
RESINAS TEXTILES
VEHÍCULOS Y EMULGENTES

7. Bibliografía recomendada

- 1) AGARWAL, K., ZETTERSTRÖM, O. (1982), «Diagnostic significance of late cutaneous allergic responses and their correlation with radioallergosorbent test», *Clin Allergy* 12, pp.489-497.
- 2) GRÖNNEBERG, R., DAHLÉN S.E. (1990), « Interactions between histamine and prostanoids in IgE-dependent, late cutaneous reactions in man», *J Allergy Clin Immunol* 85, pp. 843-852.
- 3) Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. (2005), «The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp.S483-523.
- 4) DOS SANTOS, R.V., et al. (2009), «Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines», *Ann Allergy Asthma Immunol* 102, pp.495-499.

- 5) KUPCZYK, M., et al. (2007), «Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests», *Allergy Asthma Proc* 28, pp.711-715.
- 6) DES ROCHES, A., et al. (1996), «Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests», *J Allergy Clin Immunol* 98, pp.522-527.
- 7) ANDERSSON, M., PIPKORN U. (1987), «Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids», *J Allergy Clin Immunol* 79, pp.345-349.
- 8) GRADMAN, J., WOLTHERS, O.D. (2008), «Suppressive effects of topical mometasonefuroate and tacrolimus on skin prick testing in children», *Pediatr Dermatol* 25, pp. 269-270.
- 9) SPERGEL, J.M., et al. (2004), «Effect of topical pimecrolimus on epicutaneous skin testing», *J Allergy Clin Immunol* 114, pp.695-697.
- 10) SIMONS, F.E., et al. (2001), «Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast», *Ann Allergy Asthma Immunol* 86. Pp.44-50.
- 11) SKASSA-BROCIEK, W., et al (1987), «Skin test reactivity to histamine from infancy to old age», *J Allergy Clin Immunol* 80, pp.711-716.
- 12) NELSON, H.S., KNOETZER, J., BUCHER, B. (1996), «Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests», *J Allergy Clin Immunol* 97, pp.596-601.
- 13) MASSE, M.S., et al. (2011), «Comparison of five techniques of skin prick tests used routinely in Europe», *Allergy* 66, pp. 1415-1419.
- 14) ADINOFF, A.D., et al. (1990), «Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts», *J Allergy Clin Immunol* 86, PP.766-774.
- 15) PEPYS, J. (1975), «Skin testing», *Br J Hosp Med* 14, pp. 412-417.
- 16) SAMPSON, H.A. (1983), «Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis», *J Allergy Clin Immunol* 71, pp.473-480.
- 17) SAMPSON, H.A. (2004), «Update on food allergy», *J Allergy Clin Immunol* 113, pp. 805-819.
- 18) DOLEN, W.K. (2001), «Skin testing techniques», *Immunol Allergy Clin North Am* 21,pp. 273.
- 19) NADARAJAH, R., RECHTWEG, J., COREY, J.P. (2001), «Introduction to serial endpoint titration», *Immunol Allergy Clin North Am* 21, pp. 369-381.
- 20) BERNSTEIN, I.L., et al. (2008), «Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter», *Ann Allergy Asthma Immunol* 100, pp. S1-148.

- 21) NORRMAN, G., FÄLTH-MAGNUSSON, K. (2009), «Adverse reactions to skin prick testing in children - prevalence and possible risk factors», *Pediatr Allergy Immunol* 20, pp. 273-278.
- 22) PITSIOS,, C., et al. (2010), «Anaphylaxis during skin testing with food allergens in children», *Eur J Pediatr* 169, pp. 613-615
- 23) ROMAGUERA, C, GRIMALT, F. (1980), «Statistical and comparative study of 4.600 patients tested in Barcelona (1973-1977)», *Contact Dermatitis* 6, pp. 309-315.
- 24) KANERVA, L., et al. (2000), «Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals», *Am J Contact Dermat* 11, pp.155-160.
- 25) GOBER, M.D., DECAPITE, T.J., GASPARI, A.A. (2008), «Contact dermatitis», en Adkinson NF, Jr, (ed), *Middleton's Allergy: Principles y Practice*, 7th ed, chap 63, Philadelphia, Mosby Elsevier.
- 26) HABIF, T.P. (2009), «Contact dermatitis y patch testing», En: Habif TP, (ed), *Dermatología Clínica*. 5th ed, chap 4, Philadelphia, Mosby Elsevier.



CAPÍTULO III

Síndromes de reactividad cruzada.

Una realidad que debemos conocer

Joaquín Quiralte Enriquez

Jefe de sección y Director de la Unidad de Gestión Clínica
Intercentros Valme/Rocío de Alergología

1. Introducción

La especificidad de la respuesta alérgeno – anticuerpo radica en el reconocimiento de pequeños segmentos de aminoácidos en las cadenas de estas proteínas (los epítomos). Basta por tanto, que dos proteínas presenten epítomos similares o que tengan una alta homología entre ellos, para que un mismo anticuerpo IgE pueda reconocer a ambas proteínas. Este fenómeno de reconocimiento de varios alérgenos por una IgE monoespecífica es denominado, en sentido amplio, la reactividad cruzada entre alérgenos. Puede, y debe, ser documentada en el laboratorio por medio de experimentos que inhiben la captación de IgE (inhibición de ELISA, inhibición de la inmunodetección). Tras confirmar que ambos alérgenos comparten una capacidad común para detectar una misma IgE, el siguiente paso consiste en determinar por medio de técnicas de biología molecular, la naturaleza y las estructuras de las proteínas causantes de este comportamiento biológico.

En algunas ocasiones, este reconocimiento conjunto de varios alérgenos a través de la IgE determina, no sólo fenómenos detectables en el laboratorio, sino que condicionan la aparición de síndromes clínicos muy definidos, caracterizados por una historia natural propia, una sintomatología característica y la implicación de diversas fuentes alérgicas de diferente naturaleza.

Estos síndromes clínicos asociados a fenómenos de reactividad cruzada entre alérgenos son la base de esta revisión en la que intentaremos, de una forma breve, abordar aquellos que pueden tener importancia en atención Primaria.

En general, los síndromes clínicos a reactividad cruzada se han descrito en 2 cohortes de pacientes alérgicos con características clínicas y epidemiológicas diferentes:

- a) Aquellos que presentan alergia a alimentos que proceden de especies filogenéticamente cercanas. De este modo, cuanto más corta es la distancia taxonómica entre las especies, mayor es la probabilidad de reactividad cruzada entre los alérgenos alimentarios.
- b) Aquellos que presentan de forma concomitante una alergia respiratoria y a alimentos y en los que se demuestra la existencia de reactividad cruzada entre especies que no presenta una relación taxonómica directa.

2. La reactividad cruzada entres alimentos

La práctica clínica diaria nos enseña que, con frecuencia, cuando un paciente sufre una alergia a un alimento de una familia determinada, suele tener problemas con otros miembros de la misma familia. Hoy en día se conocen varios de los alérgenos principales responsables de esta reactividad cruzada, que se traduce clínicamente en una sensibilización o en una alergia asociada a una familia de alimentos concreta. De esta forma, el paciente que presenta alergia a un miembro de una familia alimentaria, se le debe prohibir la ingestión de otros alimentos taxonómicamente relacionados hasta que el estudio alergológico haya sido realizado.

Dicho estudio se basa en la historia clínica de consumo y posible tolerancia a cada uno de los miembros de la familia en cuestión, con fecha posterior a la reacción que motivó la consulta. La historia clínica se complementa con pruebas in vivo e in vitro (las pruebas cutáneas con extractos comerciales y con alimentos no procesados y determinación de IgE específica) para demostrar las sensibilizaciones existentes. Por último y en los casos en que esté indicado, las pruebas de exposición oral con los alimentos en cuestión determinan bien la tolerancia o bien la reacción clínica a aquéllos alimentos a los que se ha demostrado la sensibilización.

La prueba cutánea (prick-test) con el alimento es el método diagnóstico de elección en la alergia a alimentos. De tal forma que la ausencia de sensibilización virtualmente descarta la alergia a un alimento determinado. Al contrario, la presencia de sensibilización a un determinado alimento (ésto es especialmente frecuente en los alimentos de origen vegetal), puede no significar reactividad clínica y, en ciertos casos, debe seguirse de una prueba de exposición oral si se quiere determinar el probable rol clínico de este alimento. Por supuesto, el estudio alergológico descrito debe realizarse en unidades capacitadas para ello, es decir, que cuenten con el personal, la experiencia y los medios precisos para interpretar y tratar todo tipo de reacciones alérgicas.

La reactividad cruzada en familias de alimentos afecta fundamentalmente a crustáceos, pescados, leche, huevo, legumbres, frutos secos, frutas rosáceas y cereales. En la Tabla 1 aparecen resumidos algunos de los grupos de alérgenos más relevantes implicados en este tipo de reacciones.

3. La reactividad cruzada entre alérgenos y alimentos

Un grupo de pacientes presenta, en algún momento a lo largo de su vida y de forma simultánea, una alergia respiratoria (a menudo de una intensidad moderada en donde el asma bronquial no es inusual) y una alergia alimentaria (que presenta un amplio espectro clínico que va desde el síndrome oral hasta el desarrollo de una anafilaxia).

Desde el punto de vista clínico, los síndromes de alergia asociada entre aeroalérgenos y alimentos son de un diagnóstico y manejo muy complejos, ya que generalmente ambos grupos de alérgenos interactúan entre sí y se potencian clínicamente. Es esencial, por tanto, aprender a reconocer clínicamente estos síndromes, conocer los principales grupos de alérgenos y desarrollar una estrategia conjunta para abordar los problemas clínicos que generan, tanto a través de la inhalación, como de la ingestión de alimentos.

La aplicación de técnicas de biología molecular al estudio de estos síndromes clínicos ha permitido identificar distintas familias de alérgenos que reaccionan de forma cruzada, tanto en el reino animal como en el vegetal. Para definir a estos alérgenos responsables de la reactividad cruzada entre especies taxonómicamente muy alejadas entre sí, se ha acuñado el término panalérgeno. En general, los panalérgenos suelen ser proteínas altamente conservadas (es decir, muy similares entre diversas especies) y que desempeñan funciones muy similares: relacionadas por ejemplo con las proteínas de defensa, con el metabolismo del calcio o con proteínas musculares, entre otras funciones).

Los síndromes clínicos aeroalérgeno/alimentos más relevantes y mejor caracterizados aparecen resumidos en la Tabla 2.

3.1 Alergia a alimentos vegetales y polinosis: el síndrome polen/frutas

Hasta un 30 % de los pacientes polínicos pueden desarrollar alergia a alimentos de origen vegetal (especialmente frutas) a lo largo de su vida. La forma clínica más frecuentes de alergia a alimentos de origen vegetal en pacientes polínicos es el síndrome oral (es decir, la aparición de prurito orofaríngeo y labial de forma inmediata tras la ingestión de la fruta). Los alimentos implicados con más frecuencia son el melocotón, plátano, melón y kiwi, mientras que los pólenes

habitualmente implicados en nuestro medio son las gramíneas. En más del 90 % de los casos, los síntomas respiratorios inducidos por el polen, preceden a la aparición de las reacciones a alimentos, sugiriendo que la sensibilización primaria es por vía respiratoria. En el norte de Europa, el polen de abedul es el principal causante del síndrome polen/frutas y la manzana es la fruta sistemáticamente asociada, aunque otros alimentos de origen vegetal (como la zanahoria, la patata y el kiwi) han sido implicados.

Sin embargo, no en todos los síndromes polen/fruta predomina el síndrome oral. Hay una forma específica: el síndrome artemisia-apio-especias que se caracteriza por la aparición de episodios de anafilaxia tras la ingestión de vegetales, como son el apio y la zanahoria.

La diversidad clínica en el síndrome polen/frutas está relacionada con los panalérgenos responsables de estos síndromes (ver tabla 2). El panalérgeno causante del síndrome abedul-manzana es un alérgeno del abedul (*Betula verrucosa*, Bet v 1). El Bet v 1 es una proteína de defensa que se comporta como alérgeno principal del polen de abedul, habiéndose demostrado otros alérgenos homólogos a Bet v 1 en diversos alimentos vegetales como la manzana.

Las profilinas son unas proteínas del citoesqueleto de los eucariotas, ubicuas en el reino vegetal, a la cual pertenece el alérgeno 2 de abedul (Bet v 2). Si bien la profilina de abedul se comporta como un alérgeno menor, el paciente sensibilizado a Bet v 2 suele mostrar también pruebas cutáneas positivas a varios tipos pólenes de gramíneas y malezas, es decir, suele estar polisensibilizado. En el sur de Europa, la alergia a gramíneas se asocia con el síndrome oral por melocotón u otras rosáceas. Los alérgenos responsables de esta reactividad cruzada parecen ser también las profilinas y las proteínas de transferencia de lípidos.

3.2. Alergia al látex y frutas

La alergia mediada por IgE al látex es un problema médico de gran trascendencia. Esto es debido al aumento observado en su prevalencia, a su presentación como enfermedad profesional entre trabajadores que usan guantes y a la gravedad potencial de las reacciones que induce.

En el año 1994 se describió la existencia del síndrome látex-frutas, al evidenciarse una asociación clínica significativa entre las reacciones a látex y el desarrollo de reacciones clínicas tras la ingestión de ciertos alimentos de origen vegetal. De hecho, diversos estudios han demostrado que entre un 20% y un 60% de los pacientes alérgicos a látex presentan reacciones mediadas por IgE a una amplia variedad de alimentos, principalmente a frutas como el plátano, el aguacate, la castaña y el kiwi. La variedad y proporción de alimentos implicados varía en función del consumo relativo de los mismos en cada zona. Muchos de los pacientes muestran alergia simultánea a 3 o más alimentos. Las manifestaciones clínicas son variables, pero predominan las reacciones de tipo anafiláctico. Recientemente, se ha logrado caracterizar a algunos de los alérgenos responsables de la reactividad cruzada entre el látex y las frutas. Estos panalérgenos son las quitinasas de clase I, que poseen un dominio N-terminal que presenta una alta homología con la heveína, uno de los alérgenos mayores del látex.

3.3 Alergia a crustáceos/moluscos y alergia respiratoria a ácaros: el síndrome ácaros-marisco

La alergia respiratoria a ácaros del polvo se asocia a una frecuencia relativa con alergia alimentaria a mariscos. La clínica con mariscos varía desde el síndrome oral hasta reacciones de tipo anafiláctico, siendo relativamente frecuentes las sensibilizaciones asintomáticas. Más raramente, los pacientes presentan reacciones clínicas con moluscos bivalvos o cefalópodos. Además, estos pacientes suelen mostrar una prueba cutánea positiva a cucaracha, cuya significación clínica es incierta.

Una proteína muscular, la denominada tropomiosina, es el panalérgeno responsable de este síndrome de reactividad cruzada. Además de ser el alérgeno principal de la gamba, se han identificado tropomiosinas alergénicas en otros crustáceos, ácaros del polvo, insectos, caracoles y nematodos.

Tabla 1. Alérgenos responsables de la reactividad cruzada entre alimentos taxonómicamente relacionados

Grupo de alimentos	Asociaciones más frecuentes	Alérgenos responsables
Crustáceos	Gamba, calamar, almeja	Tropomiosinas
Pescados	Bacalao y merluza	Parvalbúminas
Frutos secos	Cacahuete y nuez	Albúminas 2S
Legumbres	Lenteja y garbanzo Lenteja y cacahuete	Vicilinas
Frutas rosáceas	Melocotón y pera	Proteínas de transferencia de lípidos
Leche	Leche de vaca y cabra	Alfa-lactoglobulina Betalactoglobulina Caseína

Tabla 2. Los principales síndromes de reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos.

Síndrome clínico	Asociaciones más frecuentes	Alérgenos responsables
Síndrome polen-frutas	Abedul-manzana	Bet v 1
	Artemisia-apio-especias	Profilinas y Art v 1
	Gramíneas-melocotón	Profilinas y proteínas de transferencia de lípidos
Síndrome látex-frutas	Aguacate, castaña, plátano, kiwi	Quitinasas de clase I
Síndrome ácaros-marisco	Gamba, calamar y almeja	Tropomiosinas
Síndrome ave-huevo	Plumas de aves y huevo	Livetina
Síndrome gato-cerdo	Epitelio de gato y carne de cerdo	Seroalbúmina

4. Bibliografía recomendada

- 1) WEBBER C, M., ENGLAND R, W. (2010), «Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge», *Ann Allergy Asthma Immunol* 104, pp. 101-108.
- 2) TSABOURI, S, et al. (2012), «Fish and shellfish allergy in children: review of a persistent food allergy», *Pediatr Allergy Immunol* 23, pp. 608-615
- 3) CABAÑES, N., et al. (2012), «Latex allergy: Position Paper», *J Investig Allergol Clin Immunol* 22, pp. 313-330.



CAPÍTULO IV

Diagnóstico molecular en alergia. ¿es una herramienta útil para el alergólogo clínico?

Carmen Moreno Aguilar

UGC Alergia. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Pasaron unos 30 años de conocimiento alergológico hasta que en la comunidad científica se consolidó el principio de que los alérgenos son proteínas, y 90 para que la tecnología proteómica empezara a identificarlos, aislarlos y manejarlos individualmente. El comienzo del siglo XXI marca un punto de inflexión para el diagnóstico alergológico basado en componentes, conocido por las siglas anglosajonas CRD (Component Resolved Diagnosis).

Las etiologías de las enfermedades alérgicas se identifican históricamente por las fuentes alérgicas, entendiéndose como tales, los diferentes materiales biológicos complejos que contienen a los alérgenos en su composición: son ejemplos de fuentes alérgicas el polen del Olivo, el cacahuete, el veneno de abeja o la penicilina. Las fuentes alérgicas, están compuestas por unas moléculas alérgicas y otras que no lo son. Como consecuencia, las técnicas diagnósticas que se basan en fuentes alérgicas están sometidas a variabilidad que en buena medida depende de la calidad de los productos empleados.

Conocemos como alérgenos las proteínas individuales capacitadas funcionalmente para dos cosas: estimular la producción de IgE por los linfocitos y unirse a la IgE ya fabricada poniendo en marcha la cascada inflamatoria que constituye la reacción alérgica. Ambas funciones son altamente específicas y dependen de un acoplamiento singular a modo de llave-cerradura. Como consecuencia, sólo un alérgeno determinado, contenido en una fuente alérgica, será capaz de reconocer a su anticuerpo IgE específico presente en el suero o en los tejidos de un paciente.

Con estas premisas se puede aceptar sin dificultad que diagnosticar con alérgenos es mejor que hacerlo con fuentes alérgicas. Aunque este concepto es muy sólido, la realidad impone algunas limitaciones. Para entenderlo se hacen algunas consideraciones básicas:

1. ¿Por qué una proteína es alérgica?

La alergenicidad es una capacitación funcional asociada a una estructura determinada, residente en una secuencia concreta, con importante implicación del plegamiento de dicha secuencia. A esa región de la proteína, con su secuencia y su plegamiento correspondientes se le llama epítipo. Una proteína puede tener varios epítipos y un epítipo específico puede encontrarse en varias proteínas diferentes.

2. ¿Cómo se reconocen-denominan las proteínas alergénicas?

Un organismo dependiente de la Organización Mundial de la Salud (IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee)¹ registra las proteínas identificadas mediante técnicas validadas y les asigna un nombre formado por las tres primeras letras del género biológico de origen, la primera letra de la especie y un número de catalogación. El alérgeno antes mencionado: Api m 1 se llama así por proceder del veneno de Apis mellifera y ser la primera de las proteínas de este himenóptero recogidas en la base de datos. Este sistema es de implantación mundial.

3. ¿Qué es una familia de proteínas?

Existen proteínas con rasgos comunes, tanto estructurales como funcionales, frecuentemente asociadas mediante un parentesco filogenético. Esta comunidad se conoce como familia proteica. Los rasgos comunes referidos pueden o no estar asociados a alergenicidad. Si lo están, hay que tenerlo en cuenta para la interpretación de los resultados diagnósticos².

4. ¿Qué es un marcador de sensibilidad genuina?

Los alérgenos se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios, pero de cara al uso diagnóstico interesa conocer su especificidad alergénica. Algunas proteínas alergénicas o epítomos, se encuentran exclusivamente en una especie o un género de fuente alergénica; se conocen como marcadores genuinos de sensibilización. Por ejemplo, la proteína conocida como Api m 1 (Figura 1) sólo se encuentra en la naturaleza en el veneno de abeja de la miel. Si un individuo tiene IgE anti-Api m 1 es inequívocamente alérgico al veneno de abeja.

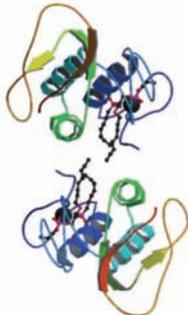


Figura 1 Api m 1 (Fosfolipasa A2 del veneno de abeja)

5. ¿Qué es un marcador de reactividad cruzada?

Algunas proteínas son ubíquas. Por ejemplo, diversos artrópodos tienen una proteína asociada al citoesqueleto llamada Tropomiosina (Figura 2). Es un dímero alergénico que puede reconocer la IgE de individuos sensibilizados a diferentes invertebrados pero no identifica una fuente concreta. Este tipo de alérgenos se conocen como marcadores de reactividad cruzada. Son de especial importancia los marcadores que relacionan pólenes entre sí³ y pólenes con alimentos vegetales⁴.

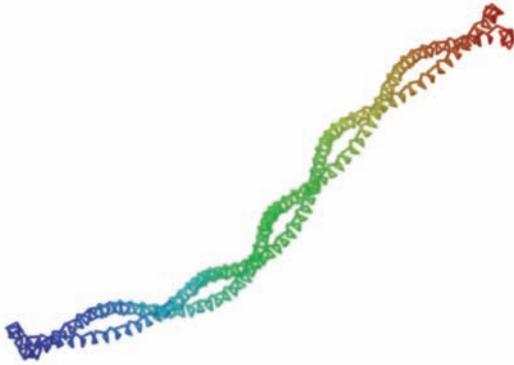


Figura 2 Dímero de Tropomiosina

6. ¿Qué utilidad diagnóstica tienen los marcadores de sensibilización genuina?

Su mayor utilidad estriba en la gran especificidad que aportan. Convierten una intuición diagnóstica en un diagnóstico de certeza. En sentido negativo, es de gran utilidad saber que la ausencia de respuesta IgE frente a los marcadores genuinos de una fuente alergénica determinada (incluso con respuesta positiva a marcadores de reactividad cruzada), excluye el diagnóstico de alergia a dicha fuente.

7. ¿Qué utilidad diagnóstica tienen los marcadores de reactividad cruzada?

Explican aparentes polisensibilizaciones que no lo son. También sirven para identificar fenotipos de sensibilización avanzada.

En la Figura 3 se explica un ejemplo práctico de la utilidad de los marcadores de sensibilización genuina y de reactividad cruzada.

El recuadro de la izquierda muestra la prueba cutánea (prick) realizado con los extractos convencionales (fuentes alérgicas) de un paciente de Córdoba que presenta rinoconjuntivitis y asma entre abril y junio de 8 años de evolución. El test diagnóstico realizado devuelve un diagnóstico de multisensibilización a pólenes. Llama la atención varias positividads que podrían considerarse a priori “ruido diagnóstico”: El paciente no presenta síntomas durante la polinización de *Cupresus arizónica* (diciembre-enero), *Chenopodium album* (agosto) o *Platanus hybrida* (marzo). Algunas especies como *Parietaria judaica* simplemente no se dan en el hábitat del paciente.

En el recuadro de la derecha se muestran los niveles de IgE específica frente a diferentes marcadores de sensibilización genuina (Phl p 1 de gramíneas, Ole e 1 de Olivo, Cup s 1 de ciprés, Sal k 1 de Salsola, y Pla h 1 de *Platanus* [se han obviado marcadores de *Cynodon*, *Chenopodium*, *Fraxinus* y *Ligustrum* por ser especies botánicas ya representadas en el panel]) junto a dos marcadores de reactividad cruzada: *Profilina*, un panalergeno presente en multitud de tejidos vegetales (pólenes, hojas, tallos, frutos, secreciones) y *Polcalcina*, un panalergeno presente sólo en el polen, aunque de prácticamente todas las especies.

Aceptando los tres principios básicos descritos hasta ahora:

- 1) Un marcador genuino positivo es suficiente y necesario para confirmar.
- 2) Un marcador genuino negativo excluye (haciendo la salvedad de que una fuente alérgica puede tener varios marcadores genuinos)
- 3) Un marcador de reactividad cruzada explica falsas polisensibilizaciones.

En el ejemplo de la columna azul, el paciente descrito será alérgico solamente a gramíneas. La sensibilización a la profilina de gramíneas actuaría como agente de confusión en la prueba cutánea, positiviéndolo prácticamente todo.

En el ejemplo de la columna rosa, a la derecha, el paciente sería alérgico a Olivo, actuando en este caso la polcalcina como marcador de reactividad cruzada confundente.

El ejemplo central, de la columna verde, corresponde a un paciente alérgico a ciprés y no compatible con el nuestro ejemplo. Trata de ilustrar que los tests diagnósticos en alergia nunca pueden ser linealmente aplicados (resultado positivo equivale a enfermedad diagnosticada) y que requieren de una interpretación basada en el conocimiento.

<u>Prick test</u>		<u>IgE Específica (kU/l)</u>			
<i>Phleum pratensis</i>	10 mm	Phi p 1	52,4	< 0,35	< 0,35
<i>Cynodon dactylon</i>	11 mm	Ole e 1	< 0,35	< 0,35	78,3
<i>Cupresus arizonica</i>	13 mm	Cup s 1	< 0,35	21,02	< 0,35
<i>Parietaria judaica</i>	09 mm	Profilina	18,4	35,3	< 0,35
<i>Salsola Kali</i>	06 mm	Polcalc.	< 0,35	< 0,35	10,1
<i>Chenopodium album</i>	15 mm	Sal k 1	< 0,35	< 0,35	< 0,35
<i>Platanus hybrida</i>	11 mm	Pla h 1	< 0,35	< 0,35	< 0,35
<i>Plantago lanceolata</i>	10 mm				
<i>Olea europaea</i>	08 mm				
<i>Fraxinus excelsior</i>	06 mm				
<i>Ligustrum vulgare</i>	06 mm				

Figura 3

8. ¿Qué valor asignar a un test alergológico?

Una mala interpretación diagnóstica de un test alergológico en un paciente asmático puede ser suficiente para convertir su asma en una enfermedad de difícil control. Al contrario, una interpretación correcta nos puede llevar a un diagnóstico de certeza y a la posibilidad del control del asma. Con otras enfermedades alérgicas ocurre lo mismo, ya que la sensibilización-alergización es un fenómeno activo, que progresa a lo largo de la vida a menos que se intervenga para detenerlo.

9. ¿Cuáles son las herramientas básicas de la interpretación clínica del CRD?

- 1) Por una parte, se necesita un mínimo conocimiento de la flora y la fauna locales así como de la biología de las especies consideradas (calendarios de floración de las plantas, tamaños y formas de dispersión de los granos de polen, formas de reproducción de

artrópodos, hábitat de hongos) etc. Por ejemplo, ¿qué interés tiene testar un extracto de un polen de reproducción entomófila? Idéntica necesidad de conocimiento se aplica a las fuentes alérgicas no inhalantes: alimentos, medicamentos, secreciones de insectos, parásitos etc.

- 2) Información sobre proteínas alérgicas derivadas de estas especies, funciones biológicas y naturaleza fisico-química de las mismas. Un ejemplo expresivo es la sensibilización a diferentes alérgenos de *Aspergillus fumigatus* en ABPA (Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica) y asma aspergilar⁵, dos enfermedades con abordajes diagnóstico, terapéutico y pronóstico diferentes.
- 3) Conocimiento del contenido en alérgenos de los diversos extractos empleados. No es raro que se teste varias veces lo mismo sin saberlo (las baterías que contienen extractos de diez gramíneas silvestres son un ejemplo magnífico de cómo tirar a la basura noventa de cada cien euros gastados).
- 4) Aproximación a la historia natural de la sensibilización en la medida de lo posible: conocer el gradiente de presencia atmosférica de un polen entre dos puntos distantes tan sólo 80 km, explica por qué se puede ser alérgico al olivo de dos maneras distintas, una más grave que otra, en Córdoba y en Sevilla (Figura 5), y por lo tanto, permite adecuar el procedimiento diagnóstico y la estrategia terapéutica de dos asmáticos polínicos, iguales en apariencia.
- 5) Capacidad intrínseca del alérgeno reconocido por la IgE para producir una u otra patología, en las condiciones reales de la exposición. Un paciente alérgico a profilinas podría sufrir crisis de asma por exposición a la profilina contenida en los granos de polen de *Phleum pratensis* inhalados en primavera, pero difícilmente sufrirá asma por ingesta de la profilina de manzana a causa de su sensibilidad a la digestión enzimática.
- 6) Capacidad de manejo derivada de la experiencia clínica: accesibilidad a las bases de datos críticas, familiarización con la nomenclatura internacional, posibilidad de valoración cuantitativa de los tests, sentido común para dirigir las peticiones de laboratorio y en definitiva todo aquello que en comercio internacional se denomina expresivamente “know how”.

10. ¿Qué son los fenotipos de sensibilización?

El CRD resulta esclarecedor en la mayoría de los casos, pero al mismo tiempo enseña una realidad más compleja de la que conocíamos hasta ahora. De manera simple se puede decir que gracias al CRD sabemos que existe más de una forma de ser alérgico al polen del Olivo, o al huevo o al veneno de avispa. Estas diferentes formas de ser alérgico, basadas en patrones de reconocimiento antigénico, pueden tener un origen genético, pero sabemos que influye de manera determinante la exposición antigénica, tanto en intensidad como en tiempo. A estos patrones los conocemos como fenotipos de sensibilización.

Un estudio epidemiológico español⁶ reciente ha demostrado sobre un amplio número de pacientes que existen diferentes perfiles regionales de sensibilización y que no es lo mismo ser alérgico a gramíneas en Extremadura que en Valencia. Las variaciones pueden ser más o menos marcadas dependiendo del número de proteínas alergénicas contenidas en un extracto.

En la Figura 4 puede verse la distribución de sensibilización a Ole e 1, marcador genuino de polen de Olivo a lo largo del territorio español, en el estudio antes mencionado. Las provincias de mayor prevalencia coinciden con las de más alta exposición al polen de Olivo.

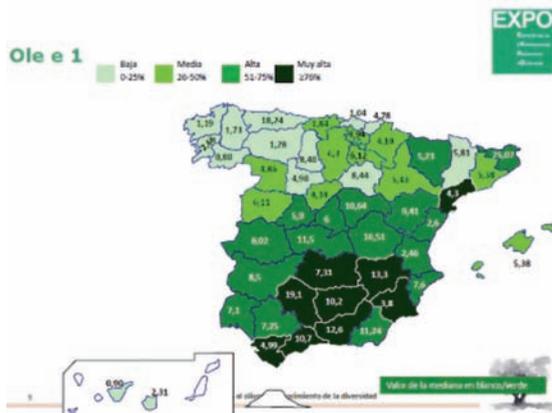


Figura 4

11. ¿Qué son alérgenos mayoritarios y minoritarios?

Los llamados alérgenos mayoritarios o minoritarios están definidos con criterio epidemiológico, como los que sensibilizan a más del 50 % de la

población (mayoritarios) o a menos del 50% (minoritarios) sin embargo hay que tener en cuenta que la normativa legal de estandarización de extractos tanto en Europa⁷ como en Estados Unidos⁸ es pobre en cuanto a las exigencias de muestreo, siendo el resultado la exclusión de poblaciones importantes.

En la Figura 5 se expone un ejemplo de ésto. La literatura internacional considera que Ole e 1 es el alérgeno genuino mayoritario del polen de Olivo, algo que resulta inapelable. Sin embargo, considera que Ole e 7 (proteína transportadora de lípidos) y Ole e 9 (glucanasa) son alérgenos genuinos minoritarios, algo que podría ser cierto en la mitad norte de la España peninsular, pero muy lejos de la realidad de la mitad sur.

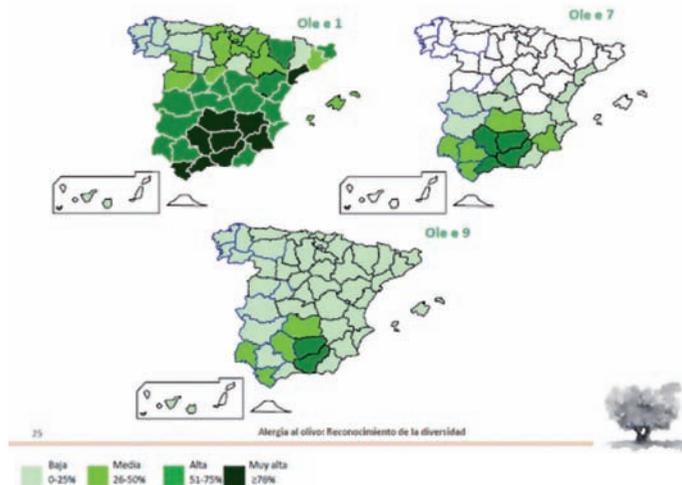


Figura 5 (Barber y cols. Ref.5)

12. ¿Cómo se maneja en la práctica el diagnóstico basado en moléculas alergénicas?

El alergólogo clínico tiene dos necesidades básicas para manejar CRD: tecnología y conocimiento. La tecnología la aportan compañías multinacionales y centros de investigación. El conocimiento es una herramienta personal e indispensable. La información disponible está en rápida expansión y buena parte de ella se encuentra en bases de datos^{9 10}. En la actualidad se está produciendo un gran acopio de información y una consolidación progresiva de la experiencia clínica.

13. ¿Qué disponibilidades existen en el mercado?

Las proteínas alergénicas para diagnóstico pueden ser de dos orígenes:

- 1) Obtenidas por purificación a partir de las fuentes alergénicas naturales. Los alérgenos naturales son los únicos que se pueden utilizar para tests in vivo de acuerdo a la normativa europea. Para este uso solamente se dispone de algunos alérgenos de leche de vaca, de una proteína transportadora de lípidos de melocotón y de un panalergeno vegetal llamado profilina. Para uso in vitro hay un catálogo más amplio.
- 2) De origen recombinante. La expresión del material genético responsable de la proteína alergénica en un vector adecuado permite disponer de cantidades prácticamente ilimitadas de los alérgenos obtenidos por este método y se pueden conseguir isoformas con niveles de calidad similares a los de la proteína natural. Hasta hoy no está permitido el diagnóstico in vivo con proteínas recombinantes, por lo que su uso está restringido a la determinación de IgE mediante ELISA o ensayos similares.¹¹

El catálogo más amplio con diferencia de alérgenos individuales para diagnóstico in vitro, tanto de origen natural como recombinante, está en la web¹²

Referencias bibliográficas

(Endnotes)

- 1) <http://www.allergen.org/>
- 2) RADAUER, C., et al. (2006), «Pollen allergens are restricted to a few protein families and show distinct patterns of species distribution», *J Allergy Clin Immunol* 117(1), pp. 141-147.
- 3) LEDESMA, A. (2006), «A comparative analysis of the cross-reactivity in the polcalcin family including Syr v 3, a new member from lilac pollen», *Allergy* 61, pp. 477-84.
- 4) BANDERAS, R., et al. (2004), «Recombinant expression, purification and cross-reactivity of chenopod profilin: rChe a 2 as a good marker for profilin sensitization », *Biol Chem* 385, pp. 731-7.
- 5) HEMMANN, S., et al. (1999), «Skin test reactivity to 2 recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in A *fumigatus*-sensitized asthmatic subjects allows diagnostic separation of allergic

- bronchopulmonary aspergillosis from fungal sensitization», *J Allergy Clin Immunol* 104 (3), pp. 601-607.
- 6) BARBER, D., et al. (2008), « Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas. A molecular epidemiological study», *Allergy* 63, pp. 1550-1558.
 - 7) Rules governing medical products in the European Community. Vol III. Note for guidance on allergen products. CPMP/BWP/243/96, 1991.
 - 8) Guidance for reviewers. Potency limits for standardized dust mite and grasses allergen vaccines: a revised protocol. En: www.fda.gov/cber/guidelines.htm
 - 9) <http://www.allergome.org/>
 - 10) <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>
 - 11) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003332.htm>
 - 12) <http://www.phadia.com/es/Laboratories/Alergias/Recursos/>



CAPÍTULO V

Exploración funcional respiratoria en el paciente asmático

Carmen Segura Sánchez

Servicio de Alergología. Hospital universitario Virgen
Macarena. Sevilla.

1. Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diferentes células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, cursando con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo total o parcialmente reversible, ya sea por medicación o de forma espontánea.

Desde el punto de vista diagnóstico, el clínico debe demostrar la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial¹, mediante un método objetivo con estudios de función pulmonar. La mayoría de las guías internacionales utilizan las medidas de función pulmonar para clasificar la gravedad de la enfermedad, a pesar de la falta de referencias objetivas de esa utilidad y múltiples datos que permiten criticar este uso, sobre todo en niños^{2,3}. Aún sin estar exentas de limitaciones, la utilidad de las pruebas de función pulmonar en el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad está bien documentada^{4,5}, siendo sin duda, las exploraciones requeridas con mayor frecuencia por los clínicos encargados del paciente asmático.

Los estudios más frecuentemente utilizados para el diagnóstico de asma son la espirometría, los estudios de hiperrespuesta bronquial y las determinaciones del pico de flujo espiratorio (PEF). No obstante, aunque las determinaciones de PEF crearon importantes expectativas, predominantemente para el control evolutivo de la enfermedad⁶, han sido mucho los estudios que han demostrado sus importantes limitaciones⁷⁻⁹. Creemos que, al menos en adulto, el diagnóstico de asma en asistencia especializada debe objetivarse mediante exploraciones más fiables que los registros de PEF.

La demostración de la presencia de obstrucción al flujo aéreo reversible es el método más rápido y sencillo para objetivar el diagnóstico de asma. En consecuencia, la espirometría es la exploración más frecuentemente utilizada para diagnosticar el asma. La información aportada por la espirometría resulta muy útil, pero sólo si se realiza e interpreta adecuadamente. En caso contrario, puede conducir a errores considerables.

Durante los últimos años, se han publicado magníficas normativas para la realización de la espirometría¹⁰⁻¹², tanto por parte de la American Thoracic Society como de la European Respiratory Society.

Para obtener una adecuada información de la espirometría deben cuidarse una serie de aspectos técnicos. El control de calidad del equipo empleado en la realización de la espirometría y su calibración es una parte muy importante para una correcta realización de la técnica, que siempre debe realizarse con espirómetros homologados, calibrados periódicamente y con personal formado para realizar correctamente la técnica¹³.

Los espirómetros pueden ser de circuito abierto o de circuito cerrado. En los de circuito abierto, el paciente realiza una inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total (TLC) de aire ambiental (sin conectar la boca al tubo del espirómetro) y, a continuación, se conecta al espirómetro para realizar la maniobra espiratoria. Por tanto, el paciente no inhala del espirómetro, por el contrario, en los espirómetros de circuito cerrado, el paciente se conecta al tubo del espirómetro y realiza varias maniobras respiratorias a volumen corriente para, a continuación, realizar una inspiración máxima hasta TLC seguida de una espiración máxima. Por tanto, el paciente está en todo momento conectado al tubo del espirómetro.

Se recomienda no realizar estudios espirométricos a temperaturas ambientales $< 17^{\circ}\text{C}$ o $> 40^{\circ}\text{C}$ ¹⁰. En gran medida, esta recomendación está basada en el tiempo limitado de enfriamiento de los gases en los espirómetros que miden volúmenes¹⁴ y en los problemas para estimar los factores de corrección para los espirómetros que miden flujos¹⁵.

2. Preparación previa

Los pacientes deben evitar determinadas actividades y toma de medicación antes de la maniobra (tabla 1). Además deben permanecer relajados tanto antes como durante la exploración.

La decisión de evitar broncodilatadores de acción larga o corta es clínica y depende de lo que esté buscando el clínico. Si el estudio se realiza para diagnosticar resultará útil evitar los broncodilatadores. Por el contrario, si el estudio se realiza para determinar una repuesta terapéutica, puede optarse por no retirar medicación.

Tabla 1. Normas antes de realizar la espirometría.

-
- No es necesario acudir en ayunas aunque es aconsejable evitar comidas abundantes.
 - No fumar al menos en la hora previa.
 - Se evitará la ingesta de estimulantes o depresores del sistema nervioso central (café, té, alcohol, tranquilizantes, hipnóticos, etc.) en las horas previas.
 - No usar en las 6 horas previas broncodiladores de corta duración (inhaladores con salbutamol, terbutalina o bromuro de ipatropio), agonistas β_2 de larga duración en las 12 horas previas (inhaladores con formoterol o salmeterol) y tiotropio inhalador o teofilinas por vía oral en las 36 horas previas, excepto cuando la situación clínica del paciente no lo permita, por indicación expresa del facultativo.
 - No realizar ejercicio físico vigoroso, al menos 30 minutos antes.
 - Se recomienda llevar ropa ligera, no ajustada (cuellos, corbatas, fajas) que incomoden y, si es posible, aflojarla, para así poder realizar la prueba de una forma cómoda.
 - Si tiene prótesis dental, comuníquese al técnico.
-

3. Contraindicaciones

La realización de la espirometría puede resultar físicamente demasiado exigente para algunos pacientes. En la siguiente tabla, se exponen las contraindicaciones absolutas y relativas para la realización de dicha maniobra.

Relativas	Absolutas
<ul style="list-style-type: none"> • Falta de comprensión o de colaboración en el entendimiento y la realización de la prueba. • Problemas bucodentales o faciales que impidan o dificulten la colaboración y sujeción de la boquilla. • Náuseas provocadas por la boquilla. • Dolor torácico significativo que impida la colaboración para el esfuerzo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumotórax activo o reciente*. • Hemoptisis activa o reciente*. • Aneurisma torácico, abdominal o cerebral. • Ángor inestable o infarto de miocardio reciente*.

- Traqueotomía.
- Cirugía torácica o abdominal reciente*.
- Desprendimiento de retina o cirugía ocular reciente*.

*** Aún siendo la definición de reciente diferente para cada uno de los procesos reseñados, consideramos que a partir de la 8ª semana es un plazo prudencial para que el paciente pueda realizar el esfuerzo de la espirometría.**

4. Realización de la maniobra

Previa a la realización de la espirometría se registrará la talla (cm), el peso (kg) del paciente y la edad (años). No basta con preguntar los datos, será pesado con ropa ligera y la talla se obtendrá con el sujeto descalzo, cuerpo estirado y cabeza erguida. En caso de una marcada escoliosis u otra deformidad, o si el paciente no puede ponerse en pie, la talla se puede estimar midiendo la distancia máxima entre el extremo de los dedos medios de ambas manos, con la extremidades superiores extendidas al máximo en cruz^{16,17}.

El paciente debe estar en reposo al menos 15 minutos antes de la prueba. En este periodo, podrá recibir las explicaciones necesarias sobre el procedimiento que va a realizarse y como ha de colaborar. Es fundamental que el paciente realice una inspiración máxima antes de comenzar la espiración. Debe estimularse verbalmente al paciente para que exhale brusca e intensamente y que continúe manteniendo el esfuerzo a lo largo de toda la maniobra. Se ha observado reducciones del PEF cuando la inspiración es lenta y/o cuando se realiza una pausa de 4 a 6 segundos antes de comenzar la exhalación¹⁸. Es conveniente que la inspiración sea rápida y que el periodo de pausa a inspiración máxima sea de sólo 1 a 2 segundos.

Es fundamental observar al paciente y los registros, curvas flujo-volumen y volumen-tiempo, en tiempo real a lo largo de toda la maniobra, para asegurarse de un esfuerzo adecuado, a la vez que se observa al paciente. Si el paciente nota mareo, debemos detener la maniobra, pues puede ocurrir síncope como consecuencia de la interrupción prolongada del retorno venoso al tórax. Esto ocurre más frecuentemente en ancianos y en paciente con limitación al flujo aéreo. En estos pacientes se podría realizar maniobras sin FVC. Las prótesis dentarias bien ajustadas no deben retirarse rutinariamente, puesto

que contribuyen a conservar la geometría orofaríngea y los resultados espirométricos son realmente mejores con ellas colocadas¹⁹.

Para que la maniobra pueda ser correctamente interpretada y tenga valor clínico es imprescindible que cumpla unos criterios de calidad en su realización (aceptabilidad y reproducibilidad).

4.1. Criterios de aceptabilidad

4.1.1. Buen comienzo

Éste debe ser brusco, por lo que debemos observar en la curva V/T un inicio con un ascenso neto y brusco. Para conseguir un “tiempo cero” exacto y asegurar que el FEV₁ se obtiene de una curva con esfuerzo máximo, el volumen extrapolado retrógradamente debe ser menor del 5% de la FVC o <0.15 L (ver figura 1). Es importante que los espirómetros incorporen software para calcular el volumen extrapolado y mensajes de alerta para el técnico cuando el mismo supere los valores indicados anteriormente.

La identificación de un pico pronunciado y precoz (PEF) en el bucle espiratorio de la curva flujo-volumen es una importante ayuda cuando se adquiere pericia en su identificación. Esto es tremendamente importante, porque el FEV₁ obtenido de una curva con un esfuerzo sub-máximo puede ser o bien inferior al obtenido de una curva con esfuerzo adecuado (porque el sujeto no alcance la TLC) o bien mayor que el obtenido de una curva con esfuerzo adecuado (debido a una menor compresión dinámica de las vías aéreas, en los sujetos cuyas vías aéreas son relativamente colapsables).

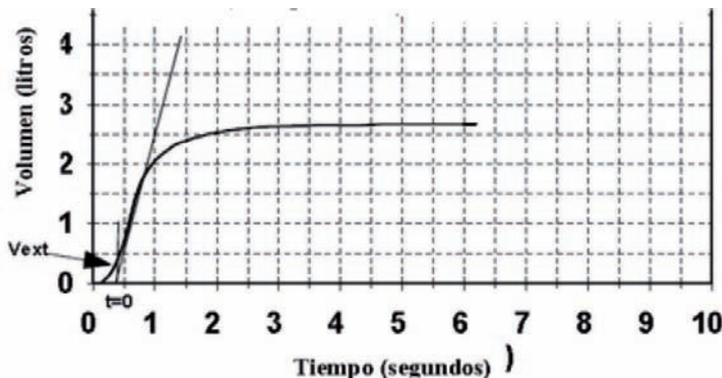


Figura 1. Extrapolación retrograda para calcular el tiempo cero.

4.1.2. Buena finalización

Hay que evitar una finalización brusca. Se puede considerar la prueba bien finalizada cuando se alcanza una meseta final en la que no se aprecia prácticamente variación en el volumen de aire espirado (flujo < 30mL/s) o el paciente ha hecho una espiración durante un tiempo igual o superior a 6 s. En algunas circunstancias (niños, adultos jóvenes y algunos pacientes con restricción) son aceptables períodos más cortos de espiración.

Los criterios para terminación del test son los siguientes:

- El paciente no puede continuar exhalando durante más tiempo.
- La curva volumen- tiempo muestra una meseta obvia. Se considera que la curva muestra una meseta (plateau) cuando no se observan cambios de volumen durante al menos 1 segundo tras un tiempo de exhalación de al menos 6 segundos.
- La espiración forzada es de duración razonable. En los pacientes con obstrucción al flujo aéreo o en los ancianos, frecuentemente son necesarios tiempos de espiración mayores de 6 segundos para alcanzar la meseta.

Las maniobras que no cumplan el criterio de finalización del test satisfactoriamente no deben utilizarse para evaluar el criterio de las tres maniobras aceptables. No obstante, la terminación precoz de la maniobra no es por sí misma una razón para eliminarla, pues la información acerca del FEV₁ puede ser válida.

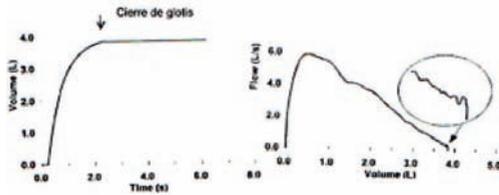
Hay publicaciones que sugieren que la terminación del volumen espiratorio forzado a los 6 segundos (FEV₆) puede sustituir a la FVC, con la ventaja adicional de que requiere un esfuerzo menos prolongado y extenuante^{20,21}. No todos los autores están de acuerdo con esto y recientemente se ha demostrado que, cuando se sustituye la FVC por el FEV₆, se reduce la sensibilidad de la espirometría para detectar obstrucción al flujo aéreo, sobre todo en ancianos y en pacientes con obstrucción leve²².

4.1.3. Libre de artefactos.

La morfología de la curva debe estar libre de muescas, melladuras o escalones. La aparición de tos, el cierre de glotis (maniobra de valsalva) que se considera ausencia de flujo o la vacilación en su realización puede originar valores no reales del FEV₁ y FVC. En estos casos debe considerarse como no aceptable la maniobra. Otras anomalías que interfieren en la medida correcta de los flujos y volúmenes, son las

fugas a nivel de la boca y la interposición de la lengua o de la dentadura postiza en la boquilla.

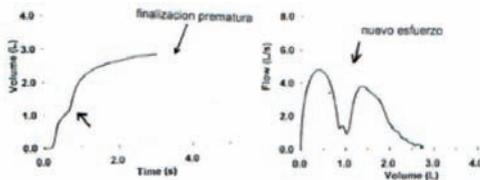
Exponemos a continuación algunos ejemplos de curvas no aceptables:



CIERRE DE GLOTIS

En qué consiste: El paciente inicia una maniobra correcta pero en un determinado momento cierra la glotis (como si de una maniobra de Valsalva se tratase)

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: tras el inicio ascendente adecuado se observa una planicie (plateau) perfecto. Qué se ve en la curva flujo-volumen: Puede pasar desapercibida. En un determinado momento la curva cae verticalmente (tal y como muestra la imagen aumentada)

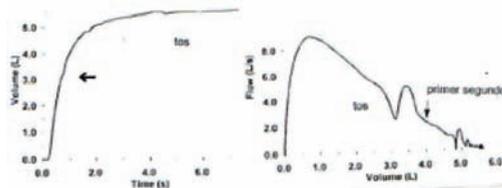


ESFUERZO VARIABLE

En qué consiste: El paciente no realiza un esfuerzo máximo y continuado, sino que una vez iniciada la maniobra reinicia un nuevo esfuerzo.

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: puede pasar desapercibido. En la rama ascendente de la curva se puede apreciar una pequeña muesca (flecha).

Qué se ve en la curva flujo-volumen: es muy evidente. Se observan varias ondulaciones, como dos curvas consecutivas.

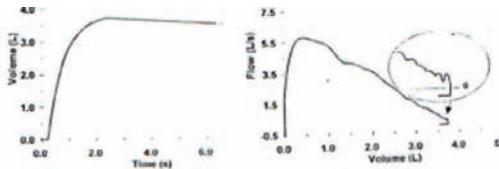


TOS EN EL PRIMER SEGUNDO

En qué consiste: El paciente "tose" durante el primer segundo, lo que afecta directamente al valor del FEV1. La tos no tiene por qué ser evidente, y si un movimiento espasmódico que inicialmente pasa inadvertido.

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: puede pasar desapercibido

Qué se ve en la curva flujo-volumen: es muy evidente. Se observa que en el trazado de la curva normal se produce una pequeña ondulación. El primer segundo de esta curva se extrapola del volumen del primer segundo de la curva volumen-tiempo.



PÉRDIDA DE VOLUMEN
 En qué consiste: El paciente realiza una maniobra adecuada, pero en la fase de mantenimiento del esfuerzo se pierde aire (boca mal ajustada a la boquilla, problema del espirómetro, etc).
 Qué se ve en la curva volumen-tiempo: tras una rama ascendente adecuada, en la fase de planicie, esta va cayendo lentamente
 Qué se ve en la curva flujo-volumen: Puede pasar desapercibida. Al final de la curva, esta cae en vertical y luego hace un retroceso (tal y como muestra la imagen aumentada)

4.2. Criterios de reproducibilidad

En la normativa de la American Thoracic Society de 1987 se consideraban repetibles las curvas que mostraban una variación del FEV_1 o $FVC \leq 100 \text{ ml}$ o $\leq 5\%$. Este criterio se ha modificado más recientemente y se ha propuesto que dos maniobras son reproducibles cuando la variación entre ellas, en lo que se refiere a VC, FVC o FEV_1 , es $\leq 200 \text{ ml}$.

El criterio de reproducibilidad no debe interpretarse rígidamente ni debe utilizarse como necesariamente indicativo de una mala calidad de las maniobras. Hay que tener en cuenta que algunos asmáticos sufren obstrucción como consecuencia de las maniobras espirométricas forzadas y, lógicamente, los resultados no cumplirán con los criterios de reproducibilidad. Deberíamos aplicar los criterios de aceptabilidad antes que los de reproducibilidad.

En la siguiente tabla se resumen los criterios de aceptabilidad y de reproducibilidad.

Aceptabilidad

1. Buen comienzo.
 - Volumen extrapolado < 5% de FVC o < 0,15 L.
 - PEF precoz y pronunciado.
2. Buena finalización.
 - Espiración de 6 segundos y/o plateau en curva volumen-tiempo o bien duración razonable y plateau en curva volumen-tiempo.
3. Libre de artefactos.
 - Tos durante el primer segundo.
 - Cierre de glotis.
 - Terminación precoz de la maniobra.
 - Esfuerzo inadecuado.
 - Boquilla obstruida.

Reproducibilidad

- La diferencia entre los dos valores más altos de FVC es ≤ 200 ml.
- La diferencia entre los dos valores más altos de FEV1 es ≤ 200 ml.

Si se cumplen los criterios anteriores, se concluye la exploración.
Si no es así, se continúa la exploración hasta:

- Cumplir los criterios anteriores.
 - Obtener 8 maniobras.
-

Una vez realizada la maniobra y siendo ésta aceptable y reproducible, la siguiente etapa implica una serie de estimaciones que incluyen la comparación de los resultados con los valores de referencia obtenidos en individuos sanos, identificación de patrones fisiológicos anormales (obstrucción, restricción, mixto) y comparación con valores previos obtenidos en el mismo individuo para evaluar cambios evolutivos.

5. Valores de referencia

Para interpretar correctamente el resultado de una espirometría o del PEF, es necesario relacionarlo con los valores obtenidos en individuos normales. Si se efectúa mediciones espirométricas a un grupo de individuos normales se encuentra una gran dispersión de valores. Los estudios han demostrado que la variabilidad de los índices espirométricos es explicada por varios factores²³:

Talla. Explica una parte importante de la variabilidad. Obviamente, las personas más altas tienen valores espirométricos mayores.

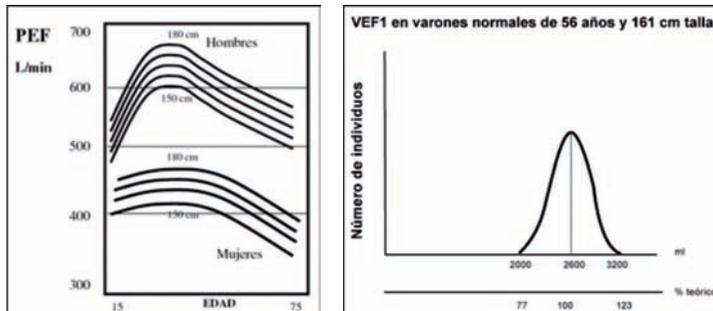
Edad. Los valores espirométricos aumentan proporcionalmente al crecimiento y desarrollo de los pulmones en los niños y adolescentes, alcanzando los máximos valores entre los 20 y 25 años, aproximadamente. Posteriormente se produce una lenta caída que se explica fundamentalmente por una pérdida de la elasticidad pulmonar.

Sexo. A igualdad de los otros factores, los hombres adultos tienen valores mayores que los de las mujeres. Esta diferencia se produce en el periodo de la pubertad. Antes de este periodo no existen diferencias significativas entre niños y niñas.

Factores étnicos. Existen diferencias de volumen pulmonar entre las diferentes razas, lo que se explica, probablemente, por diferencias en las proporciones de los segmentos corporales. Los valores espirométricos son menores en las personas de raza negra e intermedias en los caucásicos.

5.1. Tablas de valores normales

Considerando los factores mencionados, se construyen tablas de valores normales o nomogramas, de los cuales es posible obtener valores esperados de CVF, VEF_1 y relación VEF_1/CVF . También existen tablas de valores normales para PEF (Figura 1).



Figuras 1 y 2

En la Figura 2 se muestra una distribución de frecuencias de uno de los índices espirométricos usados en clínica, el VEF_1 , en individuos sanos. Todos ellos tienen igual edad, sexo y talla. Se puede apreciar que existe una distribución normal con un promedio de aproximadamente 2600 ml, al cual se asigna el valor 100% del teórico. La dispersión de los valores en estos individuos normales es relativamente alta, pues se

observan valores que varían entre 2000 (77%) y 3200 ml (123%), pese a que se ha excluido la variabilidad causada por los factores raciales, sexo, edad y talla. Esto implica que existen otros factores, hasta ahora desconocidos, que causan variabilidad en los valores.

Es importante tener en cuenta que los valores de referencia aportados por diferentes autores muestran importantes diferencias, probablemente achacables a discrepancias en los criterios de selección, condicionantes étnicos, factores ambientales, etc. Un ejemplo es la discrepancia que podemos observar en la tabla siguiente²⁴.

Autor	Rango edad	Nº individuos	FEV ₁ (en litros)
Morris (1971)	20-84	571	3,63
Cherniack (1972)	15-79	870	3,74
Quanjer (1977)	21-64	189	3,59
Crapo (1981)	15-91	125	3,96
Knudson (1983)	25-84	86	3,81
Roca (1986)	20-70	443	3,95

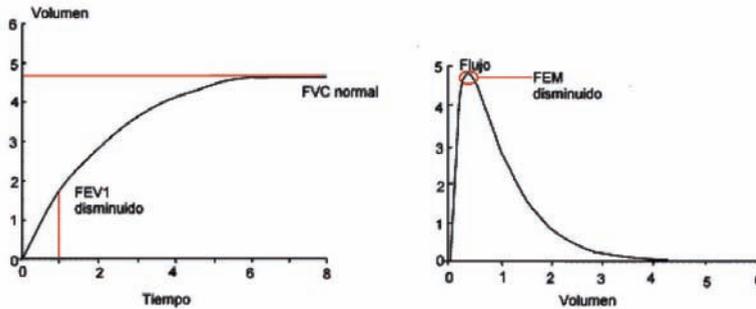
6. Interpretación de los resultados

6.1. Obstructivo:

Indica disminución de flujo aéreo bien por aumento de las resistencias de las vías aéreas (asma, bronquitis) bien por disminución en la retracción elástica del parénquima (enfisema).

Curva de volumen-tiempo: En este tipo de curva se aprecia perfectamente que el aire tarda más en expulsarse, lo que se manifiesta por una disminución de la pendiente de la curva (la curva se “desplaza” hacia la derecha), alcanzándose la CVF mucho más tarde que en la curva normal.

Curva de flujo-volumen: La parte descendente de la curva muestra una concavidad hacia arriba, que será tanto más pronunciada cuanto mayor sea el grado de obstrucción. Así pues, en el patrón obstructivo tendremos: VEF_1/CVF (disminución del flujo espiratorio máximo respecto de la capacidad vital forzada) $<70\%$, CVF 80% de su valor de referencia y VEF_1 $<80\%$ de su valor de referencia.



En resumen:

- o CVF NORMAL.
- o VEF_1 disminuido.
- o VEF_1/CVF disminuido

Clasificación de la Severidad.

Se han postulado diferentes métodos^{13,24} para categorizar la severidad del deterioro de la función pulmonar basándose en el valor del FEV_1 como porcentaje del teórico. Uno de ellos¹³ se indica en la tabla siguiente, pero conviene tener en cuenta que el número de categorías y el punto de corte exacto son arbitrarios.

Grado de severidad	FEV_1 % teórico
Leve	> 70
Moderado	60-69
Moderadamente grave	50-59
Grave	35-49
Muy grave	<35

Las enfermedades que pueden producir obstrucción pueden localizarse en la gran vía aérea o central (laringe, tráquea y bronquios fuentes), o bien en la vía aérea periférica:

Vía aérea central

- o Estenosis traqueales post intubación
- o Parálisis en aducción de cuerdas vocales
- o Compresión de la tráquea por masas o tumores
- o Cuerpos extraños

Vía aérea periférica

- o Asma bronquial
- o Bronquitis crónica
- o Enfisema
- o Bronquiolitis obliterante
- o Condromalacia.

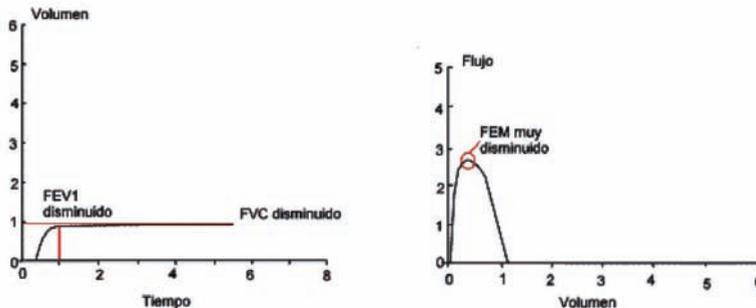
6.2. Restrictivo:

Disminución de CPT bien por alteración del parénquima (fibrosis, ocupación, amputación), del tórax (rigidez, deformidad) o de los músculos respiratorios y/o de su inserción.

Curva de volumen-tiempo: La principal característica del patrón restrictivo es la limitación de la CVF, lo que condiciona que el VEF_1 se reduzca en parecida proporción. Así pues, la curva de volumen/tiempo será similar a una normal, pero con volúmenes reducidos; es decir, será como una curva normal “en miniatura”.

Curva de flujo-volumen: La curva es parecida a la normal, pero más estrecha por la disminución de la CVF, lo que le da su característico aspecto picudo. La curva será más estrecha cuanto mayor sea el grado de restricción.

El dato característico de la restricción es la limitación de la capacidad vital con una reducción proporcional de los flujos; esto condiciona que la proporción de aire que sale en el primer segundo respecto al total permanezca normal. En el patrón restrictivo tendremos: VEF_1/CVF 70%, $CVF < 80\%$ del valor de referencia y $VEF_1 < 80\%$ del valor de referencia.



En resumen:

- o CVF disminuido.
- o VEF_1 disminuido.
- o VEF_1/CVF NORMAL

Es conveniente tener en cuenta que una obstrucción severa puede simular una restricción, como consecuencia de la presencia de

atrapamiento aéreo. En este último caso, la TLC será normal y, por este motivo, el diagnóstico definitivo de trastorno restrictivo no debe hacerse únicamente mediante espirometría. No obstante, la respuesta al tratamiento puede ayudar a identificar la presencia de atrapamiento aéreo como causa de restricción simulada en el asma.

La restricción torácica puede tener su origen a nivel cutáneo, en las estructuras óseas del tórax, en los nervios y músculos que controlan la respiración, en la pleura y el parénquima pulmonar:

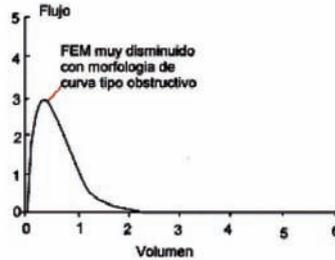
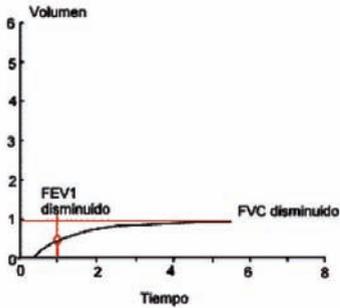
- o Rigidez de la piel: Grandes quemados
- o Rigidez de la caja torácica: Cifoescoliosis, Toracoplastia, Espondilitis anquilosante
- o Enfermedades de los músculos: Miastenia gravis, Polimiositis, Parálisis diafragmática
- o Enfermedades neurológicas: Síndrome de Guillain-Barré, Poliomiélitis
- o Rigidez pulmonar: Fibrosis pulmonar idiopática, Neumoconiosis, Sarcoidosis
- o Ocupación alveolar: Neumonía, Hemorragia pulmonar, Edema pulmonar
- o Disminución del parénquima pulmonar: Neumonectomía, Lobectomía
- o Anormalidades pleurales: Derrame pleural, Fibrosis pleural
- o Poca movilidad toracoabdominal: Ascitis, Dolor torácico

6.3. Mixto:

Combina características de ambos.

Curva de volumen-tiempo: Podemos decir que la curva del patrón mixto es como una obstructiva “en miniatura”

Curva de flujo-volumen: Se observará tanto de limitación del flujo aéreo como de restricción. Por lo tanto, en el patrón mixto puede verse: $VEF_1/CVF < 70\%$, $CVF < 80\%$ del valor de referencia y $VEF_1 < 80\%$ del valor de referencia.



En resumen:

- o CVF disminuido.
- o VEF_1 disminuido.
- o VEF_1/CVF disminuido

	Obstrutivo	Restrictivo	Mixto
CVF	Normal	↓	↓
VEF1	↓	↓	↓
VEF1/CVF	↓	Normal	↓

7. Respuesta broncodilatadora

Es una prueba sencilla que se realiza fundamentalmente para:

- Diagnóstico de asma bronquial.
- En el paciente con EPOC para establecer el grado de reversibilidad de la vía aérea. De todas formas el VEF_1 puede verse influenciado por múltiples factores, por lo que, para pacientes con EPOC, no es una técnica excesivamente útil para conocer cuáles serán los que responda al tratamiento con corticoides inhalados.

La respuesta broncodilatadora se determina mediante los cambios en el FEV_1 tras la administración de un β -adrenérgico inhalado. La exploración se inicia con al menos tres maniobras espirométricas basales de calidad aceptables, como se ha explicado anteriormente. A continuación se administra 4 dosis de 100 mcg de salbutamol MDI (dosis total = 400 mcg). Esta dosis asegura que la respuesta se localiza en la parte alta de la curva dosis-respuesta a salbutamol. No

obstante, puede utilizarse una dosis más baja si hay riesgo de efectos cardiovasculares no deseables o temblor. También puede utilizarse terbutalina y, en algunos casos, bromuro de ipatropio a una dosis total de 160 mcg (4 inhalaciones de 40 mcg). Tras 10-15 minutos después de los beta-agonista de acción corta y 30 minutos después para el bromuro de ipatropio, se realizan otras tres maniobras espirométricas aceptables. La modificación de los flujos para determinar la respuesta broncodilatadora puede conducir a importantes errores y, por este motivo, parámetros como el FEF25-75 o FEF50 no deben utilizarse para ver reversibilidad, a no ser que los mismos se obtengan a isovolumen, es decir, dependen muy directamente de la FVC, si ésta cambia tras el broncodilatador, el FEF25-75 no son comparables con los obtenidos en la basal.

No hay consenso definitivo para valorar reversibilidad. Los métodos más comunes de expresar esta respuesta son:

1. Porcentaje del valor espirométrico inicial:
 $(FEV_1 \text{ posdilataador} - FEV_1 \text{ predilataador}) / FEV_1 \text{ predilataador} \times 100$
2. Porcentaje del valor teórico:
 $(FEV_1 \text{ posdilataador} - FEV_1 \text{ predilataador}) / FEV_1 \text{ teórico} \times 100$
3. Cambio absoluto en ml:
 $FEV_1 \text{ posdilataador} - FEV_1 \text{ predilataador}$

El primer método es el más usado. Con respecto a éste, se han propuesto incrementos del 12% y del 15% para decir que la respuesta broncodilatadora es positiva^{10,24,25}, siempre que el incremento del FEV_1 , en valores absolutos sea > 200 ml. Es importante resaltar que la ausencia de respuesta broncodilatadora, no implica que la obstrucción no pueda revertir en el curso de un tratamiento más prolongado.

También debe tenerse en cuenta, que a pesar de que el parámetro generalmente utilizado para evaluar la reversibilidad es el FEV_1 , un aumento aislado de la FVC tras salbutamol ($>12\%$ y > 200 ml) no debido a un incremento del tiempo espiratorio es un signo de broncodilatación.

8. Bibliografía

- 1) Guía española para el manejo del asma, GEMA 2009 (2009).
- 2) SPAHN, J.D., et al. (2004), «Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma?», *Am J Respir Crit Care Med* 169, pp. 784-6.
- 3) BACHARIER, L.B. et al. (2004), «Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function.», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 426-32.
- 4) WEISS, S.T. et al. (1992), «Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study», *Am Rev Respir Dis* 145, pp. 58-64.
- 5) FUHLBRIGGE, A.L. et al. (2001), «FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 61-7.
- 6) National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for asthma. NIH Publication No. 95-3659. 1995.
- 7) D'ALONZO, G.E. et al. (1995), «Measurements of morning and evening airflow grossly underestimate the circadian variability of FEV1 and peak expiratory flow rate in asthma.», *Am. J Respir Cri. Care Med.* 152, pp. 1097-1098.
- 8) Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). (1994), «Effectiveness of routine self monitoring of peak flow in patients with asthma», *Br Med J* 308, pp.564-567.
- 9) JONES, K.P. et al. (1995), «Peak flow based asthma self-management: a randomized controlled study in general practice», *Thorax* 50, pp. 851-857.
- 10) American Thoracic Society. (1994), «Standardization of spirometry: 1994 update», *Am J respire Crit Care Med* 152, pp.1107-1136.
- 11) California Thoracic Society. Guidelines for the clinical uses of spirometry. <http://www.thoracic.org/ca.html>.
- 12) MILLER, M.R., et al. (2005), «General considerations for lung function testing», *Eur Respir J* 26, pp. 153-161.
- 13) PELLEGRINO, R., et al. (2005), «Interpretative strategies for lungs function test», *Eur Respir J* 26, pp. 948-68.
- 14) PINCOCK, A.C., et al. (1983), «The effect of temperature on recording spirograms», *Am Rev Respire Dis* 128, pp 894-898.
- 15) HANKINSON, J.L., et al. (1994), «BTPS correction for ceramic flow sensors», *Chest* 105, pp. 1481-1486.
- 16) CASAN, P., et al. (2002), «Espirometría», en Puente L. (cord), Manual SEPAR de procedimientos, Madrid, Luzan 5, pp. 4-15.

- 17) MILLER, M.R., et al. (2005), «Standardisation of spirometry. », *Eur Respir J* 26 (2), pp. 319-338.
- 18) D'ANGELO, E., et al. (1993), «Dependence of maximal flow-volume curves on time course of predicting inspiration», *J Appl Physiol* 75, pp. 1155-1159.
- 19) BUCCA, C.B., et al. (2001), «Efect of edentulism on spirometric tests», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 1018-1020.
- 20) ENRIGHT, P.L., et al. (2002), «The FEV₁/FVC₆ predicts lungs function decline in adult smokers», *Respir Med* 96, pp. 444-449.
- 21) SWANNEY, M.P., et al (2000), « FEV₆ is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. », *Am J Respir Crit Care Med* 162, pp. 917-919.
- 22) HANSEN, J.E., et al. (2006), «Should forced expiratory volume in six seconds replace forced vital capacity to detect airway obstruction?», *Eur Respir J* 27, pp. 1244-1250.
- 23) BECKLAKE, M.R., et al. (1986), «Concepts of normality applied to the measurement of lung function» *Am J Med* 80, pp. 1158-1163.
- 24) American Thoracic Society. (1991), «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis* 144, pp.1202-1218.
- 25) European Respiratory Society (1993), «Lung volumes and forced ventilator flows», *Eur Respir J* 6 (suppl 16), pp. 5-40.



CAPÍTULO VI

Diagnóstico y tratamiento actual de la rinitis alérgica

Manuel Alcántara Villar

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

La rinitis alérgica (RA) es un proceso inflamatorio de las mucosas que tapizan la nariz mediado por IgE e inducido por exposición a los alérgenos ambientales de interior y exterior. Clínicamente se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: prurito nasal, estornudos en salvas, rinorrea acuosa y congestión nasal.

La prevalencia de la RA se ha estimado entre el 15% y el 20%, y los datos epidemiológicos actuales sugieren un aumento progresivo de la misma. Si bien no hay una sola variable que pueda explicar el aumento observado en la prevalencia de la rinitis alérgica, la «hipótesis de la higiene» se cita con frecuencia como posible explicación. La genética juega también un importante papel, así se ha observado, que el riesgo de enfermedad atópica en ausencia de antecedentes familiares parentales es de un 13%, mientras que si un progenitor o hermano es atópico, el riesgo aumenta a un 29%. Este riesgo se incrementa a un 47% si el padre y la madre son atópicos, y a un 72% si ambos progenitores tienen la misma manifestación atópica. Por otra parte se han identificado factores que aumentan el riesgo de padecer rinitis alérgica, entre los que se encuentran: etnia diferente de la caucásica, nivel socioeconómico alto, contaminación medioambiental, nacimiento durante una estación de polen, madre fumadora empedernida durante el primer año de vida, exposición a alérgenos de interior como la caspa de mascotas y los ácaros del polvo, introducción temprana de alimentos o leche artificial. Otros factores como: tener hermanos mayores, exposición ambiental a agentes infecciosos (hepatitis A, micobacterias y *Toxoplasma gondii*) o la entrada temprana en la guardería, parecen relacionarse con una disminución en el riesgo de padecer rinitis alérgica.

La RA está estrechamente relacionada con otras enfermedades inflamatorias de la mucosa respiratoria, incluidas: asma, rinosinusitis, otitis media y conjuntivitis alérgica. Así, se ha demostrado una presencia de rinitis alérgica en hasta el 80% de la población asmática. Por otra parte, cada vez es más evidente su importancia como factor de riesgo para el desarrollo del asma (uno de cada 3-4 pacientes con rinitis alérgica puede desarrollar asma).

Tradicionalmente, la RA se ha clasificado, teniendo en cuenta el periodo de exposición al alérgeno, en rinitis alérgica estacional (los síntomas aparecen típicamente durante una estación concreta, como

ocurre con los pólenes y algunos hongos), rinitis alérgica perenne (los síntomas durante todo el año, y generalmente se produce por exposición a alérgenos domésticos “de interior”, como los ácaros del polvo, epitelios de animales, hongos, cucarachas, etc.) y rinitis alérgica ocupacional (cuando el alérgeno está presente en el ambiente laboral).

A partir del año 2001, el documento ARIA, nos propone una nueva clasificación de la rinitis alérgica en “intermitente” y “persistente”, en función de la duración y de la frecuencia de los síntomas (número de días por semana y el número de semanas consecutivas al año durante las cuales el paciente tiene síntomas). A su vez, la rinitis se clasifica en leve y moderada-grave, en función de la intensidad de las manifestaciones clínicas y de la repercusión sobre la calidad de vida (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la rinitis alérgica
<p>“Intermitente” significa que los síntomas están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Menos de 4 días a la semana• durante menos de 4 semanas <p>“Persistente” significa que los síntomas están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Más de 4 días a la semana• durante más de 4 semanas <p>“Leve” significa que los pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Duermen con normalidad.• Sus actividades diarias no se ven afectadas.• Pueden funcionar con normalidad en el trabajo o el colegio.• No tienen síntomas problemáticos. <p>“Moderada-grave” significa que están presentes al menos una de las circunstancias siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trastornos del sueño• Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas• Impedimento de la asistencia a la escuela o al trabajo• Síntomas molestos

Desde siempre, la rinitis alérgica ha sido considerada como un proceso patológico banal, tanto por los médicos como por los propios pacientes, que con mucha frecuencia, en lugar de consultar al médico, tratan la enfermedad automedicándose. Sin embargo, en los últimos años, gracias a la generalización del uso de los diversos cuestionarios de calidad de vida, tanto genéricos, como el SF36, como específicos, del tipo del RQLQ, se ha demostrado el importante impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes y, por otra parte, su

importante repercusión económica, tanto en el consumo de recursos sanitarios como en la pérdida de productividad.

2. Diagnóstico

2.1. Clínica

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa fundamentalmente en la historia clínica. Los síntomas característicos de la rinitis alérgica son el prurito nasal, los estornudos, la rinorrea y la congestión nasal. A menudo, aparecen asociados picor de paladar, garganta, oídos y ojos, así como rojez, hinchazón y secreción acuosa en los ojos. Síntomas generales como fatiga e irritabilidad son también comunes.

La historia clínica, a través de una cuidadosa anamnesis debe recoger:

- Historia personal y familiar
- Características específicas de los síntomas, definiendo su inicio y duración.
- Relación con factores estacionales o del modo de vida, como el cambio de residencia o trabajo y la adquisición de un nuevo animal doméstico.
- Posibles factores de exacerbación:
 - o Alérgenos (pólenes, hongos, ácaros, epitelios etc)
 - o Irritantes inespecíficos (humo del tabaco, aire frío, cambios bruscos de temperatura, vapores químicos).
- Enfermedades alérgicas asociadas, como el asma o la dermatitis atópica y alergias alimentarias relacionadas con pólenes, ya que todos estos procesos se asocian frecuentemente a la rinitis.
- Relación de la medicación prescrita y de su eficacia, así como de su posible asociación con fármacos, como la aspirina o los vasoconstrictores nasales.

2.2. Exploración física.

El examen físico puede revelar la presencia de uno o varios de los siguientes factores:

- Respiración por la boca
- Pliegues de Dennie-Morgan (arrugas adicionales debajo de los párpados)
- «Ojo morado» alérgico (decoloración azulada en la región infraorbitaria)

- Hiperemia conjuntival, papilas con aspecto de empedrado o secreción mucosa en los ojos
- Arruga nasal (arruga transversal en el exterior de la nariz resultado de la manipulación y el frotamiento repetidos)
- Palidez mucosa e hinchazón de la mucosa nasal y los cornetes
- Abundante secreción nasal transparente
- Mucosidad en la pared faríngea posterior

La presencia de estos signos y síntomas no se puede utilizar para distinguir entre rinitis alérgica y no alérgica. De igual modo, la ausencia de estos signos no descarta la enfermedad alérgica.

2.3. Exploraciones complementarias

2.3.1. Pruebas cutáneas

Son el instrumento fundamental para demostrar una reacción alérgica IgE mediada. Si se realizan de forma adecuada, permiten confirmar el diagnóstico. La interpretación adecuada de los resultados de las pruebas cutáneas requiere un conocimiento profundo de la historia clínica, de los síntomas y de los hallazgos de la exploración física. Una prueba cutánea, por sí sola, únicamente indica la reactividad frente a un alérgeno. Dado que su interpretación, a veces, puede ser muy compleja, deben ser llevadas a cabo por profesionales entrenados.

En el capítulo 2, se describe de forma detallada este tipo de pruebas.

2.3.2. Técnicas in vitro

2.3.2.1. Determinación de IgE total

La determinación de los niveles de IgE total tiene muy poca especificidad y es de escasa utilidad (del 20 al 30% de pacientes, como mínimo, presentan cifras dentro del rango de la normalidad), por lo que no debe emplearse rutinariamente en el estudio de las rinitis alérgicas.

2.3.2.2. IgE sérica específica

La determinación de la IgE sérica específica es un método complementario de las pruebas cutáneas a las que no puede sustituir. Su cuantificación no es necesaria cuando el diagnóstico es claro, basándose en la anamnesis y el resultado de las pruebas cutáneas. Tiene utilidad, sin embargo, cuando no es posible realizar las pruebas cutáneas (necesidad de administración de medicación que interfiere con ellas) o su interpretación es difícil (dermopatías graves).

Sus resultados se correlaciona bien con las pruebas de provocación nasal y con el resultado de las pruebas cutáneas si se utilizan extractos alergénicos estandarizados, pero, en general, su sensibilidad es menor, aunque ocasionalmente puedan encontrarse tanto falsos positivos como falsos negativos.

En pacientes “polisensibilizados” resulta útil la determinación de IgE específica frente a moléculas específicas de la sustancia alergénica (diagnóstico molecular), a la hora de determinar la importancia relativa de cada uno de los alérgenos con vistas al establecimiento de la inmunoterapia.

2.3.2.3. Degranulación de los basófilos

Este método diagnóstico se basa en la pérdida de las granulaciones de los basófilos, de característico color rojo-violáceo, tras su incubación con el correspondiente alérgeno específico.

Aunque su correlación con los niveles de IgE sérica específica y las pruebas cutáneas es muy buena, su complejidad técnica, hace que no puede ser considerada como prueba de rutina, sino únicamente útil con fines de investigación.

2.3.2.4. Test de liberación de histamina

Esta técnica mide, por métodos fluorométricos o de radioinmunoanálisis, la histamina que se libera tras degranulación de basófilos de pacientes alérgicos, tras incubación de los mismos con el alérgeno específico al que están sensibilizados.

Al igual que la degranulación de basófilos, solo se utiliza con fines de investigación.

2.3.3. Provocación nasal

Las pruebas de provocación se usan muy pocas veces en la práctica clínica. Son, sin embargo, importantes para el diagnóstico de las rinitis ocupacionales.

En general, las pruebas de provocación nasal con alérgenos están indicadas cuando existe una clara duda diagnóstica (discrepancias entre la historia clínica y el resultado de las diferentes pruebas y en los sujetos polisensibilizados) y para el diagnóstico de certeza de las rinitis ocupacionales. Por último, se trata de una técnica ampliamente utilizada con fines de investigación.

2.3.4. Citología nasal

La citología nasal, no se utiliza como técnica de rutina en el diagnóstico de las rinitis alérgicas, por su escaso interés clínico (en la rinitis alérgica suele existir una marcada eosinofilia en el exudado nasal, pero su ausencia no la descarta). Sin embargo, puede ser útil para distinguir las rinopatías inflamatorias de las no inflamatorias, distinguir entre rinitis alérgica, no alérgica e infecciosa, diferenciar entre rinitis víricas y bacterianas y seguir la respuesta al tratamiento.

2.3.5. Determinación de eosinofilia sanguínea

El resultado del recuento de eosinófilos sanguíneos es de poca utilidad para el diagnóstico de las rinitis alérgicas, puesto que estadísticamente no existen diferencias significativas en comparación con el grupo control de sujetos no alérgicos.

2.3.6. Técnicas de imagen

Las técnicas de diagnóstico por la imagen tienen una escasa utilidad y no deben ser utilizadas rutinariamente. La radiología de los senos paranasales no está indicada en el estudio de la rinitis alérgica. Únicamente la TAC aporta información relevante, pero su uso es limitado en el diagnóstico de la rinitis alérgica). Debe ser utilizada fundamentalmente para descartar otras enfermedades, siendo de elección cuando se sospechan alteraciones de los senos paranasales o la existencia de pólipos y, también, cuando no hay respuesta al tratamiento o se trata de pacientes con rinitis unilateral.

3. Diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica

El diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica suele ser sencillo en la mayoría de los casos. Debe establecerse, en primer lugar, con aquellos procesos que, aunque afectan a la nariz y presentan algún síntoma similar, no cumplen los criterios establecidos en la definición de rinitis:

- Pólipos.
- Factores mecánicos
 - Desviación septal
 - Hipertrofia adenoidea
 - Cuerpo extraño
 - Atresia de coanas
- Tumores.
 - Benignos
 - Malignos
- Granulomas

- Granulomatosis de Wegener
- Sarcoidosis
- Infecciones
- Granuloma destructivo maligno de la línea media
- Defectos ciliares
- Rinorrea cerebroespinal.

En general, el diagnóstico de las rinitis alérgicas estacionales no plantea grandes dudas, Este tipo de rinitis, se asocia tradicionalmente a la alergia al polen, aunque, otros alérgenos, como los hongos de exterior (*Cladosporium* o *Alternaria*) o incluso los ácaros pueden tener una cierta estacionalidad (otoño y la primavera). Los pólenes más importantes en nuestro país son los de las gramíneas, el olivo, la parietaria, el plátano de sombra, las cupresáceas y las quenopodiáceas. Aunque, la alergia al polen se suele asociar a la primavera, no siempre es así, de manera que el polen de algunos árboles, como el ciprés, suele producir síntomas en invierno y el de plantas, como las quenopodiáceas, da síntomas en pleno verano. Los síntomas suelen ser más intensos si la exposición al aire libre ha sido prolongada, especialmente si es a las horas de mayor polinización (entre las 6 y 10 horas y entre las 19 y 22 horas), y aumentan en los días soleados y de viento, mejorando los días lluviosos. El prurito oculonasal, la hidrorrea y los estornudos son más intensos y habituales que en la rinitis perenne, al contrario de lo que sucede con la obstrucción. Los síntomas oculares con enrojecimiento conjuntival, prurito, lagrimeo y fotofobia, son manifestaciones habituales en la rinitis estacional.

La presencia e intensidad de los síntomas se relacionan de forma directa con los niveles atmosféricos de aeroalérgenos. Por lo que es importante, que tanto el alergólogo como el paciente, estén informados de las características aerobiológicas de su zona y de la evolución de los niveles atmosféricos de los diferentes pólenes proporcionados por las diversas redes aerobiológicas.

La rinitis alérgica perenne, está producida por alérgenos presentes en el ambiente de manera habitual (ácaros del polvo doméstico, los epitelios de animales domésticos y los hongos de interior) y por tanto, la sintomatología aparece durante gran parte del año. Algunos pólenes, como por ejemplo la parietaria, en áreas concretas (zonas del Mediterráneo), también pueden producir una clínica perenne. Las manifestaciones clínicas son las mismas que las de las rinitis estacionales, pero aquí la obstrucción nasal es mucho más frecuente

y se acompaña en menos ocasiones de rinorrea (serosa o seromucosa) y de estornudos. La afectación ocular es menos frecuente que en las rinitis polínicas, aunque puede ser habitual en el caso de alergia a animales o tras las exposiciones intensas a alérgenos de ácaros del polvo. La asociación con el asma y otras manifestaciones, como el goteo retrorrenal, la anosmia/hiposmia, la respiración bucal, los ronquidos o las manifestaciones características de la afectación sinusal, son más frecuentes que en el caso de la rinitis estacional. Por otra parte la rinitis alérgica perenne debe distinguirse de otras formas de rinitis perenne, especialmente con las rinitis eosinofílicas y las idiopáticas. El diagnóstico diferencial de estos tres tipos de rinitis se basa en criterios clínicos, criterios derivados de la exploración nasal y criterios derivados del estudio alérgico realizado (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los principales tipos de rinitis			
	Alérgica	Eosinofílica	Idiopática
Edad de comienzo	< 35 años	Adultos	Adultos
Síntomas			
Prurito	+++	+	+/-
Estornudos	+++	++	+/-
Rinorrea	+++	+++	0/+++
Obstrucción	++	+++	0/+++
Descarga retrorrenal	Moderada	Marcada	Marcada
Anosmia	Ocasional	Frecuente	Ocasional
Conjuntivitis	+++	+/-	+/-
Asma	+++	+++	+/-
Examen físico			
Edema de cornetes	+ /+++	-	+ /+++
Secreción	Acuosa	Mucosa	Acuosa
Aspecto de la mucosa	Pálida	Pálida	Hiperémica
Pólipos	Raramente	Frecuentes	Ausentes
Citología nasal	Eosinófilos	Eosinófilos	-
Estudio alérgico			
Pruebas cutáneas	Positivas	Negativas	Negativas
Ig E específica	Presente	Ausente	Ausente
Provocación nasal	Positiva	Negativa	Negativa

4. Tratamiento

El tratamiento de la rinitis alérgica se basa en tres pilares fundamentales: control ambiental, inmunoterapia y tratamiento farmacológico.

4.1. Control ambiental

A la hora de establecer nuestra estrategia terapéutica, nunca se deberá sobrevalorar el efecto de las medidas de intervención a nivel ambiental, mediante medidas de evitación y reducción de alérgenos para modificar su capacidad antigénica, ya que los resultados son variables, y en general, poco efectivos.

4.2. Inmunoterapia

La inmunoterapia con aeroalérgenos es un tratamiento eficaz en la rinitis alérgica (Recomendación con nivel de evidencia A), tanto en niños como en adultos, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE, clínicamente relevante, frente a aeroalérgenos habituales, y se utilicen extractos estandarizados de calidad. Suele ser un tratamiento seguro cuando se administra con las indicaciones y precauciones necesarias y ha demostrado que reduce tanto la sintomatología como la necesidad de medicación, aumenta el umbral de reactividad ante el alérgeno responsable y mejora la calidad de vida del paciente (Abranson 2010, Penagos 2008). Además, esta modalidad de tratamiento ha demostrado que reduce la progresión de la rinitis al asma, tanto por vía subcutánea (Moller 2002, Jacobsen 2007), como sublingual (Novembre 2004, Marogna 2008) y la aparición de nuevas sensibilizaciones (Pajno 2001).

4.3. Tratamiento farmacológico

Existen muchos medicamentos disponibles para tratar la rinitis alérgica, que utilicemos unos u otros, dependerá del tipo y la gravedad de los síntomas, de la edad y de la presencia de comorbilidades como la conjuntivitis o el asma. La guía ARIA recomienda seguir un tratamiento escalonado, según su gravedad y grado de control (Figura 1). Recientemente, las directrices ARIA han sido revisadas (Brozek 2010), con objeto de establecer recomendaciones prácticas para el tratamiento de la rinitis alérgica en función de los mejores resultados actuales.

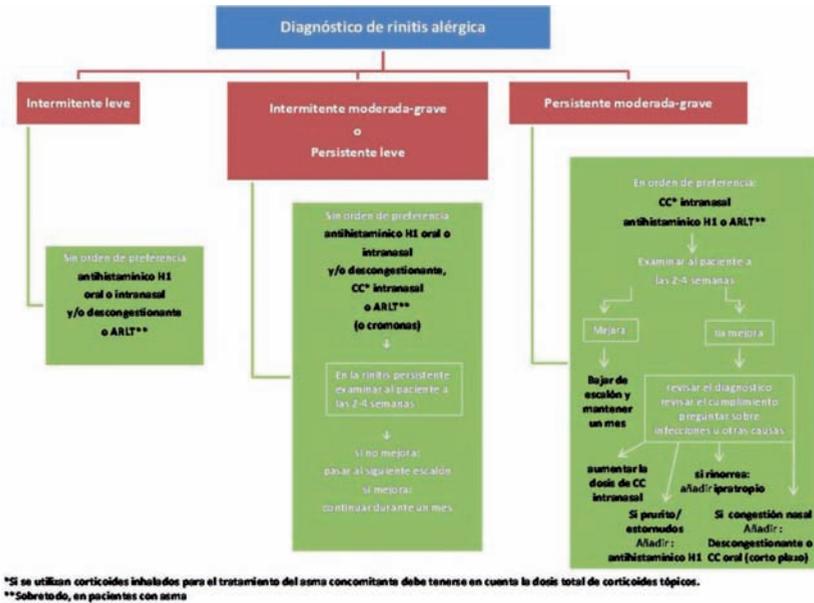


Figura 1: Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica (modificado de BOUSQUET, J., et al. (2008), *Allergy* 63, pp. 8-160).

	Estornudos	Rinorrea	Obstrucción nasal	Picor nasal
Antihistamínico				
Oral	+++	+++	+/-	+++
Intranasal	++	+++	+	++
Corticoide intranasal	+++	+++	+++	++
Cromona intranasal	+	+	+	+
Descongestionantes				
Intranasal	-	-	+++	-
Oral	-	-	+	-
Anticolinérgico	-	+++	-	-
Antileucotrieno	-	+	++	-

Tabla 3: Fármacos empleados en el tratamiento de la rinitis alérgica y su efecto sobre los distintos síntomas.

En la tabla 3, se recogen los medicamentos con que contamos para el control de la RA, y su efecto sobre los síntomas clásicos de la rinitis alérgica. A continuación comentaremos de forma breve los aspectos más relevantes de cada uno de estos fármacos:

4.3.1. Antihistamínicos orales de segunda generación

Los antihistamínicos H1 de primera generación (ciproheptadina, prometazina, difenhidramina, dexclorfeniramina, hidroxicina etc) no suelen emplearse para el tratamiento de la RA; ya que, suelen producir sedación y otros efectos secundarios por efecto anticolinérgico (sequedad de mucosas, retención urinaria, estreñimiento, impotencia), alfaadrenérgico (hipotensión), serotoninérgico (aumento de peso) o dopaminérgico (sedación, discinesia, tinnitus).

Los antihistamínicos de segunda generación también denominados “no sedantes” (Tabla 4), son más eficaces y seguros que los de primera generación. Suelen emplearse en toma única diaria y son útiles para el prurito, la rinorrea y los estornudos. Se aconseja el uso continuo en contraposición al régimen a demanda. El efecto de los antihistamínicos de segunda generación es algo más lento que el de los de primera generación, aunque suele iniciarse una hora después de su administración, por el contrario, tienen una vida media mayor, que se prolonga durante 24 horas. Otra ventaja es que son más selectivos y no atraviesan la barrera hematoencefálica con lo que producen menos somnolencia. La nueva revisión ARIA (Brozek 2010), establece que los antihistamínicos orales de nueva generación tienen una recomendación fuerte para la rinitis alérgica, y apoya con fuerza el uso de antihistamínicos H1 orales de nueva generación que no producen sedación ni interaccionan con el citocromo P450 (Tabla 4). En niños con rinitis intermitente o persistente sugieren el uso de los antihistamínicos orales de nueva generación preferentemente a los antihistamínicos intranasales (recomendación condicional).

Tabla 4. Antihistamínicos orales de segunda generación

Fenotiacinas	Piperidinas
Mequitazina	Terfenadina
Piperazinas	Ebastina
Cetirizina *	Fexofenadina*
Levocetirizina*	Desloratadina*
	Loratadina
	Mizolastina
	Rupatadina
	Bilastina*

* Sin metabolismo a través de isoenzimas del citocromo P 450

4.3.2. Corticoides intranasales

Los corticoides nasales producen una mejoría de todos los síntomas de la rinitis, incluida la obstrucción nasal, si bien por su mecanismo de acción tienen un inicio de efecto más lento. Son el tratamiento de elección en la rinitis alérgica persistente moderada/grave, y tienen una recomendación condicional por encima de antihistamínicos en rinitis estacional y persistente. Los estudios de seguridad realizados indican que estos fármacos son seguros a largo plazo, siempre que se utilicen a las dosis recomendadas, y se elijan aquellos corticoides intranasales con baja biodisponibilidad (Tabla 5).

Triancinolona	"Segunda generación" < 1%
46%	Fluticasona propionato
Beclometasona	Fluticasona furoato
44%	Mometasona furoato
Budesonida.	
34%	

4.3.3. Antagonistas de los leucotrienos

Los leucotrienos son mediadores que desempeñan un importante papel en el proceso inflamatorio alérgico, tanto a nivel bronquial como nasal. Con el fin de bloquear el efecto de estos mediadores, se desarrollaron hace ya unos años los llamados antileucotrienos, los que se encuentran comercializados en nuestro país son el montelukast y el zafirlukast, ambos con acción bloqueante sobre los receptores.

La administración profiláctica preestacional y coestacional de montelukast, asociado a cetirizina, ha demostrado ser eficaz en la reducción de la mayoría de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y se ha observado que incluso consigue retrasar la aparición de los síntomas durante la época de polinización.

Su indicación fundamental se encuentre en el tratamiento de aquellos pacientes que presenten rinitis y asma alérgicas asociadas y están especialmente recomendados si no se desean corticoides inhalados o nasales (Brozek 2010).

4.3.4. Cromonas

Si bien fueron muy usados hace unos años, hoy en día son considerados como fármacos de segunda elección por los diferentes consensos terapéuticos en el tratamiento de la rinitis alérgica. Las más utilizadas

son: el cromoglicado sódico y el nedocromil sódico. Estos fármacos han demostrado ser eficaces en cuanto a la reducción de síntomas clásicos de la rinitis como son el estornudo, la rinorrea y el prurito aunque, la reducción que consiguen es menor si los comparamos con los antihistamínicos de segunda generación y los glucocorticoides.

4.3.5. Descongestivos nasales-vasoconstrictores

Los descongestivos nasales han sido utilizados durante décadas en el tratamiento de la rinitis alérgica, por su rápido y potente efecto vasoconstrictor sobre la mucosa nasal. Se usan tanto por vía tópica como por vía oral. Por vía tópica, los más empleados son la oximetazolina, la nafazolina y la xilometazolina. Por vía oral se usan fundamentalmente la efedrina, la pseudoefedrina y la fenilpropanolamina. Debido a la hiperemia secundaria que se origina tras su uso prolongado, el llamado “efecto rebote”, no se aconseja la aplicación de los preparados tópicos más de 7 días consecutivos. Lo preparados orales, generalmente se asocian con antihistamínicos, y deben evitarse el uso de estos preparados en embarazadas, en pacientes mayores de 60 años, en hipertensos, pacientes con cardiopatías, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, glaucoma, trastornos psiquiátricos y en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o con beta-bloqueantes.

4.3.6. Anticolinérgicos

En la actualidad el único anticolinérgico usado en el tratamiento de la rinitis alérgica es el bromuro de ipratropio. Este preparado es eficaz solamente en el control de la rinorrea, con escasos o nulos efectos sobre los estornudos, el prurito y la congestión nasal. Como todo medicamento anticolinérgico, sus efectos secundarios más importantes son la sequedad de mucosas y la retención urinaria, observándose también cefalea, irritación, quemazón y obstrucción nasal.

4.3.7. Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a la IgE libre y evita que la IgE se adhiera al receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI) en las células efectoras tales como los mastocitos, basófilos y células dendríticas.

Omalizumab podría ser un fármaco indicado en algunos pacientes con rinitis alérgica, ya que ha demostrado que reduce de la IgE libre, mejora los síntomas clínicos, disminuye la medicación de rescate y mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, el omalizumab no está indicado en la rinitis alérgica si no está asociada a un asma grave. La restricción en su uso se debe al hecho de que la rinitis alérgica es una enfermedad que no compromete la vida de los pacientes y que afecta a un gran número de personas, por lo que su uso sin restricción no está justificado si se tiene en cuenta el coste-beneficio del tratamiento. Sin embargo, si los avances tecnológicos permitieran reducir de forma marcada el coste de la fabricación de anticuerpos monoclonales podría ser una opción terapéutica para los pacientes con rinitis alérgica grave que responden mal al tratamiento habitual.

5. Bibliografía recomendada

- 1) BOUSQUET, J., et al. (2001). «Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108 (5 suppl), pp. 147-334.
- 2) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen)», *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 3) BROZEK, J.L., et al. (2010), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 466-476.
- 4) NAVARRO, A., et al. (2005), «Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005», *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19 Suppl 2, pp 7-13.
- 5) ABRANSON, M., PUY, M., WEINER, J., (2010), J. «Inmunoterapia con alergenos inyectables para el asma (Revision Cochrane traducida)», Cochrane Database of Systematic Reviews.
- 6) 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.
- 7) MOLLER, 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.
- 8) 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.
- 9) NOVEMBRE, E., et al. (2004), «Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis», *J Allergy Clin Immunol* 114, pp. 851- 857.

- 10) MAROGNA, M., et al. (2008), «Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study». *Ann Allergy Asthma Immunol* 101, pp. 206–211.
- 11) PAJNO, G.B., et al, (2001), «Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy: a six-year follow-up study», *Clin Exp Allergy* 31, pp.1392-1397.
- 12) VERBRUGGEN K., et al (2009). «Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis and eventually nasal polyps?», *Int Arch Allergy Immunol* 148, pp.87–98.



CAPÍTULO VII

Bases para una inmunoterapia exitosa en alergia respiratoria

Carmen Moreno Aguilar

UGC Alergia. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

La inmunoterapia alérgica es un tratamiento que se viene aplicando desde hace 100 años en enfermedades respiratorias¹. Bajo el término “inmunoterapia” o “vacunación alérgica” nos referimos a un conjunto heterogéneo de entidades, productos y procedimientos. Esto nos lleva a confusión, por lo que es útil empezar estableciendo conceptos simples sobre lo que se va a tratar.

En primer lugar hay que decir que en adelante nos referiremos a la inmunoterapia alérgica (ITA) no como un medicamento, sino como un procedimiento terapéutico complejo, en el que intervienen al menos tres elementos básicos y diferenciados:

- 1) El paciente, con su enfermedad, su diagnóstico y su pronóstico
- 2) El producto o vacuna alérgica, con su composición cualitativa y cuantitativa y sus características farmacológicas
- 3) La administración: técnica, vía, dosificación, pauta, duración etc.

Solamente si se controlan estos tres factores de manera adecuada, la ITA tiene oportunidad de ser exitosa.

1. El paciente adecuado para recibir ITA

1.1. Variables demográficas:

El paciente que se puede beneficiar de inmunoterapia, según las guías internacionales² es un sujeto, hombre o mujer, de entre 5 y 55 años (por debajo puede ser difícil el diagnóstico y por encima es frecuente la patología que contraindica)

1.2. Variables clínicas:

Las enfermedades que constituyen indicación de ITA son la rinoconjuntivitis de grado persistente moderado-grave³ y el asma persistente leve-moderado⁴. Como es bien conocido, ambas entidades clínicas con frecuencia coexisten por la naturaleza sistémica de las enfermedades alérgicas.

Conviene destacar que el asma debe tener cierta plasticidad para beneficiarse de inmunoterapia. Cuando se han producido los cambios inflamatorios conocidos como “remodeling” que hacen de la pared bronquial un tejido en estado inflamatorio irreversible, no hay expectativas para la ITA. En este sentido, las técnicas de exploración que demuestran la obstrucción reversible al flujo aéreo son críticas (Ver capítulo 8).

1.3. Variables alergológicas:

La ITA es un tratamiento para enfermedades alérgicas y por lo tanto el paciente con edad adecuada, sufriendo rinitis o asma al que nos referimos, debe ser alérgico. Esta obviedad en ocasiones se convierte en un problema serio porque demostrar sensibilización no es suficiente: es necesario demostrar que la sensibilización encontrada (tests alergológicos positivos) constituye un factor etiológico determinante de la enfermedad. En la práctica, los esfuerzos diagnósticos dirigidos a indicar ITA pueden canalizarse bajo el imperativo de las disponibilidades terapéuticas existentes, que como se verá más adelante no son muchas: algunas fuentes alergénicas como epitelios de mamíferos domésticos, uno o dos ácaros, un hongo y no más de cuatro o cinco pólenes contienen en la actualidad la gran mayoría de nuestros recursos clínicos. El resto lo completan algunas fuentes alergénicas ocupacionales ubicuas (látex) o raras (maderas) y ciertos alimentos. Todo lo demás es experimental o puramente especulativo.

Discutir si los alérgenos son agentes etiológicos o desencadenantes del asma es interesante; hacerlo tan reiteradamente como en las dos últimas décadas es un error que ha consumido demasiado del tiempo de los médicos en detrimento de los asmáticos. Digamos que para ciertos pacientes asmáticos, en determinados estadios de su enfermedad, el factor alérgico es determinante y que el diagnóstico es importante porque la terapia es posible. A partir de aquí ¿cómo actuar correctamente?. El procedimiento no debería ser diferente de cualquier otro:

- **Fase inicial:** ¿Qué estamos buscando?
- **Acopio de recursos:** ¿Cómo lo buscamos?
- **Fase de interpretación:** ¿Qué valor asignamos a los hallazgos obtenidos?

1.3.1. ¿Qué buscar en el diagnóstico alergológico de la rinoconjuntivitis y el asma?

Por supuesto, deberíamos buscar agentes capaces de desarrollar una respuesta asmática por un mecanismo IgE mediado, en un individuo dado; esto es: proteínas o glicoproteínas identificadas como alergénicas⁵ contenidas en partículas principalmente aerovagantes con presencia relevante en el hábitat del paciente. En este sentido es de gran ayuda la información aerobiológica^{6,7}.

El uso de baterías diagnósticas de cribado no discriminativo (cualquiera que sea la técnica empleada) tiene un rendimiento extremadamente bajo, conduce con frecuencia a un diagnóstico erróneo y traduce una falta de conocimiento de lo que se busca. Como se sabe, una herramienta diagnóstica esencial es el conocimiento del que diagnóstica.

En la selección de las fuentes alergénicas que se deben buscar, intervendrán factores como: edad del paciente (en los niños pequeños predominan los alérgenos de interior y a partir de la adolescencia los de exterior), cronología y ritmo clínico de las manifestaciones asmáticas (la alergia a pólenes está muy marcada por la estacionalidad) y conocimiento de la aerobiología loco-regional⁸. Finalmente, habrá que prestar atención a casos particulares como la exposición laboral o de ocio⁹.

1.3.2. ¿Qué herramientas son más adecuadas?

El diagnóstico alergológico en la actualidad se basa en la reproducción de una reacción antígeno-anticuerpo en la que el anticuerpo es de clase IgE y procede del paciente y el antígeno es un reactivo de laboratorio. Una herramienta diagnóstica será tanto más útil cuanto más sensible y específica resulte para medir la cantidad de IgE circulante en el suero o unida a membranas de mastocitos.

Los tests diagnósticos *in vivo* son muy utilizados; entre ellos, los tests cutáneos y especialmente el prick test tiene una gran aceptación por ser barato, sencillo y altamente sensible. Sin embargo, el prick test en el siglo XXI tiene una limitación importante: Se realiza básicamente con fuentes alergénicas y no con alérgenos individuales. En el capítulo 4 se discute suficientemente el valor del diagnóstico basado en moléculas alergénicas. Una fase intermedia entre la prueba cutánea, estrictamente cualitativa y el CRD (component resolved diagnosis) es la determinación de IgE sérica frente a extracto completo, que si bien carece de la capacidad de discriminación entre marcadores genuinos y marcadores de reactividad cruzada, aporta la cuantificación, que resulta una herramienta de gran utilidad en clínica.

Otras técnicas *in vivo*, como los tests de provocación organoespecíficos tienen las mismas limitaciones de la prueba cutánea y hay que añadirles la complejidad de su realización en cada caso.

Como no tiene sentido abordar el diagnóstico alergológico por su último eslabón, en la **Figura 1** se propone una tabla de decisiones lógicas que tienen como finalidad identificar al paciente candidato a recibir ITA.

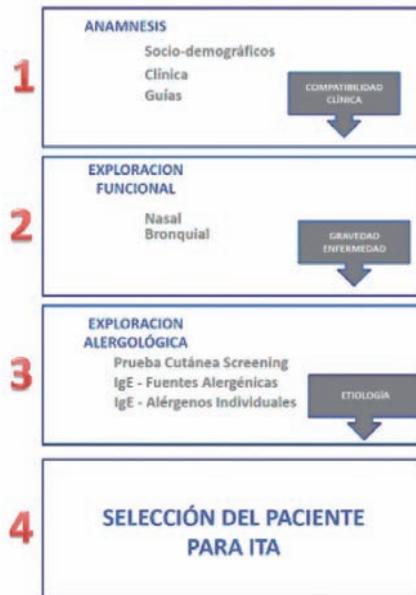


Figura 1

A modo de resumen, diremos que las condiciones que permiten un diagnóstico alergológico correcto, junto con el seguimiento de las guías clínicas de manejo de la inmunoterapia, seleccionando aquellos niños o adultos jóvenes con rinoconjuntivitis moderada-grave y/o asma leve-moderado, sin enfermedades inmunológicas o tumorales graves y sin contraindicaciones para el uso de adrenalina dibujan el perfil del paciente óptimo para recibir inmunoterapia **(A)**¹⁰.

2. El producto adecuado para inmunoterapia.

A día de hoy existen contadas vacunas alergénicas registradas como medicamentos y la mayoría de ellas se dispensan como medicamentos inmunológicos en fórmulas individualizadas para el paciente¹¹. Detrás de esta etiqueta se encuentra una legislación de interpretación variable en Europa y también en España, que permite la existencia de productos muy diversos en el mercado. Puesto que la administración sanitaria no

ofrece las mismas garantías para las vacunas alérgicas que para los fármacos convencionales (antihistamínicos, corticoides, antibióticos etc), resulta crítico que el prescriptor de ITA tenga conocimientos profundos de los productos que indica a sus pacientes.

Las vacunas son mezclas complejas de proteínas alérgicas junto con otros materiales ajenos al interés terapéutico. Aunque existen diferencias a la hora de establecer cómo de purificado y tratado debe ser el extracto ideal, lo cierto es que el principio activo no siempre está definido, lo mismo que la dosis óptima del mismo, que debe balancear de modo correcto la seguridad y la eficacia¹². Antes de elegir una vacuna a partir del inventario de productos disponibles, el prescriptor de inmunoterapia debería conocer de ella al menos los siguientes datos garantizados:

2.1. Obtención de materia prima mediante procedimientos garantizados, purificación-extracción del material alérgico en condiciones autorizadas y manipulación estéril a lo largo del proceso.

2.2. Presencia en el extracto de todos los componentes alérgicos que lo definen, en calidad y cantidad adecuadas.

2.3. Estandarización de la potencia alérgica frente a un estándar conocido, medido en unidades comprensibles y garantizado lote a lote.

2.4. Validación clínica de cada producto concreto mediante la realización de estudios controlados de seguridad y eficacia.

Un compendio organizado de la información disponible acerca del perfil farmacológico de las vacunas disponibles en el mercado español ha sido elaborado de manera independiente por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y puede consultarse via web¹³

3. Administración controlada

La administración del extracto constituye un aspecto esencial de la ITA. Hasta la década de los 80 este hecho se había ignorado sistemáticamente y los tratamientos se administraban de forma incontrolada y mediante unas pautas arbitrarias. A partir de entonces, en España ha calado progresivamente el mensaje de que una administración controlada puede hacer el procedimiento más seguro y eficaz. El correcto control de la administración de ITA exige revisar varios ítems de naturaleza clínica:

3.1. Las Pautas

Partimos de un extracto con una dosis terapéutica conocida. Se trata repetir esta dosis a unos intervalos adecuados para mantener los cambios inmunológicos necesarios, que tendrán como consecuencia el beneficio clínico perseguido. La relación entre una dosis y su intervalo de administración es lo que consigue y mantiene la tolerancia inmunológica, pero no siempre es fácil de conseguir.

3.1.1. Pautas de Inicio: Al comienzo de la administración de inmunoterapia el objetivo perseguido es que el individuo pueda recibir la dosis terapéutica con un número de efectos adversos igual o muy próximo a cero. Para ello se diseñan modelos de administración progresiva de dosis crecientes a intervalos regulares cortos. Es lo que llamamos “pautas de inicio”, que hasta finales del siglo XX han sido tremendamente largas y conservadoras. En los últimos años se ha demostrado que el hábito de iniciar la inmunoterapia con diluciones 1/1.000 ó 1/10.000 de la dosis terapéutica no mejora la seguridad y por el contrario reduce la accesibilidad del paciente a un tratamiento controlado en unidades de inmunoterapia. Gracias a la adecuación de las unidades clínicas de administración de inmunoterapia¹⁴, las pautas de inicio se han ido acortando y simplificando progresivamente, particularmente las de aquellos extractos bien estandarizados cuya dosis terapéutica es bien conocida y cuando se administran a pacientes cuidadosamente seleccionados^{15 16 17}. En el mercado están disponibles algunos productos sublinguales con pautas de administración directa de la dosis terapéutica, prescindiendo de la pauta de inicio.

La **Tabla 1** muestra varias pautas de inicio de inmunoterapia con un mismo producto de polen de Olea europea, utilizadas a lo largo de una década en una unidad de inmunoterapia especializada. Las dosis se basan en el contenido en μg de Ole e 1 del extracto. Por la necesidad de controlar la seguridad y por el carácter variable de esta fase de la administración, se acepta que la fase de inicio de la ITA sea realizada siempre bajo la supervisión directa del especialista en alergología.

		PAUTA A (n=6)			
visitas		1	2	3	4
mcg Ole a 1		0.03 / 0.06 / 0.12	0.3 / 0.6 / 1.2	1.5 / 3	6 / 6
		PAUTA B (n=71)			
visitas		1	2	3	4
mcg Ole a 1		0.6 / 0.9	1.5 / 1.5	3 / 3	6 / 6
		PAUTA C (n=64)			
visitas		1	2	3	
mcg Ole a 1		0.4 / 0.6	1.5 / 3	6 / 6	

Tabla 1

3.1.2. Pautas de mantenimiento: Una vez alcanzada la dosis terapéutica, ésta se repetirá regularmente con intervalo de varias semanas (4-8 generalmente) en el caso de la ITA subcutánea o cada 1-2 días en el caso de la ITA sublingual, mientras dure el tratamiento. Para determinados programas terapéuticos la administración se realizará de manera continuada a lo largo de todo el año, mientras que en otros casos, los extractos de pólenes se interrumpen al llegar la estación polínica o inmediatamente después de ésta, para reanudarse al año siguiente pocos meses antes del inicio.

En el caso de los extractos para inyección subcutánea, las guías internacionales recomiendan la administración controlada en unidades de inmunoterapia (que en el caso de la pauta de mantenimiento puede localizarse en Centros de Atención Primaria bien coordinados con su Unidad de Alergia de referencia). Las vacunas sublinguales, tanto en gotas como en comprimidos están diseñadas para su administración en el domicilio del paciente.

3.2. Unidades de inmunoterapia

En 1.993 la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) publicó un posicionamiento que recomendaba la administración de la inmunoterapia en unidades directamente supervisadas por alergólogos y definía el primer protocolo de recogida de datos, incluyendo una clasificación de reacciones adversas y la actuación clínica ante las mismas¹⁸. Estas guías fueron posteriormente respaldadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹ y más adelante revisadas por la EAACI². La aparición de las Unidades de

Inmunoterapia (UIT), entendidas éstas como dispositivos clínicos asistenciales, docentes y de investigación, ha supuesto un punto de inflexión en la seguridad de la ITA²⁰.

Los requerimientos de una unidad de inmunoterapia básica pueden verse en la **Tabla 2**.

<p>(1) Recursos materiales para administración</p> <ul style="list-style-type: none">- Espacio físico de consulta y sala de espera-observación.- Frigorífico para medicación- Deseable soporte informático- Material habitual de inyección, incluyendo jeringas hipodérmicas con escala decimal.- Medidor de flujo pico (deseable espirómetro) <p>(2) Recursos materiales para atender posibles reacciones:</p> <ul style="list-style-type: none">- Camilla- Fonendoscopio y aparato de tensión- Material para canalización de vía venosa- Ventilador manual tipo Ambu y material para administración de oxígeno.- Adrenalina en presentación inyectable habitual, beta-agonistas en aerosol, antihistamínicos y esteroides.- Sueros habituales. <p>(3) Recursos personales</p> <ul style="list-style-type: none">- Enfermero familiarizado con la administración de inmunoterapia y conocedor de los protocolos de administración- Médico presente en el Centro, capaz de atender una posible reacción- Conexión con un médico alergólogo.

Tabla 2

La administración de ITA en unidades controladas es un requisito a día de hoy para todos los tratamientos inyectables. Una consulta de atención primaria puede ofrecer a sus pacientes una UIT básica (como puede comprobarse, todos los requisitos materiales están disponibles en los Centros de Salud españoles) siempre que al menos un médico y un enfermero responsables se familiaricen con las pautas y los protocolos de administración y estén debidamente comunicados con su centro de alergia de referencia.

Antes de administrar una dosis de ITA subcutánea de mantenimiento es suficiente y necesario con aplicar la lista de comprobación que aparece en la **Tabla 3**

(1) Comprobaciones en el paciente

- ¿Corresponde el paciente presente a sus datos identificativos?
- ¿Es portador de un informe alergológico que incluye la prescripción de ITA?
- ¿Se encuentra clínicamente estable? (asintomático con o sin medicación)
- Si refiere manifestaciones bronquiales (tos, sibilancias, disnea)
¿Tiene una auscultación normal y un FEV1 > 75 % de su valor teórico?
- ¿Tiene fiebre o infección vírica activa?
- ¿Está recibiendo tratamiento beta-bloqueante, incluso en colirio?
Una sola respuesta afirmativa a cualquiera de las preguntas 3 a 6 contraindica la administración de la dosis correspondiente.

(2) Comprobaciones en la vacuna.

- ¿Es la vacuna realmente la del paciente?
- ¿Está dentro del período de caducidad?
- ¿La concentración que figura en la etiqueta del vial es la que se ha indicado?

(3) Comprobaciones en la pauta.

- ¿Es portador el paciente de una pauta personalizada, que incluye sus propios datos, la identificación de la vacuna y señala claramente las dosis que han de administrarse y los intervalos entre ellas?
- ¿Recibió el paciente la dosis previa en el tiempo indicado?
- ¿Hay anotaciones sobre reacciones en la dosis anterior? (este extremo debe confirmarse siempre con el paciente)

Tabla 3

Tras las comprobaciones realizadas, se administrará la dosis correspondiente y se indicará al paciente que **debe permanecer en el centro durante 30 minutos** para controlar la aparición de posibles efectos adversos. Transcurrido este período y en ausencia de reacciones, el paciente puede ser dado de alta de la UIT. Antes, se anotará la dosis administrada, la fecha de la misma y alguna incidencia si la hubo.

La administración sistemática en UIT nos ha enseñado que existen beneficios adicionales a la seguridad. Uno de ellos es la mejora de la adherencia tras el inicio agrupado, a los 12 y 36 meses como se ve en la **Figura 2**.

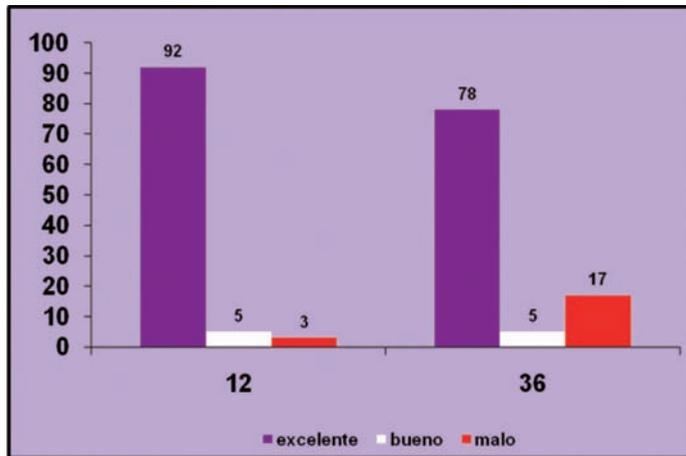


Figura 2

Porcentaje de pacientes (N=160) que a los 12 y 36 meses respectivamente habían realizado un seguimiento excelente (según instrucciones recibidas), bueno (con incidencias superables para continuar el tratamiento) o malo (con incidencias incompatibles con la continuación del tratamiento).

Fuente: UIT de la UGC de Alergología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

4. Referencias bibliográficas

- 1) NOON, L., (1911), « Prophylactic inoculation against hay fever», *Lancet* 1, pp. 1572-1573.
- 2) ALVAREZ CUESTA, E. *et al.* (2006), «Standards for practical allergen-specific immunotherapy.» *Allergy* 61 (Suppl 82), pp. 1-20.
- 3) Allergic Rhinitis Impact Asthma (ARIA) <http://www.whiar.org/>
- 4) Guía Española Manejo Asma (GEMA) <http://www.gemasma.com/>
- 5) <http://www.allergome.org/>
- 6) <http://www.uco.es/rea/>
- 7) <http://www.seaic.org/>
- 8) Alergológica 2005 <http://www.seaic.org/>

- 9) SAN MIGUEL-MONCÍN, M.M. *et al.* (2006), « Exotic Pets Are New Allergenic Sources: Allergy to Iguana», *J Invest Allergol Clin Immunol* 3, pp. 212-3.
- 10) COX, L. *et al.* (2007), «Allergen Immunotherapy: A practice parameter. Second update», *J Allergy Clin Immunol* 20, pp. 25-85.
- 11) Orden SCO/3461/2003. n. 297; 12/12/2003 En <http://www.boe.es>
- 12) OLAGUIBEL, J.M. *et al.* (1997), « Immunotherapy with standardized extract of *D. pterpnysinus* in bronchial asthma: a dose-titration study», *Allergy* 57, pp. 168-78.
- 13) <http://www.vacunasalergia.es/frontend/isea/vademecum.php>
- 14) OJEDA, P. *et al.* (2007), «Manejo Práctico de la Inmunoterapia (I).», en: Peláez A, Dávila I.J. (eds), *Tratado de Alergología (I)*, Majadahonda-Madrid, Ergon, pp. 369-85.
- 15) MORENO, C. *et al.* (2001), «Búsqueda de una pauta idónea para iniciación de inmunoterapia con un extracto de *Alternaria Tenuis*.», *Alergol Inmunol Clin* 16, pp. 132-37.
- 16) MORENO, C. *et al.* (2001), «Búsqueda de una pauta idónea para iniciación de inmunoterapia con un extracto de *Alternaria Tenuis*.», *Alergol Inmunol Clin* 16, pp. 132-37.
- 17) MORENO, C. *et al.* (2003), « Tolerante of a cluster schedule on the treatment of seasonal allergic respiratory disease with pollen extrats quantified in mass units.», *J Invest Allergol Clin Immunol* 13 (4), pp. 221-27.
- 18) MALLING, H.J. *et al.* (1993), «EAACI Immunotherapy position paper.», *Allergy* (suppl 14), pp. 9 – 35.
- 19) WHO position paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998 (suppl 44): 1 – 42.
- 20) GUARDIA, P. *et al.* « Inmunoterapia con alérgenos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas.», <http://www.seaic.org/>



CAPÍTULO VIII

El diagnóstico del asma bronquial

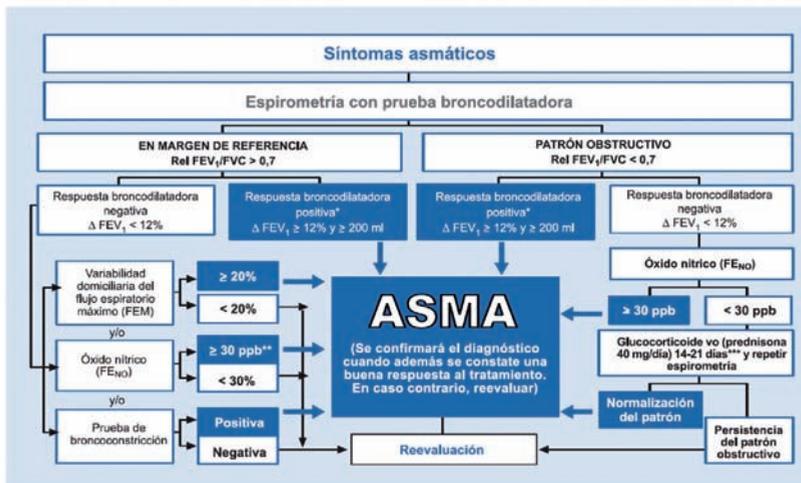
Alfonso J. Miranda Páez

Facultativo Especialista de Área. Servicio Alergología
Hospital universitario Carlos Haya de Málaga.

Para establecer el diagnóstico de Asma Bronquial (AB) en un paciente hay que realizar antes una buena anamnesis y unos exámenes complementarios fundamentales, obásicos.

Definiendo el AB como una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas consistente en recurrentes episodios de tos, sibilancias, sensación de dificultad respiratoria, y constricción u opresión torácica, expresión clínica de una insuficiencia ventilatoria obstructiva reversible cuyo origen es el resultado de la interacción entre la genética del paciente, es decir la Condición de Atópiá (capacidad de producir IgE dirigida contra alérgenos) y la Hiperreactividad bronquial, con el medio ambiente al que está expuesto, esto es alérgenos inhalantes (pólenes, ácaros, mohos, epitelios ..) y agentes infecciosos tales como virus ,bacterias, para hacer el diagnóstico de la enfermedad en el paciente habría que analizar si la situación clínica que éste nos plantea se ajusta más o menos a la definición.

Tal vez a modo de inicio sea útil ver el Algoritmo de la Guía GEMA sobre el diagnóstico del asma



1. Diagnóstico clínico

A priori podría parecer muy fácil hacerlo, cuando un paciente que acude a consulta aqueja dificultad respiratorias, con ruidos torácicos, tos, y sensación opresiva torácica, y al explorarlo apreciamos, cierto

aumento de su frecuencia respiratoria, y al auscultar detectamos sibilancias difusas, y que nos cuenta que estos episodios vienen sucediendo desde hace varios años, en los meses de primavera; probablemente en casos así el diagnóstico de Asma Bronquial Alérgica por exposición a pólenes, tendría muy pocas probabilidades de ser erróneo, pero siempre no es tan fácil.

Normalmente el paciente es recibido en consulta sin crisis, por lo que hay que intentar que nos cuente con la mayor exactitud posible los síntomas que tiene cuando experimenta estos episodios. Con cierta frecuencia los síntomas asmáticos son de tendencia nocturna; a esto podríamos buscarle explicaciones convincentes siempre; hay libros, objetos con polvo, cortinas, etc. en el dormitorio.

Las crisis se desencadenan con el ejercicio prácticamente en todos los asmáticos que no están en situación estable. A veces simplemente con la risa.

En todo caso tos, disnea, sibilancias, constricción torácica, si bien son síntomas típicos de asma, no son patognomónicos, por lo que tendremos que recurrir habitualmente a exploración, y exámenes complementarios. La auscultación típica son sibilancias diseminadas en ambos hemitorax, pero a veces solo detectamos hipoventilación, sobre todo en pacientes ya con cierto grado de evolución.

En la inmensa mayoría de los casos por no decir en todos, el asma se acompaña de rinitis, entonces, que el paciente nos cuente que sus síntomas respiratorios se acompañan de salvadas de estornudos, prurito nasal, rinorrea, puede ayudarnos bastante a establecer el diagnóstico de AB, en esos casos que se albergan ciertas dudas en la anamnesis. La existencia de antecedentes familiares de asma en especial, o de atopia, también puede ayudarnos en caso de dudas, a establecer un diagnóstico certero, más aun teniendo en cuenta que existe actualmente un claro consenso acerca de que el asma se hereda, si bien hay más de cien genes implicados en ello.

2. Pruebas funcionales respiratorias

La exploración complementaria fundamental es la espirometría que es una prueba de función respiratoria, que nos mide como un sujeto inhala y posteriormente exhala volúmenes de aire en función del tiempo; con

ello intentaremos o nos aproximaremos a detectar la alteración de la función pulmonar en el asma, que es la obstrucción.

En la Espirometría se miden una serie de parámetros de interés el asma. El volumen de aire máximo que se puede exhalar lo más rápidamente posible y con el esfuerzo máximo se conoce como Capacidad Vital Forzada (CVF) más conocida como FVC-Forced Vital Capacity- usando la terminología anglosajona habitual de los dispositivos de medir pruebas funcionales. Al volumen máximo de aire pulmonar exhalado en un segundo, en el primer segundo de la maniobra se le denomina FEV1 (en terminología anglosajona, Forced Expiratory flow in 1 second) o VEMS (Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo).

La relación FEV1/FVC se denomina índice de Tiffeneau, y resulta de dividir el volumen espirado en el primer segundo por el volumen total de capacidad vital forzada. Se da en tantos por ciento, y un % inferior al 70% nos indica obstrucción en las vías aéreas.

En una crisis asmática, lo primero que se afecta son las llamadas Vías aéreas finas, esto es los bronquios de menos de 2 mm de diámetro, que en superficie constituyen la mayoría del árbol bronquial; el parámetro que nos mide bastante bien obstrucción a este nivel es el FEF25%-75%, que el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC, es decir el flujo medio que se alcanza en el tramo medio de la curva de FVC(6).

Cuando la obstrucción de la vía aérea adquiere cierta importancia lo que disminuye además de FEF25%-75% ,es el FEV1 por debajo del 80% de su valor teórico (para cada sujeto, ajustado a edad, peso corporal y talla),este parámetro espirométrico nos ayuda a establecer el nivel de gravedad del asma. En sujetos normales el descenso del flujo o velocidad de expulsión de aire pulmonar es matemáticamente lineal en referencia al volumen total pulmonar que se pueda espirar, mientras que en el paciente asmático y en otros con otras patologías obstructivas de las vías aéreas, podremos apreciar como conforme se va agotando su volumen pulmonar a espirar, la velocidad a que expulsa este, se reduce aun más, y esto hace que la curva de flujo / volumen se cóncava, que es la morfología típicamente obstructiva.

Ante una curva obstructiva, el paso siguiente es hacer un test broncodilatador (TBCD) que consiste en dar a inhalar al paciente

dos dosis de 100 mcg de Salbutamol o Terbutalina 500mcg, ambos broncodilatadores, agonistas de acción rápida de los receptores betaadrenérgicos, y repetir la espirometria en 15-20 minutos, considerándose una respuesta positiva un aumento del FEV1 mayor o igual al 12% en referencia al valor basal. En obstrucciones muy leves, el FEV1 está casi normal y al hacer el TBCD, este cambia poco, en estos casos un aumento considerable del FEF25%-75%, por encima del 25-30% en referencia al valor basal puede considerarse como positivo. Esto es algo muy característico del asma, aunque se puede dar también en la Enfermedad Obstructiva Crónica, pero nunca de una forma tan llamativa como en el asma, y ayuda bastante al diagnóstico de tal manera que un TBCD positivo apoya el diagnóstico de asma, pero uno negativo no excluye tal diagnóstico. Un paciente asmático en tratamiento con medicación inhalada B2 adrenérgica, puede tener un TBCD negativo o muy poco positivo, al tener los receptores betaadrenérgicos parcialmente “bloqueados”.

Otro parámetro de la curva Flujo/Volumen es el Pico de Flujo (Pico Espiratorio de Flujo-PEP-, o en terminología anglosajona Peak Flow-PF-), que es el punto más elevado de flujo en la curva Flujo/Volumen, no es el más importante para el diagnóstico, pero mediciones seriadas de este parámetro, con una variabilidad superior al 20% durante un periodo de 2 semanas, también ayuda al diagnóstico de asma, si bien, una ausencia de esa variabilidad, no lo excluye.

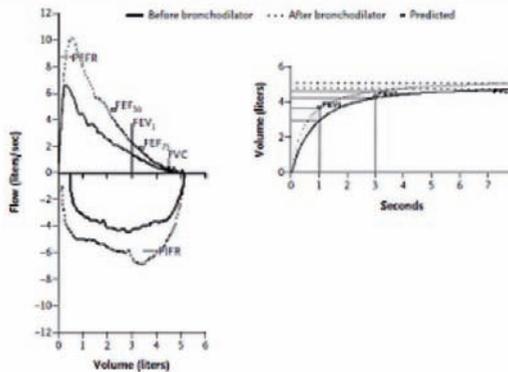


FIGURA-1

Spirometry	Before Bronchodilator		Predicted Value (lower limit of 95% CI)	After Bronchodilator		
	actual	% of predicted	mean	actual	% of predicted	change from before treatment
FVC (liters)	4.78	105	4.51 (3.46)	5.12	113	7
FEV ₁ (liters)	3.01	80	3.75 (2.89)	3.7	98	22
FEV ₁ /FVC (%)	63	75	83 (75)	72	86	14
FEF ₂₅₋₇₅ (liters/sec)	1.87	46	4.03	2.64	65	41
PEFR (liters/sec)	6.64	75	8.74	10.17	116	53
FET (sec)	7.89			7.89		

En la figura 1, a la izquierda podemos observar una curva flujo/volumen, de morfología claramente obstructiva, aunque los valores porcentuales de FVC y FEV1 son normales, sin embargo el parámetro que mide vías aéreas finas está claramente disminuido, y además se observa que en la curva el porcentaje de FEV1 es notablemente inferior al porcentaje de FVC, esto es Índice Tiffeneau algo disminuido. Tras realizar TBCD se produce una mejoría espectacular en todos los parámetros. Esto sucede muy típicamente en el AB. A la derecha vemos una curva de Volúmenes pulmonares y tiempo, donde también se puede medir la FVC y el FEV1.

En contadas ocasiones puede requerirse la realización de un Test de Provocación Bronquial (TPB) para confirmar el diagnóstico de AB; se trata de pacientes en los que la historia clínica no es muy clara y la espirometría es normal, incluso con una curva flujo volumen de morfología no obstructiva (con descenso más o menos lineal de la pendiente), en estos casos podríamos objetivar si existe una respuesta anómala de la vía aérea; se puede hacer de manera directa, es decir mediante la inhalación de agentes que estimulan a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial de forma directa (histamina, metacolina...) o indirecta ya mediante inhalación de Adenosina, Manitol, o suero hipertónico, o también por medio de hiperventilación isocápnic (similar a ejercicio físico), o inhalación de aire frío, que activa a células inflamatorias o terminaciones nerviosas. Un TPB con Metacolina positivo nos afirma rotundamente que el paciente tiene Hiperreactividad Bronquial, lo que no es tampoco patognomónico del AB porque, lo tienen alrededor del 30% de la rinitis alérgicas sin clínica alguna de AB(5) ,y algo más de una cuarta parte de los pacientes con EPOC, y se da también en algunos casos de Fibrosis Quística y Sarcoidosis. Por otra parte aunque en cualquier asmático debiera ser positivo, dado que la hiperreactividad es una de las características del asma, a veces no lo es (paciente tratados con broncodilatadores betadrenérgico o corticosteroides inhalados, o ambos); en algunos casos nos ayudaría, junto con otros datos, como ausencia de exacerbaciones que requirieran esteroides, a diagnosticar al paciente como no asmático (10,11)

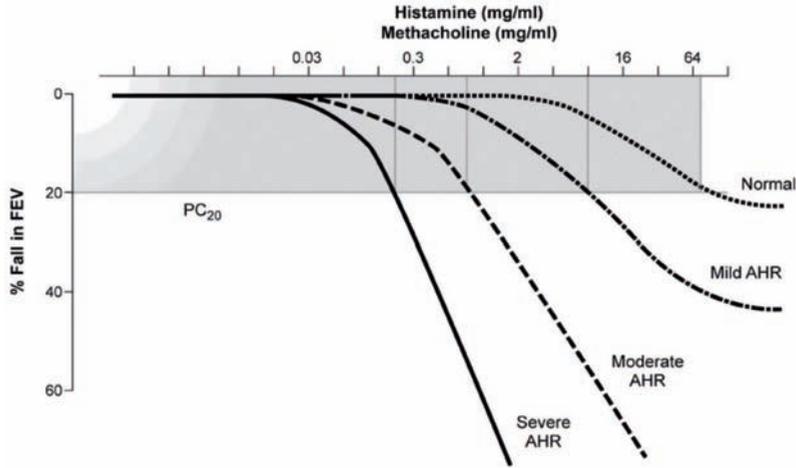


FIGURA 2

El test de metacolina se considera positivo cuando el FEV1 desciende el 20% o más tras inhalarla una concentración 0,25 mg/ml, pero en pacientes muy hiperreactivos este descenso se produce con concentraciones muchos más bajas, por lo que no es una examen complementario exento de riesgos.

3. Diagnóstico etiológico

En un paciente diagnosticado de AB, se debe intentar si es posible encontrar o investigar causas o agentes desencadenantes de la enfermedad.

En los últimos años se ha tendido a clasificar el asma según las características en Fenotipos (2), tales como 1) Asma Alérgica, sin duda la más frecuente, caracterizada por perfil inflamatorio TH2(mediada por IgE), eosinofilia, y buena respuesta inmunoterapia con alérgenos, y a anticuerpos monoclonales anti IgE (Omalizumab), anti IL 13 (lebrikizumab), y anti IL5 (Mepolizumab) ,y 2)Asma Intrínseca, con eosinofilia, a veces Neutrofilia, no demostración clara de participación de IgE en su desencadenamiento, y a veces sin respuesta a corticosteroides; que son los dos tipos clásicamente reconocidos, añadiéndose otros como , 3)Asma Neutrofílica, poco respondedora a esteroides, demostrada supervivencia de neutrofilos, respuesta a teofilinas (y similares) y Anti α -TNF (Factor de Necrosis

Tumoral), 4) Asma con Intolerancia (debiera decirse más correctamente Idiosincrasia) a Aspirina, con eosinofilia, aumento de producción de Leucotrienos, respuesta a esteróides y antiLeucotrienos, y por último 5) Asma asociada a extenso remodeling, con resistencia a esteroides y un marcado remodelado de la vía aérea (conocido como “remodeling”, que se caracteriza por aumento de depósito de colágeno e hipertrofia muscular submucosa), aunque no hay que olvidar que este fenómeno ocurre en todos los asmáticos dependiendo de la evolución más o menos favorable, incluso está demostrado que el simple broncoespasmo mantenido varias semanas es suficiente para que se produzca aumento de fibrosis submucosa (7).

Dado que en la mayoría de los casos el asma esta desencadenado por IgE específica contra aeroalergenos (3,1,8,4,14), tal vez el paso más importante para orientar hacia un diagnóstico etiológico, sea hacer una anamnesis dirigida, acerca de si los síntomas son perennes, o estacionales. En el primer caso hay que pensar en la posibilidad de alérgenos perennes como ácaros del polvo doméstico; saber si se empeora al exponerse (limpiar polvo, sacar ropa guardada en el armario en otoño), conocer el lugar de vivienda, en zonas con humedad por encima del 70% hay ácaros, y en verano en determinadas áreas geográficas, baja la humedad, y desaparecen los ácaros, mejorando los pacientes; en caso de animales domésticos (perros, gatos) ya por exposición directa, incluso a veces indirecta, los síntomas no mejoran ni en verano; el empeoramiento al entrar en sótanos, lugares con manchas de humedad en paredes, además de la posibilidad de alergia ácaros, puede encaminarnos a pensar en sensibilización hongos aerógenos.

Al hablar de síntomas estacionales, hay que tener en cuenta que la primavera es diferente en cada zona; que hay árboles que inician su floración incluso en otoño, como sucede con el ciprés a veces, o en invierno como ocurre con el propio ciprés, y con malezas como la Parietaria, prolongando ambos su polinización en buena parte de la primavera; el olivo suele polinizar dependiendo de la variedad desde abril, incluso hasta julio; las gramíneas lo hacen en abril, mayo, y algo de junio, al menos en áreas de no demasiada pluviosidad, como es Andalucía.

Tras la anamnesis comentada sería detectar IgE específica a aeroalérgenos; esto se puede hacer realizando unas pruebas cutáneas con los ácaros, epitelios animales, mohos, y pólenes más relevantes

según la zona geográfica, o mediante Pruebas “in vitro”, determinando IgE específica en suero, por técnicas de enzimoimmunoensayo (CAP es lo más usual). Siempre hay que tener en cuenta sobre todo, el caso de pólenes, cuales son los relevantes en cada área geográfica, así por ejemplo abedules, solo hay en norte de España, y olivos por allí son poco frecuentes de encontrar.

Hay que tener en cuenta que la IgE específica sérica tiene mayor especificidad que las pruebas cutáneas pero menor sensibilidad; el test cutáneo frecuentemente da falsos negativos, por la toma de antihistamínicos recientes, o por medicación antiinflamatoria como AINES, incluso por medicación inhalada broncodilatadora. Por otra parte hay alérgenos para los que no se dispone de kit comerciales de determinación de IgE específica, como por ejemplo el ricino.

Tanto la prueba cutánea como el CAP, nos indican la existencia de IgE específica contra determinado aeroalergenos, pero esto por sí solo no siempre indica trascendencia clínica.

La prueba de provocación específica, con aerolergenos, como rutina no suele hacerse, tal vez en los casos de asma ocupacional tenga un papel más relevante.

4. Otros exámenes complementarios

La medición de Oxido Nítrico Exhalado (en terminología anglosajona fraction of Exhaled Nitric oxide, FENO) es un método no invasivo y reproducible para monitorizar inflamación eosinofílica. Este se produce a partir del aminoácido L-Arginina, por la acción de Oxido Nítrico Sintetasa, se mide en partes por billón (ppb) a 50 ml/s, tiene acciones biológicas como control del tono en la musculatura lisa endobronquial (por lo que tiene acción broncodilatadora), cierta inhibición en la activación y adhesión de leucocitos (13). Los valores normales oscilan entre 20-30 ppb. En un paciente con sintomatología asmática y la detección cifras elevadas de FENO apoya el diagnóstico de AB (13). En niños pequeños en los que la realización de pruebas Funcionales respiratorias es algo complicado, la medición del FENO, puede ser de gran ayuda para confirmar la existencia de asma. A pesar de todo, este parámetro tiene más utilidad para identificar pacientes muy respondedores a la terapia con corticosteroides; no obstante en pacientes con asma severa o moderada estudio recientes

demuestran que la monitorización de óxido nítrico exhalado durante las exacerbaciones, no es un buen predictor de la respuesta a corticosteroides (12).

Tampoco es patognomónico para diagnosticar AB, su aumento en aire exhalado no es exclusivo de la misma, también se puede encontrar en la Bronquitis Eosinofílica y el EPOC; y en fumadores y tratados con corticosteroides puede dar falsos negativos.

Los exámenes radiológicos pueden ser de interés en el asma; la Rx de tórax nos permite apreciar hiperinsuflación que indica atrapamiento aéreo, y a veces radiopacidades correspondientes a tapones mucoides; en TAC de alta resolución podemos diagnosticar el grado de remodelado de la vía aérea, observando engrosamiento de paredes bronquiales (15).

Por último el diagnóstico definitivo de asma, es histopatológico, a través de biopsia bronquial obtenida mediante Fibrobroncoscopia; esto nos mostrará la desestructuración del epitelio bronquial, descamación acentuada, engrosamiento de membrana basal, aumentos de células inflamatorias (células dendríticas, linfocitos, eosinófilos...); aunque no se usa como rutina diagnóstica y si con fines de investigación, hay estudio recientes que demuestran que es un medio seguro (9).

5. Consideraciones finales

Hay que considerar el diagnóstico de asma en pacientes con sintomatología típica, acompañado de un estudio de pruebas funcionales respiratorias, siendo el de elección la espirometría, haciendo siempre un test broncodilatador que no muestre reversibilidad en los cambios obstructivos si los hay, o rectificación en la pendiente cóncava de la curva flujo/volumen. Un valor elevado de FENO, en no fumadores ni tratados con corticosteroides es muy valorable para el diagnóstico.

En algunos casos excepcionales el TPB inespecífico con metacolina podría ser de utilidad.

Es siempre aconsejable hacer un diagnóstico etiológico (pruebas cutáneas, o determinación de IgE específica para los aeroalérgenos de mayor relevancia).

Siempre es de utilidad seguir el Algoritmo diagnóstico de la Guía GEMA

6. Bibliografía

- 1) BUSE, W., LEMANSKE R. (2001), «Asthma:Review», *N Engl J Med* 344, pp.350-362.
- 2) SUMINO, K., et al. (2012), «Methacholine challenge test:Diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications», *J Allergy Clin Immunol* 130, pp. 69-75.
- 3) AGACHE I., et al. (2012), «Untangling asthma phenotypes and endotypes» *Allergy* 67, pp.835-846.
- 4) C FANTA. (2009), «Asthma review », *N Engl J Med* 360, pp.1002-14.
- 5) SPORIK R., et al. (1990), «Exposure to house dust allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood», *N Engl J Med* 323, pp. 502-507.
- 6) INAL A., et al. (2008), «Indices of lower airway inflammation in children monosensitized a to house dust mite after nasal allergen challenge», *Allergy* 63, pp.1345-1351.
- 7) FARAH C., et al. (2012), «The role of the small airways in the clinical expression of asthma in adults», *J Allergy Clin Immunol* 129, pp. 381-387.
- 8) GRAINGE, C., et al. (2011), «Effect of Bronchoconstriction on Airway remodeling in asthma», *N Engl J Med* 364, pp. 2006-15.
- 9) BOYCE, J., et al. (2009), «Advances in mechasnims of asthma,allergy,and immunology in 2008», *J Allergy Clin Immunol* 123, pp.569-574.
- 10) MOORE, W., et al. (2011), «Safety of investigative bronccoscopy in the Severe Asthma Research Program», *J Allergy Clin immunol* 128 (3), pp.28-36.
- 11) SUMINO, K., et al. (2012), «Methacholine challenge test:Diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications», *J Allergy Clin Immunol* 130, pp. 69-75.
- 12) MCGRATH, K.W., FAHY, J.V. (2010), «Negative methacholines challenge tests in subjets who report physician-diagnosed asthma», *Clin Experimetal Allergy* 41, pp.46-51.
- 13) GELB A., et al. (2012), «In moderate-to-severe asthamatic patients monitoring exhaled nitric oxide during exacerbations is not a good predictor of spirometric response to oral costicosteroids», *J Allergy Clin immunol* 129, pp.1491-1499.
- 14) BARNES, P., et al. (2010), «Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases:a comprehensive review», *Chest* 138, pp.682-692.

- 15) ERBAS B., et al. (2012), «Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever», *Clinical and Experimental Allergy* 43, pp.337-343.
- 16) DE BLIC, J., et al. (2005), «High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma», *J Allergy Clin Immunol* 116, pp.750-754.



CAPÍTULO IX

El control del asma como objetivo (I): Optimización del tratamiento en el niño

Joaquín Quiralte Enríquez

Jefe de sección y Director de la Unidad de Gestión Clínica
Intercentros Valme/Rocío de Alergología.

El asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la edad infantil. Tiene un gran impacto en la calidad de vida del niño que la sufre y produce importantes disfunciones en la dinámica familiar. Su prevalencia está aumentando a nivel mundial y puede alcanzar niveles de gravedad que pueden comprometer la vida del niño en algún momento de la evolución.

El asma es una enfermedad con una alta variabilidad individual, tanto en severidad como en pronóstico, por lo que es necesario que los médicos encargados de su atención se actualicen y entiendan que esta enfermedad diagnosticada temprana y adecuadamente tratada puede ser generalmente controlada.

Por este motivo, en diversas áreas del mundo han surgido iniciativas para la difusión de un adecuado conocimiento del asma dirigido al público en general, a las autoridades de la salud y a los médicos de atención primaria, sobre todo a los pediatras, pues es en la edad infantil cuando este proceso generalmente se inicia, y cuando mejor oportunidad se tiene de evitar su progresión y agravamiento en la edad adulta.

La intención de éste capítulo es dar una visión actualizada del tratamiento del asma. En primer lugar, analizaremos brevemente cada uno de los grupos que tenemos actualmente disponibles para el tratamiento del asma infantil y en una segunda parte, incluiremos a cada uno de ellos en el desarrollo de un plan integral de tratamiento de acuerdo al tipo y grado de severidad en cada uno de los casos.

1. El tratamiento del asma

En la práctica clínica habitual, un médico que se dedica a atender niños asmáticos debe pretender conseguir 1) prevenir la mayoría de las crisis de asma; 2) mantener libres a los pacientes de los síntomas nocturnos y diurnos y 3) ayudarles a mantenerse físicamente activos. Es decir, el médico que atiende niños asmáticos lo que fundamentalmente quiere alcanzar es el control de la enfermedad.

Para lograr este control del asma se requiere una serie de planteamientos sucesivos que debe ser realizados por el médico en cada uno de sus pacientes:

- Clasificar el grado y el tipo de asma
- Identificar y evitar los factores desencadenantes o que empeoran el asma por medio de un estudio alérgico
- Seleccionar los medicamentos apropiados para cada nivel
- Establecer un plan de manejo del asma a largo plazo
- Educar a los pacientes y a sus familias para que aprendan a manejar su enfermedad
- Monitorizar y ajustar el tratamiento del asma hasta conseguir un control efectivo a largo plazo, evitando las exacerbaciones asmáticas.

1.1. La selección de los fármacos

Existen dos grupos generales de medicamentos que ayudan a controlar el asma: 1) los medicamentos de acción rápida (broncodilatadores de acción corta) que se usan para detener las crisis o aliviar los síntomas, y 2) medicamentos preventivos de largo plazo (en especial los agentes anti-inflamatorios) que previenen el inicio de los síntomas y las crisis agudas.

1.2. ¿Cómo los administramos en el niño?

Es preferible el uso de medicamentos inhalados cuando sea posible, debido a su alta eficacia terapéutica: altas concentraciones del medicamento son liberadas directamente en las vías respiratorias con efectos terapéuticos potentes y pocos efectos sistémicos adversos.

Los dispositivos disponibles para aplicar medicamentos inhalados incluyen: los nebulizadores, los inhaladores presurizados y los inhaladores de polvo seco. Las cámaras espaciadoras hacen que los inhaladores sean más fáciles de usar, además de que ayudan a reducir la absorción sistémica y los efectos colaterales de los glucocorticoides inhalados. Es conveniente seleccionar los dispositivos de inhalación más adecuados para cada paciente, en general:

- Los niños menores de 2 años deben usar un nebulizador ó un inhalador presurizado con una cámara espaciadora con mascarilla.
- Niños de 2 a 5 años de edad deberán de usar un inhalador presurizado con un espaciador ó, si es necesario, un nebulizador.
- Para los pacientes que usan espaciador, el espaciador deberá de ajustarse adecuadamente al inhalador presurizado. El tamaño

del espaciador deberá de incrementarse según el niño crezca e incremente su tamaño pulmonar.

- Los pacientes a cualquier edad más allá de los 5 años que tengan dificultad utilizando un inhalador deberá de usarlo con un espaciador, o usar un inhalador de polvo seco. Hay que tomar en cuenta que los inhaladores de polvo seco requieren, en general, de un mayor esfuerzo inspiratorio que puede ser difícil de conseguir durante los ataques agudos y por niños menores de 5 años.
- Los pacientes que estén sufriendo de un ataque moderado o grave deben de usar un inhalador presurizado con un espaciador adecuado o, bien, un nebulizador.

Hay que enseñar a los pacientes (y a sus familiares) cómo utilizar los dispositivos para inhalación. Cada uno de los diferentes tipos de inhaladores requiere de una técnica de inhalación diferente.

1.3. ¿Cómo iniciamos y mantenemos el tratamiento?

Se recomienda una modalidad de tratamiento escalonado, relacionado con la gravedad del asma y que permite abordar de forma secuencial el uso de fármacos en una enfermedad que puede ser progresiva, de alta variabilidad y que acompaña al paciente en un periodo largo en su vida. El número y frecuencia en el uso de los fármacos se incrementa (se sube de nivel) de acuerdo a como se incrementa su necesidad, y se disminuyen (se baja de nivel) cuando el asma está bajo control.

Estas recomendaciones son sólo una guía de tratamiento. Son los recursos locales y las circunstancias particulares del paciente las que determinan el tratamiento específico. Debemos iniciar el tratamiento al nivel más apropiado para la gravedad inicial del asma del paciente (ver tabla 1). La meta es lograr el control lo más pronto posible, y de ahí, iniciar la disminución del tratamiento al mínimo necesario para mantener el control.

Suba de nivel si no se está logrando un control adecuado. Generalmente, la mejoría debe de alcanzarse dentro del primer mes de tratamiento. Antes de cambiar, revise la técnica de uso del medicamento del paciente, su aceptación al tratamiento y si se están evitando los factores desencadenantes.

Baje de nivel si el control se ha mantenido por lo menos 3 meses; y siga un plan de reducción escalonada gradual de los medicamentos.

Revise el tratamiento cada 3 a 6 meses una vez que el asma esté bajo control.

Tabla 1: Clasificación del asma bronquial en niños según su gravedad (adaptada de la Guía Española para el manejo del asma bronquial –GEMA 2009)

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	Máximo 5 crisis/año	entre 6-8 crisis/año	> 1 crisis/mes	Frecuentes
Síntomas en las intercrisis	Asintomático	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias		Ejercicio intenso	Ejercicio moderado	Ejercicio mínimo
Síntomas nocturnos			≤ 2 / semana	> 2/ semana
Uso de beta agonistas			≤ 3 días/ semana	>3 días/ semana
FEV1/ Variabilidad PEF	> 80 % < 20%	> 80 % < 20%	> 70% - < 80 % > 20% - < 30%	< 70% > 30%

1.4. ¿Cuales son los medicamentos para el asma?

1.4.1. **βeta-2 agonistas de acción corta: Salbutamol y terbutalina**

Su mecanismo de acción es broncodilatador y son el tratamiento de elección para el alivio rápido de los síntomas o el tratamiento inicial de las exacerbaciones de asma. Si se detecta el consumo de más de un canister al mes de estos broncodilatadores, debemos sospechar la existencia de un pobre control del asma.

La epinefrina es un simpaticomimético no selectivo. En general, actualmente sólo se recomienda su uso en crisis de asma si no se cuenta con beta-2 agonistas inhalados o en el caso de que el asma sea parte de un episodio de anafilaxia.

1.4.2. **Los anticolinérgicos: el bromuro de ipatropio**

Puede proveer de un efecto aditivo a los efectos broncodilatadores de los beta-2 agonistas, pero comienzan a actuar más lentamente. Puede ser una alternativa para pacientes con intolerancia a beta-2 agonistas.

1.4.3. Los glucocorticoides inhalados (budesonida, fluticasona, beclometasona, mometasona, ciclosonida) y sistémicos (prednisona, metilprednisolona, dexametasona, deflazacort)

Los medicamentos anti-inflamatorios, particularmente los glucocorticoides inhalados, son actualmente los medicamentos preventivos más efectivos a largo plazo en el tratamiento del asma bronquial. A pesar de ello, puede necesitarse un curso corto (de 7 a 10 días) de glucocorticoides orales para establecer un control rápido ante una exacerbación asmática.

Los glucocorticoides inhalados suelen tener pocos efectos adversos. El uso de espaciadores y de lavado bucal después de la inhalación ayuda a prevenir la candidiasis oral. En general, estos efectos dependen de la dosis que se administran los pacientes: por ejemplo, para la budesonida una dosis baja es $\leq 200 \mu\text{g}$, una dosis media entre 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ y una dosis alta $> 400 \mu\text{g}$. Para la fluticasona: una dosis baja es ≤ 100 , una dosis media entre 100 y 250 y una dosis alta $>250 \mu\text{g}/\text{día}$.

Los efectos colaterales de los glucocorticoides orales son más frecuentes y relacionadas directamente al grado de dosis y el tiempo de uso. Su uso prolongado puede llevar a osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes, cataratas, supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, obesidad, adelgazamiento de la piel y debilidad muscular. Se deben considerar condiciones coexistentes que pueden empeorar por los esteroides orales, como las infecciones virales, la tuberculosis, hipertensión, diabetes, etc.

1.4.4. Los Beta-2 agonistas de acción larga: Salmeterol, formoterol

Son fármacos broncodilatadores. No deben de usarse para tratar crisis agudas, siempre deben usarse en combinación con los glucocorticoides inhalados: combinados con dosis bajas o intermedias de estos fármacos, habitualmente proporcionan un control más efectivo que altas dosis de esteroides inhalados solos.

1.4.5. Los Anti-leucotrienos: montelukast

Son antagonistas de los receptores de los leukotrienos y son generalmente bien tolerados. Los efectos secundarios más frecuentes en niños son las alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas), dolor abdominal y cefalea. En general, se usan como tratamiento en el asma persistente no controlado asociado a glucocorticoides inhalados

o beta-2 agonistas de acción larga. Pueden ser una alternativa los glucocorticoides inhalados, en el asma episódica frecuente en algunos niños.

1.4.6. El omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que se emplea en el tratamiento del asma persistente grave alérgico. Se administra por vía subcutánea a partir de los 6 años. El tratamiento con omalizumab redujo significativamente la necesidad de corticosteroides orales cuando se utilizó en niños con edades entre 6 y 11 años. Asimismo, los niños que tomaron este fármaco tuvieron hasta un 46% menos de absentismo escolar.

2. Tratamiento en modalidad escalonada para el tratamiento a largo plazo del asma en niños

2.1. ¿Cómo comenzar el tratamiento escalonado?

La clasificación del asma por gravedad se debe realizar en la primera visita, y es muy útil para elegir el tratamiento de mantenimiento inicial (Tabla 1). Posteriormente, las modificaciones se realizarán de forma escalonada en función del grado de control obtenido.

Los niños con asma episódica ocasional deben comenzar su tratamiento en el escalón 1, es decir, utilizando broncodilatadores a demanda y sin tratamiento de mantenimiento.

Los niños con asma episódica frecuente deben iniciar el tratamiento en el escalón 2 y si no se controlan se subirá el tratamiento hasta lograr el control.

Los niños con asma persistente moderada deben iniciar el tratamiento en el escalón 3.

En los niños con asma grave es preferible iniciar el tratamiento en el escalón 5 y, en cuanto se logre el control, bajar de escalón buscando siempre la dosis mínima efectiva.

2.2. ¿Cuáles son los escalones en el tratamiento del asma?

Una vez que los pacientes inician el tratamiento al nivel más apropiado para la gravedad de su asma, se debe establecer el control lo más pronto posible; y a partir de ahí, disminuir el tratamiento al menor nivel posible pero siempre que mantengamos la estabilidad clínica (Tablas 2 y 3). Pueden ser necesarios tratamiento de rescate con glucocorticoides orales en cualquier nivel de tratamiento y en cualquier momento. Todo tratamiento debe de incluir: la educación al paciente y a su familia sobre el mismo, sobre las diferentes técnicas de inhalación y sobre la influencia de ciertos desencadenantes (alérgenos, tabaco, ejercicio) en el grado de control y la gravedad del asma bronquial.

Tabla 2. Tratamiento escalonado del asma bronquial según el control en niños de 0 a 5 años (adaptado de GEMA 2009)

Tratamiento	Medicación de control	Medicación de rescate
Escalón 1	Sin medicación de control	Broncodilatador de acción rápida a demanda
Escalón 2	GC inhalados dosis bajas o ARLT	
Escalón 3	GC inhalados dosis medias o GCI dosis baja + ARLT	
Escalón 4	GC inhalados dosis medias + ARLT	
Escalón 5	GC inhalados dosis altas + ARLT Si no control añadir: A β 2AAL	
Escalón 6	GC oral	

GCI, glucocorticoides, ARLT, antagonistas de los receptores de los leucotrienos o antileucotrienos; A β 2AAL, beta 2 agonistas de acción larga.

Tabla 3. Tratamiento escalonado del asma bronquial según el control en niños mayores de 5 años (adaptado de GEMA 2009)

Tratamiento	Medicación de control	Medicación de rescate
Escalón 1	Sin medicación de control	Broncodilatador de acción rápida a demanda
Escalón 2	GC inhalados dosis bajas o ARLT	
Escalón 3	GC inhalados dosis medias o GC inhalados dosis bajas + A β 2AAL o GC inhalados dosis bajas + ARLT	
Escalón 4	GC inhalados dosis medias + A β 2AAL o GC inhalados dosis media + ARLT	
Escalón 5	GCI dosis altas + A β 2AAL Si no control añadir: ARLT, teofilinas	
Escalón 6	GC oral Omalizumab	

GC, glucocorticoides, ARLT, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (o antileucotrienos); A β 2AAL, beta 2 agonistas de acción larga

3. Bibliografía recomendada

- 1) British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008) , «British Guideline on the Management of Asthma», Thorax 63 (Suppl 4).
- 2) Executive Committee GEMA 2009. (2010), «GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma) », J Investig Allergol Clin Immunol 20 (Suppl 1), pp.1-59.



CAPÍTULO X

El control del asma como objetivo (II): Optimización del tratamiento en el adulto

Carmen Segura Sánchez

Servicio de Alergología. Hospital universitario Virgen
Macarena. Sevilla.

El objetivo fundamental del tratamiento del asma, según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009), consiste en alcanzar el control de la enfermedad y mantenerlo¹, ya que ello implica acercarse a la normalidad en la calidad de vida relacionada con la salud². Sin embargo lo habitual es que este objetivo no se logre en un número elevado de pacientes. Un estudio de González-Barcala et al³, realizado en el ámbito de la Atención Primaria sobre una muestra de 2.159 asmáticos, mostró que el 64% de ellos estaba mal controlado.

Los factores que se asocian a un control deficiente son los siguientes: diagnósticos erróneos, pautas terapéuticas incorrectas, incumplimiento terapéutico, presencia de co-morbilidades, exposición continua a agravantes y por último la propia gravedad de la enfermedad (asma de control difícil).

Tenemos que tener en cuenta, que el control es un elemento independiente de la gravedad de la enfermedad, aunque ambos conceptos están estrechamente relacionados⁴.

La minimización de la expresión clínica que define el control debe tener en cuenta dos aspectos fundamentales de la patología: por una parte, las manifestaciones de la enfermedad presente en el día a día del paciente (control actual), y por otra, sus consecuencias futuras (riesgo futuro)^{1,5}. En la siguiente tabla se exponen el control de las manifestaciones presentes y futuras.

Manifestaciones presentes	Manifestaciones futuras
Control	
<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de prevenir síntomas continuos, diurnos o nocturnos, y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas. • Mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de niveles normales, o al menos la minimización de su variabilidad. • Ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo la actividad familiar, social, laboral, escolar, sin olvidar el ejercicio físico. • Satisfacción de las expectativas del paciente y su familia en relación con los cuidados que recibe. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de exacerbaciones o al menos de exacerbaciones graves, evitando las visitas no programadas, las visitas a los servicios de urgencias y las hospitalizaciones. • Prevenir la aparición de una pérdida progresiva de función pulmonar. • Prescripción de una farmacoterapia óptima, con nulos o mínimos efectos adversos.

Teniendo en cuenta el concepto de control, es fácil comprender que no disponemos de ninguna prueba de imagen que, por sí sola, sea capaz de abarcar el control actual y el riesgo futuro.

Sin duda, la herramienta fundamental para evaluar el control es la visita médica regular de seguimiento. En esta visita evaluaremos la presencia de síntomas y se objetivarán los signos de actividad de la enfermedad, la presencia de exacerbaciones y visitas a urgencias, la influencia de la enfermedad en la vida diaria y la actividad del paciente, la presencia de posibles efectos adversos del tratamiento y, por último, y no por ello menos importante, el cumplimiento terapéutico, incluyendo un recordatorio del plan de autocuidados y acciones ante la descompensación de la enfermedad.

1. Herramientas de medición del control

1.1. Cuestionarios estandarizados

En la siguiente tabla se recogen los cuestionarios más importantes, fáciles de cumplimentar para el paciente en poco tiempo.

CUESTIONARIOS VALIDADOS PARA VALORACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA
• Cuestionario de Control del Asma (ACQ). Juniper EF, et al. Eur Respir J. 1999; 14: 902-907.
• Test de Control del Asma (ACT). Nathan RA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:59-65.
• Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ). Vollmer W, et al. Am J Rev Respir Crit Care Med. 1999; 160: 1647-1652.
• Asthma Control and Communication Instrument: a clinical tool developed for ethnically diverse populations. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122:936-943.
• Asthma Utility Index (AUI). Togías A, et al. Chest. 1998; 114(4): 998-1007.
• Asthma Control Scoring System. Boulet LP, et al. Chest 2002; 122(6): 2217-2223.
• Rules of Two Questionnaire. Wallenstein GV, et al. Curr Med Res Opin. 2007; 23(2): 369-377.

Las ventajas de estos cuestionarios en el mundo de la investigación clínica, en el que el paciente es sometido a todo tipo de controles exhaustivos, son indiscutibles. No obstante, su uso en la práctica clínica habitual es más controvertible, puesto que, entre otras carencias, no

recogen información sobre aspectos básicos como la cumplimentación (salvo el Asthma Control and Communication Instrument⁶), los efectos adversos, la tolerancia al ejercicio, etc., trivializando de alguna forma el proceder clínico. A pesar de que las carencias son evidentes, los test pueden ser una buena forma antes de empezar la entrevista clínica.

Otro de los problemas que presentan los cuestionarios es que no evalúan riesgo futuro. Diversos estudios han demostrado que el ajuste de la terapia en función del control mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes y reduce el riesgo de exacerbaciones^{7,8}.

1.2. Estudios de función pulmonar

La espirometría basal forzada es una de las medidas fundamentales de control de la enfermedad. Proporciona de forma objetiva y reproducible, una medida de la obstrucción al flujo aéreo, bien por cambios estructurales o por la contracción del músculo bronquial. Su correlación con la intensidad de los síntomas es baja⁹. De todos los parámetros el FEV₁ es el de mayor interés en el paciente asmático, es capaz por un lado de ajustar con mayor precisión el control actual¹⁰ y por otro lado, también es capaz de predecir el riesgo de futuras exacerbaciones¹¹.

La magnitud de la respuesta broncodilatadora se ha relacionado con la gravedad del asma o el riesgo de muerte por asma¹².

La determinación de los niveles de reactividad bronquial frente a distintos agonistas, como la metacolina¹³, parece tener capacidades predictivas para lograr un control adecuado y poder ajustar el tratamiento. Sin embargo, dado que es una técnica que requiere más logística y mayor seguridad hace poco probable su uso como herramienta de control.

1.3. Marcadores de actividad inflamatoria

La utilidad de los marcadores no invasivos de actividad inflamatoria en la medición del control del asma continúa siendo un tema de debate. El recuento de eosinófilos en muestras de esputo ha sido el primer marcador inflamatorio utilizado para guiar los requerimientos terapéuticos en pacientes con asma¹⁴, pero el tiempo requerido y la infraestructura necesaria, hacen que sea una técnica reservada para la asistencia terciaria y para la investigación.

Otro marcador sería la determinación de óxido nítrico en aire exhalado. A pesar de que es un buen marcador de respuesta al tratamiento con corticosteroides inhalados, un metaanálisis de estos estudios concluye que su papel como guía de los requerimientos no es superior a la simple valoración tradicional de la intensidad de los síntomas¹⁵.

Por tanto, al ser el asma una enfermedad crónica, debemos obtener de las intervenciones terapéuticas que se realizan el mejor resultado para alcanzar y mantener el control de la enfermedad, todo ello con la mínima cantidad de medicación necesaria y con los menos efectos secundarios. El control incluye, como hemos apuntado antes, una estrategia basada en dar un tratamiento óptimo, ajustado en función de las necesidades de cada paciente, para conseguir evitar los síntomas por asma, usar la medicación de rescate lo menos posible, mantener una capacidad de ejercicio normal, no tener limitaciones en la calidad de vida, y tener una función pulmonar lo más cercana a la normalidad posible. Además, también forman parte del correcto control la supervisión y educación del paciente con asma, así como la valoración del riesgo futuro mediante la prevención de agudizaciones, la minimización de la pérdida de función pulmonar y la ausencia de efectos adversos atribuibles a la medicación.

Para un adecuado manejo del asma se recomienda considerar cuatro componentes esenciales:

1. Evaluación y monitorización mediante test objetivos, historia clínica y examen físico para diagnosticar y evaluar las características, gravedad y control del asma.
2. Educación del paciente.
3. Control de factores ambientales y comorbilidades que afecten el asma.
4. Terapia farmacológica.

2. Monitorización de los Síntomas

La revisión de los síntomas del asma debe basarse en las últimas 2 a 4 semanas ya que el recuerdo de los pacientes disminuye con el tiempo. La evaluación de los síntomas debe incluir 4 aspectos:

- Síntomas diurnos.
- Síntomas nocturnos o despertar por asma.
- Frecuencia de uso de b2 agonistas de acción corta.
- Capacidad de realizar actividades habituales.

PREGUNTAS SIMPLES PARA EVALUAR EL CONTROL DEL ASMA

Preguntar al paciente:

- ❖ ¿Ha despertado por asma durante la noche o al amanecer?
- ❖ ¿Ha necesitado usar más medicamento de rescate que lo usual?
- ❖ ¿Ha tenido alguna consulta de urgencia por su asma?
- ❖ ¿Está realizando sus actividades usuales normalmente?
- ❖ ¿Ha disminuido su PEF bajo el valor de alerta?

Acciones a Considerar:

- ❖ Evaluar si el paciente toma sus medicamentos como ha sido indicado.
- ❖ Evaluar la técnica de inhalación.
- ❖ Evaluar la función pulmonar mediante una espirometría y comparar con resultados previos.
- ❖ Ajustar el tratamiento según sea necesario.

3. Manejo basado en el Nivel de Control

Cada paciente se asigna a uno de 5 pasos de tratamiento dependiendo de su nivel actual de control del asma y el tratamiento se ajusta constantemente según los cambios en el control del asma que experimente el paciente.

Pasos de tratamiento

				
Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	Paso 5
Educación				
Control Ambiental				
β2AAC según necesidad	β2 agonistas acción rápida según necesidad			
Opciones Controladores	Selección 1	Selección 1	Agregue 1 o más	Agregue 1 o ambos
	CI dosis bajas	CI dosis bajas más β2 AAL	CI dosis media o altas más β2 AAL	Corticoides orales (menor dosis)
	Anti leucotrienos	CI dosis media o altas CI dosis bajas	Anti leucotrienos Teofilina liberación sostenida	Terapia Anti IgE
		más antileucotrieno CI dosis bajas más teofilina liberación sostenida		

Cada paso representa opciones de tratamiento que aunque no son de eficacia idéntica, son alternativas para lograr el control del asma.

Los pasos 1 a 5 representan opciones de eficacia creciente, excepto en el paso 5 donde la disponibilidad y la seguridad influyen en la selección del tratamiento.

En la mayoría de los pacientes con asma persistente el tratamiento debe iniciarse en el paso 2. Si los síntomas de la consulta inicial sugieren que el asma está mal controlada el tratamiento debe iniciarse en el paso 3.

En todos los pasos de tratamiento se debe indicar un β_2 agonista de acción rápida para el alivio de los síntomas. Sin embargo el uso regular de medicamento de rescate es uno de los elementos que define el asma mal controlada e indica que hay que aumentar el tratamiento controlador. Para los pasos 2 hasta el 5 se dispone de una variedad de medicamentos controladores.

Paso 1: Medicamento de rescate según necesidad

Este paso de tratamiento se reserva para pacientes no tratados que sólo presentan síntomas diurnos ocasionales (que sólo ocurren < 2 veces a la semana, o menos frecuentes si son síntomas nocturnos) de corta duración (pocas horas), comparable a un asma controlada.

Se recomienda utilizar un β_2 agonista de acción rápida como medicamento aliviador (Evidencia A). Los anticolinérgicos son una alternativa aunque tienen un comienzo de acción más lento (evidencia A).

La actividad física es una causa importante de síntomas de asma y en algunos pacientes la única causa. Se recomienda el uso de un β_2 agonista de acción rápida previo al ejercicio o para tratar los síntomas. Un antagonista de los leucotrienos es una alternativa (Evidencia A).

Paso 2: Medicamento de rescate más un controlador

Los pasos 2 al 5 combinan un medicamento de rescate usado según necesidad más el tratamiento regular con medicamentos controladores. En el paso 2 se recomienda un corticoide inhalado (CI) en dosis bajas como el tratamiento controlador inicial para pacientes asmáticos de todas las edades (Evidencia A).

Los anti-leucotrienos son medicamentos controladores alternativos (Evidencia A), especialmente apropiados para pacientes que son incapaces o no desean utilizar CI, que tienen efectos adversos importantes o con rinitis alérgica concomitante (Evidencia C).

Otras opciones disponibles de medicamentos controladores, como las teofilinas de acción sostenida no se recomiendan en el paso 2 (Evidencia B).

Paso 3: Medicamento de rescate más uno o dos controladores

En el paso 3 la opción recomendada para adolescentes y adultos es combinar un CI en dosis baja con un β_2 de acción prolongada (β_2 AAL), ya sea en un único inhalador o en forma separada (Evidencia A). Debido al efecto aditivo de esta combinación, dosis bajas de CI suelen ser suficientes y se deben aumentar sólo si no se logra el control después de 3 a 4 meses (Evidencia A).

Si se selecciona una combinación de budesonida-formoterol, esta puede ser usada como medicamento de mantención y de rescate. Este esquema ha demostrado ser útil para reducir las exacerbaciones y mejorar el control del asma en adolescentes y adultos con dosis relativamente bajas de tratamiento (Evidencia A). Si esta estrategia puede ser utilizada con otras combinaciones de medicamentos controladores y aliviadores requiere mayor estudio.

Otra opción para adolescentes y adultos (pero recomendada en niños menores) es aumentar a la dosis de CI (Evidencia A). Se recomienda el uso de espaciadores para todos los pacientes que utilicen dosis moderadas o altas de CI para mejorar su llegada a las vías aéreas, reducir los efectos adversos orofaríngeos y reducir la absorción sistémica (Evidencia A).

Otra opción en el paso 3 es combinar dosis bajas de CI con un anti-leucotrieno (Evidencia A). Como alternativa, puede considerarse el uso de teofilina de acción sostenida en dosis bajas (Evidencia B).

Paso 4: Medicamento de rescate más dos o más controladores

La selección del tratamiento en el paso 4 depende de la selección previa en los pasos 2 y 3. El orden en que los medicamentos controladores deben ser agregados se basa en la eficacia relativa demostrada en estudios clínicos.

Los pacientes que no se controlan con el paso 3 de tratamiento deben ser referidos a un especialista para investigar diagnósticos alternativos y/o causas de asma de difícil manejo.

El tratamiento recomendado en el paso 4 es combinar dosis moderadas o altas de CI con β 2AAL (Evidencia A). El uso prolongado de CI en dosis altas se asocia con mayores efectos adversos.

Agregar un anti-leucotrieno al tratamiento con dosis moderadas a altas de CI ha demostrado cierto beneficio (Evidencia A), pero menor que el agregar β 2AAL (Evidencia A). Agregar teofilina de acción sostenida a dosis moderadas a altas de CI también puede ser beneficioso (Evidencia B).

Paso 5: Medicamento de rescate más opciones controladoras adicionales

Agregar corticoides orales a otros medicamentos controladores puede ser efectivo (Evidencia D) pero se asocia con mayores efectos adversos (Evidencia A), y debe considerarse sólo para pacientes que permanecen con mal control del asma con el paso 4 de tratamiento y que presentan limitación en sus actividades diarias y frecuentes exacerbaciones.

Agregar tratamiento anti IgE a otros medicamentos controladores ha demostrado que mejora el control del asma alérgica cuando esto no se ha logrado con otras opciones incluyendo altas dosis de CI u orales (Evidencia A).

3. Referencias bibliograficas

- 1) Guía española para el manejo del asma, GEMA 2009 (2009). Disponible en: <http://www.separ.es/doc/publicaciones/consensos/GEMA-2009.pdf>.
- 2) BATEMAN, E.D. *et al.* (2007), «The correlation between asthma control and health status: the GOAL study», *Eur Respir J.*29, pp. 56-62.
- 3) GONZÁLEZ BARCALA, F.J. *et al.* (2010), «Factors Associated with Asthma Control in Primary Care Patients: The CHAS Study». *Arch Bronconeumol* 46 (7), pp. 358-63.
- 4) REDDEL, H.K. *et al.* (2009), «An Official American Thoracic Society/

- European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice», *Am J Respir Crit Care Med* 180, pp.59-99.
- 5) Expert Panel Report 3 (EPR-3) (2007), «Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary Report 2007». *J Allergy Clin Immunol* 120, pp. 94-138.
 - 6) PATINO, C.M. *et al.* (2008), « The Asthma Control and Communication Instrument: a clinical tool developed for ethnically diverse populations. », *J Allergy Clin Immunol* 122, pp. 936-943.
 - 7) BATEMAN, E.D. *et al.* (2004), « Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study.», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 836-844.
 - 8) SPENCER, S. *et al.* (2007), « Validation of a guideline-based composite outcome assessment tool for asthma control », *Respir Res* 8, pp. 26.
 - 9) SHINGO, S. *et al.* (2001), « Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. », *Eur Respir J.* 17, pp. 220-224.
 - 10) VEGA, J.M. *et al.* (2007), « Validation of the spanish versión of the Asthma Control Test (ACT). », *J Asthma.* 44, pp. 867-872.
 - 11) FUHLBRIGGE, A.L. *et al.* (2001), « FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. », *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 61-67.
 - 12) HANSEN EJVIND, F. *et al.* (1999), « Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. », *Am J Respir Crit Care Med* 159, pp. 1267-1271.
 - 13) SONT, J.K. *et al.* (1999), « Willems LNA, Bel EH, van Krieken JHJM, Vandenbroucke JP, Sterk PJ, and the AMPUL Study Group. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. », *Am J Respir Crit Care Med* 159, pp. 1043-1051.
 - 14) GREEN, R.H. *et al.* (2002), « Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial.», *Lancet* 360, pp. 1715-1721.
 - 15) PETSKEY, H.L. *et al.* (2008), « Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults.», *Cochrane Database Syst Rev.* CD005603.



CAPÍTULO XI

Enfoque general del paciente con alergia a alimentos

Luis Palacios Colóm

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

Los alimentos son sustancias altamente complejas con gran capacidad de provocar una respuesta en el sistema inmunológico. La reacción adversa a un alimento se define se define como cualquier respuesta clínica anormal atribuida a la ingesta, contacto o inhalación del alimento, derivado de este, o aditivo que lo contenga. La alergia a alimentos según la Academia europea es una reacción adversa, no tóxica, de mecanismo patogénico inmunológico demostrado.

Las reacciones adversas alimentarias pueden clasificarse en:

- **Tóxicas:** se producen en cualquier persona al ingerir la dosis necesaria para desencadenarla. Este tipo de reacciones pueden simular una hipersensibilidad alimenticia. Se deben a sustancias inherentes del alimento (como son la histamina, la tiramina en quesos curados...etc.), las intoxicaciones de origen vegetal , animal, micológico, las intoxicaciones por contaminación de origen químico (herbicidas, insecticidas, metales pesados...etc.) y las toxiinfecciones alimentarias ocasionadas por microorganismos que colonizan el alimento (protozoos, rickettsias, bacterias, virus...etc.).
- **Intolerancias alimentarias o Hipersensibilidad no alérgica:** son respuestas adversas a alimentos debidas a características fisiológicas del propio individuo en las que no se demuestra un mecanismo inmunológico. Se trata de alteraciones de tipo enzimático, con una base genética, como ocurre con la galactosemia (déficit de galactosa-1-fosfatouridiltransferasa), la intolerancia al alcohol (déficit de aldehído deshidrogenasa), el fabismo (déficit de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa) o la fenilcetonuria (déficit de fenilalanina hidroxilasa). En este grupo de reacciones se incluye la intolerancia farmacológica alimenticia debida a productos del alimento o que se añaden a él como ocurre con la cafeína, teína y teobromina. También hay alimentos que no las contienen pero son liberadores de este tipo de sustancias (pescados, chocolate, quesos, vinos, cerveza, embutidos, frutos secos).
- **Alergia a alimentos:** se trata de reacciones no toxicas y con mecanismo inmunológico demostrado. La mayoría de estas reacciones están producidas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IgE, se manifiestan a los pocos minutos de la ingestión del alimento y con un rango variable en cuanto a gravedad desde una reacción leve a un shock anafiláctico. Este tipo de reacciones IgE mediadas son las más frecuentes y las más profundamente

estudiadas. Las reacciones inmunológicas no IgE están aumentando, sobre todo las que afectan al aparato digestivo, las cuales generalmente precisan de un abordaje multidisciplinar (médicos de atención primaria, pediatras, digestólogos y alergólogos) para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

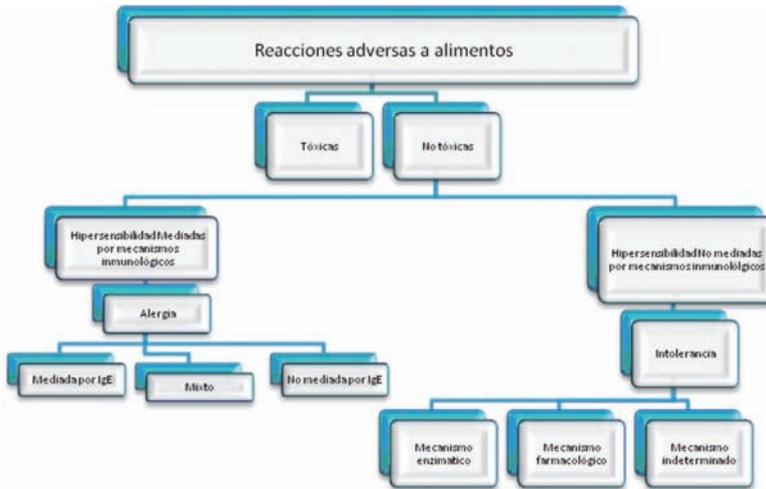


Figura 1: Clasificación de las reacciones adversas a alimentos según la EAACI. (Academia Europea de alergia e inmunología clínica).

La prevalencia de la alergia alimentaria varía según autores y zonas de estudio entre un 2% y un 10% de la población afectando tanto a niños como adultos. En general su frecuencia es difícil de precisar con exactitud pero todos los trabajos parecen indicar que se trata de una patología en aumento como ocurre con las enfermedades alérgicas en general. En poco más de un decenio se ha duplicado y ha pasado de un 3,6% en 1992 a un 7,4% en 2005. Los alimentos implicados varían según la población, factores genéticos, localización geográfica, hábitos alimenticios, edad, antecedentes atópicos y métodos de estudio. En niños los alimentos que se implican por orden de frecuencia son: leche, huevo, legumbres, pescado, frutas y frutos secos. En adultos, también por orden de frecuencia, son: frutas, frutos secos, pescados y marisco.

1. Patogenia

En cuanto a la patogenia de las alergias alimentarias la estructura que recibe el primer contacto con alérgenos alimentarios, el tracto gastrointestinal (TGI), juega un papel extremadamente importante como órgano inmunológico que es. El TGI de gran extensión, mantiene contacto con abundantes sustancias (proteínas alimentarias y microorganismos). Esto le va a permitir desarrollar sus dos funciones básicas: nutritiva e inmunológica. El TGI debe seleccionar los nutrientes esenciales para el organismo, pero es también el lugar donde se van a promover respuestas defensivas frente a agentes microbianos y donde se van a evitar reacciones inmunológicas frente a proteínas alimentarias y bacterias de la flora intestinal. El TGI forma parte de un sistema inmunológico de mucosas denominado tejido linfático asociado a las mucosas (MALT). El MALT consiste en una extensa red de células y productos celulares localizados en las superficies mucosas e interacciona con el ambiente exterior protegiéndonos de la entrada de sustancias extrañas potencialmente perjudiciales. Este sistema inmunitario, localizado en las superficies del organismo, forma parte de un sistema inmunológico general más extenso.

En el TGI, normalmente se produce la digestión de macromoléculas (como las proteínas alimentarias) que posteriormente son absorbidas. Varios estudios, sin embargo, indican que macromoléculas no digeridas podrían también traspasar la barrera intestinal como proteínas intactas, interaccionar con el sistema inmune intestinal local y ser transportadas a otros lugares del organismo. Este paso de proteínas intactas, denominado perabsorción, puede realizarse vía endocítica (con o sin receptores específicos) o vía paracelular. La entrada normal de macromoléculas en el TGI está regulada por las células M, que cubren las placas de Peyer (PP) y muestran el antígeno al tejido linfático subyacente. La perabsorción ocurre en limitadas ocasiones en condiciones normales y probablemente sea un factor importante en las funciones inmunorreguladoras del TGI. La absorción de macromoléculas en los recién nacidos, por ejemplo, incluye proteínas maternas, como las inmunoglobulinas, y los factores de crecimiento, con importantes funciones fisiológicas beneficiosas. La cantidad de macromoléculas no digeridas que son absorbidas depende de factores genéticos, del consumo dietético, de la maduración de los procesos digestivos y de la presencia de alteraciones estructurales o funcionales en el TGI. Así, en los niños en los que la mucosa intestinal es aún inmadura y en los adultos cuya barrera intestinal esté deteriorada, es posible que el paso de proteínas sin digerir tenga consecuencias clínicas.

Del mismo modo, es conocido que la permeabilidad intestinal está aumentada en los pacientes con alergia alimentaria, lo que sugiere

que la absorción de antígenos alimentarios está aumentada en estos pacientes, y en algunos estudios se ha observado un aumento de la permeabilidad en pacientes con asma, lo que apoya la hipótesis de que una alteración general en el sistema mucoso podría facilitar enfermedades alérgicas, como el asma y la alergia alimentaria. La proteína intacta o sus péptidos son absorbidos a través de la barrera mucosa, donde interactúan con LB y LT directamente o a través de células presentadoras de antígeno (CPA) del TGI (macrófagos, células dendríticas y células epiteliales especializadas o células M). Las células participantes en estas interacciones determinarán si estas proteínas o sus péptidos serán reconocidas y procesadas, desencadenando una respuesta inmunológica, o si, por el contrario, habrá una ausencia de esta respuesta resultando en una tolerancia. En ambos supuestos se requiere un proceso inmunológico activo.

La mayoría de las proteínas absorbidas por el intestino delgado son presentadas a los LB y LT con la intermediación de moléculas MHC de clase II en ausencia de células dendríticas. En ausencia de señales coestimuladoras la activación del LT es inhibida.

Esto resultará en una respuesta inmunológica de tolerancia a la proteína ingerida. Las proteínas que escapan a la digestión alcanzan el íleon terminal y son procesadas por las células dendríticas tras su paso a través de las células M, con lo que el LT recibirá entonces señales de activación a través moléculas MHC de clase II, resultando en una activación inmunológica. En este punto, los LB y LT en el intestino delgado distal son activados en las PP y son preparados para viajar a través de los folículos linfoides por el sistema linfático y de ahí a la circulación general a través del conducto torácico.

La inmadurez del tracto gastrointestinal es importante en el desarrollo de la alergia alimentaria en la edad temprana, como lo sugiere el hecho de que la introducción de alimentos sólidos en los lactantes aumenta la producción de IgE y el riesgo de reacciones inmunitarias adversas. También el déficit o el retraso en la producción de IgA aumenta el riesgo de atopia y se ha observado que, en niños con alergia alimentaria, existe una relación inversa entre la IgE sérica y las células productoras de IgA en la mucosa yeyunal.

La alergia alimentaria puede clasificarse en función del mecanismo inmunológico involucrado en su patogenia:

- Mediada por la IgE, que da lugar a reacciones de hipersensibilidad del tipo I, como síndrome de alergia oral, urticaria aguda/angioedema, rinoconjuntivitis, broncoespasmo, vómitos, diarrea, hipotensión...

- No mediada por IgE, dando lugar a enfermedades, como la enterocolitis/proctitis inducida por proteínas de la dieta, enfermedad celíaca y dermatitis herpetiforme.
- Mixta (en la que participan los 2 mecanismos anteriores), como sería el caso de la esofagitis o gastroenteritis eosinofílica alérgica, dermatitis atópica y asma alérgica.

2. Alérgenos alimentarios

Los alérgenos alimentarios se definen como aquellos componentes específicos de los alimentos, generalmente proteínas o glicoproteínas hidrosolubles, con un peso molecular entre 10 y 70 kDa, reconocibles por el sistema inmune. Los alérgenos alimentarios deben presentarse de una forma abundante en el alimento y comportarse de forma estable siendo resistentes al calor, ácidos, enzimas digestivas y proteasas para poder ser reconocidos a pesar de la cocción, elaboración y la digestión del alimento. Un alérgeno mayor se define como aquel que fija IgE en, al menos, el 50% de los sueros de pacientes sensibilizados a un alimento. Los grupos de aminoácidos de las proteínas alergénicas que se unen a los anticuerpos de tipo IgE se denominan epítomos de unión a anticuerpos IgE.

2.1. Alérgenos de origen animal

Los alimentos de origen animal constituyen una importante fuente de elementos indispensables para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento del organismo. Tienen un elevado valor nutricional con cantidades importantes de vitaminas del complejo B, en particular de vitamina B12, que se encuentra sólo en estos alimentos, de vitamina D y de retinol; de minerales como el calcio, fósforo, hierro y cinc; y de proteínas con un alto valor biológico, pues poseen todos los aminoácidos esenciales para el hombre. Sin embargo, estas proteínas son una fuente de potenciales alérgenos para los individuos atópicos, responsables de una respuesta IgE específica capaz de producir numerosas reacciones alérgicas. Los alérgenos mayoritarios identificados en los alimentos son glicoproteínas hidrosolubles, con una masa molecular que oscila entre 10 y 90 kDa, muchos de los cuales permanecen estables frente al calor, el medio ácido y las proteasas.

Los alérgenos alimentarios de origen animal más frecuentes son:

2.1.1. Leche de vaca: es el alérgeno más frecuentemente implicado en la alergia alimentaria infantil. Las fracciones proteicas mas

sensibilizantes son: α -lactoalbumina, β -lactoglobulina, seroalbúmina, caseína y gammaglobulina. Entre las leches de vaca, cabra y yegua existe reactividad cruzada probablemente debido a la caseína.

2.1.2. Huevo de gallina: es el segundo alimento en orden de frecuencia en cuanto a alergia alimentaria en niños. Los componentes mayoritarios son: ovoalbúmina, ovomucoide, ovotransferrina que son los alérgenos mayores y ovomucina y lisozima. Puede existir reactividad cruzada entre huevos de distintas aves y entre el huevo y las plumas.

2.1.3. Pescados: es la primera causa de alergia alimentaria de origen animal en adultos. El bacalao es el pescado más implicado en las reacciones alérgicas, siendo frecuente la reactividad cruzada con atún, lenguado y anguila, con tolerancia de otras especies como merluza, salmón, sardina y anchoa. Sus proteínas alergénicas suelen ser muy termolábiles.

2.1.4. Marisco: incluye a moluscos y crustáceos. El alimento que se implica con más frecuencia es la gamba. Dentro de los cefalópodos destaca el pulpo que presenta reactividad cruzada con el calamar, la sepia y el mejillón.

2.2. Alérgenos de origen vegetal

La alergia a los alimentos de origen vegetal, además de ser una de las causas más frecuente de alergia alimentaria ha sido, en los últimos años, el foco de atención primordial en los estudios dedicados, tanto al conocimiento de los alérgenos, como de sus características físico-químicas, los procesos de reactividad cruzada y, definitivamente, los estudios sobre tratamiento de la alergia alimentaria. La implicación de los vegetales en la alergia está relacionada con la presencia de estos alimentos en la dieta habitual, donde el consumo de frutas, verduras, cereales, legumbres, frutos secos y especias constituye la dieta básica habitual en la mayoría de países y culturas.

2.2.1. Frutas.

Son los alimentos que con más frecuencia sensibilizan a los adultos. El melocotón es el más implicado, predominando los síntomas orales y leves aunque también se asocia a reacciones graves. Entre las frutas existen importantes fenómenos de reactividad cruzada.

Familia	Alimento
<i>Actinidiaceae</i>	Kiwi
<i>Amaryllidaceae</i>	Ajo, cebolla
<i>Anacardiaceae</i>	Mango, pistacho, anacardo, marañón
<i>Anonaceae</i>	Chirimoya
<i>Arecaeae</i>	Coco, dátil
<i>Brassicaceae</i>	Brécol, col, col de bruselas, coliflor, brócoli, mostaza, nabo, rábano, apio
<i>Bromeliaceae</i>	Piña
<i>Caricaceae</i>	Papaya
<i>Chenopodiaceae</i>	Espinaca, remolacha y acelga
<i>Corylaceae</i>	Avellana
<i>Compositae</i>	Lechuga, endivia, alcachofa
<i>Cucurbitaceae</i>	Calabaza, melón, pepino, sandía
<i>Graminae</i>	Arroz, avena, cebada, centeno, maíz, trigo
<i>Junglandaceae</i>	Nuez, pacana
<i>Lamiaceae</i>	Albahaca, mejorana, orégano, tomillo
<i>Lauraceae</i>	Aguacate, laurel, comino y canela
<i>Leguminoseae</i>	Alubia, cacahuete, algarroba, goma arábica, guisante, lenteja, soja, tragacanto
<i>Liliaceae</i>	Espárrago, puerro
<i>Moraceae</i>	Higo, mora, zarzamora
<i>Musaceae</i>	Plátano, banana
<i>Myristicaceae</i>	Nuez moscada
<i>Myrtaceae</i>	Clavo, granada
<i>Pedaliaceae</i>	Sésamo
<i>Pinaceae</i>	Piñón
<i>Rosaceae</i>	Albaricoque, almendra, cereza, ciruela, fresa, manzana, melocotón, nectarina, pera
<i>Rutaceae</i>	Lima, limón, mandarina, pomelo, naranja
<i>Sapindaceae</i>	Litchi
<i>Solanaceae</i>	Berenjena, patata, pimiento, tomate, paprika
<i>Umbelliferae/ Apiaceae</i>	Anís, apio, cilantro, hinojo, zanahoria, perejil, eneldo, chirivía
<i>Vitaceae</i>	Uva, uvas pasas

Tabla 1: clasificación biológica de los alimentos de origen vegetal.

2.2.2. Verduras.

Es relativamente poco frecuente y se asocia a pacientes con sensibilización a pólenes y a frutas. Por su contenido en aminas vasoactivas es relativamente frecuente que produzcan síntomas pseudoalérgicos.

2.2.3. Cereales.

El trigo, junto con el maíz y el arroz, son los más consumidos y alergizantes. Entre los cereales existe una clara reactividad cruzada, así como entre harinas de cereales y polen, especialmente de gramíneas.

2.2.4. Frutos secos.

Los frutos secos más implicados cambian según la zona de estudio, siendo en España la almendra el fruto seco que con más frecuencia produce reacciones alérgicas frente al cacahuete en Estados Unidos. El cacahuete presenta con frecuencia reactividad cruzada con soja y guisante. La castaña puede tener reactividad cruzada con látex y frutas.

2.2.5. Legumbres.

En nuestro medio constituye la quinta causa de alergia alimentaria en niños, siendo la lenteja el alimento más implicado seguido del garbanzo. Presentan importante reactividad cruzada entre ellas. En Estados Unidos la soja es la leguminosa que con más frecuencia produce reacciones alérgicas.

3. Reactividad cruzada, concepto y síndromes

Una determinada IgE específica puede reconocer antígenos diferentes que compartan unos cuantos aminoácidos de su estructura. A este fenómeno se le denomina reactividad cruzada. En la alergia alimentaria con frecuencia la reactividad cruzada se traduce en pruebas positivas in vitro e in vivo respecto a grupos de alimentos que pueden, o no, presentar reacciones alérgicas. Además también existe reactividad cruzada entre grupos de especies que no tienen relación taxonómica entre sí. Se ha definido el término panalérgeno para definir estos antígenos. Los panalérgenos suelen ser proteínas conservadas a lo largo de la evolución y se han englobado en tres grupos: proteínas de defensa, proteínas del citoesqueleto y proteínas musculares con funciones relevantes dentro de las especies a las que pertenecen.

Este concepto de la reactividad cruzada ha motivado la aplicación de las técnicas de biología molecular durante las dos últimas décadas al campo de la alergología con el objeto de conseguir la identificación y el

análisis de muchas moléculas alergénicas facilitando su introducción con fines diagnósticos. Además, estos estudios han dado pie al desarrollo de chips “multialérgenos” capaces de analizar en un solo paso los complejos perfiles alergénicos de los pacientes.

Los síndromes de reactividad cruzada más frecuentes son:

3.1. Reactividad cruzada entre frutas, vegetales y pólenes

Los alérgenos de frutas y hortalizas son proteínas que cumplen funciones biológicas primordiales, están presentes en casi todos los tejidos vegetales (panalérgenos) y la gran mayoría están relacionadas con mecanismos de defensa vegetal (PRP). Entre ellas se encuentran: proteínas tipo taumatina, proteínas homologas de Bet v1 (localizadas en la familia Rosaceae o Apiaceae), proteínas transportadoras de lípidos (PTL, que son alérgenos mayores de rosáceas en España), profilinas (implicadas en alergia a melón y rosáceas en pacientes polínicos) y proteasas. Algunos de los síndromes más frecuentes:

- Síndrome polen-frutas.
- Síndrome abedul-rosáceas y gramíneas-rosáceas.
- Síndrome abedul-apio-zanahoria-artemisia y especias
- Síndrome abedul-manzana-zanahoria-patata-apio -melocoton-kiwi-avellana-nuez-albaricoque.
- Síndrome artemisia-frutossecos-rosáceas-crucíferas-leguminosas.
- Síndrome ambrosia-melón-plátano-sandía.
- Síndrome gramíneas-tomate-cacahuete-guisante-melon-calabaza-
acelga-rosáceas.

3.2. Reactividad cruzada entre antígenos de huevo y proteínas aviarias

Se observa en pacientes adultos en contacto con cualquier tipo de aves: desarrollan una sensibilización por inhalación a proteínas aviares por exposición repetida, en relación con la limpieza de jaulas, generalmente con síntomas de rinoconjuntivitis y asma. Por reactividad cruzada se produce una sensibilización a otras proteínas de origen aviar, especialmente al huevo, implicando clásicamente a la α -livetina (proteína de la yema) como el principal alérgeno responsable de este síndrome, denominado clásicamente “síndrome ave-huevo”. Con la ingesta de huevo y carnes de aves, especialmente pollo, aparecen síntomas cutáneos y digestivos. En los niños puede ocurrir al contrario,

que tras sensibilizarse por ingesta a proteínas de la yema, presenten síntomas respiratorios al inhalar proteínas de las plumas de las aves.

Alérgenos	Función	Alimentos	Otros
Homólogos de Bet v 1	Defensa PR-10	Apio, zanahoria, soja, cacahuete, frutos de rosáceas, patata, nuez, avellana	Pólenes de abedul y otras fagales
Profilinas	Unión a la actina	Frutas, verduras, frutos secos	Pólenes Látex
LTP	Defensa PR-14	Frutos de rosáceas, cereales, esparrago, uva, lechuga, castaña, col, nuez, avellana	Pólenes de olivo, plátano, parietaria, artemisia Látex
Quitinasas	Defensa PR-3	Frutos	Látex
Tropomiosinas	Contracción muscular	Mariscos (crustáceos, moluscos, cefalópodos)	Cucaracha, ácaros del polvo, Anisakis
Taumatinas	Defensa PR-5	Kiwi, manzana, cereza, uva, pimienta	Cupresáceas
Seroalbúminas de aves	Albúminas séricas	Huevo y carne de aves	Plumas de aves
Seroalbúminas de mamíferos	Albúminas séricas	Carne, leche y sangre de mamíferos	Epitelio de mamíferos
Albuminas 2S	Reserva	Frutos secos, especias, coles	
Globulinas 7S (viciquinas)	Reserva	Frutos secos, legumbres, especias	
Globulinas 11S (leguminosas)	Reserva	Frutos secos, legumbres, especias	
Parvalbuminas	Unión al calcio	Pescados, rana	

PR: proteínas de defensa; LTP: proteínas de transporte de lípidos.

Tabla 2: Resumen de las familias de alérgenos más importantes identificadas en la alergia a los alimentos, con mención de los alimentos y, en su caso, de otras fuentes alérgicas en las que se ha demostrado su presencia.

3.3. Reactividad cruzada entre marisco, ácaros e insectos

La alergia respiratoria a ácaros del polvo se asocia en ocasiones con alergia al marisco. La tropomiosina, importante panalérgeno entre invertebrados, parece ser la responsable de esta reactividad cruzada. La mejor estudiada es la de la gamba (Pen-a1) que interviene en la contracción muscular. También se ha encontrado en ácaros (Der-p10 y Der-f10) y cucarachas.

3.4. Reactividad cruzada entre látex y vegetales

Existe asociación entre la alergia a Látex y la sensibilización a diferentes alimentos como plátano, aguacate, kiwi, castaña, patata, tomate, mariscos, papaya, fruta de la pasión. Generalmente las manifestaciones clínicas con látex suelen preceder a las reacciones con la ingesta de alimentos aunque puede suceder al contrario. Los alérgenos responsables de esta reactividad cruzada son la quitinasas de clase 1, proteínas de defensa de las plantas ampliamente distribuidas, que poseen un dominio heveína N-terminal. La heveína es uno de los alérgenos principales del látex.

Otro síndrome de reactividad cruzada con clínica generalmente leve que implica al látex es el “síndrome polen-látex-frutas” en la que la 1,3-βglucanasa se ha postulado como el alérgeno responsable.

4. Manifestaciones clínicas

En el siguiente apartado se expondrán las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos clasificadas según su mecanismo inmunológico:

4.1. Hipersensibilidad IgE mediada

4.1.1 Síndrome de Alergia Oral

Se producen con mayor frecuencia por proteínas vegetales que presentan reactividad cruzada con aeroalérgenos. Se caracteriza por prurito y angioedema de labios, lengua, paladar, en ocasiones ótico y garganta de instauración inmediata, generalmente leve y autolimitado en minutos, tras la ingesta de frutas y vegetales.

4.1.2 Anafilaxia gastrointestinal

Consiste en la aparición de forma inmediata de síntomas digestivos, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea. Estos síntomas pueden evolucionar a la anafilaxia sistémica.

4.1.3 Síntomas respiratorios

Los síntomas respiratorios en general se suelen acompañar de síntomas cutáneos o gastrointestinales en el contexto de una anafilaxia sistémica. La rinoconjuntivitis aislada con muy poca frecuencia es el resultado de una alergia alimentaria. Los síntomas laríngeos como disfonía, sensación de cuerpo extraño faríngeo y edema laríngeo

ocurren con más frecuencia y pueden comprometer la vida del paciente. Los vapores de cocción de alimentos como marisco, legumbres, son en ocasiones responsables de la aparición de broncoespasmo, disnea y sibilancias en pacientes sensibles a estos alimentos.

4.1.4 Urticaria y Angioedema

La urticaria sola o acompañada de angioedema es la manifestación más frecuente de la alergia a alimentos. Los síntomas son muy variados, desde prurito local hasta urticaria generalizada con angioedema. Existe una forma de urticaria por alimentos, la urticaria aguda por contacto, casi exclusiva del entorno laboral, causada con más frecuencia contacto repetido con harinas, huevos, frutos secos, pescados, mariscos, frutas, verduras y leche. La urticaria, el exantema y el angioedema crónica rara vez están causados por alimentos.

4.1.5 Anafilaxia

Las reacciones anafilácticas inmediatas frente a alimentos cursan con afectación multiorgánica y constituyen la causa más frecuente de anafilaxia grave extrahospitalaria. Cuando aparecen síntomas de hipotensión, arritmias, colapso vascular y pérdida de conciencia definen el diagnóstico de shock anafiláctico.

Existe un cuadro denominado anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos que aparece cuando un paciente sensibilizado a un alimento realiza ejercicio de más o menos intensidad en las siguientes 2-4 horas de haber ingerido el alimento. La confluencia de estos factores hace posible la aparición de síntomas que en ocasiones pueden llegar a producir anafilaxia. Si el paciente evita la ingesta del alimento en cuestión o el ejercicio tras la ingesta la reacción adversa no se manifiesta.

4.2. Hipersensibilidad mixta

4.2.1 Esofagitis Eosinofílica Alérgica y Gastroenteritis Eosinofílica Alérgica

Se caracterizan por la infiltración del tracto digestivo intraepitelial por eosinófilos demostrada por biopsia (>15 eosinófilos por campo) y en ocasiones con eosinofilia periférica que se muestra hasta en el 50% de los pacientes. La esofagitis se manifiesta predominantemente en varones jóvenes, sus síntomas principales son la disfagia, la imputación, vómitos, dolor torácico o epigástrico, pérdida del apetito, retraso del crecimiento en la infancia, reflujo gastroesofágico con

phmetría normal. Suele asociarse con frecuencia a la presencia de IgE específica a alimentos o inhalantes (prick test y/o RAST), pero prácticamente ningún paciente tiene clínica inmediata. Además las pruebas de parche con alimentos parecen mejorar la rentabilidad diagnóstica. Los resultados del estudio alergológico se correlacionan mal con la respuesta clínica por lo que deben interpretarse siempre con precaución. La resolución de los síntomas suele producirse entre las 3/8 semanas de la eliminación del alérgeno causante, los más habituales son la soja, leche de vaca, harinas, frutos secos y huevo.

4.2.2 Dermatitis Atópica

La dermatitis atópica y la alergia alimentaria están relacionadas pero la alergia a alimentos no es la causa de la dermatitis atópica. Algunos alimentos pueden exacerbar la dermatitis y es muy frecuente que en pacientes con dermatitis atópica exista sensibilización a alimentos. La sensibilización a alimentos debe ser evaluada mediante su correlación con la clínica tanto de forma inmediata como con dietas de evitación en casos de dermatitis moderada-grave ya que la existencia de IgE específica tiene muy poco valor predictivo positivo.

4.3. Hipersensibilidad no IgE mediada/mediada por células

4.3.1 Dermatitis de contacto

Se observa en ocasiones en manipuladores de pescados, marisco, carne y huevos crudos.

4.3.2 Colitis y Enterocolitis

Se trata de cuadros clínicos transitorios con síntomas gastrointestinales diversos como diarrea, vómitos, deshidratación e incluso shock hipovolémico en los casos más graves, con repercusión variable del estado nutricional. Son cuadros típicos pero no exclusivos del lactante y el alimento que se implica con más frecuencia es la leche de vaca. Cuadros similares se pueden producir por la ingesta de soja, huevo, arroz, pollo y pescado. Se diagnostica por la clínica, no se detecta IgE específica y la dieta de evitación es el tratamiento recomendado.

4.3.3 Enfermedad celiaca

Enteropatía cuya causa es una intolerancia a una porción del gluten, la gliadina, presente en el trigo, la cebada y el centeno. Se produce un síndrome de malabsorción junto con un retraso del crecimiento. Una historia clínica compatible, junto con un aumento de anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana recombinante de clase IgA, obligan

a realizar una biopsia duodeno-yeyunal para confirmar el diagnóstico. Una dieta estricta sin gluten hace desaparecer los síntomas clínicos así como normaliza la mucosa intestinal.

4.3.4 Dermatitis herpetiforme

Erupción cutánea lineal pruriginosa que se considera la variable cutánea de la enfermedad celiaca.

5. Diagnóstico general de la alergia alimentaria

El diagnóstico de la alergia alimentaria se basa en una historia clínica detallada que incluya síntomas, relación temporal con la ingesta del alimento, cantidad y presentación del alimento que desencadena los síntomas, tiempo transcurrido desde el último episodio, cofactores (ejercicio, fármacos...), medicación de rescate, asistencia médica.

Los **test cutáneos** basados siempre en una historia clínica compatible son la prueba de mayor rentabilidad aunque su valor predictivo positivo es pobre y sería aconsejable, salvo anafilaxia, acompañarlos de test de provocación oral. La ausencia de extractos bien caracterizados y estandarizados, además de inestables, hacen que en el caso de historia clínica sugestiva y Prick Test negativos sea necesaria la realización de Prick Prick, es decir test cutáneos con el alimento en fresco. Los test intradérmicos, la escarificación no han demostrado relevancia clínica y aumentan la probabilidad de reacciones adversas. La prueba de parche puede producir irritación inespecífica y requiere de experiencia para su interpretación.

La **determinación de IgE específica** (RAST, CAP-RAST o ELISA) debe considerarse una alternativa cuando existe riesgo de reacción adversa con los test cutáneos o no es posible su realización. Su sensibilidad, especificidad y valores predictivos varía mucho dependiendo del alimento en cuestión.

El **test de liberación de histamina** tiene una buena correlación con el RAST y los test cutáneos. Es una técnica muy laboriosa, que puede dar falsos positivos, y en la práctica se restringe su uso casi exclusivamente a investigación tras provocación.

La prueba clave para el diagnóstico de alergia alimentaria es el **Test de provocación controlada con alimentos**, salvo en el caso de

reacciones severas. Están indicadas en el caso de dietas de exclusión prolongadas y para evaluar la tolerancia a lo largo del tiempo. Debe realizarse por personal entrenado, en lugares adecuados, con una metodología estricta y siempre valorando un adecuado balance entre el riesgo y el beneficio para el paciente.

6. Bibliografía

- 1) HERNÁNDEZ, M.S., et al. (2007), «Alergia a Alimentos», en Miranda A (coord.), Manual de Alergología, Cap. 20, Málaga, pp. 440-457.
- 2) JAMES, J., et al. (2010), «Alergias Alimentarias», en Gramer L.C. (director) Patterson, Enfermedades Alérgicas, Séptima edición, Cap. 18, pp. 327-346.
- 3) JORRO, G., et al (2003), «Alergia Alimentaria», en Brasó J.V. y Jorro G. Manual de Alergia clínica, Barcelona, Masson, Cap. 26, pp. 395-418.
- 4) GUTIÉRREZ, D., et al. (2013), Manual práctico de Alergia Alimentaria, 1ª edición, Laboratorios Leti, S.L. Unipersonal.
- 5) SAN MIGUEL, M.M., et al (2007), «Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a alimentos», en Peláez A, Dávila I.J. (eds.), Tratado de Alergología, vol. 2, Majadahonda, Ergon, pp 789-806.
- 6) FERNÁNDEZ, M., et al (2007), «Alérgenos alimentarios», en Peláez A, Dávila I.J. (eds.), Tratado de Alergología, vol. 2, Majadahonda, Ergon, pp 808-829.
- 7) BLANCO, C., et al (2007), «Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos», en Peláez A, Dávila I.J. (eds.), Tratado de Alergología, vol. 2, Majadahonda, Ergon, pp 915-938.



CAPÍTULO XII

Nuevas perspectivas de tratamiento en la alergia a alimentos. Inducción de tolerancia para alimentos

José Fernando Florido López

Unidad de Alergología. Hospital Universitario San Cecilio.
Granada.

La alergia alimentos, entendida como la expresión clínica, consecuencia de una sensibilización a alimentos constituye un problema cuya incidencia y prevalencia están aumentando en los últimos años, debido sin duda a los avances diagnósticos, y sobretodo terapéuticos. En los estudios multicéntricos de ámbito nacional de la Sociedad Española de Alergología (Alergológica 92 y 2005) se encontraron prevalencias del 3,6% en 1992 y 7,4% en 2005 como el motivo de consulta por primera vez con el Alergólogo. En general, se estima que la prevalencia oscila entre el 2 y 10% de la población siendo más frecuente en niños. La alergia alimentos, comprende una variedad de reacciones adversas, inmunológicamente mediadas y que generalmente ocurren en individuos genéticamente predispuestos. No existe tratamiento definitivo y la única opción terapéutica hasta hace poco tiempo, era la evitación estricta del alimento implicado. Sin embargo, este enfoque es extremadamente difícil para los pacientes y sus familias, y requiere una vigilancia constante. La adherencia, es particularmente difícil con los alimentos que son ingredientes comunes y ubicuos, resultando en un alto riesgo de exposición accidental, o con alimentos que no están claramente incluidos en los etiquetados de los productos comerciales, mas aun cuando en los mismos participan varias fuentes de alimentos naturales o procesados, lo cual hace precisa la instauración de tratamiento sintomático con la ingesta accidental del alimento al que el paciente esta sensibilizado.

La historia natural de la alergia a alimentos en la infancia, suele ser favorable. La evolución apunta hacia la aparición espontanea de tolerancia a medio-largo plazo, con desaparición de la clínica para alimentos como la leche y el huevo.

En la alergia alimentaria, al periodo de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta alcanzar la tolerancia total, que suele acompañarse del descenso o la desaparición de los anticuerpos IgE específicos. Pero esta buena evolución no ocurre en todos los casos ni con todos los alimentos. En un periodo de 5 años alcanzan la tolerancia hasta el 83% de los alérgicos a leche de vaca y el 57% de los alérgicos al huevo, pero la alergia a otros alimentos como pescado, legumbres, mariscos y frutos secos tiende a mantenerse en el tiempo.

1. Estrategias terapéuticas en alergia a alimentos

Desde hace tiempo y a semejanza de lo que se realiza en alergia respiratoria, se ha intentado conseguir la desensibilización o la inducción de tolerancia en alergia a alimentos mediante procedimientos similares a la inmunoterapia con alérgenos inhalados. Las primeras experiencias utilizaron la vía subcutánea en pacientes alérgicos a cacahuete pero la aparición de reacciones sistémicas graves, e incluso alguna fatal durante los ensayos clínicos, aconsejaron evitar este procedimiento. Otras vías de administración de inmunoterapia como la vía sublingual, o epicutánea o la utilización de alérgenos recombinantes, naturales o modificados, también han sido ensayadas con mayor o menor éxito. En los últimos años, la opción que cuenta con más adeptos y que se está generalizando para el tratamiento sobretodo de la alergia a las proteínas de leche de vaca y huevo es la inducción de tolerancia oral específica o SOTI de sus siglas en ingles.

El objetivo de la SOTI es alterar la respuesta clínica a los alérgenos alimentarios para que el paciente se vuelva insensible o, preferentemente, tolerante a los alimentos específicos. Los distintas pautas empleadas, parecen sólo temporalmente “desensibilizar” o proteger a los pacientes, que requieren tratamiento continuo para mantener la eficacia. Otras terapias parecen inducir “tolerancia permanente” a los alérgenos alimentarios, donde los síntomas no se repetirán en una nueva exposición, incluso, después de un período largo de abstinencia. En cualquier caso, inmunoterapia vía oral (SOTI) es con la que mayor experiencia se cuenta y cuyos resultados son realmente esperanzadores para conseguir la ingesta de alimentos, en pacientes alérgicos, sin presentar ningún tipo de reacción adversa. Su utilidad ha sido ampliamente demostrada tanto en estudios observacionales como randomizados.

La justificación del uso de la vía oral es que la ingestión del antígeno resulta en una respuesta activa del sistema inmune, pero que no desencadena una reacción alérgica hacia ese antígeno (es decir, tolerancia oral). La tolerancia oral se cree que está mediada por la inducción de células T reguladoras con baja exposición de antígeno por dosis, o anergia de linfocitos o supresión con altas dosis de antígeno.

Los cambios inmunológicos humorales, semejantes a los de la inmunoterapia subcutánea con inhalantes, incluyen un aumento

gradual de los niveles séricos de anticuerpos específicos IgG4, e IgA específica en saliva. Además, un incremento inicial de los niveles séricos de IgE se observa en los primeros 12 meses, seguido por una disminución posterior. Aumento de células T reguladoras. La reactividad cutánea medida mediante Prick-Test y los niveles séricos de T helper de tipo 2 (Th2 tienden a disminuir gradualmente, mientras que el interferón (IFN)-gamma, aumenta en el transcurso de la SOTI. El procedimiento consiste en la administración oral del alérgeno alimentario causa de los síntomas comenzando por cantidades mínimas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la ración normal en la dieta. De este modo se establece una tolerancia inmunológica, reeducando el complejo mecanismo celular y serológico, del sistema inmune.

2. Procedimientos y pautas empleados

La mayoría de los autores emplean pautas lentas con incrementos semanales en consulta, u hospital de día. En pacientes con anafilaxia, la tendencia es a administrar las primeras cantidades, que resultan las más problemáticas, en régimen de ingreso hospitalario.

En la práctica, todos los autores, parten de un esquema prefijado en el que las cantidades del alimento se van fijando e individualizando en función de la tolerancia de la misma forma que en la inmunoterapia con alérgenos inhalantes. Las pautas tienden a individualizarse al considerar las circunstancias personales de los pacientes y los medios y recursos disponibles. La duración del procedimiento varía ampliamente desde las pautas rush con incrementos diarios, que se realizan en una semana a pautas convencionales con incrementos semanales de 2 a 4 meses de duración de media. En la tabla 1 se resumen algunos ejemplos de pacientes a los que se les realiza SOTI con leche y huevo y se señalan las características más relevantes de los procedimientos llevados a cabo.

Tabla 1

Estudio	Alimento	Sujetos	Duración /dosis alcanzada	Eficacia
Patriarca G, et al. Allergol Immunopathol (Madr) 1984; 12:275.	Leche(8)	n = 16 Edad: 5-55	100 mL /dia en 104 días	5/8
	Huevo (8)		120 gotas huevo batido en 90 días	6/8
Meglio P, et al. Allergy 2004; 59:980.	Leche	n = 21 Edad(5-10)	200 mL en 180 días	15/21 (71.4%)
Morisset M, et al. Eur Ann Allergy ClinImmunol 2007; 39:12.	Leche (57)	Edad: 2.2 años	semanas 250 mL/día	89 %
	Huevo(84)	Edad: 3.5 años	4 semanas yema 4 semanas clara	69 %
Longo G, et al. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:343.	Leche	n = 60 Edad (5-15)	10 días rush fase en Hospital. 150 mL /día durante un año	En un año 11 de 30 toleran 150 mL y 16 de 30 toleran de 5 a 150 mL
Burks AW, et al. NEJM 2012; 367:233.	Huevo	n = 55 Edad(5-11)	Doble ciego: 40 SOTI 15 Placebo. Prov. Oral a los 10 y 22 meses.	10 Meses; 55% 22 Meses: 75%

3. Inducción de tolerancia oral específica (SOTI) con Leche

Una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos que evaluaron la eficacia de la inmunoterapia oral con leche que se publicaron hasta mayo de 2011, encuentra que la probabilidad de desarrollar tolerancia total a la leche de vaca fue 10 veces mayor (IC 95%: 4,1 a 24,2) y parcial 5 veces mayor (95% IC: 1,2 a 24,5) en 218 niños a los que se le realizó SOTI en comparación con una dieta de eliminación leche. Los resultados fueron similares en los estudios observacionales.

A pesar de estos resultados alentadores, el procedimiento no está exento de riesgos, llegando a producirse algún tipo de reacción adversa en el 16 por ciento de las dosis, siendo el prurito oral y labial el síntoma más común, y en alguna ocasión también se han descrito la aparición de reacciones sistémicas. Un 36 por ciento de pacientes no fueron capaces de tolerar la SOTI debido a los brotes de dermatitis

atópica, urticaria, dolor abdominal o vómitos. Además, algunos niños experimentaron reacciones alérgicas a la dosificación, incluso estando en un régimen estable, en el contexto de ejercicio físico o infecciones. En la tabla 2 se muestra como ejemplo, la pauta utilizada para la inducción oral de tolerancia con leche en la Sección de Alergia del Hospital materno-infantil Gregorio Marañón de Madrid.

Metodología inducción oral tolerancia leche

	CONSULTA	DOMICILIO
Día 1 Semana 1	0,5 1cc 3cc 6cc de la dilución de 1cc de leche + 9 zumo	NO
Día 2	1 cc+2 cc	2 cc
Día 9 Semana 2	5 cc	5 cc
Día 16 Semana 3	10 cc	10 cc
Día 23 Semana 4	20 cc	20 cc
Día 30 Semana 5	40 cc	40 cc
Día 37 Semana 6	60 cc	60 cc
Día 44 Semana 7	100 cc	100 cc
Día 51 Semana 8	150 cc	150 cc
Día 58 Semana 9	200 cc	200 cc

Tabla 2

4. Inducción de tolerancia oral específica (SOTI) Huevo

Como con otros alimentos, parece ser eficaz en la mayoría de los pacientes en comparación con aquellos que siguen una dieta de eliminación estricta. A esta conclusión se llega, analizando los resultados de un ensayo aleatorio llevado a cabo por Burks y colab. en 55 niños y niñas alérgicos a huevo de 5 a 11 años (mediana de edad de 7 años) que recibieron bien la clara de huevo en polvo, dosis de mantenimiento de 2 g (n = 40) o placebo (n = 15) . Veintidós niños (55%) en el grupo activo, toleraron a los 10 meses, la prueba de provocación en comparación con ninguno en el grupo placebo subiendo el porcentaje de éxitos hasta el 75 por ciento de los niños que recibían huevo, en la prueba de provocación a los 22 meses.

Durante la inducción oral de tolerancia con huevo, no suelen presentarse eventos adversos graves, en el ensayo aleatorio descrito anteriormente, se registraron sobre todo síntomas de alergia leves, principalmente orofaríngeos, y especialmente en los primeros 10 meses de tratamiento.

La pauta utilizada para la inducción oral de tolerancia a huevo en la Sección de Alergia del Hospital materno-infantil Gregorio Marañón de Madrid se muestra en la tabla 3.

Metodología inducción oral tolerancia huevo

1º Día: Preparar 10 mg de huevo pasteurizado en 10 cc de zumo o batido:
 1cc (1 mg); 3 cc (3 mg); 9 cc (9 mg); 18 cc (18 mg).
 intervalos 30 minutos
 • 2º Día: 30 mg (3 cc de dilución 1gr en 100cc)

Semana	Consulta	Comida
2	60 mg (6 cc dilución 1 gr en 100cc)	60 mg
3	90 mg (9 cc dilución 1 gr en 100cc)	90 mg
4	180 mg (18 cc dilución 1 gr en 100cc)	180 mg
5	280 mg (100 dilución 1 gr en 4 cc)	280 mg
6	300 mg (2 cc dilución 1 gr en 4cc)	300 mg
7	1000 mg (4 cc dilución 1 gr en 400)	1000 mg
8	1500 mg (8 cc dilución 3 gr en 12 cc)	TORTILLA 1500 mg 2500 mg 4500 mg 6000 mg 8000 mg 10 gr
9	2500 mg (10 cc dilución 3 gr en 12 cc)	
10	4500 mg (18 cc dilución 6 gr en 24 cc)	
11	6000 mg (24 cc dilución 6 gr en 24 cc)	
12	8000 mg (32 cc dilución 10 gr en 40cc)	
13	10000 mg (10 cc dilución 10 gr en 40cc)	
	1 huevo	2 huevos

Tabla 3

5. Eficacia de la SOTI

La SOTI para la alergia alimentaria es eficaz en aproximadamente 50 a 75% de los pacientes tratados, ya sea al conseguir la curación total o bien al aumentar el umbral de reactividad hasta niveles que permitan una vida normal sin grandes restricciones dietéticas ni la aparición de reacciones alérgicas graves.

6. Seguridad de la inducción de tolerancia

Como se ha comentado con anterioridad, este procedimiento no está exento de riesgos, y es frecuente la aparición de reacciones adversas durante el mismo. Por tanto, su utilización está limitada a profesionales expertos en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas que estén en situación de ejercer un control médico adecuado.

Las reacciones adversas, varían en intensidad desde una leve molestia, sobre todo a nivel orofaríngeo, a reacciones graves que requirieron tratamiento y retirada del protocolo. Hasta ahora no se han descrito

reacciones graves que amenazan la vida o muertes. Aunque las reacciones se producen a lo largo de toda la desensibilización, son más frecuentes en las fases iniciales de escalada. Siendo más frecuentes con las pautas rush que utilizan incrementos muy rápidos de dosis en pocos días, y con la introducción de las primeras cantidades, aun siendo pequeñas, durante el desarrollo inicial del protocolo. La necesidad de repetir alguna dosis, junto con la aparición de enfermedades intercurrentes y la modificación del ritmo de aumentos, con cantidades intermedias menores de lo pautado por la aparición de síntomas, puede prolongar el tiempo prefijado inicialmente.

En todas las series revisadas, algunos pacientes se retiran del tratamiento, tras sufrircuadros graves repetidos. Sin embargo, no debe descartarse la posibilidad de reiniciar el protocolo con otro tipo de pauta.

En un porcentaje de pacientes, la inducción oral de tolerancia resulta imposible por la aparición de reacciones adversas repetidas. La identificación de estos pacientes que pueden ser resistentes a la desensibilización puede ser importante, ya que estos protocolos se están generalizando para su uso en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, estos pacientes, que a menudo desarrollan reacciones alérgicas graves, deberían ser excluidos de estos procedimientos. En los distintos estudios realizados parece ser que los niveles altos de IgE específica frente al alimento pueden identificar algunos de estos pacientes.

Con el objetivo de aumentar el número de pacientes candidatos a inducción de tolerancia con alimentos, se ha utilizado de forma previa, durante y un tiempo después del procedimiento, el tratamiento con Omalizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-IgE recombinante humanizado. Omalizumab disminuye o previene la respuesta alérgica provocada por las moléculas de IgE, mediante la unión a los dominios constantes de moléculas de IgE libre circulante, reduciendo la degranulación de mastocitos y basófilos en la exposición a alérgenos además de disminuir la presentación del alérgeno por las células dendríticas y consecuente disminución de la activación de células Th2.

7. Seguimiento

Una vez finalizado el procedimiento lo que hasta la fecha no queda claro es si la tolerancia se mantiene mientras el paciente continúa con la ingesta continuada del alimento, al igual que ocurre con la “desensibilización” a medicamentos pudiéndose perder la tolerancia en caso de interrumpir la ingestión y por tanto no se reflejarían cambios inmunológicos ni clínicos permanentes. Por otro lado, podría adquirirse un estado permanente de “tolerancia” clínica, con pérdida de reacción adversa al alimento con el que anteriormente se presentaba reacción alérgica.

En el caso de la inducción de tolerancia oral específica (SOTI) a alimentos, si bien no se producen cambios inmunológicos iniciales si ocurren a medio y largo plazo (12-18 meses) con descenso de la IgE específica medida por pruebas cutáneas e IgE sérica que, parecen mantenerse a largo plazo, durante años.

8. Conclusión

Las experiencias hasta la fecha han demostrado que la SOTI puede desensibilizar exitosamente un gran número de pacientes sin morbilidad o mortalidad. Los datos sobre el riesgo de acontecimientos que amenazan la vida, sin embargo, es limitada y es necesario un seguimiento a más largo plazo. Al final de todos los estudios, los pacientes pueden tolerar más cantidad de alimentos que al comienzo. Al menos, la SOTI reduce el riesgo de reacción grave con la ingestión accidental.

La desensibilización a un alimento al que el paciente era previamente alérgico puede mejorar considerablemente su calidad de vida, pero no está claro aún si la SOTI puede lograr la curación completa de la alergia alimentaria. Los pocos estudios que han examinado la “tolerancia” han demostrado que sólo una fracción de los pacientes la desarrollan y sólo cuando el período de evitación de alimentos después de la desensibilización exitosa es corto (generalmente <2 meses). Sin embargo, puede no ser necesario disponer de períodos muy largos de evitación, si el objetivo de la SOTI es añadir el alimento a la dieta, aunque lo sea en pequeñas cantidades.

Incluso sin alcanzar la tolerancia, la SOTI podría ofrecer un nuevo tratamiento razonable para los pacientes con alergia a los alimentos. En un futuro, los estudios, deben centrarse en el desarrollo de protocolos estandarizados y seguros, de fácil realización en la práctica clínica diaria. Estos protocolos tendrán que especificar los criterios de entrada específicos, dosis de tratamiento y su escalada, dosis de mantenimiento y seguimiento óptimo. Para los pacientes con enfermedad grave y alta IgE específica de alérgeno, la inclusión de anticuerpos anti-IgE monoclonales pueden ser útiles.

9. Bibliografía recomendada

- 1) SAMPSON, H.A. (2004), «Update on food allergy», *J Allergy Clin Immunol* 113, pp.805.
- 2) BOYCE, J.A., et al. (2010), «Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp.1105.
- 3) EIGENMANN, P.A., et al. (2008), «New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends», *Pediatr Allergy Immunol* 19 Suppl 19, pp. 26-39.
- 4) SICHERER, S.H., SAMPSON HA. (2009), «Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment», *Annu Rev Med* 60, pp. 261.
- 5) NOWAK-WEGRZYN, A., SAMPSON, H.A. (2011), «Future therapies for food allergies», *J Allergy Clin Immunol* 127, pp. 558.
- 6) BRO EK, J.L., et al. (2012), «Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis», *Clin Exp Allergy* 42, pp. 363.
- 7) NOWAK-WEGRZYN, A. (2007), «New perspectives for use of native and engineered recombinant food proteins in treatment of food allergy», *Immunol Allergy Clin North Am* 27, pp. 105.
- 8) BURKS A.W., et al. (2012), «Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children», *N Engl J Med* 367, pp. 233.
- 9) PATRIARCA C., et al. (1984), «Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food», *Allergol Immunopathol (Madr)* 12, pp. 275.

- 10) MORISSET, M., et al. (2007), «Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy», *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 39, pp.12.
- 11) LONGO, G., et al. (2008), «Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions», *J Allergy Clin Immunol* 121, pp. 343.
- 12) MEGLIO, P., et al. (2004), «A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy», *Allergy* 59, pp. 980.
- 13) ALONSO-LEBRERO, E., et al. (2007), «Manifestaciones clinicas de la alergia a alimentos mediada por IgE», en Pelaez Hernandez A., Davila Gonzalez I. (eds.), *Tratado de Alergología*, Madrid, Ergon, pp. 831-55.
- 14) ENRIQUE, E., et al. (2005), «Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract», *J Allergy Clin Immunol* 116, pp.1073-9.
- 15) GARCÍA RODRÍGUEZ, R., et al. (2011), «Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety», *Clin Exp Allergy* 41, pp. 1289.
- 16) LEUNG, D.Y., et al. (2003), «Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy», *N Engl J Med* 348, pp. 986.
- 17) KUEHR, J., et al. (2002), «Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis», *J Allergy Clin Immunol* 109, pp. 274.
- 18) KHORIATY, E., UMETSU, D.T. (2013), «Oral immunotherapy for food allergy: towards a new horizon», *Allergy Asthma Immunol Res.* 5(1), pp. 3-15.



CAPÍTULO XIII

¿Urticaria es sinónimo de alergia?

Manuel Alcántara Villar

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

La urticaria es una enfermedad de la piel caracterizada por la rápida aparición de lesiones cutáneas pruriginosas, edematosas, de contornos delimitados y con un halo eritematoso, generalmente evanescentes y cambiantes. Las lesiones típicas se denominan habones o ronchas y son la consecuencia de la vasodilatación y el edema de la dermis superficial.

Hasta en un 50% de los casos de urticaria puede acompañarse de angioedema (edema y vasodilatación a nivel de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo).

La urticaria es una enfermedad frecuente que puede afectar a uno de cuatro individuos de la población general. Puede aparecer en cualquier momento de la vida, si bien se ha observado una distribución bimodal con un pico entre los 0 y 9 años de edad y otro desde los 30 a los 40 años.

Se considera urticaria aguda cuando las lesiones tienen una duración inferior a 6 semanas y urticaria crónica cuando su duración es mayor. También se considera como urticaria crónica a los casos de urticaria intermitente que se repiten a lo largo de meses o años.

La urticaria suele ser un cuadro benigno, sin embargo, la calidad de vida de estos pacientes se encuentra enormemente afectada, lo cual motiva consultas frecuentes en urgencias y derivaciones al especialista (alergólogo/dermatólogo) en una búsqueda desesperada de posibles soluciones.

2. Etiología de la urticaria

Las causas que pueden producir un cuadro de urticaria son innumerables. Conocer las causas más frecuentes de urticaria, nos va permitir realizar un diagnóstico etiológico adecuado y por tanto, establecer el tratamiento preventivo adecuado, lo que resulta fundamental para evitar que el paciente sufra nuevos episodios de urticaria. No obstante, en un porcentaje alto de las urticarias tanto agudas como crónicas, no se puede establecer con exactitud la causa que desencadenó el proceso.

La alergia (reacción de hipersensibilidad tipo I o IgE mediada) es una causa frecuente de urticaria aguda, sin embargo debemos tener siempre presente que la presencia de Urticaria no es sinónimo de alergia, ya que un buen número de urticarias obedece a una causa no alérgica. Los alérgenos implicados suelen ser alimentos (leche, huevo, pescados, legumbres, frutas, frutos secos, mariscos etc), fármacos (penicilina, pirazonas etc), látex, veneno de himenópteros (abeja y avispas) o incluso neuroalérgenos (pólenes o epitelios) que pueden causar casos de urticaria de contacto en pacientes sensibilizados a los mismos. En la alergia a alimentos, hay que tener en cuenta, que con frecuencia, el alimento se ingiere de forma inadvertida en alimentos elaborados o manufacturados. Otro alérgeno que puede producir urticaria, por ingestión inadvertida, es el Anisakis, tras ingerir la larva al comer el pescado crudo o poco cocinado.

En ocasiones el desencadenante es un fármaco, pero el mecanismo responsable de la reacción no es una reacción IgE mediada, sino una alteración del metabolismo del ácido araquidónico (Aines, colorantes y conservantes) o una degranulación inespecífica de mastocitos (Contrastes radiológicos, opiáceos, polimixina B, curarínicos, antibióticos polianiónicos).

Son muchos los estímulos físicos pueden inducir la aparición de urticaria (urticarias físicas), siendo los más frecuentes: ***Dermografismo simple o urticaria facticia***. La reacción habonosa que aparece de forma transitoria tras la aplicación de una leve presión o fuerza en la piel. El prurito cutáneo suele preceder a la lesión que aumenta tras el rascado, por baño de agua caliente, ejercicio, emociones, zonas de roce y presión (toallas, etiquetas de ropa) y no se asocia a síntomas sistémicos. ***Urticaria por frío*** aparición de habones en zonas expuestas o en contacto con frío: agua, aire, bebidas, alimentos y objetos fríos. En más del 50% de los casos pueden asociarse manifestaciones sistémicas. ***Urticaria colinérgica*** Se caracteriza por la aparición de múltiples habones de pequeño tamaño (1 a 3 mm) en relación con exposición a calor, una situación emocional o un ejercicio físico intenso. ***Urticaria por presión*** Aparecen ronchas dolorosas y pruríticas cuatro a seis horas después de aplicar presión sobre la piel. Se localizan con mayor frecuencia en las plantas y las palmas (duración hasta de 48 horas). ***Urticaria solar***. Es una alteración rara ocasionada por la exposición breve a la luz solar (uno a tres minutos) en la que aparecen lesiones en áreas expuestas, y que por lo general duran de una a tres horas

El ejercicio también puede ser responsable de cuadros de urticaria, que suelen aparecer entre minutos y una hora después de iniciar el ejercicio o justo al finalizarlo. Mención especial, merece los casos de urticaria inducida por ejercicio dependiente de alimentos, en los que los pacientes suelen tolerar los alimentos a los que están sensibilizados, si no realizan ejercicio en las horas posteriores a su ingesta.

Cualquier proceso de origen infeccioso, puede ser responsable de un cuadro de urticaria, aunque la mayoría de los casos se deben a infecciones víricas. De hecho este tipo de infecciones, son la causa más frecuente de urticaria aguda en niños.

La rotura de quiste de equinococo durante la intervención quirúrgica o espontánea puede producir reacciones de urticaria y anafilaxia.

La urticaria crónica se puede asociar a anticuerpos antitiroideos en un 14% de los casos, aunque casi todos los pacientes que tienen estos anticuerpos antitiroideos suelen ser eutiroideos. Enfermedades como la tiroiditis, el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis o los procesos malignos también pueden ser causa de urticaria.

En la mayoría de los casos de urticaria crónica (hasta un 80%), no llegamos a conocer el origen, siendo clasificada como urticaria crónica idiopática. Recientemente se ha demostrado que un 40 a 50% de los pacientes diagnosticados de urticaria crónica idiopática padecen una urticaria crónica autoinmune.

Por último, es conocido que el estrés psicológico puede desencadenar o agravar la urticaria.

3. Enfoque diagnóstico del paciente con urticaria

3.1 Sospecha clínica

La sospecha clínica de urticaria se basa en la presencia de habones, lesión típica, que se caracteriza por un edema central de tamaño variable rodeado por una zona de eritema, presencia de prurito de intensidad variable y duración de minutos u horas (si la lesión persiste más de 24 horas debemos sospechar una vasculitis urticariana). Al mismo tiempo que desaparecen las lesiones, van apareciendo otras nuevas en otras partes del cuerpo (cambian de distribución), lo que

hace que los episodios puedan durar horas o días y la Urticaria en sí puede llegar a durar hasta meses o años. Las lesiones se blanquean con la digitopresión, pueden ser únicas o múltiples, de tamaño variable desde pocos milímetros hasta muchos centímetros, y pueden confluir formando grandes placas (Urticaria Gigante). Pueden ser generalizadas o localizadas como en la Urticaria por Contacto. En cuanto a los episodios, pueden ser únicos o múltiples tanto de presentación frecuente como intermitente.

Por lo general, los pacientes aunque se encuentran molestos por el picor y su aspecto, presentan un buen estado general sin síntomas sistémicos. Solo en casos muy severos pueden llegar a presentar sensación de malestar general. Contrariamente a lo que se cree es muy raro que la urticaria evolucione hacia la anafilaxia sistémica.

3.2 Diagnóstico etiológico

La historia clínica es la herramienta más útil para poder llegar a identificar la causa de una urticaria. Se ha demostrado que la historia clínica es no sólo primordial sino asimismo suficiente en la gran mayoría de casos. Por otra parte, en los diferentes consensos de expertos hay una clara tendencia a recomendar reducir las exploraciones de laboratorio en el abordaje diagnóstico de la urticaria. Por tanto, en general se debe proceder primero a una historia clínica exhaustiva (frecuencia, circunstancias de inicio, factores desencadenantes, el tiempo, el patrón de recurrencia y duración de los ataques), una exploración física y una exploración complementaria básica que ayude a descartar una enfermedad grave subyacente. Posteriormente, y siempre en función de la historia clínica se valorará la realización de pruebas adicionales.

Como **exploración complementaria básica**, resulta útil evaluar la velocidad de sedimentación y una fórmula leucocitaria con recuento de leucocitos y eosinófilos, ya que un aumento en la Velocidad de sedimentación globular sugeriría enfermedad sistémica subyacente (infección crónica, vasculitis, paraproteinemia etc), y una elevación en las cifras de eosinófilos, nos orientaría hacia una posible infección parasitaria o hacia ciertas reacciones inducidas por drogas. Un análisis de orina puede ayudar a detectar la presencia de infección del tracto urinario y afectación renal en las vasculitis.

La realización de **pruebas adicionales**, debe dirigirse en función de la duración (urticaria aguda y crónica) y los datos de la anamnesis (figuras 1 y 2)

En la mayoría de los casos de Urticaria, la historia clínica nos suele guiar hacia el posible factor desencadenante. Así, debemos preguntar por la exposición previa a alimentos, fármacos, picaduras de insectos, látex, contacto con aeroalergenos (pólenes o epitelios) o ingesta de pescado crudo o poco cocinado (alergia a *Anisakis simplex*). En estos casos, la rentabilidad diagnóstica de un estudio alergológico adecuado (pruebas cutáneas alérgicas, determinación de IgE específica y/o pruebas de provocación controlada) es muy elevada. Hay que tener en cuenta que las reacciones urticariales por alimentos o fármacos tienen generalmente una duración total inferior a 24 o 48 h y que la tolerancia posterior al agente sospechoso descartaría su implicación. Otros dato a indagar es la presencia de síntomas sistémicos asociados, como artromialgias, fiebre o síndrome constitucional, lo que puede guiar hacia una posible etiología infecciosa, enfermedad inflamatoria, neoplásica, etc. En urticarias de etiología infecciosa es típico atribuir; frecuentemente de forma errónea, la causa de la urticaria a algún fármaco administrado en el curso de la infección.

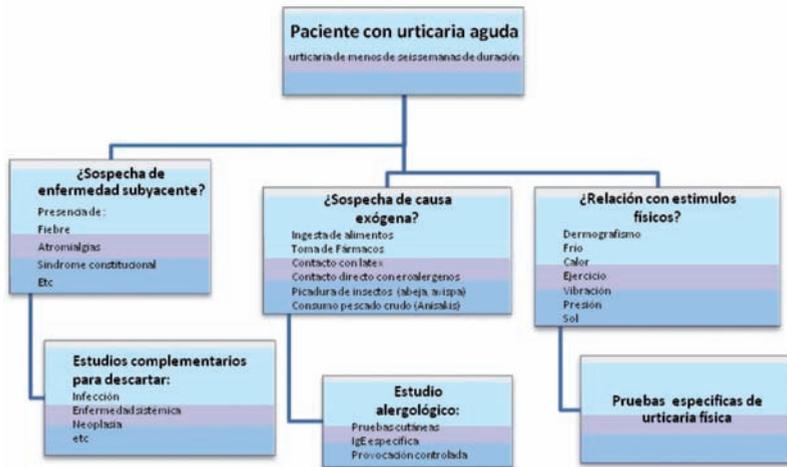


Figura 1: Algoritmo diagnóstico en casos de urticaria aguda

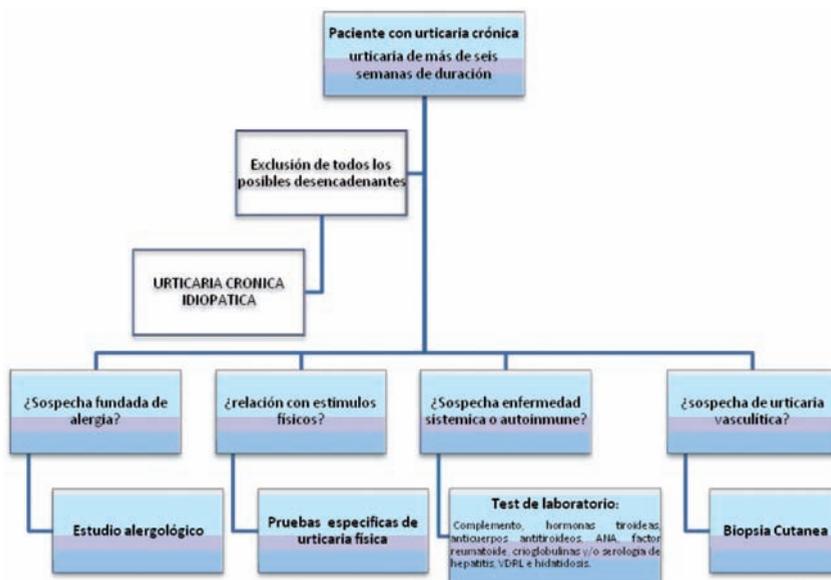


Figura 2: Algoritmo diagnóstico en casos de urticaria crónica.

Otros desencadenantes que exploraremos son los factores físicos (frío, calor, ejercicio, vibración, presión o exposición solar). La confirmación de estos como causa de la urticaria se realizará mediante pruebas específicas que se recogen en la tabla 1.

Urticaria física	Prueba específica de confirmación
Dermografismo	Presión moderada sobre la piel con un objeto no punzante
Urticaria por frío	Test del cubito de hielo
Urticaria colinérgica	Desencadenada por baño o ducha caliente o ejercicio
Angioedema vibratorio	Aplicación de un estímulo vibratorio
Urticaria retardada por presión	Aplicación de peso en antebrazo entre 3 y 5 kg durante 10-20 min
Urticaria solar	Exposición de la piel a diferentes longitudes de onda
Urticaria inducida por el ejercicio	Desencadenada por el ejercicio, pero no por calor
Urticaria acuagénica	Inmersión en agua o aplicación de toallas húmedas

Tabla 1: Pruebas diagnósticas en urticarias físicas.

En la mayoría de los casos de urticaria crónica (80%) no llegamos a poder establecer un diagnóstico etiológico, siendo clasificada como urticaria crónica idiopática.

Aunque a menudo, los pacientes con urticaria crónica son remitidos al alergólogo por la creencia de que los alimentos son los responsables del cuadro, sin embargo las reacciones alérgicas a los alimentos son una causa rara de urticaria, pudiendo excluirse esta posibilidad en base a una adecuada historia clínica. No obstante, la realización de pruebas cutáneas con una batería de aeroalergenos habituales y con los alimentos que el paciente sospecha como la causa de su urticaria, ayudaría a tranquilizar al paciente o sus padres en el caso de que se trate de un niño, lo que se suele traducir en una mejora del cuadro a largo plazo.

Los Tests de laboratorio, que pueden resultar útiles en el diagnóstico de la urticaria crónica, incluyen estudio de complemento, función tiroidea con títulos de anticuerpos antitiroideos, ANA, factor reumatoide. En algunos casos puede ser necesaria la serología de hepatitis B y C, VDRL y crioglobulinas. La serología de hidatidosis puede detectar un quiste hidatídico y debería formar parte del diagnóstico en cuadros de anafilaxia o urticaria aguda recidivante.

Cuando la historia clínica nos haga sospechar una urticaria por agentes físicos se debe estudiar la urticaria mediante las pruebas específicas anteriormente comentadas.

En la urticaria crónica autoinmune se puede realizar una prueba cutánea con suero autólogo, que consiste en la inyección intradérmica del propio suero del paciente obtenido durante uno de los brotes. Una reacción positiva se considera indicativa de la presencia de autoanticuerpos circulantes frente al receptor de alta afinidad del receptor de la IgE en los mastocitos (sensibilidad del 70% y especificidad del 80% cuando se compara con un test de activación de basófilos). Un resultado positivo se correlaciona con síntomas más graves pero no se asocia con una duración prolongada de la urticaria crónica. Igualmente se pueden detectar anticuerpos con actividad anti-receptor de la IgE o anti-IgE mediante ELISA o Western-Blot. Sin embargo, su interpretación y valor pronóstico es aún controvertido.

En algunos estudios se ha correlacionado la urticaria crónica con la infección de *Helicobacter pylori*. En estos casos estaría indicada la realización de la prueba del aliento y pruebas serológicas.

Las pruebas de provocación con aditivos están cayendo en desuso debido a una difícil estandarización de metodología e interpretación de los resultados y solo se realizarán si hay indicios fundados en la historia clínica.

El *Anisakis simplex* ha sido implicado con algunos casos de urticaria crónica. La realización de determinaciones seriadas de anticuerpos específicos parece aumentar la especificidad de los hallazgos positivos, ya que en algunas zonas de España hay un porcentaje elevado (hasta el 20%) de pacientes sensibilizados a este parásito.

Aunque no se ha establecido una clara asociación entre parasitemia y urticaria crónica, en pacientes con historia sugestiva (viaje a zonas endémicas) o eosinofilia inexplicable puede resultar útil realizar un estudio parasitológico de las heces o determinaciones serológicas.

La biopsia cutánea, puede resultar útil para descartar otras enfermedades cutáneas que pueden confundirse con la urticaria, tales como: La vaculitis urticariana (lesiones que duran más de 24 horas, en ocasiones púrpuricas, que pueden dejar pigmentación residual tras su resolución y que suelen asociarse a síntomas sistémicos), el eritema multiforme (típicas lesiones en diana), la urticaria pigmentosa o mastocitosis cutánea (pápula hiperpigmentada, signo de Darier positivo, aumento de mastocitos en la biopsia) o la dermatitis herpetiforme (lesiones simétricas que muestran depósitos de IgA en la biopsia con inmunofluorescencia directa).

4. Tratamiento

4.1 Tratamiento específico

El tratamiento específico va a depender de cuál sea la causa etiológica de la Urticaria:

- Si se consigue identificar un alérgeno responsable, el tratamiento se basará en la eliminación del agente al que el paciente está sensibilizado (alimentos, medicamentos, látex, etc) y de todos los compuestos que pudieren tener alguna relación química con la causa.
- Si la causa es un proceso infeccioso o parasitario, las medidas terapéuticas específicas para el mismo será el tratamiento ideal.

- Cuando la Urticaria está en relación a procesos orgánicos como las patologías del Tiroides, entonces el tratamiento adecuado de dicho proceso será la medida indicada.
- En el caso de urticaria por frío, el paciente debe evitar exposición al frío, practicar deportes de invierno, actividades acuáticas o ingerir alimento o bebidas frías. En la urticaria por roce o presión, se debe utilizar ropa, cinturones y calzado amplio.
- También puede ayudar el tratamiento del estrés.

4.2. Control de los síntomas

En la mayoría de los caso de urticaria el tratamiento se reduce al control de los síntomas, siendo los **antihistamínicos H1** la base del tratamiento. Tanto los antihistamínicos H1 de primera generación (clorfenamina, hidroxicina, difenhidramina etc) como los segunda generación (loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, ebastina, rupatadina, bilastina etc) han demostrado ser efectivos en el control de los síntomas: prurito, disminución del número, tamaño y duración de las lesiones y reducen la intensidad y la frecuencia de los episodios. Sin embargo, debemos evitar el uso de antihistamínicos H1 de primera generación, debido al mayor riesgo de efectos indeseables (sedación y retraso psicomotor) que suelen producir. Así pues, podemos afirmar que los antihistamínicos H1 de segunda generación son en la actualidad, los fármacos de elección en el tratamiento de la urticaria, tanto aguda como crónica. Recientemente se han publicado varios estudios, que sugieren la conveniencia de elevar hasta cuatro veces, la dosis de antihistamínicos H1 respecto a las dosis establecidas inicialmente para llegar a controlar de forma adecuada los síntomas de urticaria. En ciertas ocasiones, nos resultará muy efectivo asociar un antihistamínico de primera generación, como la hidroxicina por las noches a un antihistamínico de segunda generación, ya que, por su efecto sedativo, mejora el insomnio y la ansiedad.

Los **antihistamínicos anti-receptores H2** se han utilizado en el tratamiento de de la urticaria crónica resistente a tratamiento con antihistamínico, sin embargo, un metanálisis de los datos incluidos en la Biblioteca Cochrane, concluye que su uso carece de evidencia y que en el mejor de los casos pueden producir una mejoría ligera en casos aislados.

Los **Antagonistas de los receptores de leucotrienos** pueden ser útiles en combinación con antihistamínicos en un subgrupo de pacientes con urticaria crónica urticaria y particularmente en aquellos con respuestas adversas a AINES, urticaria retardada por presión o urticaria autoinmune.

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

En casos de urticaria crónica grave refractaria al tratamiento habitual se puede considerar el uso de **agentes inmunomoduladores o inmunosupresores**, tales como la ciclosporina y el omalizumab, de hecho, este último fármaco parece ser un abordaje terapéutico prometedor en la urticaria crónica refractaria al tratamiento habitual

En las figuras 3 y 4 se muestran los algoritmos de tratamiento en la urticaria crónica, recomendados por las principales guías clínicas.

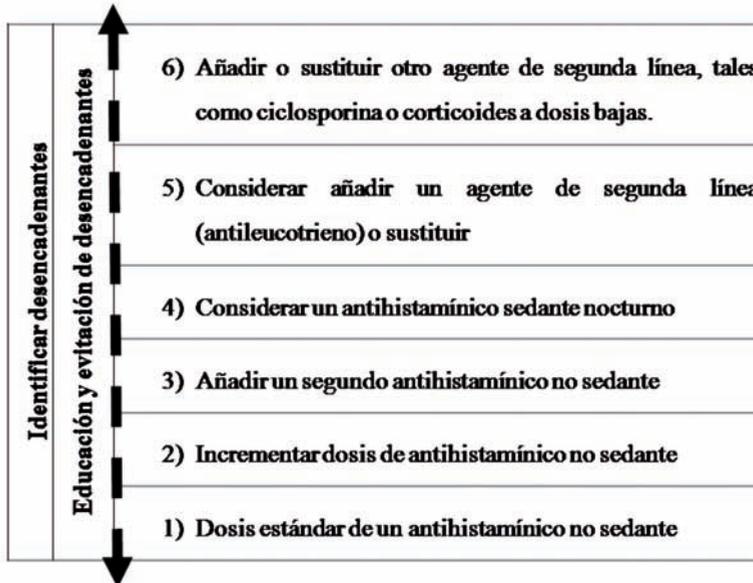


Figura 3: Plan general de actuación en la urticaria crónica (POWELL, R.J, et al. (2007), «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema», *Clinical and Experimental Allergy* 37, pp. 631-650)

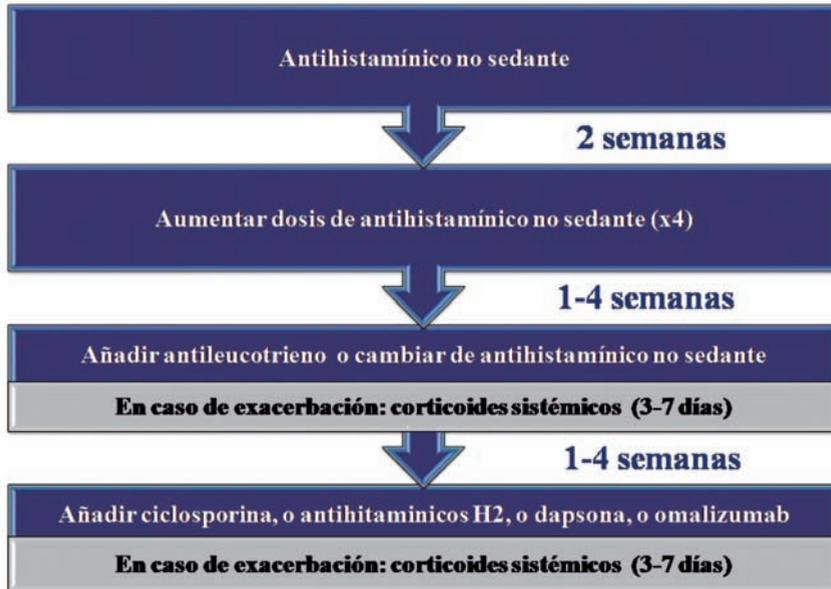


Figura 4: Plan de tratamiento de la urticaria crónica (ZUBERBIER, T., et al (2009), «EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria», *Allergy* 64, pp.1427-1443)

5. Bibliografía consultada

- 1) KAPLAN A.P. (2002), «Chronic urticaria and angioedema», *N Engl J Med* 346, pp.175-9.
- 2) SOTER, N.A. (1991), «Acute and chronic urticaria and angioedema», *J Am Acad Dermatol* 25, pp.146-154.
- 3) JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS, (2000), «The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema», *Ann Allergy Asthma Immunol* 85(6 Pt 2), pp.521-44.
- 4) GRATTAN, C. (2001), «Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema», *British Journal of Dermatology* 144, pp.708-714.
- 5) POWELL, R.J, et al. (2007), «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema», *Clinical and Experimental Allergy* 37, pp. 631-650

- 6) ZUBERBIER, T., et al (2009), «EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria», Allergy 64, pp.1427-1443.
- 7) MARCUS MAURER, M.D., et al. (2013) , « Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria», N Engl J Med 2013; 368:924-935



CAPÍTULO XIV

Abordaje clínico y terapéutico de la dermatitis atópica

María Pilar López Sáez

Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca. Murcia

1. Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria caracterizada por lesiones eccematosas, muy pruriginosas, de distribución característica según la edad, y que cursa de forma crónica o en brotes.

Es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y su prevalencia disminuye con la edad, aunque puede aparecer por primera vez en la edad adulta. La prevalencia mundial varía entre el 15-30% en niños y el 2-10 % en adultos, habiendo aumentado considerablemente su incidencia en las últimas décadas en los países desarrollados, en las clases sociales altas y en las grandes ciudades.

En niños, el 45% de los casos aparecen en los primeros 6 meses de vida, el 60 % durante el primer año, y el 85% antes de los 5 años de edad. La prevalencia en áreas rurales y en países no industrializados es significativamente menor.

Existen controversias al explicar las posibles causas del aumento de su incidencia. La mayor exposición a aeroalérgenos y la disminución de la lactancia materna y de las infecciones en la infancia podrían contribuir a dicho aumento.

El curso de la dermatitis atópica es variable. A pesar de su benignidad puede afectar considerablemente al sueño y a las actividades diarias. La mayoría de los pacientes sufren variaciones climatológicas, mejorando en verano.

Su etiología es multifactorial, interviniendo factores inmunológicos, genéticos y ambientales.

Puede ser el escalón inicial de la llamada “marcha atópica”, seguida de rinitis y asma alérgicas.

Hasta un 80 % de los casos de DA se asocia a rinoconjuntivitis y/o asma extrínsecas y un 16-25 % son intrínsecas, no asociadas a enfermedades atópicas y con niveles bajos de IgE (aunque éstas últimas podrían representar una fase de transición de la forma mediada por IgE, al menos en la infancia).

2. Etiopatogenia

La etiología y patogénesis de la DA no están claras. Diferentes factores, tanto inmunológicos como no inmunológicos, del propio paciente o ambientales, pueden desempeñar un papel importante en esta enfermedad.

2.1. Factores inmunológicos

En la DA existen alteraciones tanto del sistema inmune adquirido, específico (captura y presentación de antígenos a las células T y B, fundamentales en la inmunidad celular y humoral) como del innato (primera línea de defensa frente a los ataques ambientales, con una respuesta inmediata e inespecífica contra los patógenos).

Se han descrito numerosas anomalías en la inmunorregulación en pacientes con DA que podrían resultar de un desajuste en la vía de diferenciación de los linfocitos T a favor de los Th2, productores de IL-4, IL-5 e IL-13, que explicaría la producción de IgE, la eosinofilia, el infiltrado de los eosinófilos en los tejidos y la aparición de los receptores para IgE en las células de Langerhans (células de presentación antigénica que están presentes en la epidermis y dermis, y tienen como función la captación, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T). Dichas citocinas pueden detectarse, tanto en piel con lesiones como sin lesiones, en la fase aguda de la enfermedad. En la fase crónica se detecta predominantemente ITF, IL-5, IL-12 y GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocíticas). Se ha observado también una alteración en la respuesta a la sensibilidad retardada, un aumento de la susceptibilidad a determinadas infecciones por defectuosa generación de respuesta citotóxica por parte de los linfocitos T *in vitro* y una disminución de la capacidad de fagocitosis y quimiotaxis de neutrófilos.

La piel de la DA también se caracteriza por un descenso significativo en la expresión de péptidos antimicrobianos, lo que aumenta la susceptibilidad para sufrir infecciones bacterianas.

2.2. Factores no inmunológicos

2.2.1. Factores genéticos

Hay una clara evidencia de historia familiar en la DA, asociándose a un patrón autosómico dominante con expresividad variable. La afectación de los padres supone un factor de riesgo para padecer esta enfermedad, triplicándose la incidencia si los dos están afectados.

Se ha relacionado con varios locus en distintos cromosomas.

Así por ejemplo, se ha asociado con genes del locus 5q31-33, relacionado con citocinas dependientes de Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13) y con el aumento de IgE.

El gen de la filagrina (locus 1q21), que tiene un papel clave en la diferenciación epidérmica y en la función barrera, también se ha asociado de forma significativa a la DA. Las alteraciones en la función barrera son un factor determinante en el desarrollo de la DA, permitiendo la entrada de moléculas de alto peso molecular a través de la piel, tales como alérgenos, bacterias y virus.

El gen 11q13, que codifica una variante de la subunidad β de alta afinidad receptora de IgE, se ha asociado a padecer DA y asma, con niveles elevados de IgE.

El gen 14q11.2, que codifica la cinasa de los mastocitos, se ha encontrado en los pacientes con DA, no existiendo en otras enfermedades atópicas.

También se ha descrito una asociación entre el HLA DR4 y la DA, sobre todo la extrínseca.

2.2.2. Factores de exposición

- **Alérgenos.**

La DA se ha subdividido en extrínseca e intrínseca, en función de la sensibilización a diferentes alérgenos por un mecanismo de tipo I, mediado por IgE.

Se ha relacionado la gravedad de la DA con la concentración de ácaros en los domicilios de los pacientes afectados. Otros aeroalérgenos, como epitelios y pólenes, pueden contribuir a las exacerbaciones.

El papel de los alimentos en la DA es controvertido. No parece existir una relación directa entre la gravedad de la dermatitis y la presencia de una sensibilización alimentaria. Los alimentos que con más frecuencia son positivos en las pruebas cutáneas son los frutos secos, la leche de vaca y el huevo. Ante un resultado positivo en prueba cutánea y/o IgE específica sérica habría que valorar la relevancia clínica con una prueba de provocación doble ciego. La ingestión del alimento podría desencadenar un brote eccematoso o exacerbar una DA ya existente, así como provocar síntomas gastrointestinales y/o respiratorios.

- **Irritantes.**

El sudor es uno de los desencadenantes más frecuentes de la DA. Los tejidos de lana, algunos jabones y desinfectantes también pueden contribuir a las exacerbaciones.

Se ha demostrado que la exposición al humo del tabaco durante o después del embarazo constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas. Por el contrario, existe controversia acerca de la implicación de la polución atmosférica en el incremento de estas enfermedades.

- **Agentes microbianos.**

En el desarrollo de las enfermedades alérgicas parece ejercer un efecto protector la mayoría de las infecciones virales, donde se produce un aumento de ITF γ , con excepción de los virus respiratorio sincitial y Epstein Barr. No existe, sin embargo, una evidencia concluyente de su relación con las infecciones bacterianas, la vacunación infantil y el abuso de antibioterapia.

Es característico en la piel de la DA la colonización por *Staphylococcus aureus*, presente en el 90% de las lesiones cutáneas. Alrededor de un 50% de estos estafilococos son productores de exotoxinas (enterotoxina A, B y toxina del síndrome del shock tóxico tipo 1), que actúan como superantígenos y pueden provocar una activación marcada de los linfocitos T y de los macrófagos. Asimismo los antígenos estafilocócicos podrían inducir la secreción de citocinas con perfil de Th2 y un aumento de anticuerpos del tipo IgE. Dichas toxinas agravan y mantienen la cronicidad de las lesiones de DA e inducen una resistencia a los tratamientos con corticoides, reduciendo su eficacia. El *Pytirosporum orbiculare* también podría jugar un papel en la DA, contribuyendo a mantener las lesiones cutáneas.

- **Factores climáticos y estacionales.**

El clima húmedo y templado es beneficioso, favoreciendo la humidificación de la piel, a diferencia del aire seco y frío, que es perjudicial.

La dermatitis suele mejorar en verano, habiendo fases de agudización en primavera y otoño.

2.2.3. Factores psicológicos y emocionales

La dermatitis puede exacerbarse con el estrés. En los niños pueden influir situaciones tales como la escolarización, el nacimiento de hermanos y los problemas familiares.

La DA se asocia a una personalidad caracterizada por ansiedad, hiperactividad, agresividad y alteraciones del sueño.

3. Clínica

El cuadro clínico en la DA se presenta en el primer año de vida en un 60% de los casos y en un 85% antes de los 5 años de edad, observándose que sólo un tercio de los pacientes queda libre de lesiones durante la adolescencia.

Los factores que predicen un curso de la enfermedad más persistente son el inicio precoz y una mayor gravedad de la dermatitis, la asociación con la alergia respiratoria y los antecedentes familiares de DA.

El prurito es una característica fundamental en la DA, de forma que todos los cambios cutáneos que se producen son secundarios al rascado, provocado por éste.

Los principales desencadenantes del prurito son el calor, el sudor, la lana, los disolventes lipídicos (detergentes, jabones), el estrés emocional, las infecciones del tracto respiratorio superior, el alcohol y algunos alimentos.

El eccema de la DA es fundamentalmente una respuesta al rascado que desencadena el prurito. Su morfología puede variar constantemente según la evolución del proceso (agudo, subagudo o crónico).

No existe una única lesión cutánea patognomónica de la enfermedad que la pueda diferenciar de otras dermatitis. Se caracteriza por un polimorfismo lesional que incluye eritema, edema, pápulas, vesículas, costras, descamación y liquenificación.

Según la edad de aparición, la distribución y morfología de las lesiones, pueden distinguirse tres fases bien definidas de la DA:

3.1. Fase del lactante

Desde los 2 meses hasta los 2 años de vida. Suele iniciarse en las mejillas, respetando el triángulo nasolabial. En edad muy temprana puede ser difícil distinguirla de la dermatitis seborreica. También puede afectar a tronco, cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades. El área del pañal y los pliegues suelen estar libres de lesiones antes del año y medio de edad. Si existen lesiones en la zona del pañal suelen ser secundarias a una sobreinfección por *Candida*.

Se caracteriza por placas eritematosas y descamativas, con costras serohemáticas, intensamente pruriginosas, generalmente húmedas y exudativas, o de eccema agudo.

3.2. Fase infantil

Desde los 2 a los 12 años. Las lesiones ecematosas son de aspecto subagudo, con presencia de placas eritematosas, descamativas, con escoriaciones y liquenificación por el intenso prurito. Se localizan en pliegues de flexión antecubitales, poplíteos, muñecas, tobillos, cuello y cara, sobre todo las zonas perioral y periorbicular.

3.3. Fase del adulto

Desde la adolescencia en adelante. Generalmente, se encuentran antecedentes de DA en la infancia. Se caracteriza por liquenificación en los pliegues de flexión, con engrosamiento de la piel, xerosis, escoriaciones e intenso prurito, característicos del eccema crónico. Otras localizaciones frecuentes son las manos, párpados y cuello.

4. Diagnóstico

El diagnóstico de basa en la presencia de un conjunto de síntomas y signos clínicos, junto con datos de la historia personal y familiar, factores desencadenantes, serología y complicaciones de la propia enfermedad.

En 1980 Hanifin y Rajka establecieron los criterios diagnósticos mayores y menores de la DA, universalmente aceptados. Deben cumplirse, para el diagnóstico de la enfermedad, 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores, siendo necesario también excluir otras enfermedades que pueden simular una DA. (Tabla 1)

Existen controversias sobre la especificidad de los criterios menores, frecuentemente encontrados en los grupos control. En 1990, un grupo de trabajo del Reino Unido propuso unos criterios simplificados, posteriormente validados, y que ofrecen una mayor capacidad discriminatoria que los criterios originales de Hanifin y Rajka. (Tabla 2)

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka de la dermatitis atópica

Criterios mayores

- Prurito cutáneo
- Morfología y distribución típicas
- Dermatitis crónica o recurrente
- Historia familiar y/o personal de atopia

Criterios menores

- Xerosis cutánea
- Ictiosis, queratosis pilaris o hiperlinealidad palmar
- Palidez o eritema facial
- Pitiriasis alba
- Hiperpigmentación periorbitaria
- Pliegue infraorbitario de Dennie Morgan
- Queilítis
- Conjuntivitis recurrente
- Queratocono
- Catarata subcapsular anterior
- Pliegues en parte anterior del cuello
- Acentuación perifolicular
- Dermografismo blanco

Reactividad cutánea inmediata a alérgenos
Elevación de IgE total sérica
Aparición en edad temprana
Tendencia a las infecciones cutáneas e inmunidad celular alterada
Tendencia a dermatitis inespecíficas de pies y manos.
Eccema del pezón
Evolución clínica influida por factores ambientales y/o emocionales
Intolerancia a la lana y solventes lipídicos
Prurito al sudar
Intolerancia a alimentos

En las exacerbaciones agudas de la DA las lesiones son generalizadas y simétricas, mientras que en las fases subagudas y crónicas las lesiones suelen aparecer en áreas localizadas, tales como la dermatitis palmoplantar, dermatitis palpebral, eccema del pezón, queilitis y pitiriasis alba (resultado de la hipopigmentación postinflamatoria).

Algunos de los criterios menores de Hanifin y Rajka son manifestaciones no eczematosas normalmente asociadas con la diátesis atópica, expresándose de forma inespecífica:

- **Xerosis (piel seca):** Es el hallazgo más común en los pacientes atópicos y persiste a lo largo de toda la vida, con independencia de la actividad de la enfermedad. Es el resultado de un aumento de la pérdida de agua transepidérmica. Actúa como un desencadenante del prurito, y altera la barrera protectora de la piel, lo que predispone a un mayor riesgo de reacciones adversas para irritantes y contactantes, así como para infecciones cutáneas.

Suele mejorar en primavera y empeorar en invierno.

- **Queratosis pilaris:** Se debe a un defecto de queratinización a nivel de los folículos pilosos, lo que produce un aspecto de «piel de gallina». Suele aparecer en las zonas extensoras de los brazos, muslos y nalgas, pero puede ser generalizada.

Es asintomática y en la edad adulta se vuelve menos aparente.

- **Hiperlinealidad palmoplantar:** Es un aumento de los surcos y líneas en palmas y plantas. Se acentúan más con la sequedad cutánea.

- **Pliegue anterior del cuello:** Es un pliegue horizontal, prominente, en la parte media anterior del cuello.

- **Hiperpigmentación periorbitaria u «ojeras alérgicas»:** Se observan en el 60% de los pacientes atópicos. Son más aparentes en los pacientes atópicos con congestión nasal crónica.

- **Pliegue de Dennie-Morgan:** Son pliegues prominentes y simétricos debajo del margen del párpado inferior.
- **Catarata subcapsular anterior:** Aparece en el 3-10 % de los pacientes, durante la adolescencia o edad adulta. Podría relacionarse con la intensidad y duración de la enfermedad. Suelen ser bilaterales.
- **Queratocono:** Es una deformidad crónica de la córnea, probablemente secundaria al rascado de los ojos por el eccema y la rinitis alérgica.
- **Dermografismo blanco:** Afecta a un 80% de los pacientes y consiste en un blanqueamiento de la piel a los pocos segundos de la línea roja producida por una presión lineal.

Tabla 2. Criterios simplificados para el diagnóstico de la dermatitis atópica

Prurito cutáneo en los últimos 12 meses, y 3 ó más de los siguientes hallazgos:

Historia de dermatitis flexural (o de las mejillas en niños < 10 años)

Historia personal de asma o rinitis alérgica (o antecedentes de atopia en un familiar de primer grado en < 4 años)

Antecedentes de xerosis cutánea en el último año

Eccema flexural visible (o en mejillas o frente y superficies extensoras de extremidades en < 4 años)

Inicio antes de los 2 años (si el niño es > 4 años)

5. Valoración de la gravedad

Uno de los métodos más extendidos para evaluar la gravedad de la DA es el índice SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), propuesto por la European Task Force on Atopic Dermatitis, que tiene presentes criterios objetivos (extensión e intensidad de las lesiones) y criterios subjetivos (prurito diurno y alteraciones del sueño).

La puntuación del índice SCORAD se calcula con la ecuación SCORAD: $A/5 + 7B/2 + C$, en la que:

- El componente A es la extensión de las lesiones: superficie afectada por la inflamación, en % de la superficie corporal.

- El componente B es la intensidad del eccema, evaluada sobre lesiones representativas que clasifica de 0 a 3 (eritema, edema/pápulas, exudación/costras, excoriaciones, liquenificación y sequedad).
- El componente C mide la repercusión funcional, sumando las valoraciones de la intensidad de los dos parámetros subjetivos, prurito e insomnio (valores entre 0 y 10 para cada uno de ellos).

6. Diagnóstico diferencial

Las enfermedades con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial de la DA se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica.
<p>Dermatosis crónicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Dermatitis seborreica Dermatitis de contacto (irritativa o alérgica) Eccema numular Dermatitis del pañal Psoriasis Ictiosis vulgar Liquen simple <p>Enfermedades congénitas</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome ataxia-telangiectasia Síndrome de Netherton Queratosis folicular o enfermedad de Darier. Displasia ectodérmica anhidrótica <p>Enfermedades infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> Sarna o escabiosis Dermatofitosis Dermatitis asociada a VIH. <p>Enfermedades malignas</p> <ul style="list-style-type: none"> Linfoma de células T (micosis fungoide, Síndrome de Sézary) <p>Enfermedades inmunológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Dermatitis herpetiforme Enfermedad injerto contra huésped Dermatomiositis <p>Inmunodeficiencias</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de hiperIgE Síndrome DiGeorge Inmunodeficiencia combinada severa Síndrome de Wiskott-Aldrich <p>Enfermedades metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenilcetonuria Déficit de cinc Déficit de piridoxina y niacina Déficit de carboxilasa

7. Tratamiento

Las bases para el tratamiento de la DA son: mejorar la barrera cutánea y evitar la sequedad, controlar el prurito, evitar la colonización microbiana e inhibir la respuesta inflamatoria.

7.1. Medidas generales

Es necesaria una buena relación entre el médico, el paciente y sus familiares y debe facilitarse una información detallada acerca de la enfermedad y de las pautas de tratamiento.

El fundamento principal en el tratamiento de la DA consiste en eliminar todos los desencadenantes del prurito. Se deben evitar los cambios bruscos de temperatura, tejidos de lana, fibras sintéticas, ropas ajustadas, sudoración excesiva, contacto con sustancias irritantes e ingestión de alimentos que favorezcan la liberación de histamina (mariscos, cacao, frutos secos...).

Se aplicarán medidas ambientales de desalergenización para la evitación de ácaros del polvo doméstico y otros alérgenos, y se retirarán de la dieta los alimentos que, mediante pruebas de provocación doble ciego, se compruebe su relación con la aparición de las lesiones. Debe evitarse la implantación de dietas restrictivas indiscriminadas que conllevan una alteración de la calidad de vida del paciente y un riesgo de malnutrición.

En los niños con DA se debe mantener la lactancia materna tanto tiempo como sea posible y retrasar la introducción de alimentos como la leche de vaca y el huevo hasta el año de edad.

No son aconsejables los baños prolongados o con agua muy caliente y debe aplicarse aceites para retener la humedad cutánea. El secado de la piel se realizará sin restregar la toalla, haciendo una leve presión para evitar la irritación cutánea.

Hay que evitar los jabones alcalinos y los baños de espuma, y la hidratación, con leches, cremas o ungüentos según la sequedad de la piel, debe repetirse varias veces al día.

7.2. Tratamiento farmacológico

7.2.1. Antihistamínicos

La reducción del prurito en la DA constituye un pilar básico en el tratamiento, aunque la patogénesis de éste no está bien establecida. A pesar de que se sugiere que la histamina no es el principal mediador químico del prurito, se recomienda utilizar un antihistamínico sedativo por la noche (hidroxicina, dexclorfeniramina) y uno no sedativo durante el día (cetirizina, ebastina, loratadina, bilastina...).

El uso de antihistamínicos tópicos está contraindicado por la frecuencia de sensibilizaciones cutáneas.

7.2.2. Corticoides tópicos

Siguen siendo el tratamiento de elección en la DA. Deben utilizarse los de menor potencia que lleguen a controlar la enfermedad.

La potencia y modo de aplicación dependen de la severidad de la dermatitis, el sitio a tratar y la edad del paciente.

En los brotes leves y moderados de eccema se recomiendan corticoides de baja y moderada potencia, siendo la hidrocortisona y sus derivados de primera elección, en especial en la cara, pliegues y genitales. En los brotes intensos se utilizarán corticoides de potencia intermedia o alta (mometasona furoato, betametasona dipropionato, prednicarboato, metilprednisolona aceponato,...) durante el menor tiempo posible.

Si el tratamiento ha de ser mantenido, debe utilizarse un preparado de potencia baja o mediana, para evitar el «efecto rebote», que se produce tras la suspensión rápida de los corticoides potentes.

Los efectos secundarios más frecuentes son la atrofia cutánea y la supresión del eje hipotálamo-hipofisario.

Deben aplicarse en una capa fina y bien extendida. En las zonas secas y liquenificadas se utilizarán en forma de pomadas y ungüentos, y en las lesiones agudas y en áreas pilosas en forma de cremas y lociones.

7.2.3. Corticoides orales

Se utilizan cuando hay lesiones cutáneas extensas, en los casos graves o de difícil control. Debe realizarse una pauta corta descendente, pudiéndose producir un «efecto rebote» tras su suspensión.

7.2.4. Antibióticos

Se recomienda el uso de antibióticos sistémicos (cloxacilina, eritromicina o cefalosporinas) en las infecciones por *Staphylococcus aureus*, capaz de desencadenar un brote de dermatitis por la creación de superantígenos.

También pueden usarse antibióticos tópicos (ácido fusídico, mupirocina) en lesiones sobreinfectadas con exudación, costras y pústulas.

En caso de infecciones por Herpes simplex son útiles los antisépticos locales y el aciclovir.

En la DA localizada, sobre todo a nivel facial, se ha implicado la infección por *Pityrosporum ovale*, siendo útil el tratamiento con ketoconazol.

7.2.5. Inmunomoduladores

- **Ciclosporina A:** Es un macrólido inhibidor de la calcineurina, proteína intracelular necesaria para iniciar la transcripción de citocinas. Raramente eficaz en monoterapia, se utiliza en las formas graves de DA y en los pacientes córticodependientes.

Al suprimir el tratamiento se producen recaídas, aunque algunos pacientes pueden permanecer en remisión largos períodos de tiempo.

El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad con hipertensión, dependiente de la dosis y reversible al suspender el tratamiento.

- **Tacrolimus:** Es también un macrólido inhibidor de la calcineurina. Inhibe la transcripción y liberación de numerosas citocinas derivadas de los linfocitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN γ , TNF α y GM-CSF) y bloquea la activación de múltiples células (mastocitos, basófilos, eosinófilos queratinocitos y células de Langerhans).

Se aplica de forma tópica (0,03-0,1%) y su efecto secundario más frecuente es el eritema y quemazón locales en los primeros días de tratamiento.

Está indicado sobre todo en DA moderadas y graves y al no alterar la síntesis de colágeno, no induce atrofia cutánea.

- **Pimecrolimus:** Macrólido tópico inhibidor de la calcineurina, con un mecanismo de acción parecido al de la ciclosporina y el tacrolimus.

Se ha puesto de manifiesto su eficacia a los pocos días de tratamiento, y desde los primeros meses de vida, principalmente en DA leves y moderadas.

- **Azatioprina:** Interfiere en la síntesis de ADN y ARN y sus indicaciones son las mismas que para la ciclosporina. Puede producir aplasia medular.
- **Interferón γ :** Su administración subcutánea se ha asociado a una disminución de la eosinofilia y a una mejoría clínica.
- **Receptor soluble de la IL-4:** Inhibe la IL-4 y normaliza la relación Th1/Th2 alterada en la DA.
- **Inmunoterapia específica con alérgenos:** Es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas. Aunque en la DA no está demostrada su eficacia, hay estudios en los que se ha objetivado una reducción del eccema tras el tratamiento con inmunoterapia específica con ácaros del polvo doméstico.
- **Inmunoglobulinas:** La IgG tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras cuando se administra a altas dosis, mucho mayores que las utilizadas en el tratamiento de las inmunodeficiencias.

Se han realizado algunos estudios en los que se ha observado una mejoría clínica de la DA, con disminución de la necesidad de corticoides diarios.

- **Omalizumab:** Anticuerpo monoclonal anti-IgE indicado en el asma alérgica. Aunque en España todavía no se contempla su indicación para la DA, su uso en algunos pacientes ha dado buenos resultados.

7.2.6. Fototerapia

Los pacientes con DA suelen beneficiarse de la exposición a la luz solar. Los rayos ultravioletas UVA (longitud de onda entre 340 y 400 nm) y UVB (300-350 nm) son útiles en la DA crónica por su acción antiinflamatoria.

La fototerapia con PUVA combina la radiación UVA con la administración oral de psoralenos y es eficaz en pacientes con enfermedad grave. En algunos pacientes se puede observar un efecto rebote, siendo necesario mantener el tratamiento durante largos períodos de tiempo o combinarlo con corticoides sistémicos.

En los niños la fototerapia con rayos ultravioleta debe restringirse, por no disponer de datos fiables acerca de los efectos secundarios a largo plazo.

Una buena coordinación entre dermatólogos, pediatras, alergólogos, dietistas y psicólogos puede mejorar el manejo de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

Deben ponerse en marcha estrategias para una intervención temprana, principalmente en lactantes y niños pequeños, con el fin de controlar lo antes posible la inflamación cutánea y conseguir una cura definitiva de la enfermedad.

8. Bibliografía recomendada

- 1) BIEBER, T. (2010) «Atopic Dermatitis», *Ann Dermatol* 22, pp. 125-137.
- 2) WALLING, HW et al. (2010) «Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options», *Clin Cosmet Investig Dermatol* 3, pp. 99-117.
- 3) LEONART, R et al. (2007) «Dermatitis atópica», en Pélaez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo II, Madrid , Ergon, pp.1073-1100.
- 4) KUO IH, et al. (2013) «The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis», *J Allergy Clin Immunol* 131 (2), pp. 266-278.
- 5) MCALEER MA, et al. (2013) «The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease», *J Allergy Clin Immunol* 131 (2), pp. 280-291.
- 6) BARBAROT S et el. (2013) «Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations», *Pediatr Dermatol* 30 (2), pp. 199-206.



CAPÍTULO XV

Nuevos enfoques en el diagnóstico y tratamiento del angioedema

Carmen Segura Sánchez

Servicio de Alergología. Hospital universitario Virgen
Macarena. Sevilla.

1. Introducción

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

En el AE bradiginérgico o mediado por bradiginina (BK) no hay cambio de coloración de la piel, aunque a veces va precedido por un eritema marginado. No hay quemazón, ni prurito, aunque sí puede haber parestesias. No se asocia a urticaria. Las lesiones suelen ser grandes y sin una clara demarcación y se resuelven en 2-5 días. No responde al tratamiento con dosis óptimas de antihistamínicos, corticoides y adrenalina ^{1,2}.

El AE resultante de la liberación de histamina (histaminérgico) es generalmente eritematoso y pruriginoso, se asocia frecuentemente a urticaria y responde a dosis adecuadas de antihistamínicos y corticoides, precisando a veces tratamiento con adrenalina ².

Dentro del AE mediado por BK hay dos grandes grupos:

1. AE con déficit del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH), que puede ser hereditario (AEH-C1-INH) o adquirido (AEA-C1-INH).
2. AE sin déficit del inhibidor de la C1 esterasa. Dentro del subgrupo sin déficit de inhibidor de la C1 esterasa se incluyen varios subgrupos:
 - a. AE hereditario relacionado con estrógenos.
 - b. AE por inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA).

Angioedema mediado BK	Déficit de C1-INH	Hereditario	Subtipo I (AEH-C1-INH subtipo I)
			Subtipo II (AEH-C1-INH subtipo II)
		Adquirido (AEA-C1-INH)	
	C1-INH normal	Hereditario (vinculado o asociado a estrógenos, anteriormente AEH tipo III)	Con mutación FXII (AEH-FXII)
			Sin mutación FXII (AEH-desconocido)
		Asociado a IECA	

La deficiencia de C1-INH funcionalmente activo puede ser hereditario o adquirido. La forma hereditaria (AEH-C1-INH) es una inmunodeficiencia primaria y se trata del defecto genético más frecuente del sistema del complemento. Se han descrito dos variantes fenotípicas³. El subtipo I es la más frecuente (85%), se caracteriza por tener una disminución cuantitativa del C1-INH, que se traduce en una disminución de su actividad funcional (AEH-C1-INH subtipo I); el subtipo II (15%), en el que se encuentran niveles normales o elevados del C1-INH, que es disfuncional (AEH-C1-INH subtipo II).

La forma adquirida (AEA-C1-INH) se caracteriza bioquímicamente por bajas concentraciones y/o función del C1-INH y ausencia de antecedentes familiares. Se asocia principalmente con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B y, ocasionalmente, con enfermedades autoinmunitarias, neoplásicas o infecciosas. En algunos casos existen autoanticuerpos frente al C1-INH que interfieren con su actividad funcional. La producción de C1-INH es normal o levemente aumentada.

Se ha descrito una variante hereditaria de AE, relacionado con exposición a niveles elevados de estrógenos, en la que tanto los niveles como la función del C1-INH son normales o ligeramente descendidos y que se denominó inicialmente AE hereditario tipo III (AEH tipo III). Este tipo de AE es heterogéneo y en algunos casos se ha comprobado la presencia de una mutación en el gen del factor XII de la coagulación (AEH-FXII). Se ha propuesto denominar AEH-desconocido al resto de formas de AE hereditario con función normal del C1-INH y en lo que no se han encontrado mutaciones en el gen del C1-INH, ni en el gen del F XII⁴.

2. Patogenia

Este grupo de enfermedades englobadas en el AE bradikinérgico se caracterizan por la presencia localmente elevada, transitoria y episódica de BK. No existe componente inflamatorio ni alérgico, por lo que su tratamiento es muy diferente al AE de origen alérgico o histaminérgico⁵⁻⁹.

La BK es un nonapéptido de la familia de las cininas, que se escinde del cininógeno de alto peso molecular (HK) por la acción de la calicreína plasmática, como consecuencia de la activación del sistema

de contacto. Participa en procesos de permeabilidad tisular, dilatación vascular y relajación del músculo liso vascular y como resultado de su elevación se produce un aumento de permeabilidad vascular y una extravasación de plasma al espacio intersticial del tejido subcutáneo o submucoso, con la aparición del AE. Su efecto biológico se ejerce a través de la activación del receptor B2 de la BK (B2R), que se expresa de forma constitutiva en la membrana de las células endoteliales y de las células del músculo liso ⁶⁻⁹.

La BK plasmática se transforma rápidamente en péptidos por la acción de dos metalopeptidasas, la cininasa I (carboxipeptidasa N: CPN) y la cininasa II, idéntica a la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Otros enzimas que pueden contribuir a la degradación de la BK son la aminopeptidasa P (APP), la endopeptidasa neutral, la dipeptidil peptidasa IV y la aminopeptidasa N ^{6,7}.

Todos aquellos factores que activen el sistema de contacto pueden producir un aumento de la formación de BK y por tanto aumentar la frecuencia y severidad de las crisis de AE ^{6,7,9}. Por otro lado, la inhibición o activación de los enzimas que participan en el metabolismo de la BK, así como los polimorfismos que afecten a su concentración o actividad pueden influir en la generación del AE y por tanto en la gravedad de la expresión clínica de esta patología ^{6,7,9}.

La elevación de los niveles de estrógenos, bien endógena o bien por aporte exógeno, puede producir un agravamiento de los episodios de AE por diferentes mecanismos ⁹. La administración exógena de estrógenos puede aumentar los niveles de factor XII, calicreína y cininas, así como inhibir la ECA. Además, se ha demostrado que los estrógenos regulan de forma positiva la expresión génica y función de los receptores B2R.

Por otro lado, los fármacos del grupo de inhibidores de la ECA (IECA) producen una disminución del catabolismo de la BK y por tanto un aumento de los niveles de plasmáticos de BK, con el consiguiente agravamiento de los diferentes subtipos de AE mediado por BK ^{3, 4, 9}. Finalmente, los traumatismos pueden desencadenar episodios de AE a través de la activación del sistema de contacto, por la liberación de micropartículas de fosfolípidos de las células dañadas y de las plaquetas activadas ³.

En la siguiente figura se puede observar la generación, metabolismo y acción de la bradicinina. Fig.1

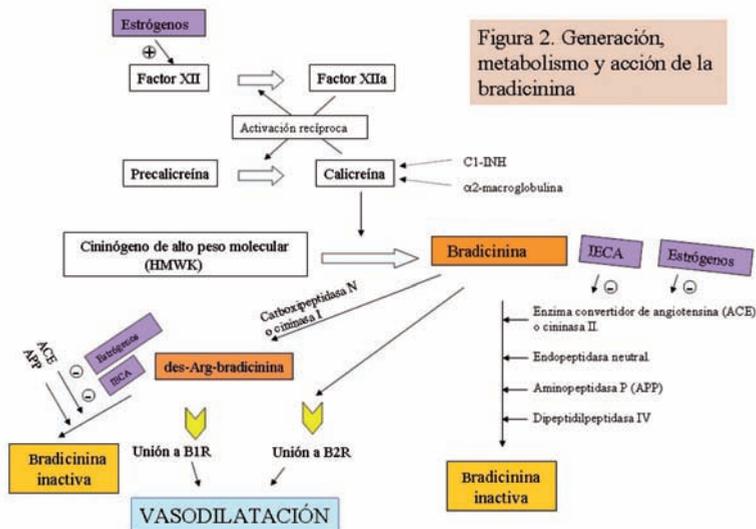


Figura 2. Generación, metabolismo y acción de la bradicinina

3. Diagnóstico

Para dilucidar la causa de angioedema es necesaria una historia clínica detallada, examen físico y pruebas de laboratorio adecuadas. A pesar de esto, muchos casos son idiopáticos¹⁰.

El primer paso en el diagnóstico es intentar diferenciar entre angioedema alérgico y el no alérgico. Las formas no alérgicas de angioedema, no suelen cursar con urticaria ni obedecen a los desencadenantes comunes de la respuesta alérgica, más aún no responden a los tratamientos empleados para las reacciones alérgicas mediadas por histamina¹¹. Los indicios clínicos para el diagnóstico de angioedema se describen en la siguiente tabla.

El diagnóstico de la deficiencia de C1INH requiere la confirmación del laboratorio con la medición del C4, C1INH, y el nivel funcional del C1INH. En la siguiente tabla se muestran los perfiles del complemento en diversas formas de angioedema recurrente. La mayoría de los pacientes con déficit de C1INH tienen un nivel bajo de C4. Esta reducción del C4 se encuentra en casi el 100% de los ataques^{12,13}. Un nivel de C4, durante un ataque, normal, apoya un diagnóstico alternativo.

Indicios clínicos para el diagnóstico de angioedema	
Características	Asociación clínica
<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria acompañante • Duración de la hinchazón • Edema de asas intestinales • Predilección por la cara, boca y vías respiratorias superiores • Síntomas prodrómicos • Historia familiar de angioedema 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediada o no por IgE y generalmente debida a la activación de los mastocitos. • El angioedema mediado por mastocitos dura < 48h y mediado por bradikina > 72h. • Muy frecuente en AEH-1/2 o ACID; menos común, pero puede ocurrir en HAE con niveles normales de C1-INH; poco común, pero puede ocurrir con angioedema asociado IECA. • Sugerente de angioedema inducido por IECA o con AEH nivel normal de C1INH • Característica de AEH, especialmente eritema marginado; ocurre hasta en el 50% de los pacientes con AEH. • Presente en el 75% de los pacientes con AEH debido a deficiencia de C1INH, un elemento necesario para el diagnóstico de AEH con C1INH normal que carecen de mutación FXII.
<p>Abreviaturas: ACID (angioedema adquirido debido a la deficiencia de C1INH), IECA (convertidora de la angiotensina inhibidor de la enzima); C1INH (C1 inhibidor); FXII (factor XII); AEH-1, angioedema hereditario tipo 1 (por deficiencia del inhibidor C1); AEH-2, hereditaria angioedema tipo 2 (por defecto C1 inhibidor).</p>	

Niveles de complemento en el diagnóstico de angioedema				
Tipo de angioedema	C1INH	C1INH Funcional	C4	C1q
HAE-1				
HAE-2	Bajo	Bajo	Bajo	Normal
HAE con C1INH normal	Normal	Bajo	Bajo	Normal
ACID	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema por IECA	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Angioedema idiopático	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema idiopático	Normal	Normal	Normal	normal

Si el déficit de C1INH no puede ser confirmado con pruebas de laboratorio, una fuerte historia familiar de angioedema sin urticaria y la no respuesta a altas dosis de antihistamínicos, apoyan un diagnóstico de AEH con C1INH normal. La búsqueda de la mutación del FXII se puede realizar en estos pacientes y si se detecta se podría confirmar un diagnóstico de AEH con C1INH normal, sin embargo la falta de mutación FXII no descarta este diagnóstico^{14,15,16}.

En el angioedema adquirido, el nivel de C1q, el cual es normal en los pacientes con AEH, con raras excepciones, es bajo en la mayoría de los casos^{17,18}. La existencia de un tumor maligno o la detección de autoanticuerpos C1INH, apoya fuertemente un diagnóstico de ACID. El diagnóstico de angioedema idiopático se basa en la exclusión de causas conocidas de angioedema, incluida el déficit de C1INH.

4. Angioedema asociado a IECAS

El angioedema en estos pacientes tiene predilección por la cara y la lengua, se ha observado en el 0,1% al 0,7% de los pacientes tratados por IECAS²⁷. Debido a que los IECAS son una medicación que se prescribe con frecuencia, el angioedema por IECA se encuentra con más frecuencia que el angioedema por déficit de C1INH. Los niveles de bradisinina están elevados durante los episodios de angioedema²⁸.

El ECA es una dipeptidil carboxipeptidasa que convierte la angiotensina I a la angiotensina II. También es una cininasa II, una enzima que cataboliza bradiquinina a péptidos inactivos. Cuando se inhibe la ECA, la degradación de la bradiquinina puede ser prolongada²⁹ (fig. 2). La presencia concomitante de variantes genéticas que afectan la función de otro bradiquinina enzimas de degradación puede ser necesaria para el desarrollo de angioedema inducido por IECA³⁰. De acuerdo con esta hipótesis, la reducción de la actividad de otro quininasa, dipeptidil peptidasa IV, podría contribuir a un aumento de la BK por reducción de su metabolismo, asociándose con un aumento en el angioedema en pacientes que toman concomitantemente un IECA³¹, como puede ocurrir en pacientes diabéticos tratados con gliptinas³². (fig.1)

La clínica de angioedema también ha sido asociada con fármacos bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II) y con aliskiren, un renina inhibitor^{33,34}. La tasa de angioedema en pacientes tratados con un ARA es sustancialmente menor en comparación con los pacientes tratados con una IECA³³.

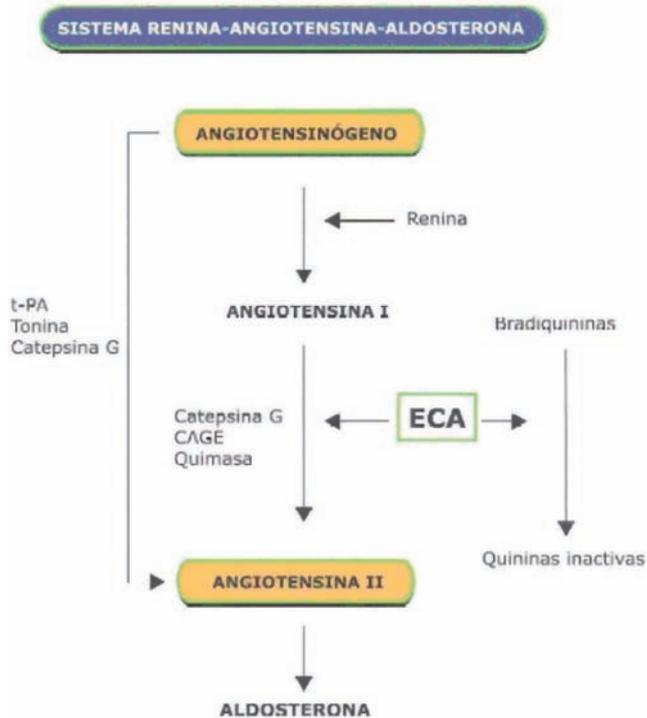


Fig.2

5. Tratamiento

En el tratamiento de los AEH podríamos diferenciar el tratamiento de los ataques, del tratamiento profiláctico (a corto y a largo plazo). Todos los pacientes con déficit de C1INH deben tener un plan establecido de tratamiento.

5.1. Tratamiento de los ataques

Los tratamientos actualmente aprobados se enumeran en la siguiente tabla.

Droga	Indicaciones de la EMA y de la FDA	Dosis recomendada	Mecanismo	Efecto adversos
Plasma-derivado nanofiltrado C1INH (Beriner[®])	Ataques agudos	20 U/Kg intravenoso.	Reemplazar el déficit	Transmisión de infecciones
Plasma-derivado nanofiltrado C1INH (Cinryze[®])	Profilaxis a largo plazo en EEUU y Europa y a corto en Europa.	1000 U iv cada 3-4 días.	Reemplazar el déficit	Transmisión de infecciones
Recombinante humano	Ataques agudos (pendiente en EEUU, aprobado en Europa)	50 U/Kg intravenosa.	Reemplazar el déficit	Poco frecuentes
Ecallantide	Ataques agudos (en EEUU, no aprobado en Europa)	30mgr sc (administrada en 3 inyecciones de 10mgr/ml)	Inhibe la calicreína plasmática	Poco frecuentes
Icatibant	Ataques agudos	30 mgr sc	Antagonistas de los receptores B2 de la bradikinina	Reacción en el lugar de la inyección

Estos tratamientos son eficaces cuando se administran temprano en un ataque. El plasma fresco congelado (PFC) se debe utilizar para tratar los ataques de AEH cuando ningún otro tratamiento esté disponible. El PFC es generalmente en el tratamiento de ataques agudos; sin

embargo, a veces carece de eficacia o puede acusar un deterioro repentino, también conlleva el riesgo de transmisión de virus¹⁹.

5.2. Profilaxis a largo plazo

Los pacientes no tratados con éxito con terapia a demanda deben ser considerados para iniciar un tratamiento a largo plazo. La frecuencia y la gravedad de los ataques pueden influir en la decisión de comenzar con un tratamiento profiláctico. Se indicaría, aunque es importante individualizar, cuando se ha sufrido un episodio de edema de glotis, más de un episodio al mes, más de un ataque grave abdominal, más de un ataque grave cervicofacial y alteraciones en la calidad de vida²⁰. Los derivados del plasma C1INH a demás de ser eficaz en los ataques también se ha descrito su eficacia en la profilaxis a largo plazo²¹. Antes de realizar la profilaxis hemos de hacer analítica con perfil lipídico, función hepática y renal, ecografía de abdomen y serologías (virus hepatitis B,C y G), VIH, HTLV (virus linfotrópicos de células T) y parvovirusB19²². La medicación utilizada para la profilaxis a largo plazo la pasamos a enumerar en la siguiente tabla.

Droga	Dosis de adulto	Dosis pediátrica	Aprobado por FDA / indicación en AEH	Efectos adversos
Danazol	Dosis mínima efectiva no superior a 200mg/d	No se recomienda, si es absolutamente necesario no exceder 2,5 mg / kg / d (50 mg / semana a 200 mg / d)	Si / Si	Frecuente: aumento de peso, virilización, acné, alteración de la libido, dolores musculares y calambres, dolores de cabeza, depresión, fatiga, náuseas, estreñimiento, alteraciones menstruales y aumento de enzimas hepáticas, hipertensión, alteraciones en el perfil lipídico.
Estanozolol	Dosis mínima efectiva no superior a 2mg/d	No se recomienda, si es absolutamente necesario no exceder 0,5 mg / d (0,5 mg / semana a 2 mg / d)	Si / Si	Infrecuente: Disminución de la tasa de crecimiento en los niños, masculinización del feto femenino, ictericia colestásica, y adenoma hepatocelular.
Oxandrolone	Dosis mínima efectiva no superior a 10 mg/d	No se recomienda, si es absolutamente necesario no exceder 0,1 mg / Kg/d (2,5 mg / semana a 7,5 mg / d)	Si / No	
ANTIFIBRINOLÍTICOS				
ε-Aminocaproico	2 g 3 veces al día (1 g dos veces al día a 4 g 3 veces al día)	0,05 g / kg dos veces al día (0,02 g / kg dos veces al día a 0,1 g / kg dos veces diario)	Si / No	Frecuentes: náuseas, vértigo, diarrea, hipotensión postural, fatiga muscular y
Ac Tranexámico	1 g dos veces al día (0,25 g dos veces al día a 1,5 g dos veces al día)	20 mg / kg dos veces al día (10 mg / kg dos veces al día a 25 mg / kg 3 veces diario)	Si / No	Infrecuente: trombosis.

1.3. Profilaxis a corto plazo

Ante intervenciones quirúrgicas y manipulaciones orofaríngeas / extracciones dentarias, endoscopia) se deben administrar 500-1000 U de Berinert®, una hora antes del procedimiento, y repetir si aparecen complicaciones. Si no se dispone de Berinert®, se puede administrar 2 unidades de plasma fresco 24 horas antes. Otras opciones son el uso de andrógenos atenuados: danazol (200mgr/8 horas) o estanozolol (2mgr/8 horas) comenzando 5 días antes y manteniéndose durante los tres días siguientes. Si el paciente ya recibiera tratamiento previo con andrógenos atenuados, debe aumentarse la dosis 4-5 días antes. Se debe evitar la intubación orotraqueal, por lo que se recomienda la anestesia locoregional siempre que sea posible.

En procedimientos menores también se podría utilizar antibibrinolíticos, ácido tranexámico 75 mgr/kg/día (dividido en 2 o 3 veces) 5 días antes y 2-5 días después, aunque son menos efectivos que los andrógenos. En la siguiente tabla se resumen la profilaxis a corto plazo²⁰.

Grupo farmacológico	Fármaco	Adultos	Niños
C1INH	Berinert®	500-1500 U, 1-4 h antes	20 U/Kg 1h antes
	Plasma fresco	2U (400 ml) 1 h antes del procedimiento	10 ml/kg 1 h antes
Andrógenos atenuados	Danazol	400-600 mg/24h 5-7 días antes del evento y 2-3 días después	10 mgr/kg/d 5-7 días antes y 2-3 días después
	Estanozolol	4-6 mg/24h, 5 días antes del evento y 3 días después	
Antifibrinolíticos	Acido tranexámico	1gr/6h, 5 días antes del evento y 2 días después	500mg/6h, 2 días antes del evento y 2 días después

En el caso de angioedema adquirido, donde existe un consumo de complemento, bien por un tumor (por ejemplo, linfoma) o en trastornos autoinmune (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso), los pacientes responden menos a los andrógenos atenuados, pero presentan una mayor respuesta al tratamiento con antifibrinolíticos²³. La respuesta

a derivados plasmático puede ser menor ya que puede existir anticuerpos anti-C1INH²⁴. Hay referencias bibliográficas que indican el uso de icatibant y de ecallantide para el tratamiento de los ataques en estos pacientes²⁵⁻²⁶.

6. Referencias bibliográficas

- 1) BOUILLET, L. *et al* (2004), «Intérêt diagnostic et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angioedèmes non histaminiques. », *Rev Med Interne* 25, pp. 924-6.
- 2) ZINGALE, L. *et al*. (2006), «AE without urticaria: a large clinical survey», *CMAJ* 175, pp. 1065-70.
- 3) AGOSTONI, A. *et al*. (2004), «Hereditary and acquired AE: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond», *J Allergy Clin Immunol.* 114(3 Suppl), pp. 51-131.
- 4) BORK, K. *et al*. (2009), «Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy», *J Allergy Clin Immunol* 124, pp. 129-34.
- 5) DAVIS, A.E. 3rd. (2005), «The pathophysiology of hereditary angioedema», *Clin Immunol.* 114, pp. 3-9.
- 6) CUGNO, M. *et al* (2009), «C1-inhibitor deficiency and AE: Molecular mechanisms and clinical progress», *Trends Mol Med.* 15, pp. 69-78.
- 7) KAPLAN, A.P. *et al*. (2010), «The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement», *Mol Immunol.* 47, pp. 2161-9.
- 8) NUSSBERGER, J. *et al*. (1998), « Plasma bradykinin in angio-oedema.», *Lancet.* 351, pp. 1693-7.
- 9) CABALLERO, T. *et al*. (2011), «Spanish Consensus on the Diagnosis, Management And Treatment of Angio-Oedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms and Diagnosis», *J Investig Allergol Clin Immunol* 21 (5), pp. 333-47
- 10) ZINGALE, L.C. *et al*. (2006), «Angioedema without urticaria: a large clinical survey», *CMAJ.* 175, pp. 1065-1070.
- 11) LONGHURST, H.J. *et al*. (2006), «Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. », *Br J Hosp Med (Lond)* 67(12), pp. 654-7.

- 12) ZURAW, B.L. *et al.* (1986), «The value of rocket immunoelectrophoresis for C4 activation in the evaluation of patients with angioedema or C1-inhibitor deficiency», *J Allergy Clin Immunol.* 78, pp. 1115-1120.
- 13) GOMPELS, M.M. *et al.* (2002), «A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency», *J Clin Pathol.* 55, pp. 145-147.
- 14) CICHON, S. *et al.* (2006), «Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III», *Am J Hum Genet* 79, pp. 1098-1104.
- 15) DEWALD, G. (2006), «Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor», *Biochem Biophys Res Commun.* 343, pp. 1286-1289.
- 16) DUAN, Q.L. *et al.* (2009), «Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema», *J Allergy Clin Immunol.* 123, pp. 906-910.
- 17) ZURAW, B.L. (2008), «Clinical practice: hereditary angioedema», *N Engl J Med.* 359, pp. 1027-1036.
- 18) FRANK, M.M. *et al.* (1976), «Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management», *Ann Intern Med.* 84, pp. 586-593.
- 19) PREMATTI, M. *et al.* (2007), «Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema», *Ann Allergy Asthma Immunol* 98, pp. 383-388.
- 20) CABALLERO, T. *et al.* (2011), «Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations», *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(6), pp. 422-411.
- 21) ZURAW, B.L. *et al.* (2010), « Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema», *N Engl J Med.* 363, pp. 513-522.
- 22) CICARDI, *et al.* (2012), «Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group», *Allergy* 67, pp. 147-157.
- 23) CICARDI, M. *et al.* (2010), «The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema», *Curr Mol Med.* 10, pp. 354-360.
- 24) LEVI, M. *et al.* (2006), «Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency», *J Allergy Clin Immunol.* 117, pp. 904-908.

- 25) ZANICHELLI, A. *et al.* (2011), «Treatment of acquired angioedema with icatibant: a case report», *Intern Emerg Med.* 6, pp. 279-280.
- 26) CICARDI, M. *et al.* (2010), «Acquired angioedema», *Allergy Asthma Clin Immunol.* 6, pp. 14.
- 27) BYRD, J.B. *et al.* (2006), «Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema», *Immunol Allergy Clin North Am.* 26, pp. 725-737.
- 28) NUSSBERGER, J. *et al.* (1998), « Plasma bradykinin in angio-edema», *Lancet.* 351, pp. 1693-1697.
- 29) BLAIS, C. Jr, *et al.* (1999), «Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema», *Immunopharmacology.* 43, pp. 293-302.
- 30) ADAM, A. *et al.* (2002), «Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-edema on ACE inhibitors», *Lancet* 359, pp. 2088-2089.
- 31) BYRD, J.B. *et al.* (2010), «Association of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use», *Allergy* 65, pp. 1381-1387.
- 32) MILLOT, I. *et al.* (2012), «Treatment of a life-threatening laryngeal bradykinin angio-edema precipitated by dipeptidylpeptidase-4 inhibitor and angiotensin-I converting enzyme inhibitor with prothrombin complex concentrates.», *Br J Anaesth.* 109(5), pp. 827-9.
- 33) BEAVERS, C.J. *et al.* (2011), «The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema», *Ann Pharmacotherapy.* 45, pp. 520-524.
- 34) WHITE, W.B. *et al.* (2010), «Safety and tolerability of the direct rennin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12,000 patients with hypertension», *J Clin Hypers (Greenwich)* 12, pp. 65-775.



CAPÍTULO XVI

Enfermedades alérgicas en el embarazo. ¿Qué podemos hacer?

Luis Palacios Colóm

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

Las enfermedades alérgicas son un conjunto de enfermedades cuyos síntomas se manifiestan cuando el paciente entra en contacto con la sustancia a la que es alérgico. Para que esto se produzca es necesario que el paciente reconozca a la sustancia en cuestión como “extraña” cuando ésta no debería de serlo. Por lo tanto es necesario que confluyan una serie de factores individuales como son los heredados, la genética, las infecciones sufridas durante la vida, especialmente los primeros años, junto con unos factores ambientales que ponen en contacto al paciente con la sustancia a la que se sensibiliza y termina reaccionando de una manera inadecuada.

Estas enfermedades alérgicas son propias de personas jóvenes, entre las que se encuentran en un gran número mujeres en edad fértil, por lo que es una situación bastante frecuente que pacientes que sufren este tipo de enfermedades queden embarazadas o bien debute algún tipo de alergia durante el periodo de gestación. Este grupo de pacientes merece una especial atención.

Por estas consideraciones previas es necesario conocer las enfermedades alérgicas y su tratamiento en profundidad y saber cómo pueden afectar a la mujer gestante y, por extensión a partir de ahora, a la madre y a su bebé durante el periodo de lactancia. El médico debe conocer cuáles son las opciones de manejo haciendo especial énfasis en los tratamientos disponibles y los objetivos de control.

Por otra parte, y con el fin de minimizar los riesgos materno/fetales, sería recomendable un correcto diagnóstico y tratamiento previo al embarazo de toda mujer alérgica en edad fértil que favorezca la toma de decisiones para un adecuado bienestar materno y desarrollo fetal ante esta frecuente situación.

1. Interacción entre alergia y embarazo

El hecho de estar embarazada no supone un factor de riesgo para presentar enfermedades alérgicas, pero tampoco supone una protección frente a las mismas, es decir, las mujeres gestantes tienen las mismas probabilidades de presentar enfermedades alérgicas que el resto de las mujeres de su edad. En este sentido habrá que tener en consideración que algunos cambios anatómicos, fisiológicos y hormonales propios del embarazo pueden afectar al curso de enfermedades alérgicas como el asma bronquial.

Durante la gestación y la lactancia, habrá que buscar la forma óptima de conseguir el bienestar de la madre sin riesgo para el bebé. No hay que olvidar que cualquier enfermedad que padezca la madre, si no está debidamente controlada, supone un doble riesgo, puesto que afecta a ambos, madre y e hijo. Las enfermedades alérgicas no son la excepción aunque las reacciones alérgicas de las embarazadas obedecen a las mismas causas y se producen por los mismos mecanismos que las de la población general.

Es fundamental que la paciente gestante cuente con un adecuado diagnóstico y tratamiento de su patología alérgica previo al embarazo por varias razones:

- Durante el embarazo no está indicada la realización de pruebas cutáneas ya que no están exentas del riesgo de producir reacciones sistémicas. Cabe recordar que las pruebas cutáneas no son más que un test de exposición cuyo órgano de choque es la piel. En un contexto muy delimitado con un balance riesgo/beneficio interesante podrían considerarse. Por lo tanto lo ideal es que el diagnóstico este adecuadamente realizado antes de la gestación.
- El diagnóstico se basará en una historia clínica detallada, determinación de valores sanguíneos de IgE y pruebas funcionales respiratorias.
- En el caso de enfermedades con componente inflamatorio es fundamental un adecuado control y estabilidad de la patología para evitar exacerbaciones y un mal control durante la gestación.
- Es importante conocer la respuesta previa a los fármacos habituales para, en caso necesario, elegir los que ya hayan demostrado beneficio en la paciente.
- El comportamiento de algunas patologías durante el embarazo se suele repetir en embarazos posteriores por lo que es importante registrar este tipo de datos en la historia clínica.
- Si existe historia de reacciones adversas a fármacos estas deberían de estar estudiadas antes de la gestación. Durante el embarazo está contraindicado el test de provocación, además de las pruebas cutáneas, y la paciente puede precisar fármacos implicados o alguno estructuralmente relacionado.

De forma general el tratamiento de las enfermedades alérgicas en el embarazo y la lactancia se basa fundamentalmente en:

1.1. Medidas preventivas: control medioambiental y evitación del alérgeno. Durante el embarazo habrá que prestar especial atención a

estas medidas e intensificarlas dado que la exposición al alérgeno es factor necesario para la aparición de los síntomas de las enfermedades alérgicas. Además también se recomienda la exposición a irritantes que puedan agravar una patología alérgica de base. Es posible que en este caso las medidas antiexposición puedan cambiar los hábitos de vida de las pacientes pero hay que recordar que se trata de una situación excepcional en la que las exacerbaciones y el uso de fármacos pueden alterar el adecuado bienestar materno y desarrollo fetal.

1.2. Fármacos: los fármacos disponibles para el tratamiento de las enfermedades alérgicas durante la gestación y la lactancia son prácticamente los mismos que para el resto de pacientes alérgicos con algunas matizaciones. Debemos elegir los más adecuados para cada situación según la enfermedad de la madre y su respuesta previa a la medicación encontrando el equilibrio entre el control de la enfermedad y la inocuidad para el bebe. La valoración del riesgo de utilizar un medicamento durante el embarazo es complicada. No sólo depende de la capacidad intrínseca del fármaco de producir daño al feto, sino también de la fase del embarazo en que se utilice, de la dosis y de la duración del tratamiento.

1.3. Inmunoterapia específica (ITE): como norma general se acepta que la ITE no debe iniciarse durante el embarazo pero que se puede continuar con su administración si ésta se había iniciado previamente demostrando beneficios sobre la enfermedad de la paciente.

2. Tratamiento de las enfermedades alérgicas durante el Embarazo

Como ya se ha comentado los fármacos utilizados para el tratamiento de las enfermedades alérgicas en general son seguros durante el embarazo. La FDA ha establecido 5 categorías para indicar el riesgo de un fármaco en el embarazo, basadas en el nivel de evidencia en animales y humanos sobre el uso del fármaco y anomalías congénitas. Ningún fármaco de los habituales cuenta con la categoría A de la FDA ya que con la normativa actual no se realizan estudios en mujeres gestantes.

Por desgracia, esta clasificación no indica la importancia del momento de uso del fármaco, ya que algunos fármacos son más peligrosos durante ciertos meses. El período de mayor riesgo es el

primer trimestre, dado que en esta etapa se forman la mayoría de los órganos. Durante la etapa fetal (8^a semana-parto), pueden afectar el crecimiento, producir anomalías morfológicas de menor gravedad, y provocar complicaciones en el parto.

Categoría	Estudio en animales	Datos en humanos	Beneficios más que riesgos
A	Negativo (teratogenicidad no demostrada)	Estudios negativos (estudios en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados)	Sí
B	Negativo	Estudios no realizados	Sí
B	Positivo (teratogenicidad demostrada)	Estudios negativos	Sí
C	Positivo	Estudios no realizados	Sí
C	No realizado	Estudios o reportes positivos	Sí
D	Positivo o negativo	Estudios o reportes positivos	Sí
X	Positivo o negativo (contraindicadas en embarazo)	Estudios o reportes positivos	No

Tabla1: categorización de la seguridad de los fármacos durante el embarazo según la FDA.

Como normas generales en el momento de tratar a la mujer gestante deberemos tener en cuenta:

- Evitar la administración de fármacos si tenemos alternativas. Deberemos asegurar la educación en salud, haciendo énfasis en el cumplimiento de las medidas de evitación desencadenantes, alérgenos e irritantes y transmitir adecuadamente la importancia de éstas. Durante este periodo deberá acentuarse el seguimiento, que incluirá test de función pulmonar, con el fin de detectar cambios y reajustar el tratamiento en cuanto sea necesario.
- Si es preciso utilizar fármacos hay que explicar que hay patologías, como mas adelante veremos en el asma, en las que el uso de medicación para su control es siempre menos perjudicial que un asma mal controlado para un correcto bienestar y desarrollo fetal.
- Elegir la vía de administración adecuada, optando por la administración sistémica sólo cuando esta sea necesaria.
- Dentro de cada grupo farmacológico existen fármacos más seguros, generalmente los éstos son los más antiguos, porque de ellos

existen más datos de utilización en este grupo de pacientes.

- Debemos utilizar la dosis mínima adecuada para el control de la enfermedad y el mantenimiento. Además esta dosis mínima debe ajustarse según la evolución de la paciente y el momento de la gestación en que se encuentre.
- De forma individualizada debemos elegir los fármacos que han demostrado ser eficaces en la paciente con anterioridad evitando, en la medida de lo posible, el empleo de nuevos fármacos durante el embarazo.

2.1. Antihistamínicos

Los antihistamínicos son fármacos que bloquean los receptores de histamina y se utilizan habitualmente en alergia para el control y alivio de los síntomas cutáneos, nasales y conjuntivales. Ya que generalmente estos síntomas no implican gravedad, aunque si pueden producir alteraciones importantes en la calidad de vida, su uso se planteara de forma conservadora. Se prefiere el uso tópico al uso sistémico por razones obvias. La seguridad de los antihistamínicos sistémicos no está determinada totalmente.

No existen estudios evaluados acerca de la Azelastina tópica que demuestren efectos adversos a pesar de que se absorbe significativamente al torrente sanguíneo. Los más estudiados son: Clorfeniramina, tripelenamina, ambos primera generación. Entre los antihistamínicos los recomendados son los de 2ª generación, con menos efectos sedantes y anticolinérgicos, Loratadina y Cetirizina. Los antihistamínicos de 3ª generación no han sido evaluados hasta el momento actual.

2.2. Corticoides inhalados

Son de primera línea por su uso clínico. Existen estudios con budesonida y fluticasona inhalada. Con budesonida tópica inhalada administrada durante el primer trimestre no se han detectado diferencias en la edad gestacional, peso y estatura, mortalidad perinatal, aumento de malformaciones congénitas, prematuridad, bajo peso al nacer ni disminución de la estatura. Se observó aumento del porcentaje de cesáreas. Con fluticasona tópica inhalada no se obtuvo diferencias respecto a los grupos control en los parámetros analizados.

2.3. Descongestivos

Se utilizan como tratamiento sintomático pero no han demostrado su utilidad en el control del prurito, los estornudos y la mucosidad. Su uso se ha asociado con malformaciones congénitas en recién nacidos de madres tratadas en el primer trimestre. Como recomendación general no deben usarse durante la gestación y la lactancia.

2.4. β 2 Agonistas

Los estudios publicados hasta la fecha muestran seguridad en el uso de β 2 Agonistas de acción corta (SABA) durante el embarazo a las dosis habituales, tanto con sambutamol como con terbutalina.

A pesar de que existen menos datos en la literatura científica acerca del uso de β 2 Agonistas de larga acción (LABA) durante la gestación, dado que sus características farmacológicas y toxicológicas son similares a los de acción corta, a excepción de su retención prolongada a nivel pulmonar, su perfil de seguridad debe ser similar a los SABA. No obstante su uso se recomienda para pacientes con importantes síntomas nocturnos que les impidan conciliar el sueño. Todas las guías publicadas hasta la fecha coinciden en recomendar el Salmeterol como LABA de elección durante el embarazo basado en la mayor experiencia con este fármaco por llevar más tiempo en el mercado.

2.5. Teofilinas

Actualmente cada vez más en desuso. No se ha demostrado asociación entre el aumento de malformaciones congénitas o la presencia de complicaciones perinatales y la administración de metilxantinas a niveles habituales. Algunas guías recomiendan su uso igual que en la mujer no embarazada. No obstante durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, se produce un descenso de aclaramiento de estas sustancias hasta en un 20%, por lo que se recomienda una estricta monitorización de niveles plasmáticos y mantener éstos en el límite bajo del rango terapéutico.

2.6. Anticolinérgicos

No hay datos publicados acerca del uso de bromuro de ipatropio en el embarazo. Se absorbe escasamente por vía inhalatoria. Se recomienda en exacerbaciones asmáticas asociado a salbutamol y en pacientes que no toleran los β 2 Agonistas.

2.7. Estabilizadores de membrana

Muestran gran seguridad durante de uso durante la gestación. No se ha demostrado asociación entre su uso y el aumento de malformaciones congénitas o la presencia de complicaciones perinatales. Es de elección el Cromoglicato disódico frente a Nedocromil, que debe reservarse para aquellas pacientes que hayan respondido bien a esta medicación previamente al embarazo.

2.8. Antileucotrienos

Dada su relativa novedad existen pocos datos concluyentes acerca de la seguridad de su uso en el embarazo. Se recomienda su uso en gestantes con asma de difícil control en los que estos fármacos hayan demostrado su utilidad previamente.

2.9. Corticoides tópicos

Actúan reduciendo la inflamación, disminuyendo el picor, el rascado y la irritación cutánea. Considerando su baja absorción cuando se aplican en zonas localizadas de la piel durante cortos periodos de tiempo, los corticoides tópicos pueden administrarse sin riesgo durante el embarazo, pero siempre deben utilizarse bajo estricta supervisión médica.

2.10. Inmunomoduladores

Tacrolimus y Pimecrolimus son fármacos útiles en el tratamiento de la dermatitis atópica pero su uso está contraindicado durante el embarazo.

2.11. Corticoides inhalados

No existen estudios recientes que asocien el uso de corticoides inhalados a un aumento de la tasa de malformaciones fetales, prematuridad o mortalidad fetal. El uso de corticoides inhalados disminuye el riesgo de exacerbaciones y mejora la función pulmonar. Por lo tanto los corticoides inhalados son la terapia controladora de primera elección el asma persistente durante la gestación. Todas las guías coinciden en recomendar la Budesonida como el corticoide de elección. También existen datos de seguridad demostrados con Beclometasona. El resto de corticoides inhalados no han demostrado su no seguridad, por lo que en casos seleccionados podrían emplearse siempre que hayan demostrado buena respuesta individual previamente.

2.12. Combinación Corticoide Inhalado/ β 2 Agonista

Las últimas guías no reflejan su posición en cuanto al uso de las combinaciones de corticoides inhalados y β 2 Agonistas. Dado el perfil de seguridad de ambos fármacos por separado es posible que en un futuro se pueda recomendar su uso al igual que en la mujer no embarazada. Actualmente debe restringirse su uso a asma de difícil control en los que estos fármacos hayan demostrado su utilidad previamente.

2.13. Corticoides orales

Los datos existentes en la bibliografía son contradictorios sobre la seguridad del uso de estos fármacos durante el embarazo. Muestran asociación débil entre su uso y el aumento de malformaciones, especialmente fisura labial y palatina, más acentuado cuando se usan durante el primer trimestre, así como prematuridad, bajo peso al nacer y preeclampsia. Sin embargo de los datos disponibles resulta difícil concluir si estos efectos son debidos al uso de corticoides orales o bien al asma grave mal controlado que sufren estas pacientes que, por otra parte, se ha asociado con aumento de mortalidad maternal y/o fetal.

Por lo tanto su uso debe ser individualizado valorando el riesgo/beneficio de un asma grave mal controlado y sus exacerbaciones sobre el adecuado bienestar y desarrollo maternofetal, no demorando su uso cuando exista la indicación, especialmente en las exacerbaciones. La prednisona es el corticoide oral de elección.

2.14. Inmunoterapia específica (ITE)

Como ya se ha comentado previamente la ITE puede considerarse segura durante la gestación si ésta había previamente demostrado beneficios sobre la enfermedad de la paciente. No debe iniciarse durante el embarazo por el riesgo de reacciones sistémicas durante este periodo.

2.15. Omalizumab

No existen datos cerca de la seguridad de su uso en el embarazo. Como norma general se recomienda evitar en gestantes y en mujeres en periodo de lactancia.

3. Enfermedades alérgicas en el embarazo

En este apartado se expondrán las enfermedades alérgicas que con más frecuencia están presentes durante el embarazo así como otras enfermedades que, aunque con una fisiopatología no alérgica demostrada, son motivo frecuente de visita a las consultas de alergología durante el periodo de gestación.

3.1. Rinoconjuntivitis alérgica (RA)

La frecuencia de rinitis alérgica durante el embarazo oscila entre el 15 y 20%. Clásicamente cumple la regla de los tercios: un tercio mejora durante el embarazo, un tercio empeora y un tercio permanece estable. Los efectos del embarazo sobre la RA tienden a ser similares en sucesivos embarazos. En los casos moderados-graves se altera la calidad de vida. No implica riesgo para el bienestar materno/fetal por sí sola pero, cuando concurre con asma bronquial en la embarazada, ambas patologías siguen un curso paralelo prediciendo en ocasiones la evolución del asma bronquial e incrementando la posibilidad de sinusitis.

El tratamiento debe ser optimizado durante el embarazo extremando las medidas de prevención: evitar desencadenantes, exposición a aeroalérgenos e irritantes (incluyendo tabaco), lavados naso/oculares frecuentes y medidas de drenaje postural. En caso de precisar tratamiento como primera opción se recomienda la utilización de antihistamínicos/corticoides de forma tópica nasal; de primera elección azelastina, budesonida. Si fuera necesario también se pueden utilizar antihistamínicos de forma sistémica; de primera elección Loratadina.

3.2. Rinitis vasomotora del embarazo (RV)

Su incidencia es mayor durante el primer mes de embarazo por los cambios fisiológicos propios de esta etapa. Se produce un incremento del flujo sanguíneo a la vía aérea, un aumento de la secreción de las glándulas, el músculo liso está más relajado y aumentan los estrógenos y la progesterona. La congestión nasal puede aumentar en el segundo trimestre aunque se resuelve espontáneamente una semana después del parto.

El tratamiento sigue las mismas recomendaciones que el de la RA.

3.3. Asma bronquial

El Asma bronquial es la enfermedad pulmonar que con mayor frecuencia complica el curso del embarazo y puede ser responsable de un aumento de la morbimortalidad materna y fetal. Por este motivo el manejo del asma sobre la gestación debe tener en cuenta el efecto de la propia enfermedad , así como el tratamiento de la misma, sobre la salud materna y el desarrollo fetal. La prevalencia del asma bronquial durante la gestación en nuestro país oscila entre un 4% y un 7% mientras que estudios internacionales muestran valores entre un 0.4% registrado en Canadá y un 12.4% en Australia Occidental donde existe una mayor prevalencia del asma en la población general.

3.3.1. Cambios fisiológicos del embarazo y su efecto sobre el asma

La elevación diafragmática así como el aumento del diámetro torácico antero-posterior y de la circunferencia torácica de la gestante producen una disminución de hasta en un 20% del volumen de reserva espiratorio, el volumen residual, la capacidad residual funcional que se manifiestan especialmente en el último trimestre. La capacidad vital y pulmonar total están conservadas a expensas de la movilidad de las costillas.

A pesar de todo ello no hay cambios significativos en el Pico Flujo (PEF) y flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV-1) por lo que ambos parámetros pueden ser adecuados para el seguimiento y control de la embarazada asmática. Las últimas publicaciones sugieren que es preferible para evaluar la función pulmonar la espirometría frente a la medición del flujo espiratorio máximo, aunque éste podría ser suficiente.

Además existe una hiperventilación fisiológica del embarazo, por una mayor sensibilidad al CO₂ del centro respiratorio producida por la progesterona, que condiciona un aumento del volumen corriente y una alcalosis respiratoria. Valores mayores de 35 mm Hg de CO₂ durante una crisis asmática deberán ser tenidos en cuenta como marcador de gravedad. Esta elevación de la progesterona produce también una relajación del esfínter esofágico inferior que hace aumentar el reflujo gastroesofagico en al menos 1/3 de las embarazadas y puede agravar el asma.

3.3.2. Efectos del embarazo sobre el curso del asma

Como ya se ha comentado con la RA se cumple clásicamente la regla de los tercios y este comportamiento se repite en sucesivos embarazos. Hasta un 20% de las asmáticas embarazadas sufren exacerbaciones de la enfermedad y un 6% precisan ingreso hospitalario por agudización grave. Dichas cifras empeoran en las pacientes con asma persistente grave, en las que hasta un 50% pueden padecer una exacerbación. Los desencadenantes más frecuentes son los virus. Las exacerbaciones en la embarazada se asocian a un bajo cumplimiento o adherencia al tratamiento corticosteroideo inhalado de mantenimiento.

Además el curso del asma se mantiene en un 70% en función de la gravedad previa del asma, presentando mas exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas no programadas, necesidad de corticoides orales y mas síntomas en el momento del parto, en mujeres con diagnostico previo de asma grave comparándolas con la que estaban diagnosticadas como leves. Por ello es muy importante la clasificación del asma previa al embarazo con parámetros clínicos, funcionales y de necesidad de medicación al igual que la estabilidad previa, la identificación de desencadenantes y la gravedad de las exacerbaciones, que son más frecuentes durante el 2º trimestre.

3.3.3. Efectos del asma sobre el embarazo

El asma materno grave y mal controlado se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad perinatal, bajo peso al nacer, hipertensión arterial, preeclampsia, mayor trabajo de parto, prematuridad e hipoxia neonatal.

3.3.4. Tratamiento de la embarazada asmática

Un mal control del asma materno conlleva un mayor riesgo para el feto que los posibles efectos teratógenos de los fármacos empleados actualmente, por lo que estar bajo un tratamiento que controle los síntomas asmáticos es más seguro siempre para la paciente y para el feto.

La evaluación del control del asma ha de incluir valoraciones clínicas, espirometría y ocasionalmente medición de parámetros inflamatorios. Se recomienda la evaluación de la función pulmonar (espirometría) de rutina en pacientes embarazadas con asma persistente, ya que la función pulmonar y la gravedad del asma podrían variar durante la gestación.

Los fármacos que se van a emplear en el asma de la gestante son prácticamente los mismos que en cualquier otra mujer asmática en el mismo estadio de gravedad incluidas las agudizaciones. Los glucocorticoides inhalados son la terapia controladora de primera elección en el asma persistente siendo la budesonida el glucocorticoide de elección. El salbutamol inhalado es la terapia de alivio de elección y se pueden utilizar LABA, siendo el Salmeterol el más recomendado en casos con importantes síntomas nocturnos. Montelukast, zafirlukast y nedocromil sódico pueden seguir empleándose en gestantes con asma de control difícil que ha respondido previamente a estos fármacos. Los corticoides orales, prednisona, deben utilizarse cuando estén indicados sin demora, valorando siempre el riesgo/beneficio dependiendo de la gravedad del asma y el momento de la gestación. No contraindican la lactancia el uso de prednisona, teofilina, antihistamínicos, glucocorticoides inhalados, agonistas β_2 adrenérgicos, ni cromoglicato disódico.

3.4. Dermatitis atópica (DA)

Durante el embarazo la dermatitis atópica suele mejorar, incluso en algunos casos puede remitir por completo, sin descartar de forma infrecuente el empeoramiento. Se deben acentuar las medidas de cuidados de las pieles atópicas: higiene diaria, baños cortos o duchas, secar sin frotar, hidratación y emolientes, ropa de algodón, evitar la sudoración y el calor excesivo.

Si a pesar de las medidas preventivas fuera necesario se pueden utilizar corticoides de forma tópica siempre de forma localizada, periodos cortos y bajo supervisión médica. Los corticoides orales forma el último escalón de tratamiento valorando siempre el riesgo/beneficio en el momento de la gestación.

3.5. Dermatitis de contacto

La dermatitis alérgica de contacto precisa de exposición al alérgeno para producirse, por lo tanto las medidas de evitación deben ser suficientes para control de esta patología. Puede seguir el mismo esquema de tratamiento que la DA.

3.6. Urticaria

Su curso es independiente al de la gestación tanto en su forma aguda como en su forma crónica. Su tratamiento consiste en medidas básicas habituales y antihistamínicos orales.

3.7. Pápulas urticariales pruriginosas y placas del embarazo (PUPE)

Proceso cutáneo propio del embarazo que engloba varios cuadros clínicos todos ellos banales por lo que es fundamental, después de realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otros cuadros dermatológicos, tranquilizar a la paciente.

Erupción Polimórfica del Embarazo (EPE): Se presenta durante el tercer trimestre o post parto, generalmente en primigrávidas. Presencia de una erupción polimórfica en las estrías abdominales con distribución periumbilical. También se denomina: eritema tóxico del embarazo, rash toxémico del embarazo, y prurigo tardío del embarazo.

Prurigo del Embarazo (PE): Se presenta en el segundo/tercer trimestre. Suele resolverse post parto. Presencia de pápulas o nódulos excoriados en extremidades y ocasionalmente en el abdomen. También se denomina: prurigo de Besnier, prurigo temprano del embarazo y dermatitis popular del embarazo.

Foliculitis Pruriginosa del Embarazo (FPE): Se presenta en el segundo/tercer trimestre. Suele resolverse post parto. Presencia de pápulas foliculares y pústulas. Histopatológicamente se evidencia una foliculitis y perifoliculitis estéril.

El tratamiento consiste en medidas higiénicas básicas, antihistamínicos y corticoides tópicos. Sopesar el empleo de corticoides orales según la afectación y el momento de la gestación.

4. Alérgenos, placenta y leche materna

El primer contacto del bebé con los alérgenos ocurre en etapas muy tempranas de la vida del niño. Algunos trabajos han encontrado alérgenos alimentarios y también aeroalérgenos en el líquido amniótico y en la leche materna. La restricción de ciertos alimentos en la dieta de la madre durante la gestación y la lactancia evitaría la presencia de estos alérgenos en el líquido amniótico y en la leche por lo que se ha postulado que estas dietas restrictivas podrían proteger al bebé de desarrollar alergias alimentarias. Hay diferentes trabajos que estudian esta posibilidad pero los resultados son contradictorios. Hoy por hoy se considera que no hay suficientes datos a favor de estas dietas restrictivas, que por otro lado podrían ser inadecuadas desde

un punto de vista nutritivo. Por lo tanto la recomendación actual es que la madre realice una dieta libre, sin restricciones tanto durante la gestación como durante la lactancia.

La lactancia materna es el alimento ideal para todos los recién nacidos por su valor nutritivo, protege contra el desarrollo de infecciones y favorece los vínculos afectivos entre la madre y el niño. El efecto específico de la lactancia materna sobre las enfermedades alérgicas no está bien definido, pero parece que la lactancia materna exclusiva durante al menos entre 4 y 6 meses es útil para prevenir la aparición de enfermedades alérgicas en los primeros años de vida.

5. Reacciones graves durante el embarazo

El tratamiento de las reacciones graves durante el embarazo no debe ser distinto al de la mujer no embarazada. Se trata de situaciones de riesgo vital para la madre y la gestación no debe modificar la actitud de manejo y tratamiento en ningún caso. La adrenalina debe ser el tratamiento de elección y se debe entrenar en su administración, así como en la identificación de signos y síntomas de alarma como en cualquier tipo de paciente que pueda sufrir anafilaxia.

6. Bibliografía

- 1) Guía española para el manejo del asma, GEMA 2009 (2009).
- 2) ANGUIA, J.L. et al. (2007), «Asma y Embarazo», en Miranda A (coord.), Manual de Alergología, Cap. 12, Málaga, pp. 293-305.
- 3) NAEPP expert panel report (2005), «Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment», J allergy Clin Immunol 115,34-46.
- 4) VELAZQUEZ, L. (2006), «Accepted medicines for the treatment of rhinitis allergic during pregnancy», Archivos de alergía e inmunología clinica 37(2), pp 74-79.
- 5) BRIGGS, G.G. et al, (2011), Drugs in Pregnancy and Lactation, Lippincott Williams & Wilkins.

CAPÍTULO XVII

Alergia al veneno de himenópteros. ¿Se puede curar?

Alfonso J. Miranda Páez

Facultativo Especialista de Área. Servicio Alergología
Hospital universitario Carlos Haya de Málaga.

Sin ningún género de dudas la respuesta a la pregunta enunciada es si, con rotundidad.

Los Himenópteros (orden de insectos: Himenóptera), son las avispas, abejas y hormigas.

Estos insectos al picar, inoculan un veneno, que puede ocasionar reacciones alérgicas de tipo local, o generalizadas (anafilaxias), que pueden llegar a ser muy graves, incluso mortales.

Esto es un problema médico reconocido desde principios del siglo XX, si bien hay datos históricos de su conocimiento, ya en la Antigüedad; hacia el año 2.621 A. De C., el faraón Menes, falleció tras la picadura de una avispa, según puede aparecer detallado en su tumba, en escritura jeroglífica. Las primeras publicaciones en revistas científicas que hacen referencia a alergia a insectos, lo hacen sobre mosquitos y abejas. (1,2)

El conocimiento de éste tipo de alergia y su correcto diagnóstico, tienen una importancia crucial, porque el tratamiento a un paciente alérgico a uno de estos venenos, con una vacuna del mismo, evitará el desarrollo de reacciones en futuras picaduras, porque normalmente el paciente dejara de ser alérgico, o lo será muy poco.

1. Lo que nos interesa conocer sobre los himenópteros

Los insectos son invertebrados artrópodos, mandibulados y aproximadamente se agrupan en 30 ordenes, uno de ellos es el orden Himenóptera, que lo forman más de 130.000 especies, y está constituido fundamentalmente por 3 Superfamilias: las abejas (Apoidea), avispas (Vespoidea) sin duda la más amplia (más de 15.000 especies descritas) (3), y las hormigas (Formicoidea), aunque hay otras de menos importancia. (**Tabla 1**) (4)

ORDEN:	Himenóptera					
SUPERFAMILIA:	Apoidea	Vespoidea	Formicoidea	Esfecoidea	Pompilodeae	Scolioidea
FAMILIA :	Apidae	Vespidae	Formicidae			
SUBFAMILIAS	Vespinae	Polistinae	Fomicinae			

Tabla 1. Taxonomía

La familia Apidae (**Tabla 2**) incluye 3 géneros (Apis, Bombus, Xilocopa), siendo la especie más relevante la abeja de la miel (Apis mellifera), dada la importancia de la Apicultura, dedicada fundamentalmente a al producción de miel; no solo están expuestos a picaduras de abejas los colmeneros, sino también los familiares de estos; por otra parte en los espacios colindantes a las colmenas suele haber bastantes abejas, con lo que el riesgo de picaduras para la población de la zona aumenta.

En estos casos la identificación del insecto que causó la reacción es fácil, porque la abeja, al picar deja clavado el aguijón.

Familia:	APIDAE		
Genero:	Apis	Xilocopa	Bombus
Especies:	Apis mellifera	X.Violacea	B.Canariensis

Tabla 2. Clasificación de Apidos.

Los Bombus, también vulgarmente conocidos como “abejorros”, están cobrando un interés especial en la última década, con su utilización en invernaderos, para polinización, de tal manera que tanto ya existen pacientes alérgicos a Bombus, tanto en Almería, como en Málaga. Otro tipo de “abejorro”, es la Xilocopa violácea, que podemos ver en verano, como habitan en cañas huecas, cerca del litoral, y aunque es un insecto muy llamativo por su tamaño, no suelen ocasionar problemas, al encontrarse en escaso numero.

En cuanto a las avispas, hay que decir que a pesar de la gran cantidad de especies que hay (**Tabla 3**), en Málaga, y prácticamente en el resto de España, y de Europa, son 2 las que predominan: Véspula germánica (VG), Polistes dominulus (PD), y bastante menos habitual, la Vespa crabro (VC) (5,6,7,8).

FAMILIA:	Vespidae		
SUBFAMILIA:	Vespinae		Polistinae
GENERO:	Vespula Thomson		vespa Polistes
SUBGENERO:	Véspula	Dolicovespula	
	V.germanica	D.maculata	P.dominulus
	V.vulgaris	D.sylvestris	P.gallicus
ESPECIES:	V.maculifrons	D.arenaria	V.crabro P.ninfa
	V.Rufa	D.saxonica	etc... P.Exclamans
	Etc..	etc..	P.Annularis

Tabla 3. Clasificación de las avispas

Conocidos vulgarmente como “tabarros”, porque viven en pequeñas colmenas llamada “tabarreras” que hacen en cornisas, árboles, tejados, en número de 70-80 o pocas centenas de individuos. Morfológicamente son fáciles de distinguir por su estrechamiento delicado en la parte alta del abdomen, a modo de cintura de bailarina de ballet, con dibujos amarillo sobre fondo negro. Los Polistes comienzan a aparecer a final del invierno o principios de la primavera, para desaparecer a finales de julio o principios de agosto, tanto en áreas urbanas como rurales; normalmente coexisten en la misma tabarrera individuos de PD y de Polistes gallicus (PG); se suelen ver alrededor de piscinas, fuentes, charcas, con un vuelo característico, con las patas traseras colgando; no son agresivos, pero sus picaduras aunque accidentales son muy frecuentes.

El “terrizo” (tanto VG, como *Véspula vulgaris*, anatómicamente casi idénticas), es una avispa más agresiva; el estrechamiento del abdomen es abrupto, distinguiéndose así de los Polistes, el dibujo es negro sobre fondo amarillo; aparece en agosto y persiste hasta entrado el invierno; son habituales más en el campo, que en ambiente urbano o rural.(9) Otro tipo de avispa que podemos encontrar en el área mediterránea, es la *Vespa crabro*, que habita fundamentalmente en sierras, y es de tamaño algo mayor que *Véspula* y Polistes.(10) Aunque con menor frecuencia, en nuestra área geográfica podemos encontrar otras especies de Himenópteros, como *Sceliphron spiriphex*, de la Superfamilia Esfecoideae, que se le puede ver merodeando fuentes y charcas; esta especie es cada vez más frecuente, forman nidos solitarios o *Phylantus triangulum*, que es un depredador de véspidos, y contra cuyos venenos, también se han encontrado pacientes con IgE específica. (28) En los últimos años hay descritas reacciones anafilácticas, por véspidos, identificados como tales, por los pacientes, y en las que no se demostró mecanismo IgE alguno, y habría que evaluar la posibilidad, de que el insecto responsable, haya sido uno de estos 2 últimos, para los cuales no disponemos de métodos diagnósticos rutinarios como para los otros véspidos habituales. (25) Solo algunas especies de hormigas, son conocidas por causar reacciones alérgicas, de ellas la más conocida es la Hormiga roja (*Solenopsis invicta*), que abunda en los Estados del Sur de EEUU, y es originaria de Uruguay y Brasil; a principios del siglo pasado, a través de puertos, fueron siendo “importadas” a los estados de Florida, Luisiana, Alabama, Georgia, Texas, Carolina del sur, Virginia, Nuevo Méjico y otros mas (11,12); en el 2% de las víctimas, desencadena una reacción sistémica. En Europa se ha publicado un caso de anafilaxia por este

tipo de insecto, en una trabajadora de un vivero concretamente de Málaga, donde se importaban maderas del continente americano. (50)

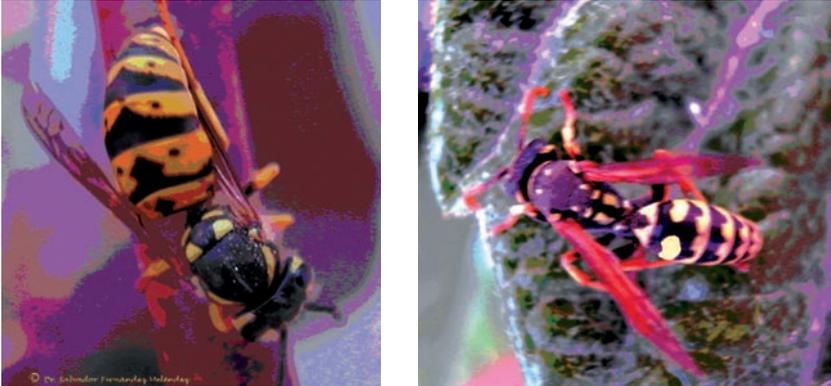


Fig.1. *Polistes dominulus* (avispa tabarrera o “tabarro”) a la izquierda y *Avispa terriza* (*Vespa germanica*) a la derecha.



Fig 2. (*Apis mellifera*, o abeja de la miel)



Fig.3. Nido de *Polistes* Fig.4 *Sceliphron spiriphex* Fig.5. *Phylantus triangulum* (“tabarrera”)

2. Epidemiología y clínica de las reacciones por himenópteros

Se estima que alrededor del 3% de la población adulta y el 1% en niños puede padecer reacción sistémica (Tabla 4) (21,30,31); la población rural está más expuesta, y en ella según estudio realizado en una parte de nuestra provincia, alrededor del 20% de la población tienen anticuerpos tipo IgE específica contra el veneno de avispa o abeja (19); Stuckey encontró IgE específica, en el 16% de la población estudiada (20). En un estudio realizado en España, en población rural, mediante cuestionario, pruebas cutáneas y determinación de IgE específica, se detectó una prevalencia del 2,3% de reacciones sistémicas. (32).

En cuanto a mortalidad, en Los Estados Unidos hay al menos 40 muertes por año, debidas a reacciones alérgicas por himenópteros (33); en Francia se estima entre 16 y 38 muertes al año (34). En España aunque hay pocas publicaciones al respecto (35), se puede suponer una cifra parecida de mortalidad, a la del país vecino.

Los pacientes alérgicos que experimentan reacción tras una picadura, lo pueden hacer desarrollando grandes reacciones locales, consistentes en eritema, inflamación de más de 10 centímetros de diámetro (a veces de todo un miembro), e intenso dolor, de forma inmediata pero también a veces, con recrudecimiento en varias horas, en la zona de la picadura.

En el 70% de los casos se producen reacciones sistémicas (29), es decir ocasionando síntomas a distancia del lugar de la picadura; la mayoría de estas reacciones son IgE mediadas, y consisten en diversos grados de anafilaxia. La gama de síntomas es muy variada, desde síntomas cutáneos (eritema, urticaria, angioedema, prurito), que pueden acompañarse de síntomas respiratorios (opresión torácica o de cuello, sibilancias, disfonía, estridor, disnea), gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), y cardiocirculatorios (hipotensión, taquicardia, shock), y pueden presentarse mezclados de forma muy diversa, atendiendo a la gravedad de la reacción Mueller, (Tabla 5) (27)

Frecuentes	Anafilaxia (83%) Urticaria (17%) (Miranda, Rev Esp Alergología 1989) (28)
Raras	- Enf. del suero, vasculitis - Síndr. nefrótico, glomerulonefritis - Neuritis, polirradiculitis - Anemia, trombocitopenia, CID

Tabla 4. Reacciones sistémicas por picadura de himenópteros

Grado I	Urticaria generalizada, prurito, malestar, inquietud
Grado II	Angioedema ó Reacciones anteriores más 2 de las siguientes: constricción pulmonar, náuseas, diarreas, vértigo, dolor abdominal.
Grado III	Disnea, broncoespasmo, estridor ó Reacciones anteriores más 2 de las siguientes: disartria, ronquera, disfagia, confusión, miedo.
Grado IV	Reacciones anteriores más 2 de las siguientes: hipotensión, colapso, inconsciencia, incontinencia esfínteres, cianosis

Tabla 5. Clasificación de Reacciones Sistémicas de Mueller.

3. Inmunopatología

Los Himenópteros tienen un aguijón, a través del cual, inoculan su veneno, que contiene proteínas, pépticos y aminos vasoactivas, que van a ser responsables de las diferentes reacciones ocasionadas.

El mecanismo inmunopatogénico, es la reacción mediada por IgE, que tiene lugar entre esta y los componentes del veneno.

El veneno de abeja fue el primero en ser estudiado, detectándose una proteína de 14 KD, contra la que más del 95% de los pacientes alérgicos, producen IgE específica, que corresponde a una Fosfolipasa A2 (Api m 1) siendo el Alergeno mayor.(13, 14,15).

La melitina (Api m4) constituye hasta el 50% del peso en seco del veneno de abeja, siendo muy importante, porque si bien es menos alergénico, es más tóxico, dado que degranula mastocitos y plaquetas.

Veneno de Abeja	Veneno de Véspula	Veneno de Polistes
Fosfolipasa A2 Api m 1	Antígeno 5 Ves g 5	Antígeno 5 Pol d 5
Hialuronidasa Api m 2	Fosfolipasa A1 Ves g1	Fosfolipasa A Pol d 1
Melitina Api m 4	Hialuronidasa Ves g 2	Hialuronidasa pol d 2
Fosfatasa acida	Mastoparanos	Mastoparanos
Histamina	Histamina	Histamina
Noradrenalina	Serotonina	Serotonina
Apamina	Cininas	Cininas
Dopamina	Fosfolipasa B	Fosfolipasa B

Tabla 6. Algunos de los componentes del veneno de avispas y abeja (16)

En la mayoría de los pacientes alérgicos a veneno de avispas, la IgE específica va dirigida contra el Antígeno 5, que en consecuencia el Alergeno mayor, y en menor proporción contra Fosfolipasa e

Hialuronidasa. Existe diverso grado de reactividad cruzada entre vespídos; entre las distintas especies de polistes es muy intensa, sobre todo si nos referimos al Antígeno 5, que prácticamente idéntico en todas ellas, no así la Fosfolipasa que puede marcar diferencias entre especies de Polistes. Entre Dolicovespula, Polistes y Vespula hay un importante parecido (entre 60 -70 %) alérgico entre su Antígeno 5, e Hialuronidasa, y menos en lo referente a las Fosfolipasa. Entre Vespa crabro, Polistes dominulus y Vespula germanica hay menor grado de reactividad cruzada. Aunque no es lo más habitual, hay pacientes que son monosensibles a un solo vespído. (17,18,22,5,6,23). En ocasiones para conocer la sensibilización predominante de un paciente a un vespído u otro es necesario hacer un diagnóstico molecular por componentes de cada veneno (51).

No es extraño que coexista en la misma paciente sensibilidad a veneno de abeja y vespídos. (24)

4. Diagnóstico

Se basa en 2 pilares esenciales, una detallada Historia Clínica, y la demostración de la existencia de un mecanismo inmunológico específico, normalmente una reacción mediada por IgE. (26) Es importante la descripción lo más detallada posible de los síntomas (prurito, eritema, urticaria, náuseas, dolor abdominal, dificultad respiratoria, pérdida de visión, disfonía, hipotensión llegando a situación de shock), y su aparición cronológica, así como el tiempo transcurrido entre la picadura y el primer síntoma, lo que suele ser cuestión de minutos, siendo muy raro, más de 30-40 minutos; es importante la duración del cuadro clínico, habitualmente entre una y varias horas, porque una reacción compuesta de síntomas poco típicos y pocos minutos de duración tienen todas trazas de no tratarse de una reacción alérgica.

Una vez, que por la sintomatología parece ser que estamos ante una reacción claramente alérgica, el paso siguiente es demostrar que nuestro paciente alérgico, es decir que tiene anticuerpos IgE, específicos contra veneno de himenópteros, y a esta conclusión hemos de llegar por medio de procedimientos in vivo, como son los test cutáneos, o in Vitro, como es la determinación de IgE específica en el suero del paciente (RAST, ELISA, CAP...). El tipo de test Cutáneo mejor en este caso la prueba Intradérmica, siendo concentraciones

óptimas 0,01 y 0,1 mcg/ml , para venenos de vésputa y abeja, existiendo casi 15% de falsos positivos con 1 mcg/ml, sin embargo en el caso del veneno de polistes, se puede llegar a esta concentración, pues los extractos disponibles son mezcla de venenos ,cuando menos de 5 especies, y es algo menos potente; la prueba cutánea de prick, es poco sensible, y tendríamos que aumentar mucho la concentración para no tener falsos negativos.(36,37,38,39).

La IgE específica en suero, en general tiene algo de menos valor diagnóstico que la Pruebas Cutáneas, porque hay entre el 15-20% de pacientes alérgicos, en los que es negativa (40). Ahora bien esto hay que matizarlo, puesto que solo disponemos de veneno de abeja, polistes y vespula para el diagnóstico y un paciente con alergia a Bomus (abejorro), o a avispon (Vespa crabro), por ejemplo, solo lo podemos diagnosticar por determinación de IgE específica.

5. Tratamiento

En el paciente alérgico, que padece reacciones sistémicas por las picaduras, lo ideal es hacer un tratamiento etiológico, lo que se consigue mediante una vacuna de veneno.

Las reacciones locales, de manera inmediata, se tratan aplicando compresas de agua fría, o hielo, en la zona de la picadura; en medio rural la aplicación de barro húmedo es un remedio extendido, y ciertamente exitoso, sobre todo si se trata de barro arcilloso, que como se sabe tiene acción antiinflamatoria. Como medicación, bajas dosis de corticoides y algún antihistamínico, durante varios días, pueden ser necesarios.

Las reacciones sistémicas sin riesgo vital (urticarias) se pueden tratar con antihistamínicos y corticoides sistémicos durante varios días y las reacciones con riesgo vital (todas las demás), como primera medida han de ser tratadas con adrenalina vía subcutánea (en la tabla adjunta tenemos una pauta de tratamiento). En la actualidad disponemos de un preparado comercial de adrenalina autoinyectable (0.3 ml, para adultos, y 0.1ml para niños de menos de 30 kilos de peso), que se le suele recomendar al paciente, mientras se inicia el tratamiento de vacuna.

Inmunoterapia: En los años 30, Benson y Semenov publicaron los primeros trabajos sobre vacuna de cuerpo total de abeja, en pacientes alérgicos (1,2). En 1978 el grupo de Alergia de Baltimore, publica un estudio definitivo, en el que demostraron que la inmunoterapia con veneno de abeja, prevenía en el 95% de los casos, la aparición de Reacciones Sistémicas tras picaduras por abejas, frente al placebo que lo hacía en un 36%, o la inmunoterapia con extracto de cuerpo total de abeja, que lo hacía solo en el 42% de los pacientes tratados (41). Los mecanismos por los que consigue este efecto terapéutico son múltiples; el primero que se investigó y demostró fue la inducción de respuesta IgG (“Anticuerpos Bloqueantes”), así Lessof transfiriendo suero con niveles altos de anticuerpos IgG anti Fosfolipasa A2 de abeja, a pacientes alérgicos no vacunados, vió que no padecían ninguna reacción tras ser picados (42); hay muchos otros mecanismos, siendo el más importante tal vez la disminución de la respuesta IgE, llegando los pacientes en muchos de los casos a dejar de ser alérgicos al veneno(43,44).El tratamiento inmunoterápico debe durar entre 3 y 5 años dependiendo de cada caso, realizándose mediante inyecciones mensuales subcutáneas, y siendo persistente el efecto terapéutico una vez cesado el mismo, según sabemos en la actualidad (45, 46,47,48). Hoy día hay estudios de seguimiento que han demostrado que el efecto de la inmunoterapia con veneno de himenópteros es duradero y persistente, de tal manera que pasados 10 años de haber suspendido la vacuna, en el 90% de los casos no hay reacción sistémica tras picadura.(49)

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

Tabla 7. Tratamiento de las reacciones sistémicas severas

6. Bibliografía

- 1) BENSON, R., SEMENOV H. (1930), «Allergy in its relation to bee sting», J Allergy 1, pp.1055.
- 2) BENSON, R. (1939), «Diagnosis of hypersensitiveness to the bee and the mosquito», Arch Inter Med 64, pp.1306.
- 3) PEREZ-SANTOS, C., G.MORENO, A. (1991), «Alergia a veneno de Himenopteros ibericos», Editado por Dome Hollister stier,pp.3.
- 4) PEREZ-SANTOS, C. (1995). Alergia a animales», latros Editions, pp. 170.
- 5) BLANCA, M., et al. (1991), «Determination of IgE antibodies to Polistes dominulus, Vespula germanica and Vespa crabro in sera of patients allergics to vespids», Allergy 46, pp.109-14.
- 6) MIRANDA, A., et al (1989), «Comparisson of the sensitivity between the three common vespids found in Europe», J Allergy Clin Inmunol 83, pp.170.
- 7) BLANCA, M., et al. (1989), «Distribution of the sensitivity to vespids in the south Europe», J Allergy Clin Immunol 83, pp.170(A).
- 8) BLANCA, M., et al. (1988), «Allergic reactions of vespids: Comparison of sensitivities to two especies in a mediterranean area», Clin Allergy 18, pp. 21-27
- 9) PALOMO, S., et al. (1988), «Distribución de los véspidos Polistes Galicus y Vespula Germanica en un punto de recogida. Coexistencia de ambas poblaciones»,. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 3, pp. 68(A).
- 10) BLANCA, M, et al. (1989), «Distribution of the sensitivity to vespids in the south of Europe», J allergy Clin immunol 83, pp.170(A).
- 11) HOFFMAN, D. (1995), «Fire ant venom allergy», Allergy 50, pp. 535-544.
- 12) PEREZ-SANTOS, C. (1995). Alergia a animales», latros Editions, pp. 131.
- 13) AUKRUST, L., et al. (1982), «Crossed Radioimmuno-electrophoretic studies of Bee venom Allergens», Allergy 37, pp.265.
- 14) HOFFMAN, D., SHIPMAN, W. (1976), «Allergens in bee venom: separation and identification of the major allergens», J Allergy Clin Immunol 58, pp.551.
- 15) KAGEY-SOBOTKA, A., et al. (1976), «Allergy to insect sting: Phospholipase A2, the major allergen of honey bee venom», J Allergy Clin Immunol 57, pp.29.
- 16) PEREZ-SANTOS, C. (1995). Alergia a animales», latros Editions, pp. 173.

- 17) GARCÍA, J., et al (1988), «Crossreactivity between the three vespids found in Europe », *Allergy* 47 Supl.7, pp.20(A).
- 18) TE PIAO, KING, KOCHOUMAIN, L., LAM, T. (1987), «Immunochemical observations of Antigen 5 a major venom allergen of Hornets, Yellow Jackets and Wasps», *Molecular Immunol* 24, pp.857-63.
- 19) JUAREZ, C., BLANCA, M., FERNANDEZ, J. (1990), «Epidemiology study on the prevalence of specific IgE antibodies to hymenoptera in exposed population», *J Allergy Clin Immunol* 29 (8), pp. 1069-74.
- 20) STUKEY, M, et al. (1982), «Bee venom hypersensitivity in Busselton (letter)», *Lancet* 2, pp.41-46.
- 21) MUÑOZ LEJARAZU, D, et al. (1989), «Estudio epidemiológico de reacciones ante picadura de himenópteros en tres poblaciones de riesgo», *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 4, pp.77-82.
- 22) HOFFMAN, D. (1986), «Allergens in Hymenoptera venom, XVI: Studies of the structures and cross reativity of vespids venom Phospholipases», *J Allergy Immunol* 78, pp.337-43.
- 23) AVILA, J., et al. (1989), «Allergy reactions to vespids. II. Study of the distributions of sensitivities and cross-reactivity to vespids frecuently encountered in Spain», *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 4, pp.103-10.
- 24) REISMAN, R., MUELLER, U. (1984), «Studies of coexisting Honey bee and vespid venom sensitivity», *J Allergy Clin Immunol* 73, pp.246-51.
- 25) MIRANDA, A., FERNANDEZ, S., VEGA, J. (2003), «Lack of diagnosis in patients with severe systemic reactions to hymenoptera stings», *Allergy & Clinical Immunology International suppl* 1, pp.22
- 26) REISMAN, R. (1994), «Insect allergy», *N Engl J Med* 331, pp.523-7.
- 27) MUELLER, U.R. (1990), «Insect Sting Allergy», Gustav Fischer, Stuttgart, N.York, Pp.33.
- 28) MIRANDA, A., et al. (1989), «Estudio de los véspidos de la península ibérica. Relevancia alérgica y antigénica», *Rev Esp Alergol Clin Inmunol* 4, pp.57-66.
- 29) LOCKEY, R., TURKELTAUB, P., NAIR-WARREN, I. (1988), «The hymenoptera venom study I, 1979-1982. Demographic and history sting data», *J Allergy Clin immunol* 82, pp.370-81.
- 30) GOLDEN, D, et al. (1989), «Epidemiology of insect venos sensitivity», *JAMA* 262, pp.240.
- 31) BJORNSSON, E., JANSON, C., PLASCHKE , P. (1995), «Venom allergy in adult Swedes: a population study», *Allergy* 50, pp.800.

- 32) FERNANDEZ, J, et al. (1999), «Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to hymenoptera in a rural population in the mediterranean area», Clin Exp Allergy 29, pp.1069-74.
- 33) BARNARD, J. (1973), «Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States», J Allergy Clin Immunol 52, pp.259-64.
- 34) CHARPIN, D, et al. (1992), «Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population», J Allergy Clin Immunol 90, pp.331-4.
- 35) MIRANDA, A, et al. (1982), «Muerte por picadura de avispa: a propósito de un caso», en Libro de Ponencias y Comunicaciones del XIII Congreso Sociedad Española de Alergia. Sevilla. Ed. ENE S.A., pp.495.
- 36) GEORGITIS, J., REISMAN, R. (1985), «Venos skin test in n insect allergy and insect non allergy population», J allergy Clin Immunol 17, pp. 431-4.
- 37) PEREZ ESTRADA, M, et al. (199), «Test cutaneos con extracto comercial de mezcla de polistes: concentración optima», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 7 (supl 2), pp.122.
- 38) MIRANDA, A., et al. (), «Ineficacia del prick test en el diagnostico de la alergia a veneno de himenópteros», Rev Esp Alergo Inmunol Clin 1, pp.209-11.
- 39) GREEN-GRAIFT, Y., EWAN, P. (1987), «diagnostic value of the skin-prick test and RAST assay in insect sting allergy», Clin Allergy 17, pp.431-4.
- 40) SOBOTKA, A., et al (1978), «Allergy to insect sting: IV-Diagnosis by radioallergosorbent test (RAST) », J Immunol 121, pp.2477-81.
- 41) HUNT, K, et al. (1978), «A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity», N Engl J Med 299, pp.157.
- 42) LESSOF, M, SOBOTKA, A., LICHTENSTEIN, L. (1978), «Effects of passive antibodies in bee venom anaphylaxis», The Johns Hopkins Medical J 142, pp.1
- 43) GOLDEN, D., et al. (1986), «Clinical and immunology observation in patients who stop immunotherapy», J Allergy Clin Immunol 77, pp.435-439.
- 44) REISMAN, R., LANTNER, R. (1989), «Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of fall in serum venom specific IgE to insignificants level, with patients stopped prematures by self choice», J Allergy Clin Immunol 83, pp.1049-1053.
- 45) MIRANDA, A., et al. (1998), «Venom Immunotherapy Effectiveness after Discontinuing therapy», J Allergy Clin Immunol 101, pp.141.

- 46) GOLDEN D, et al. (1996), «Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years», J Allergy Clin Immunol 97, pp.579-87.
- 47) GODEN, D., KAGEY-SOBOTKA, A., LICHTENSTEIN, L. (2000), «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», J Allergy Clin Immunol 105, pp.385-9.
- 48) LERCH, E., MUELLER, U. (1998), «Long-term protection after stopping venom immunotherapy; result of re-sting in 200 patients», J allergy Clin immunol 101, pp.606-12.
- 49) GODEN, D., KAGEY-SOBOTKA, A., LICHTENSTEIN, L. (2000), «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», J Allergy Clin Immunol 105, pp. 385-9.
- 50) FERNANDEZ, S., et al. (2007), «Anaphylaxis caused by Imported Reed Fire ant sting in Málaga,Spain», J Investigational Allergy clin immunol 17(1), pp. 48-49.
- 51) MONSALVE, R., et al. (2012), «Component –resolved diagnosis of vespoid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5 are necessary to identify Vespula or Polistes sensitization», Allergy 67, pp. 528-36.



CAPÍTULO XVIII

Reacciones adversas a fármacos.

¿Qué debemos saber?

Joaquín Quiralte Enriquez

Jefe de sección y Director de la Unidad de Gestión Clínica
IntercentrosValme/Rocío de Alergología

Las reacciones alérgicas a los medicamentos (RAM) son el segundo motivo de consulta de una consulta de Alergología de cualquier Hospital en España, después de la enfermedad respiratoria alérgica.

Los medicamentos más frecuentemente implicados en estas reacciones son los antibióticos betalactámicos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

1. Clasificación y mecanismos de las reacciones alérgicas a medicamentos

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 bien una toxicidad directa o bien una hipersensibilidad frente a los metabolitos del fármaco. Además, estos subproductos intermedios de la degradación del medicamento, 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.

En las reacciones adversas de naturaleza inmunológica inducidas por fármacos se pueden establecer diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmune y es posible correlacionarlos con ciertas manifestaciones clínicas de la RAM (Tabla 1).

Tabla 1. Mecanismos de las reacciones adversas de naturaleza inmunológica

Tipo	Mecanismo inmunológico	Manifestaciones clínicas
I	IgE	Urticaria/angioedema, anafilaxia, asma
II	IgG/IgM	Citopenias, nefritis intersticial
III	Inmunocomplejos	Enfermedad del suero, vasculitis.
IV	Linfocitos T	Dermatitis de contacto

2. 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 urticaria/angioedema es la manifestación clínica 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 clínica inducida por fármacos de tipo inmediata y mediada por células B.

Las reacciones no inmediatas (o tardías) aparecen tras periodos de latencia superiores a 60 minutos, aunque este intervalo puede fluctuar de forma amplia (con periodos superiores a 72 horas tras la administración del fármaco en un porcentaje importante de casos). El mecanismo patogénico se basa en la interacción del determinante 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 diversos tipos celulares.

El espectro clínico es más amplio, pero la piel está afectada en el 90 % de los casos, e incluye desde los exantemas maculopapulosis 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 necrosis epidérmica tóxica y reacciones órgano-específicas (Tabla 2).

Tabla 2. Signos o síntomas que sugieren una RAM grave

- Afectación de mucosas
- Lesiones ampollosas
- Angioedema orofaríngeo/lingual
- Signo de Nikolsky (despegamiento de la capa externa de la epidermis de la capa basal tras presionar la piel)

- Púrpura
- Adenopatías
- Fiebre
- Hipotensión sistólica
- Estridor laríngeo
- Afectación órgano específica: hepatitis, nefritis, artritis, ..
- Afectación hematológica

Modificado de Bobadilla P y Prados M

3. Diagnóstico de la RAM

El diagnóstico de la alergia a fármacos se realiza en 3 fases diferenciadas y consecutivas: i) la evaluación clínica: a través de la anamnesis y la exploración física; ii) la aplicación de técnicas específicas en donde se evalúa la posibilidad de usar diversos métodos in vitro e in vivo que permiten obtener evidencias del mecanismo patogénico que subyace en cada tipo específico de reacción; y por último, en ciertos casos, iii) una fase de exposición con el fármaco problema, intentando producir 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 1).

Figura 1. Esquema general para evaluar una RAM

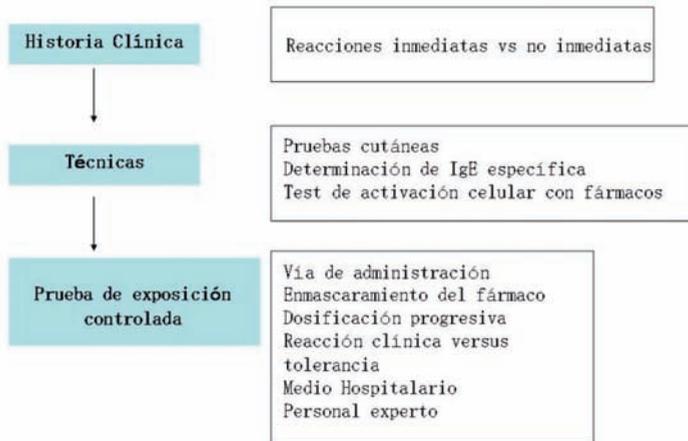


Figura 1. Esquema general para evaluar una RAM

3.1. Fase I: la historia clínica

La historia clínica es esencial en la valoración diagnóstica de la alergia a fármacos. Debe ser detallada e incluir siempre: i) la identificación de todos los medicamentos que haya recibido el paciente y en el contexto clínico en el que se administran; ii) el periodo de latencia de la reacción entre la última dosis y el comienzo de los síntomas, iii) la duración total del tratamiento y la ruta de administración; iv) la descripción detallada del tipo de reacción y v) la tolerancia a otros grupos de fármacos que el paciente haya podido administrarse tras la aparición de la reacción adversa.

3.2. Fase II: las técnicas específicas

La historia clínica presenta una elevada sensibilidad, pero presenta también una especificidad reducida. De hecho, el aumento de la especificidad en el estudio de una RAM se logra incorporando otras exploraciones complementarias en las que destacan las pruebas cutáneas, y ciertas determinaciones *in vitro* con las que se intenta determinar la relación existente entre la administración del fármaco y 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 las reacciones inmediatas, tiene especial interés alergológico la medición de triptasa sérica que puede ser de gran ayuda en identificar la activación de las células mastocitarias, 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.

3.2.1. 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. Los test cutáneos no están exentos de riesgo, ya que pueden inducir una reacción clínica y deben ser realizados siempre por un alergólogo experimentado.

Hay 2 grupos esenciales de test cutáneos: I) las pruebas cutáneas de lectura inmediata (que son pruebas intracutáneas por punción) como son el prick-test y la intradermorreacción, y que básicamente evalúan reacciones de tipo inmediato; y II) 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 3)

Tabla 3. Características básicas y aplicaciones de los test cutáneos en la alergia a fármacos

Pruebas cutáneas	Tipo de exposición tópica	Tipo de reacción alérgica	Mecanismo inmunológico	Algunos ejemplos
Prick-test/ID	Punción	Inmediata	Tipo I 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

ID, intradermorreacción

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 (figura 2).

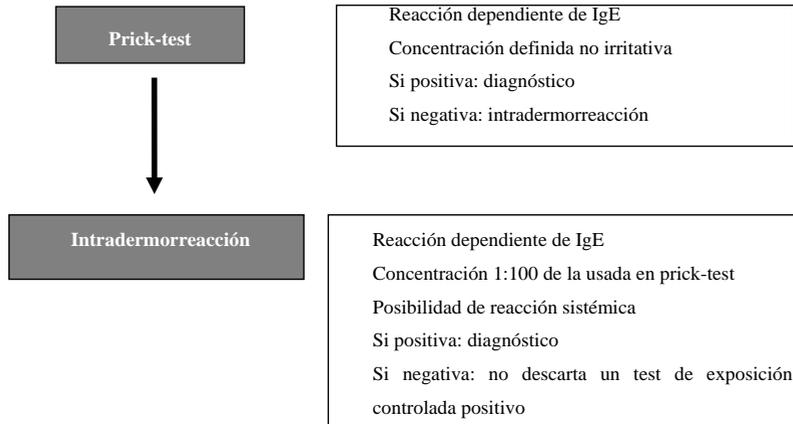


Figura 2. Las pruebas cutáneas de lectura inmediata

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 necrolisis epidérmica tóxica, la realización de las pruebas puede reproducir las reacciones y, por tanto, debemos evaluar cuidadosamente el riesgo/beneficio de realizarlas.

3.2.2. 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.

3.2.3. El test de activación de basófilos

En nuestra experiencia el uso combinado de las diferentes técnicas in vivo e in vitro nos permite identificar un elevado número de pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos y metamizol. La asociación de esta técnica con la determinación de IgE específica frente al grupo de antibióticos betalactámicos, permite detectar una sensibilización en el 65% de los casos. En el caso del metamizol, la asociación a las pruebas cutáneas nos permite detectar hasta un 70% de los casos. El test de activación de basófilos presenta una excelente especificidad y una moderada sensibilidad en el diagnóstico in vitro de alergia frente a ciertos grupos de fármacos como son los antibióticos betalactámicos y el metamizol y su uso podría obviar el test de exposición oral controlada en un porcentaje significativo de casos.

3.3.Fase III: la prueba de exposición controlada con fármacos.

Como hemos visto, los procedimientos diagnósticos sólo están parcialmente protocolizados para un grupo muy reducido de fármacos. Por este motivo, en un número elevado de casos, tendremos que recurrir al test de exposición controlada 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 todos los casos, 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 pueden 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 también la realización de una prueba de exposición controlada.

4. Bibliografía recomendada

- 1) GARCÍA, M.C., et al. (2007), «Diagnóstico de la alergia a fármacos», en Pelaez A., Dávila I. (eds), Tratado de Alergología, Madrid, Ergon, pp. 1349-67.
- 2) BARRANCO, P., QUIRALTE, J., BOBOLEA, I. (2009), «Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos», En Quirce S., Quiralte J., (eds), Las bases alérgicas del asma, Barcelona, mra ediciones, pp. 123-137.
- 3) VERVLOET, D., PRADAL, M., BIRNBAUM, KOEPEL, M.C. (2009), «Drug Allergy. 2nd edition», Paris, Editions de Condé.
- 4) 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.



CAPÍTULO XIX

Anafilaxia: una auténtica urgencia vital

María Pilar López Sáez

Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca. Murcia

1. Definición

En 1902, Portier y Richet observaron que la inyección de un antígeno de anémona marina previamente tolerada en un perro produjo una reacción mortal, contraria a la profilaxis esperada. Los científicos llamaron a este fenómeno anafilaxia, antónimo de profilaxis (del griego ana, hacia inversa, y phylaxis, protección).

La anafilaxia es un síndrome en el que intervienen diversos mecanismos patogénicos, presentaciones clínicas y grados de intensidad.

Es la manifestación alérgica más grave que existe y, aunque no hay una definición aceptada universalmente, podría decirse que es una reacción aguda generalizada, de instauración rápida, con síntomas y signos sugestivos de una liberación súbita de mediadores de los mastocitos y basófilos, como eritema, prurito generalizado, urticaria o angioedema, asociados a síntomas gastrointestinales, respiratorios o cardiovasculares.

La mayoría de los casos se debe a la respuesta del organismo frente a un agente etiológico concreto, aunque a veces no llega a identificarse el desencadenante. La exposición a dicho agente puede ser tópica, inhalada, ingerida o parenteral.

Generalmente, las reacciones en las que los mediadores se liberan por un mecanismo dependiente de la IgE se denominan anafilácticas y en las que no participa dicha inmunoglobulina, anafilactoides; aunque en la práctica clínica son indistinguibles.

Se trata de una urgencia médica, pudiendo conducir a un desenlace fatal, especialmente si no se reconocen los síntomas y no se actúa rápidamente.

2. Epidemiología

La incidencia de la anafilaxia continúa siendo difícil de medir, ya que los criterios diagnósticos aplicados son muy variados. No es una enfermedad de declaración obligatoria y su morbilidad y mortalidad están infravaloradas.

Parece una entidad frecuente, barajándose cifras entre 3,2 y 30 casos por cada 100.000 personas al año, estimándose la mortalidad alrededor del 0,05-2 % de todas las reacciones anafilácticas.

No parece haber diferencias en cuanto a la raza o el sexo, y la atopía parece ser un factor predisponente, sobre todo para anafilaxias idiopáticas o de etiología alimentaria.

3. Etiología

Una reacción anafiláctica puede producirla cualquier agente capaz de activar mastocitos y basófilos e inducir la liberación de mediadores.

La causa más frecuente son los alimentos, sobre todo en gente joven, seguida de los medicamentos y los venenos de himenópteros.

En los niños, la anafilaxia por alimentos provoca más síntomas de tipo digestivo que cardiovascular y los alimentos más frecuentemente implicados son el huevo, la leche, los frutos secos, el pescado o el marisco. En los adultos suele implicarse el marisco y el pescado, así como frutos secos y frutas. Cualquier alimento puede causar anafilaxia, dependiendo de los hábitos dietéticos. La mayoría de las reacciones no suelen ser mortales.

La población de riesgo sería los pacientes ya diagnosticados de alergia alimentaria y los adolescentes con asma subyacente (sobre todo si el control del asma es malo). El alcohol, los AINE y el ejercicio físico pueden potenciar y empeorar las reacciones de origen alimentario.

La frecuencia de anafilaxia por medicamentos es mayor en la edad adulta y destacan los antibióticos beta-lactámicos y los AINE. Los anestésicos, entre los que destaca los relajantes musculares o curarizantes, son una causa rara, pero grave, de anafilaxia.

Los anticuerpos IgE específicos se forman por sensibilización previa al fármaco o por reactividad cruzada con otro compuesto. Los compuestos de bajo peso molecular se unen a proteínas portadoras del suero o de los tejidos y se convierten en un antígeno multivalente. Algunos fármacos son capaces de causar reacciones anafilácticas debidas a una degranulación directa no inmunológica de los mastocitos, sin requerir un período precedente de sensibilización.

En la anafilaxia por veneno de avispa o abeja la clínica suele ser muy rápida y la mayoría de las muertes se producen en los primeros 30 minutos tras la picadura.

La anafilaxia idiopática se presenta como un episodio de tipo inmediato con riesgo vital sin que pueda identificarse ningún factor desencadenante. Los síntomas son idénticos a los de la anafilaxia por causas conocidas y el diagnóstico se realiza por exclusión.

La anafilaxia por látex (*Hevea brasiliensis*) es la segunda causa principal de anafilaxia intraoperatoria después de los relajantes musculares. Los grupos de alto riesgo son trabajadores sanitarios, niños con espina bífida, malformaciones urogenitales y trabajadores con exposición ocupacional al látex.

La anafilaxia por ejercicio físico se desencadena por un ejercicio vigoroso, y la mayoría de los pacientes suelen tener antecedentes familiares o personales de atopia. Los síntomas pueden aparecer sólo por el ejercicio físico o por la asociación con la ingestión de alimentos (pescado, marisco, vegetales con panalérgenos como LTP –proteína transportadora de lípidos-,...) o fármacos (AINE).

Parásitos como el *Echinococcus granulosus* (hidatidosis) y el *Anisakis simplex* del pescado pueden producir también episodios anafilácticos.

4. Fisiopatología

En la anafilaxia, aunque se produce una liberación de mediadores de los mastocitos titulares y de los basófilos circulantes, también se pueden activar otras rutas inflamatorias.

La reacción puede desencadenarse por algunos de los siguientes procesos (Tabla 1):

4.1. Hipersensibilidad mediada por IgE (reacciones alérgicas)

Requiere una sensibilización previa y se produce por la interacción del alérgeno con dos moléculas de IgE unidas al receptor de alta afinidad de los mastocitos y basófilos. La degranulación de dichas células produce mediadores bioquímicos y productos quimiotácticos, algunos preformados (histamina, triptasa, quimasa y heparina) y otros generados de nuevo (prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario -PAF-).

El desarrollo y la gravedad de la clínica anafiláctica se relacionan directamente con la IL-4 e IL-13, citocinas que también son importantes en la generación inicial de la respuesta humoral y la respuesta de las células en la inflamación.

4.2. Activación del sistema del complemento

El complemento puede activarse por mecanismos inmunes (interacción antígeno-anticuerpo en el contexto de reacciones de hipersensibilidad tipo II –citotóxicas- y III –por inmunocomplejos-) o no inmunes (de manera directa, como por ejemplo los medios de contraste radiológico). La activación del complemento provoca la liberación de anafilotoxinas (C3a y C5a), capaces de degranular los mastocitos.

4.3. Degranulación mastocitaria directa

Algunos agentes, actuando sobre receptores o por mecanismos inespecíficos, pueden provocar la degranulación directa de mastocitos y basófilos, sin necesidad de mediación inmunológica.

4.4. Activación de la vía de la coagulación y de la fibrinólisis

Activación del factor XII de la coagulación (factor de Hageman) y generación de cininas (bradicinina) que, a su vez, activan el complemento.

4.5. Alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico

Producidas por el ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por su potencia para inhibir la ciclooxigenasa. En otros casos, el mecanismo es desconocido aunque se conozcan los desencadenantes (por ejemplo, en la anafilaxia inducida por ejercicio físico), o puede ocurrir que no se sepa si existe un agente responsable del proceso (anafilaxia idiopática).

Tabla 1. Agentes etiológicos de la anafilaxia
<p>Reacciones anafilácticas o mediadas por IgE</p> <ul style="list-style-type: none"> -Alimentos -Medicamentos -Látex -Veneno de himenópteros (abeja, avispa) -Inmunoterapia específica con alérgeno -Hormonas (insulina, ACTH, PTH) -Enzimas (quimiotripsina, estreptocinasa, quimiopapaína) -Polisacáridos -Proteínas animales o humanas (fluido seminal...) -Parásitos (Echinococcus granulosus, Anisakis simplex) -Ejercicio físico en relación con la ingestión de alimento o fármaco
<p>Activación del complemento</p> <ul style="list-style-type: none"> -Medios de contraste radiológico -Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) -Óxido de etileno (tubos de diálisis) -Protamina -Reacciones citotóxicas transfusionales a elementos celulares.
<p>Degranulación inespecífica de mastocitos y basófilos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Medicamentos (opiáceos, relajantes musculares) -Medios de contraste radiológico -Dextranos -Factores físicos (ejercicio físico, frío, calor, luz solar)
<p>Alteración del metabolismo del ácido araquidónico</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ácido acetilsalicílico (AAS) y otros AINE
<p>Activación de la vía de la coagulación y de la fibrinólisis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Medios de contraste radiológico
<p>Mecanismo desconocido o multifactorial</p> <ul style="list-style-type: none"> -Anafilaxia por ejercicio -Anafilaxia idiopática -Cíclica menstrual

La histamina, junto con los mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos y PAF), son los mediadores más importantes de los mastocitos y basófilos que van a intervenir en la anafilaxia.

La activación de los receptores específicos de la histamina provoca prurito, eritema, rinorrea, broncoespasmo, contracción de la musculatura intestinal y uterina, y vasodilatación, con aumento de la permeabilidad vascular e hipotensión (receptores H1). La estimulación de los receptores H2 es la responsable de los efectos cardíacos, produciendo un aumento de la frecuencia y del inotropismo.

La estimulación de los receptores H3, situados a nivel presináptico en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, inhibe la liberación de noradrenalina y podría influir en la gravedad de la anafilaxia.

Las prostaglandinas y leucotrienos producen contracción de la musculatura lisa, vasodilatación con aumento de la permeabilidad vascular y secreción de moco. El leucotrieno LTB₄ es quimiotáctico y posiblemente puede actuar en la fase tardía de la anafilaxia prolongada. El PAF induce la agregación plaquetaria y activa la coagulación.

Durante la anafilaxia se producen grandes cantidades de óxido nítrico, sintetizado a partir de la L-arginina en las células endoteliales. Aunque tiene el potencial para ser protector (relajando el músculo liso de los bronquios) y dañino (estimulando la permeabilidad vascular), el efecto conjunto es perjudicial por la vasodilatación, contribuyendo al shock.

5. Clínica

Todas las manifestaciones de la anafilaxia pueden explicarse por la acción de los mediadores liberados.

La clínica suele aparecer entre 5 y 30 minutos después de la exposición al agente agresor, aunque en algunas reacciones puede tardar varias horas.

Tanto el inicio como el curso de la anafilaxia varían enormemente de unas personas a otras.

La velocidad de aparición y las características clínicas dependen de la sensibilización del sujeto y la concentración y vía de entrada del alérgeno. La rapidez con que se inicia se correlaciona con la gravedad del cuadro de tal manera que, a menor período de latencia entre el contacto con el alérgeno y el desencadenamiento de la reacción, mayor la gravedad de ésta y peor el pronóstico vital.

Para valorar la gravedad en el episodio agudo, debe hacerse una rápida evaluación del paciente en los primeros 30 minutos del inicio del cuadro, recogiendo el nivel de conciencia (útil la escala de Glasgow), el estado de la vía aérea (frecuencia respiratoria y posible obstrucción) y la valoración cardiovascular (tensión arterial y electrocardiograma).

La reacción anafiláctica puede no ser unifásica (inicio rápido e intenso, con una resolución en pocas horas tras el tratamiento), existiendo otros patrones de presentación clínica:

- o Reacciones de inicio retardado.
- o Reacciones prolongadas o persistentes (pueden persistir hasta 38 horas).
- o Reacciones bifásicas: tras la fase inicial sigue un período relativamente libre de síntomas, recurriendo éstos posteriormente (entre 8 y 12 horas después) y siendo en ocasiones graves y resistentes al tratamiento.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes y que primero aparecen son las cutáneas (prurito, eritema, urticaria y/o angioedema), seguidas por las respiratorias (obstrucción nasal, estornudos en salva, edema de laringe, sibilancias, disnea) y las cardiovasculares (hipotensión, mareos, vasoespasmo, infarto de miocardio, arritmias, síncope). (Tabla 2)

La muerte debida a una anafilaxia ocurre generalmente por la obstrucción de la vía respiratoria, por colapso cardiovascular o bien por ambos.

En ocasiones la anafilaxia tiene formas de presentación atípicas. Así, en la alergia al veneno de himenópteros puede aparecer hipotensión brusca o infarto agudo de miocardio, sin clínica cutánea ni respiratoria acompañantes. Los niños pueden presentar un edema de glotis precoz y grave, simulando una aspiración de cuerpo extraño.

Los pacientes que siguen tratamiento con beta-bloqueantes, orales o tópicos, pueden sufrir reacciones más intensas, con bradicardia, hipotensión profunda y broncoespasmo, con menor respuesta a la adrenalina. También los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden presentar reacciones más graves, al suprimir el efecto compensatorio de la pérdida de líquido al tercer espacio del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tabla 2. Signos y síntomas de anafilaxia.

Cutáneos: eritema, prurito, urticaria, angioedema, exantema morbiliforme.
Respiratorios: prurito y sensación de opresión de garganta, disfagia, disfonía, opresión torácica, disnea, tos, sibilancias, obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal/ótico.
Cardiovasculares: mareo, presíncope, síncope, dolor torácico, arritmia, hipotensión, paro cardíaco.
Orales: prurito labial, lingual y palatino. Edema de labios y lengua.
Gastrointestinales: náuseas, dolor cólico abdominal, vómitos, diarrea.
Neurológicos: convulsiones, pérdida de conciencia, vértigo, mareo.
Otros: hiperemia conjuntival, contracciones uterinas, metrorragias, sensación de muerte.

6. Diagnóstico

Es imprescindible el rápido reconocimiento de los signos y síntomas de la anafilaxia para poder instaurar lo antes posible el tratamiento adecuado y evitar un desenlace mortal. También es importante identificar el agente causal, para poder evitar nuevos episodios.

El diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico. La historia clínica detallada es esencial para la confirmación del diagnóstico inicial y la correcta actuación posterior. Debe recoger información acerca de todos los síntomas presentados y de los acontecimientos inmediatamente anteriores al inicio del cuadro, tales como la ingestión de alimentos, la toma de fármacos, la realización de ejercicio, la picadura de insectos o el contacto con materiales de látex.

Si se identifica el agente causal, debe registrarse el período de latencia hasta la aparición de los síntomas y si el paciente ha tolerado posteriormente dicho agente. También debe recogerse el tratamiento precisado, la duración del episodio y el tiempo transcurrido desde que se produjo.

Con los criterios para el diagnóstico de la anafilaxia, establecidos por un grupo multinacional en 2005, se pueden detectar más del 95% de los casos (Tabla 3).

La ausencia de síntomas cutáneos pone el diagnóstico en duda, ya que la mayoría de las reacciones anafilácticas los incluyen (alrededor del 90%); aunque su ausencia no las descarta necesariamente. En niños, hasta en un 20% de los casos de anafilaxia por alergia a alimentos o picaduras de insectos los síntomas cutáneos no están presentes.

Muchos individuos con anafilaxia nunca desarrollan hipotensión o shock, observación tenida en cuenta en los criterios.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la anafilaxia.

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:
1- Inicio agudo (minutos u horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (urticaria, eritema, flushing, edema) junto con al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, FEM, hipoxemia).• Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia).

<p>2- Aparición rápida (minutos u horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afectación de piel y/o mucosas. • Compromiso respiratorio. • Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica. • Síntomas gastrointestinales persistentes.
<p>3- Disminución de la presión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactantes y niños: presión arterial baja o descenso de PAS >30% • Adultos: PAS < 90mmHg o descenso >30% sobre la basal.

FEM: Flujo Espiratorio Máximo. PAS: Presión Arterial Sistólica.

La determinación de los niveles de algunos mediadores puede ser de utilidad para confirmar el diagnóstico de anafilaxia, sobre todo cuando las manifestaciones cutáneas están ausentes.

La histamina en plasma se eleva en los 5-10 minutos posteriores a la activación de los mastocitos y basófilos y vuelve a los valores basales en 30-60 minutos, lo que limita la fiabilidad para el diagnóstico de la anafilaxia. Los metabolitos urinarios de la histamina, como la metilhistamina, pueden detectarse hasta 24 horas después del inicio del cuadro.

La triptasa es una endoproteasa presente de forma exclusiva en los mastocitos, de manera que resulta ser un marcador selectivo para identificar la activación de estas células. Puede ser detectada en sangre a partir de los 30 minutos del ataque anafiláctico, alcanzando un nivel máximo 1 hora después y permaneciendo elevada hasta 6 horas. Los valores normales son inferiores a 11 µg/ml.

Habitualmente se realizan otras exploraciones complementarias como electrocardiograma, analítica general con hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), bioquímica (electrolitos, glucosa, enzimas hepáticas, urea, creatinina, creatinafosfoquinasa, troponina, lactato deshidrogenasa,...), estudio del complemento y cuantificación de IgE total.

Una vez realizado el diagnóstico de anafilaxia, debe realizarse el diagnóstico etiológico, basado en la historia clínica y en las exploraciones alérgicas.

La determinación de IgE específica frente al alérgeno potencialmente causante de la reacción se puede realizar mediante pruebas in vitro (IgE específica sérica) o mediante pruebas in vivo (prick-test y/o intradermorreacción). Las pruebas cutáneas deben realizarse con precaución, debido al riesgo que existe de que éstas desencadenen la reacción anafiláctica.

El significado de una prueba positiva depende de su correlación con la historia clínica.

En raras ocasiones es preciso realizar una prueba de provocación con el alérgeno para confirmar el diagnóstico. Únicamente se considerará necesario en el caso de que la clínica no sea lo suficientemente evidente y el resto de determinaciones realizadas sean negativas.

El estudio alergológico puede ser negativo si ha transcurrido menos de un mes o más de un año del cuadro anafiláctico.

7. Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con otros trastornos que puedan simular signos y síntomas de anafilaxia (Tabla 4).

A causa de la presentación tan grave y drástica, el diagnóstico de la anafilaxia es por lo general fácil de sospechar, sobre todo cuando las manifestaciones cutáneas (urticaria, angioedema...) están presentes.

A veces se puede confundir con otras enfermedades que pueden cursar también con afectación gastrointestinal, cardiovascular o de la vía aérea. Se deben considerar otros diagnósticos como síncope vasovagal, arritmia cardíaca, infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar, asma grave, aspiración de alimento o cuerpo extraño u otros tipos de shock (hemorrágico, cardiogénico, séptico).

Son frecuentes las reacciones vasovagales después de una inyección o un estímulo doloroso, que suelen cursar con hipotensión, palidez cutánea, debilidad, diaforesis, náuseas y a veces vómitos; sin prurito, cianosis ni dificultad respiratoria. El hallazgo característico de bradicardia les diferencia de una reacción anafiláctica y los síntomas se invierten casi inmediatamente al colocar al paciente en decúbito y elevar las extremidades inferiores.

Debe considerarse el angioedema por déficit de C1 inhibidor cuando el edema faríngeo se acompaña de dolor abdominal, sin urticaria ni hipotensión. A menudo existe una historia familiar de reacciones similares y es significativa una resistencia relativa a la adrenalina.

La anafilaxia inducida por ejercicio físico debe diferenciarse de otros síndromes asociados al ejercicio, tales como el asma inducida por ejercicio, la urticaria colinérgica o las arritmias cardíacas.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia.

Reacciones vasovagales
Otras formas de shock <ul style="list-style-type: none"> - Hipovolémico - Cardiógeno - Séptico
Síndromes que cursan con eritema <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoide - Posmenopáusico - Inducidos por el alcohol - Carcinoma medular de tiroides - Epilepsia - Tumores gastrointestinales secretores de VIP
Enfermedades por exceso de producción endógena de histamina <ul style="list-style-type: none"> - Mastocitosis sistémica - Urticaria pigmentosa - Leucemias
Síndromes del restaurante <ul style="list-style-type: none"> - Glutamato monosódico - Sulfitos - Escombriosis
Enfermedades no orgánicas <ul style="list-style-type: none"> - Ataques de pánico - Disfunción de las cuerdas vocales
Otras <ul style="list-style-type: none"> - Angioedema hereditario y adquirido - Feocromocitoma - Accidente cerebrovascular - Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado

8. Tratamiento

El objetivo principal que se ha de perseguir con el tratamiento correcto de la anafilaxia es evitar la muerte del paciente y, posteriormente, evitar la aparición de nuevos episodios.

Es extremadamente importante reconocer la enfermedad y administrar el tratamiento rápidamente.

El tratamiento debe seguir los principios establecidos para la reanimación en urgencias. Éste debe ser individualizado, de acuerdo con las enfermedades de base de cada paciente, los síntomas que presenta y la gravedad de los mismos.

Los síntomas iniciales pueden ser leves y sin riesgo vital, pero podrían progresar rápidamente.

Tras una valoración rápida y unas medidas de soporte vital (evaluación del nivel de conciencia, vía aérea y circulación), como se realiza en toda situación máxima de urgencia, ante la mínima sospecha de un cuadro de anafilaxia siempre ha de administrarse de forma precoz adrenalina y, a continuación, determinar las medidas posteriores a adoptar.

La adrenalina es un fármaco adrenérgico α y β que inhibe la liberación de mediadores mastocitarios, dilata las vías respiratorias y estimula el sistema cardiovascular. La dosis de adrenalina que se debe administrar en adultos es de 0,3 a 0,5 ml de una solución 1/1000 (0,01 mg/Kg en niños; para niños pequeños de 0,1 a 0,15 ml, máximo 0,3 mg por dosis). Según la evolución se puede repetir la dosis cada 10-15 minutos hasta un máximo de 3 dosis, a partir de la cual se requeriría estrecha monitorización cardiaca en un servicio de cuidados intensivos.

La vía de administración más adecuada de la adrenalina es la vía intramuscular ya que, debido a una mayor perfusión, se alcanza un pico de concentración plasmática más alto y con mayor rapidez que por vía subcutánea. La localización de elección para la inyección es el muslo, donde se ha demostrado una mayor absorción en menos tiempo que en la región deltoidea. Debido al riesgo de inducción de isquemia miocárdica, infarto o arritmia que supone la administración de adrenalina, la vía endovenosa se reserva para situaciones límites.

Existen dispositivos de adrenalina precargada y autoinyectable (Altellus® 0,15 ml ó 0,30 ml y Jext® 150 mcg ó 300 mcg) que se aplican incluso a través de la ropa en la zona anterolateral del muslo.

En el embarazo, la adrenalina sigue siendo el tratamiento de elección ante una anafilaxia, aunque su acción α -adrenérgica decrece el flujo uterino. También puede usarse la efedrina, aunque es menos efectiva. Junto con la administración de adrenalina, los fármacos como antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores y expansores del plasma son los más frecuentemente utilizados.

Los antihistamínicos H1 y H2 constituyen un tratamiento de segunda línea y nunca deben ser administrados solos en el tratamiento de la anafilaxia. La dosis es de 5 mg de dexclorfeniramina (Polaramine®) por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa lenta, que puede repetirse cada 6 u 8 horas. En los niños, la dosis es de 0,15 a 0,3 mg/kg/día repartida en 3 ó 4 veces. Como H2 puede administrarse ranitidina (50 mg en adultos y 1 mg/kg en niños, diluídos en suero glucosado al 5%) o cimetidina (4 mg/kg por vía endovenosa en adultos).

Los glucocorticoides sistémicos no son de ayuda en la fase aguda pero podrían prevenir recurrencias. Deberían ser administrados por vía endovenosa cada 6 horas, a una dosis equivalente a 1-2 mg/kg/día de metilprednisolona. La hidrocortisona tiene el comienzo de acción más rápido, administrándose en adultos dosis de 300-500 mg diluídos en suero glucosado (a pasar en 10-15 minutos) y en niños 8 mg/kg/dosis (máximo 250 mg).

Hay muchos factores que pueden aumentar la gravedad de la anafilaxia o que interfieren con el tratamiento (Tabla 5). Así por ejemplo, el tratamiento simultáneo con antagonistas de β -adrenérgicos o la presencia de asma exacerba la respuesta de las vías respiratorias en la anafilaxia, impide la respuesta a la adrenalina e inhibe los esfuerzos de reanimación.

La infusión de glucagón puede emplearse cuando el paciente tome β -bloqueantes. Se cree que el glucagón invierte la hipotensión resistente y el broncoespasmo mediante la activación de la adenilato ciclasa independiente del β -receptor. La dosis es de 1-5 mg (en niños 20-30 μ g/kg, con dosis máxima de 1 mg) administrada endovenosamente en 5 minutos y seguida por una infusión (5-15 μ g/min) hasta la respuesta clínica. La protección de la vía aérea es necesaria durante la infusión de glucagón debido a que se ha observado emesis con frecuencia.

Tabla 5. Factores que intensifican la anafilaxia o interfieren con el tratamiento.

Asma bronquial
Enfermedad cardíaca subyacente
Tratamiento simultáneo con: <ul style="list-style-type: none"> -Antagonistas β-adrenérgicos -Inhibidores de la monoaminoxidasa -Antidepresivos tricíclicos -Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) -Bloqueantes de los receptores de angiotensina
Tardanza o dosis inadecuada en la administración de adrenalina
Enfermedad psiquiátrica

Una vez que el paciente ha sido estabilizado, debe mantenerse un tratamiento de apoyo con líquidos, fármacos y ventilación, mientras sea necesario mantener los signos y funciones vitales.

Al alta después de un episodio de anafilaxia se recomienda:

- 1) Prescripción de adrenalina autoinyectable con instrucciones sobre su uso y demostración con un dispositivo de entrenamiento.
- 2) Educación del paciente, incluyendo cómo evitar el factor desencadenante si es conocido.
- 3) Estudio en un servicio de Alergología.

El objetivo del tratamiento a largo plazo en aquellos pacientes que ya han sufrido un episodio de anafilaxia es evitar la aparición posterior de nuevos episodios. Para conseguirlo se debe llevar a cabo un abordaje multidisciplinar del paciente, en el que tienen que estar coordinados el alergólogo y el médico de atención primaria y/o pediatra.

La prevención de la anafilaxia en pacientes que ya han sufrido un episodio es individualizada y se basa en la evitación de los agentes conocidos como desencadenantes de episodios anteriores.

En la anafilaxia inducida por fármacos hay que evitar el fármaco que se ha identificado como causante y los de su mismo grupo, por lo que hay que ofrecer al paciente otras alternativas terapéuticas.

En el caso de la anafilaxia por alimentos es imprescindible la conducta de evitación a pesar de que ello puede suponer grandes dificultades. El paciente tiene que saber que el alérgeno causante se puede encontrar enmascarado en otros alimentos y que con mínimas cantidades se puede desencadenar la reacción.

La evitación del látex también puede suponer dificultades, especialmente si el paciente pertenece al ámbito profesional sanitario. También hay que tener en cuenta las posibles exposiciones accidentales, como puede ocurrir al ingerir un alimento que ha sido manipulado con guantes de látex, someterse a exploraciones médicas o contactar con globos hinchables. El paciente también debe evitar la ingestión de alimentos que presentan reactividad cruzada con este alérgeno, tales como kiwi, plátano, castaña y aguacate. En caso de cirugía, el quirófano o área de examen debe estar libre de instrumentos con látex y el paciente será el primero de ese día.

Si la anafilaxia se debe al veneno de un himenóptero, el paciente tiene que aprender a reconocer a estos insectos y evitar aquéllas situaciones que aumenten la probabilidad de una picadura (caminar descalzo por la hierba, vestirse con prendas llamativas, trabajos de jardinería, recoger fruta de los árboles, acercarse a contenedores de basura,...). Si se confirma dicho agente causal hay una clara indicación de inmunoterapia específica, ya que la administración de ésta reduce de forma importante la aparición de un episodio de reacción sistémica en caso de nueva picadura.

La premedicación con antihistamínicos H1 y glucocorticoides (50 mg de prednisona y 5 mg de dexclorfeniramina 13, 7 y 1 hora antes) ha resultado ser eficaz para reducir la aparición de nuevas reacciones anafilactoides secundarias a la administración de medios de contraste radiológico.

Es fundamental explicar al paciente que a pesar de la puesta en marcha de medidas profilácticas para evitar la aparición de nuevos episodios de anafilaxia, estos pueden desencadenarse, por lo que el paciente debe aprender a reconocer los síntomas prodrómicos o iniciales de la enfermedad, para poder actuar inmediatamente.

9. Bibliografía recomendada

- 1) SAMPSON, H.A. et al. (2006) «Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium», *J Allergy Clin Immunol* 117, pp.391-397.
- 2) MARQUÈS AMAT, L. et al. (2007) «Anafilaxia», en Pélaez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo II, Madrid, Ergon, pp.1633-1655.

- 3) SHEIKH, A. et al. (2007) «H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review», *Allergy* 62 (8), pp. 830-837.
- 4) SHEIKH, A. et al. (2009) «Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review», *Allergy* 64 (2), pp. 204-212.
- 5) SIMONS, F.E et al. (2010) «Anaphylaxis», *J Allergy Clin Immunol* 125 (2 Suppl 2), pp. 161-181.
- 6) SIMONS, F.E. (2010) «World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings», *Ann Allergy Asthma Immunol* 104 (5), pp. 405-412.
- 7) SIMONS, F.E. et al. (2012) «2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12 (4), pp. 389-399.
- 8) DASCOLA, C.P. et al. (2012) «Exercise- induced anaphylaxis: A clinical view», *Ital J Pediatr* 14, pp. 38-43.



CAPÍTULO XX

Manifestaciones de la alergia ocular

Luis Palacios Colóm

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

Las enfermedades oculares alérgicas son unas de las manifestaciones más frecuentes dentro de las enfermedades alérgicas. Habitualmente su descripción se engloba dentro de las enfermedades alérgicas respiratorias, en concreto junto con las nasales, bajo el término de rinoconjuntivitis alérgica. En ocasiones pueden ser la única manifestación de alergia y es conveniente prestar atención a diferentes patologías que, con más o menos etiología alérgica demostrada, si presentan asociación con la atopia y sus diferentes expresiones.

La prevalencia de la alergia ocular se presenta en torno a un 20% de la población en los países desarrollados, llegando a un 40-60% de la población alérgica general. Las enfermedades alérgicas del ojo son procesos muy frecuentes que presentan una importante demanda en la práctica oftalmológica, alergológica y en la consulta de medicina general. La afectación alérgica ocular consiste en la inflamación cutánea del párpado y/o de la conjuntiva debido a las reacciones de hipersensibilidad producidas por sustancias a las que están expuestas estas estructuras anatómicas.

1. Anatomía e histología

La conjuntiva es la primera barrera junto con los párpados, las pestañas y la córnea que enfrenta al ojo a las agresiones del medio ambiente. Tiene dos funciones fundamentales, como son mantener un adecuado ambiente para la córnea y participar en los mecanismos de defensa ocular. Por ello es desde el punto de vista inmunológico el tejido más activo del ojo. Se trata de una membrana mucosa transparente y muy vascularizada que tapiza la superficie interna de los párpados y la esclerótica anterior. En el limbo se continúa con el epitelio corneal (avascular) y en el borde palpebral, con la piel. Se suele clasificar en tres zonas:

- La conjuntiva tarsal o palpebral: que recubre la parte interna de ambos párpados, desde el borde libre palpebral hasta la zona del fornix.
- La conjuntiva bulbar: que recubre la esclerótica anterior hasta la periferia de la cornea o limbo.
- Fornix o fondos de saco: que une las otras dos porciones, conjuntiva tarsal y bulbar, en sus partes superior e inferior.

Histológicamente, se diferencian dos capas, **el sustrato epitelial**, compuesto por un epitelio escamoso no queratinizado, con varias

capas celulares y **la lámina propia**, compuesta por tejido conectivo vascular laxo. Las capas profundas de la lámina propia son más fibrosas y contienen la trama vascular y neuronal de la conjuntiva.

La conjuntiva es un tejido inmunológicamente muy activo expuesto a todas las agresiones externas. En condiciones normales en el epitelio conjuntival podemos encontrar numerosas células (leucocitos, linfocitos T, células plasmáticas, macrófagos y en ocasiones células B y neutrófilos) pero en condiciones normales no existen eosinófilos, mastocitos ni basófilos. Sin embargo en la sustancia propia o matriz si se pueden encontrar estas células, siendo los mastocitos mas típicos los del tipo MCTC que se caracterizan por liberar Triptasa y Quimasa. Durante las enfermedades alérgicas oculares estas células inflamatorias migran desde la sustancia propia al epitelio conjuntival, donde también se puede observar otro subtipo de mastocito (mastocito mucoso MCT que solo libera Triptasa. La intensidad y característica de estos cambios son claves y definen histopatológicamente las entidades clínicas y su respuesta al tratamiento.

2. Clasificación

Los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades alérgicas oculares son muy complejos, ya que aparecen involucrados mecanismos de hipersensibilidad inmediata y retardada, a veces no claramente definidos. La clasificación de la Alergia Ocular por la Sociedad Internacional de Inflamación Ocular (IOIS), basada en mecanismos inmunopatológicos propone las siguientes entidades: conjuntivitis alérgica estacional (CAE), conjuntivitis alérgica perenne (CAP), queratoconjuntivitis vernal (QCV), conjuntivitis papilar gigante (CPG), queratoconjuntivitis atópica (QCA) y dermatconjuntivitis de contacto (DCC), con diferentes manifestaciones, evolución clínica, distinta inmunopatología y variable respuesta al tratamiento.

	IgE mediada	IgE y no IgE mediada	No IgE mediada
Intermitente	CAE		
Persistente	CAP	QCV	CPG
Crónica		QCA	DCC

Tabla 1: Clasificación clínica e inmunopatológica de la alergia ocular.

3. Calidad de vida e impacto económico

Aunque generalmente la alergia ocular se presenta de forma benigna producen intensas molestias afectando a la calidad de vida del paciente, afectando sus actividades diaria y sus relaciones psicosociales, generándose a su vez un importante gasto económico.

La calidad de vida de los pacientes puede verse afectada por el intenso prurito, sensación de sequedad, fatiga visual e incluso dificultad para la lectura. Existen diferentes cuestionarios, la mayoría validados en población española, que exploran distintos aspectos de la enfermedad:

- EQ-5D, examina la afectación sobre la salud general.
- OSDI, valora el grado de discomfort de la superficie ocular.
- VFQ-25, explora la visión.
- RQLQ, específico de Rinoconjuntivitis y otras formas abreviadas, el mini RQLQ y el ESPRINT-15.
- EAPIQ, evalúa el impacto de la alergia ocular en la actividad diaria de los pacientes y el grado de satisfacción con el tratamiento (no validado en población española).
- HEDQ, informa sobre aspectos relacionados con la salud desde un punto de vista económico y demográfico.

4. Enfermedades alérgicas oculares

A continuación se detallan las enfermedades alérgicas oculares más prevalentes según la clasificación de la alergia ocular de la Sociedad Internacional de Inflamación Ocular (IOIS). El diagnóstico diferencial de estas patologías se plantea en la tabla 2.

	CAE	CAP	QCV	QCA	CPG	DCC
Antecedentes familiares/ personales atópicos	Frecuente	Frecuente	Posible	Constante	Posible	Posible
Edad	Niños Adultos	Niños Adultos	Niños	Adultos	Jóvenes Adultos	Adultos
Sexo	Sin predominio	Sin predominio	Masculina	Masculina	Sin predominio	Sin predominio
Estacional	Primavera	Perenne	Perenne Primavera Final de Verano	Perenne	Primavera	No
Afectación corneal	No	No	Si	Si	No	No
Afectación de la visión	Mínima	Mínima	Leve	Severa	Mínima	Mínima
Hipertrofia de las papilas	No	No	7-8 mm Limbo afectado	<1 mm	>1 mm	No
Afectación dérmica periocular	Edema	Edema	Edema	Dermatitis	Edema	Dermatitis
Exposición a fármacos tópicos	No	No	No	No	No	Si
Portador de lentillas	No	No	No	No	Si	No
IgE sérica	Elevada	Elevada	Variable	Muy elevada	Variable	Variable
Eosinófilos en raspado	Frecuente	Muy frecuente	Típico	Típico	No Frecuente	No Frecuente
Células calciformes	Incremento	Incremento	Incremento	Reducidas	Variable	Variable
Pruebas cutáneas	Positivo	Positivo	Inespecífico	Positivo	Variable	Variable
Otras enfermedades atópicas	Rinitis Asma	Rinitis Asma	Variable	Dermatitis Rinitis Asma	Variable	Variable
Respuesta a fármacos antialérgicos	Buena	Buena	Baja	Baja	Variable	No
Respuesta a CTCtópicos	Constante	Constante	Constante	Constante	Constante	Constante

Tabla 2: diagnóstico diferencial de la alergia ocular. MC Sánchez, y cols.

4.1. Conjuntivitis Alérgica Estacional (CAE) y Perenne (CAP)

Es la enfermedad alérgica ocular más frecuente llegando al 90% según diferentes autores. Clínicamente afecta con más frecuencia a adultos jóvenes de entre 20-40 años sin predominio de sexo. Inmunológicamente se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo I cuya principal causa son los aeroalérgenos: pólenes, epitelio de animales, esporas de hongos, polvo...etc. Según el alérgeno desencadenante los síntomas pueden ser estacionales y perennes. Los pólenes son la causa más frecuente de CAE mientras que los ácaros del polvo domestico son los alérgenos responsables de la mayoría de las CAP. Suele asociarse con rinitis y Asma, especialmente en los casos de CAP, en los que esta asociación sucede hasta en un 95% de los pacientes.

Sus **síntomas** principales son el edema e hiperemia conjuntival, la quemosis y la exudación acuosa que suele ser bilateral. En los casos más graves puede presentar visión borrosa y fotofobia. En algunos casos se acompaña de áreas de hipertrofia papilar leve en la conjuntiva tarsal superior, la cual presenta un color rosa pálido con una exudación blanquecina lechosa. Generalmente no aparecen complicaciones graves y no afecta a la cornea. Su sintomatología se instaura de forma rápida, tras la exposición al alérgeno, y suele perpetuarse cuando, principalmente por frotamiento, se genera una acción adicional de los mastocitos conjuntivales.

El **diagnostico** se confirma por la historia familiar y personal de atopia, las pruebas cutáneas a aeroalérgenos y la IgE específica. Se han descrito casos con pruebas cutáneas y determinaciones séricas de IgE negativas. La elevación de IgE en lágrima (se comprueba hasta en un 96% de los pacientes), el aumento de la infiltración de mastocitos en la conjuntiva, el aumento de los mastocitos tipo T con liberación de triptasa en lagrime tras provocación conjuntival ponen de manifiesto que en ocasiones pueda tratarse de fenómenos alérgicos con una afectación exclusivamente local. La aparición de eosinófilos en las secreciones es más frecuentes en las formas perennes que en las estacionales. Por lo tanto en ocasiones sería necesaria la provocación conjuntival para realizar o confirmar el diagnóstico de estos pacientes, así como para discriminar el alérgeno responsable en casos de polisensibilización.

El **tratamiento** general se basa en medidas higiénicas junto con la evitación del alérgeno. Compresas frías junto con lágrimas artificiales serían el método de arrastre del alérgeno y de las secreciones, más eficaz. Como tratamiento farmacológico los antihistamínicos, estabilizadores mastocitarios y vasoconstrictores de forma tópica en las formas aisladas y/o asociados a antihistamínicos orales, sobre todo en los casos en los que también exista rinitis, son los fármacos de elección.

- **Antihistamínicos tópicos y sistémicos:** los más seguros y el tratamiento más eficaz y recomendado tanto en CAE como en CAP. Como antihistamínicos tópicos se recomiendan los de nueva generación: levocabastina, emedastina y Azelastina.

Para tratamiento de larga duración con/sin rinitis asociada se recomiendan los antihistamínicos sistémicos frente a los tópicos. Se da preferencia a los segunda/tercera generación por su perfil de seguridad y escasos efectos secundarios.

- **Estabilizadores de degranulación mastocitaria** (cromoglicato y nedocromil): más lentos de acción ya que precisan al menos 15 días para conseguir efecto óptimo. Asociados o no con el resto de fármacos.
- **Vasoconstrictores:** muy eficaces con corta duración de acción y efectos secundarios a largo plazo. No se recomienda su uso crónico. Oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, y fenilefrina son los más utilizados.
- También se pueden asociar **AINEs tópicos** (Ketazolan, diclofenaco) cuya acción se basa en el bloqueo de la vía de la cicloxigenasa y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.
- Los **corticoides tópicos oculares** (CTCTópicos) en ciclos cortos, no superiores a dos semanas, se reservan para casos persistentes siempre bajo estricta supervisión oftalmológica, ya que pueden producir inmunosupresión local, cataratas y glaucoma. Es extremadamente importante que siempre que se utilicen CTCTópicos se monitorice de forma estricta la presión intraocular. La fluorometolona en colirio a dosis de 1 gota cada 1-2 horas, ajustando cuando ocurra mejoría a 1 gotas cada 4-8 horas es el corticoide mas recomendado. Un nuevo corticoide suave,

análogo a la prednisolona, denominado loteprednol etabonato 0,5%, administrado en suspensión oftálmica 4 veces al día (1-2 gotas cada 4-6 horas) y durante 4 semanas ha demostrado ser eficaz para el tratamiento con menos efectos secundarios.

- **Corticoides tópicos intranasales.** El efecto de sobre los síntomas oculares de algunos corticoides intranasales respecto al placebo se ha demostrado en varios metanálisis y para distintos esteroides: propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona. Aunque con otros corticoides tópicos no se ha podido demostrar efecto a ese nivel los datos clínicos disponibles hacen suponer que la disminución de los síntomas oculares por corticoides tópicos intranasales se debe a un efecto de clase y que la variabilidad de este efecto depende de su afinidad por el receptor glucocorticoideo.
- **Inmunoterapia específica con alérgenos (ITE).** Se trata del único tratamiento etiológico que existe aunque el efecto de la inmunoterapia sobre la conjuntivitis alérgica no ha sido suficientemente investigado por separado. Analizando los datos en la literatura es evidente la eficacia de la ITE en los síntomas oculares pero el diseño de la mayoría de estudios no permiten conocer si la mejoría de los síntomas es superior o inferior a la mejoría de los síntomas nasales.

4.2. Queratoconjuntivitis Vernal (QCV)

Se trata de una inflamación crónica conjuntival bilateral con presentación grave con frecuencia aunque autolimitada. Su etiología es desconocida pero hasta en un 50% de las ocasiones se asocian otras manifestaciones alérgicas y pueden presentar síntomas estacionales o perennes. Es una patología poco frecuente que aparece en más en varones entre 5 y 20 años de edad, con un curso medio de enfermedad entre 5 y 10 años. Su gravedad es mayor cuanto más precozmente aparece, en adultos mayores de 30 años es muy infrecuente. Es predominante en el área mediterránea y es típica de climas templados y secos, con un curso estacional, manifestándose en primavera y otoño. La historia de atopia familiar y personal es posible/frecuente.

Hay dos **formas clínicas** con que puede coexistir, una con afectación palpebral y otra con compromiso limbar. Cursa con prurito, quemazón, epífora y fotofobia. En un 5-6% deja secuelas con afectación

permanente de la agudeza visual por las secuelas de la afectación corneal. Es característica la secreción mucosa filamentosas y la aparición de papilas gigantes en la conjuntiva tarsal. Fundamentalmente en la forma palpebral las papilas son gigantes, largas, gruesas y no uniformes, formando empedrado, mientras que en la forma límbica son típicas las protuberancias gelatinosas en limbo con mínimo adoquinado palpebral. En limbo pueden encontrarse los gránulos de Horner-Trantas, que son infiltraciones de la conjuntiva límbica por neutrófilos y eosinófilos típicos de la fase activa de la enfermedad. La afectación de la cornea puede manifestarse como micropannus, queratopatía punteada superficial, macroerosiones corneales, úlceras en escudo, cicatrizaciones subepiteliales y pseudogerontoxon.

El **diagnostico** es fundamentalmente clínico. Aunque la mitad de los pacientes pueden asociar patologías alérgicas como asma, rinitis y eczemas hasta en el 47% de los casos las pruebas cutáneas y la IgE sérica son negativas. La biopsia conjuntival revela un incremento de basófilos, eosinófilos, mastocitos, células plasmáticas y linfocitos que también aparecen en el frotis. En la lágrima aparecen niveles elevados de histamina, triptasa, eotaxina, proteína catiónica de eosinófilos, leucotrienos y aumento de moléculas de adhesión.

El **tratamiento** consiste en una combinación de frío local y climatoterapia, antihistamínicos y vasoconstrictores tópicos, estabilizadores de los mastocitos, AINEs tópicos y ciclos cortos de CTCTópicos durante la fase aguda siempre bajo control oftalmológico. En casos en los que no han sido efectivos los CTCTópicos se emplea ácido acetil salicílico vía oral, ciclosporina A en colirio y cirugía de las placas corneales que generalmente son resistentes al tratamiento médico.

4.3. Queratoconjuntivitis Atópica (QCA)

Es una inflamación crónica bilateral de la conjuntiva que puede ocasionar secuelas importantes de la agudeza visual. Representa el 2% de la alergia ocular. Puede afectar a niños pero es más frecuente en varones adultos entre 20 y 50 años de edad con antecedentes personales y familiares de atopia en un 95% de los casos, asociada a rinitis y asma en un 87% de los pacientes y con dermatitis atópica en un 95%.

El **síntoma principal** es el prurito, junto con lagrimeo con secreción mucosa blanquecina, hiperemia conjuntival, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, dolor y visión borrosa. Asocia edema y eczema palpebral que ocasiona blefaritis crónica. El edema palpebral crónico produce el signo descrito como “pliegue de Dennie-Morgan” a nivel infraorbitario. Por el rascado en ocasiones se produce una pérdida de pestañas en el lado externo llamado signo de Hertoghe. Esta afectación palpebral confiere una gran susceptibilidad para desarrollar blefaritis no ulcerativas e infecciones palpebrales por Staphylococcus, meibomitis, triquiasis, ectropión y entropión.

En la conjuntiva tarsal pueden aparecer papilas de <1 mm de diámetro. La cornea se afecta debido a la inflamación crónica produciendo una queratitis epitelial punteada, más evidente en el tercio inferior, que puede evolucionar a úlceras corneales. La afectación corneal es más grave que en otros tipos de alergia ocular (QCV) y es frecuente la aparición de pannus severo, que incluso dificulta la realización de una queratoplastia penetrante cuando es preciso. Los infiltrados límbicos o puntos de Horner-Trantas son menos frecuentes que en la QCV.

Los trastornos del sistema inmune que suelen presentar estos pacientes, junto con la necesidad de terapias corticoideas frecuentes, se traducen en un aumento del riesgo de sufrir infecciones como queratitis herpética, queratitis micóticas, aparición de catarata subcapsular posterior y glaucoma. Además la QCA se ha asociado con la aparición de queratocono y desprendimiento de retina.

El **diagnostico** se realiza mediante una historia clínica compatible, dermatitis atópica y un adecuado examen físico ocular. La IgE sérica puede estar elevada y las pruebas cutáneas pueden ser positivas pero no se correlacionan con la gravedad. El resto de pruebas complementarias confirman el diagnostico, así en el frotis conjuntival se aprecia alto número de eosinófilos, y en las muestras de lagrима aparecen aumentados los niveles de eotaxina, proteína catiónica de eosinófilos, moléculas de adhesión e incluso de IL-5 (buena correlación con la gravedad). En ocasiones es necesario biopsia conjuntival como diagnostico diferencial con otras conjuntivitis cicatrizantes.

El **tratamiento** consiste en control de agravantes (alérgenos e irritantes), antihistamínicos tópicos y estabilizadores de membrana del mastocito para el control de larga duración. Se pueden asociar AINEs tópicos de forma segura. Los CTC_{Tópicos} a altas dosis son muy efectivos

durante periodos cortos pero deben utilizarse con precaución por los importantes efectos secundarios ya descritos.

La ciclosporina A cuando no se observa respuesta a CTC_{Tópicos} puede ser una opción. La eficacia de la ITE en estos pacientes muestra resultados controvertidos. En ocasiones puede ser necesaria la cirugía de las secuelas palpebrales.

4.4. Conjuntivitis Papilar Gigante (CPG)

Es un cuadro inflamatorio bilateral asimétrico, no infeccioso, de la superficie ocular, que se relaciona con el uso de de lentes de contacto, prótesis oculares o suturas, aunque también parece existir una predisposición genética. Afecta al 5-10% de de los portadores de lentes de contacto, siendo más frecuentes en los usuarios de lentes blandas que en los de lentes rígidas. No tiene predilección de raza, edad, sexo y puede afectar a pacientes atópicos y no atópicos, aunque es en los atópicos en los que se presentan los casos más graves. Suelen existir exacerbaciones durante los meses de primavera y el ojo seco se considera un factor predisponente.

El trauma mecánico irritativo tanto del material de las lentes como de sus productos de higiene y conservación (productos bacterianos, colirios lubricantes, soluciones de conservación como el thiomersal, soluciones de desinfección de compuestos de amonio cuaternario) parece ser la causa de la alteración de mediadores de inflamación a nivel local como la IL-8 y reclutamiento de células dendríticas, que aumentan la presentación de antígenos a las células.

Los **síntomas** consisten en quemazón, enrojecimiento, prurito, dolor y secreción mucosa que al progresar puede producir sensación de cuerpo extraño y adquirir aspecto lechoso.

El **diagnostico** se realiza mediante la historia clínica y la observación en la conjuntiva tarsal superior de papilas gigantes >1 mm, aunque en los estadios iniciales pueden ser menores. También puede afectarse la cornea en forma de queratitis punteada que en ocasiones evoluciona con infiltrados periféricos, neovascularización corneal y afectación del limbo.

El **tratamiento** consiste en la eliminación o cambio de las lentes de contacto, prestando especial atención a las sustancias de

mantenimiento como thiomersal y clorhexidina, así como soluciones caseras de agua salina. Se pueden utilizar fármacos para el tratamiento sintomático en la fase aguda del cuadro.

4.5. Dermatoconjuntivitis de Contacto (DCC)

También denominada blefaroconjuntivitis de contacto. Se trata de una forma de dermatitis de contacto que afecta a la conjuntiva y a los párpados. Se debe a una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos. La sensibilización puede tardar semanas o meses, dependiendo de la concentración que tenga el alérgeno, de la preexistencia de enfermedad de los párpados o la conjuntiva, así como la propia susceptibilidad del paciente. Una vez sensibilizado la respuesta inmune tarda 48/72 horas en manifestarse, a diferencia de las reacciones irritativas o tóxicas que aparecen en 2/3 horas.

A menudo las sustancias que actúan como antígenos lo hacen como haptenos, es decir, antígenos incompletos que unidos a proteínas plasmáticas se convierten en completos, siendo entonces inmunogenicamente activos.

Las preparaciones oftalmológicas tópicas y, con más frecuencia, ciertos cosméticos son los alérgenos de contacto oculares, del párpado y del área periorbital. Los más frecuentes son:

- Midriáticos: atropina, homatropina, tropicamida, escopolamina.
- Antibióticos: aminoglucósidos, sulfamidas, polimixina.
- Antivirales: idoxuridina, trifluridina, vidabarina.
- Antiglaucomatosos: carbachol, brimonidina, apraclonidina, dorzolamida.
- Conservantes: thiomersal, cloruro de benzalconio, clorhexidina, EDTA.
- Anestésicos: procaína, tetracaína.
- Otros: fenilefrina.
- Cosméticos (esmalte de uñas, rímel, pintura de labios), jabones y detergentes.

En fase aguda puede observarse una blefaritis con aspecto de eczema agudo y, ya en la fase crónica, aparecen pliegues, costras y fisuras con engrosamiento de la piel.

A nivel conjuntival se aprecian papilas, folículos, lesiones pseudopenfigoides y pseudotracomias. La cornea se puede afectar a

modo de queratitis punteada superficial, con formación de infiltrados marginales, úlceras e incluso edema estromal.

El **diagnostico** se realiza basándose en la historia clínica y en las pruebas epicutáneas o de parche con las sustancias sospechosas.

El **tratamiento** consiste en la evitación del alérgeno responsable y, si los síntomas son muy intensos o se encuentran en fase crónica, se recomienda la utilización de antihistamínicos, estabilizadores de los mastocitos, AINEs tópicos y CTCTópicos en los casos más graves.

5. Bibliografía

- 1) CHO, S. et al. (2010), «Enfermedades alérgicas de los ojos y oídos», en Gramer L.C. (director) Patterson, Enfermedades Alérgicas, Séptima edición, Cap. 28, pp. 225-552.
- 2) SÁNCHEZ, M.C. et al. (2007), «Alergia ocular», en Miranda A. (coord.), Manual de Alergología, Cap. 9, Málaga, pp. 224-243.
- 3) SÁNCHEZ, M.C. et al. (2011), «Conjuntivitis Alérgica», J Investig Allergol Clin Immunol 21, Suppl. 2: 1-19.
- 4) FERRER, M. et al (2003), «Rinitis y Conjuntivitis Alérgicas», en Brasó J.V. y Jorro G. Manual de Alergia Clínica, Barcelona, Masson, Cap. 16, pp. 235-247.

Curriculum profesores

Manuel Alcántara Villar

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial por la Universidad de Granada. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén (Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). Co-autor del Proceso Asistencial Integrado Asma 2012. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Jefe de estudios y Presidente de las comisiones de Docencia y de formación del Complejo Hospitalario de Jaén. Miembro de la Junta directiva de Alergosur (Sociedad Andaluza de Alergología).

José Fernando Florido López

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Universitario San Cecilio. (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) y como Profesor asociado de Ciencias de la Salud y de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Acreditación por la ANECA como Profesor Contratado Doctor. Miembro del Comité Asesor de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía para la Especialidad de Alergología. Investigador principal y colaborador de Varios proyectos financiados en convocatorias competitivas de fondos públicos y privados. Autor de varios capítulos de libros y más de 50 artículos en revistas con factor de impacto. Expresidente Alergosur.

Joaquín Quiralte Enríquez

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío Sevilla (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía), siendo Jefe de Sección y Director de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Alergología que agrupa las áreas hospitalarias de Nuestra Señora de Valme y Virgen del Rocío en la provincia de Sevilla. Desde 1997, su línea de investigación preferente el asma bronquial, en concreto ciertos fenotipos específicos de asma relacionados con la intolerancia

a AINE (la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) y con la alergia al polen de olivo. En ambos casos, ha estudiado diferentes aspectos, genéticos, diagnósticos y terapéuticos que han sido objeto de múltiples publicaciones en las revistas más prestigiosas de la especialidad.

Carmen Moreno Aguilar

Doctora en Medicina por la Universidad de Sevilla. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en la UGC de alergología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Acreditada con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Área Ciencias de la Salud, de la Universidad de Córdoba. Pertenece en comisiones de la Consejería de Salud y Bienestar Social (Evaluadora de Competencias Profesionales (Mejora_P de la ACSA), Miembro del Grupo de Alergología de Mejora_G (ACSA) etc). Es miembro del comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica y del Immunotherapy Interest Group. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Directora del Curso de Manejo de Insectos Himenópteros en Alergia y del programa MAPAmol: Mapa Molecular del Paciente Alérgico (Acreditados por la ACSA).

Carmen Segura Sánchez

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico Especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Formación en el Hospital Dr. Peset de Valencia, en pruebas de Exploración Pulmonar Básica, Pruebas de Provocación con Metacolina y con Adenosina 5' monofosfato, determinación de Óxido Nítrico convencional y compartimentalizado y obtención de muestras de Condensado del Aire Exhalado, así como estudio de pH de las mismas. Miembro de la junta directiva de Alergosur. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la salud por la Universidad de Huelva. Autora de varios capítulos de libros y publicaciones en revistas nacionales. Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial por la Universidad de Granada. Evaluadora Externa de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Responsable del Área de Pruebas Funcionales de la Unidad de Gestión clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Alfonso J. Miranda Páez

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Facultativo Especialista de Área de Alergología en Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya – Clínico Virgen de la Victoria de Málaga. Editor principal del Manual de Alergología de la sociedad Andaluza de Alergia e Inmunología clínica. Coautor de diversos libros: Tratado de Alergología de la Sociedad española de Alergia en Inmunología Clínica, Libro de Enfermedades Alérgicas de la Fundación Bilbao Vizcaya, Manual Práctico de Alergia Alimentaria, Mapa Acarológico de España, Manual Práctico de Alergia Himenópteros, y Alergologica 2005. Autor de más de 80 publicaciones en Revistas nacionales e Internacionales de Alergología. Presidente del Comité de Alergia a Himenópteros de la Sociedad española de Alergia e Inmunología Clínica de 1992 a 2003, y miembro en la actualidad. Presidente de la Sociedad Andaluza de Alergología-Alergosur (2005-2008). Profesor Asociado de Alergología de la Cátedra de Patología Médica de la Universidad de Granada.

Luis Palacios Colóm

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en Complejo Hospitalario de Jaén. Autor de publicaciones Internacionales ente las que destacan las dedicadas a la Alergia respiratoria por pólenes y a la Dermatitis de contacto, así como numerosas comunicaciones internacionales, nacionales, regionales y capítulos de libro en relación con la patología alérgica. Tutor de Residentes de Alergología en el Complejo Hospitalario de Jaén.

Dra. María Pilar López Sáez

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergóloga en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Beca del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III. Master Universitario en Gestión de la Calidad de los Servicios de Salud (Departamento de Ciencias Socio Sanitarias. Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia). Co-autora de Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales,

capítulos de libro y publicaciones en revistas de Biomedicina. Profesora Colaboradora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Miembro del comité de Alergia a Medicamentos de Alergo Murcia.

ESTEVE

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*.



9 788479 932398